Alergia, infección y ambiente:

un enfoque clínico

Dr. Gerardo T. López Pérez
Dr. Roberto G. Calva Rodríguez
Dra. Ma. de Lourdes P. Ramírez Sandoval
Dr. Víctor A. Monroy Colín

INP

Índice

Semblanzas 5

Presentación 10

Prólogo 12

Parte I Exposoma

Ia. Macroambiente

Capítulo 1. Biodiversidad y su relación con la alergia 13
Olga Elizabeth Peterson Villalobos, Gerardo T. López Pérez

Capítulo 2. El costo de respirar: el impacto de la contaminación en la salud 20
Bertram Alonso Peterson Villalobos

Ib. Microambiente

Capítulo 3. Microbiota y su intervención en las enfermedades alérgicas 26
Gerardo T. López Pérez, Napoleón González Saldaña, María de Lourdes Patricia Ramírez Sandoval

Capítulo 4. Leche materna y alergia 36
Adriana Guillén Chávez, Dante Vladimir Bacarreza Nogales

Capítulo 5. Relación entre las infecciones bucales, covid-19 y alergia 44
Mayra Solyenetzin Torres Altamirano, Gerardo T. López Pérez

Capítulo 6. Nutrición y alergia 51
Roberto Guillermo Calva Rodríguez

Capítulo 7. El papel de la psiconeuroinmunología en el estudio de la alergia 56
Gustavo Aguilar Velázquez

Parte II Infección y alergia. Principios básicos de la respuesta inmunoalérgica ante la infección

Capítulo 8. Staphylococcus aureus y su relación con los procesos alérgicos **65**
Víctor Antonio Monroy Colín, Claudia Ivette Aguilar Ramos

Capítulo 9. Bacterias encapsuladas y enfermedades alérgicas **72**
Georgina Piña Ruiz, Rosa de Lourdes Aguilar Ordóñez, Gerardo T. López Pérez

Capítulo 10. Bordetella pertussis y sensibilización alérgica **79**
Arianna Huerta Martínez, Ana Karen Benítez Lima

Capítulo 11. Mycobacterium tuberculosis y su relación con la atopia **86**
Valeria Gómez Toscano, Víctor Antonio Monroy Colín, Gabriel Emmanuel Arce Estrada

Capítulo 12. Mycoplasma pneumoniae y otras bacterias atípicas: su papel en las enfermedades alérgicas **91**
Erika Reina Bautista, Rosa de Lourdes Aguilar Ordóñez, Gerardo T. López Pérez

Capítulo 13. Helicobacter pylori y su relación con los padecimientos alérgicos **99**
Víctor Antonio Monroy Colín, Teresita de Jesús Prado González, Eduardo Liquidano Pérez

Capítulo 14. Virus respiratorios y asma **107**
María de Lourdes Patricia Ramírez Sandoval, María Lucía Valderrama Matallana, Karla Vanessa Murillo Galindo, Maribel Adriana Varela Ramírez, Gerardo T. López Pérez

Capítulo 15. SARS-CoV-2 y su impacto en el paciente asmático **118**
Gerardo T. López Pérez, Dulce Michelle Cruz Valle, María de Lourdes Patricia Ramírez Sandoval

Capítulo 16. El virus de la inmunodeficiencia humana y la alergia **127**
Socorro Azarell Anzures Gutiérrez, Jorge Eduardo Macías Garza, Enrique López Hernández, María de Lourdes Patricia Ramírez Sandoval, Gerardo T. López Pérez

Capítulo 17. El papel de los parásitos en la protección o generación de enfermedades alérgicas **138**
Vianey Escobar Rojas, Agustín Méndez Herrera, Norma Ivette Victorino Lezama

Capítulo 18. Hongos intra y extradomiciliarios y alergia **148**
Laura Erika García Carrillo, Jorge Eduardo Macías Garza, Enrique López Hernández, María de Lourdes Patricia Ramírez Sandoval

Parte III Infección recurrente o crónica y alergia

Capítulo 19. Evaluación integral del paciente con infección respiratoria recurrente **157**
Rubén Humberto Meyer Gómez, Gerardo T. López Pérez

Capítulo 20. Asma e infección 164
Francisco Adán Ibarra Enríquez, Gerardo T. López Pérez

Capítulo 21. Otitis media en pacientes alérgicos 172
César Trujillo Estrada, Gerardo T. López Pérez

Capítulo 22. Conjuntivitis alérgica e infección 181
José Luis Rivera Pérez

Capítulo 23. Infecciones asociadas a dermatitis atópica y urticaria 192
Gibert Maza Ramos, Eduardo Liquidano Pérez, Rosa Arcelia Cano de la Vega, Francisco Alberto Contreras Verduzco

Parte IV Terapia preventiva y coadyuvante en la alergia

Capítulo 24. Uso de pre, sim y probióticos en enfermedades alérgicas e infecciosas 198
Beatriz Bayardo Gutiérrez, Gerardo T. López Pérez

Capítulo 25. Estimulación del sistema inmunológico en pacientes con alergia e infección 206
Gerardo T. López Pérez, Mayra Solyenetzin Torres Altamirano, Luis Carlos Cruz Sánchez

Capítulo 26. Antihistamínicos: fundamentos para su uso en alergia e infección 215
Gerardo T. López Pérez

Capítulo 27. Lineamientos y recomendaciones para el uso de antipiréticos 224
Lorena Rodríguez Muñoz

Capítulo 28. Esquema de vacunación en el paciente alérgico 230
Lucila Martínez Medina

Capítulo 29. Reacciones adversas a la vacunación 236
Ana Ivette Mondragón Pineda, Gerardo T. López Pérez

Parte V Importancia de los antibióticos en el paciente alérgico

Capítulo 30. Indicaciones y contraindicaciones de antibióticos en infecciones respiratorias 248
Aída Araceli Contreras Rodríguez, Maribel Adriana Varela Ramírez, María de Lourdes Patricia Ramírez Sandoval

Capítulo 31. Alergia a antibióticos: conducta a seguir 255
Teresita de Jesús Prado González, Begoña Hernández Torre

Semblanzas

Coordinadores

Dr. Gerardo T. López Pérez

Médico cirujano por la Universidad Nacional Autónoma de México. Especialista en pediatría, alergia pediátrica e infectología pediátrica por el Instituto Nacional de Pediatría. Maestro en Dirección y Administración de Servicios de Salud. Jefe del Servicio de Alergia del Instituto Nacional de Pediatría. Director de Asistencia Pediátrica Integral. Coeditor de la revista *Alergia, Asma e Inmunología Pediátricas*. Socio titular y coordinador de actividades editoriales de la Academia Mexicana de Pediatría. Socio del Colegio Mexicano de Pediatras Especialistas en Inmunología Clínica y Alergia, del Colegio Mexicano de Inmunología Clínica y Alergia, de la European Academy of Allergy and Clinical Immunology. Expresidente de la Asociación Médica del Instituto Nacional de Pediatría. Exvocal del Consejo Mexicano de Certificación en Pediatría.

Dr. Roberto Guillermo Calva Rodríguez

Médico pediatra y gastroenterólogo pediatra. Presidente de la Academia Mexicana de Pediatría. Profesor investigador de la Facultad de Medicina de la Benemérita Universidad Autónoma de Puebla e investigador en Ciencias Médicas "A" de la Coordinación de los Institutos Nacionales de Salud.

Dra. María de Lourdes Patricia Ramírez Sandoval

Médico por la Universidad Nacional Autónoma de México con especialidad en Pediatría por el Hospital Adolfo López Mateos y en Infectología por el Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, ambos del Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado. Miembro titular de la Asociación Mexicana de Infectología Pediátrica y de la Academia Mexicana de Pediatría. Miembro numeraria de la Asociación Mexicana de Infectología y Microbiología Clínica.

Dr. Víctor Antonio Monroy Colín

Médico cirujano por la Universidad Nacional Autónoma de México, pediatra e infectólogo por el Instituto Nacional de Pediatría. Jefe del Departamento de Pediatría e investigador clínico del Centenario Hospital Miguel Hidalgo, Aguascalientes. Miembro de la Asociación Mexicana de Infectología Pediátrica y de la Asociación Mexicana para el Estudio de las Infecciones Nosocomiales. Vicepresidente del Colegio de Pediatras de Aguascalientes. Certificado por el Consejo Mexicano de Certificación en Pediatría y por el Consejo Mexicano de Infectología. Profesor de pregrado en la Universidad Autónoma de Aguascalientes y en la Universidad Cuauhtémoc, Aguascalientes.

Colaboradores

Dra. Rosa de Lourdes Aguilar Ordóñez

Residente de segundo año de Alergia e Inmunología Clínica Pediátrica del Instituto Nacional de Pediatría.

Dra. Claudia Ivette Aguilar Ramos
Médico cirujana pediatra egresada de la Universidad Nacional Autónoma de México, certificada por el Consejo Mexicano de Pediatría. Residente de segundo año de Alergia e Inmunología Clínica Pediátrica del Instituto Nacional de Pediatría.

Dr. Gustavo Aguilar Velázquez
Médico cirujano por la Universidad Nacional Autónoma de México. Especializado, maestro y doctor en Ciencias en el Área de Inmunología por la Escuela Nacional de Ciencias Biológicas del Instituto Politécnico Nacional. Maestro en Teoría Psicoanalítica por el Centro de Investigaciones y Estudios Psicoanalíticos de México. Adscrito a la Sección de Inmunología del Departamento de Bioquímica de la Facultad de Medicina y profesor titular de Inmunología, ambos en la Universidad Nacional Autónoma de México. Profesor invitado de postgrado en la Sección de Graduados de la Escuela Nacional de Ciencias Biológicas del Instituto Politécnico Nacional, de la Universidad Nacional Autónoma de México y de la Universidad de San José, Costa Rica.

Dra. Socorro Azarell Anzures Gutiérrez
Pediatra infectóloga por el Instituto Nacional de Pediatría. Maestra en Salud Pública y miembro numeraria de la Asociación Mexicana de Infectología Pediátrica.

Dr. Gabriel Emmanuel Arce Estrada
Médico cirujano por la Universidad Autónoma del Estado de México y especialista en pediatría por el Instituto Nacional de Pediatría. Certificado por el Consejo Mexicano de Pediatría y por el Consejo Nacional de Inmunología y Alergia.

Dr. Dante Vladimir Bacarreza Nogales
Médico pediatra gastroenterólogo por el Instituto Nacional de Pediatría. Médico adscrito al Instituto Mexicano del Seguro Social, Tijuana.

Dra. Beatriz Bayardo Gutiérrez
Médico cirujana por el Instituto Tecnológico y de Estudios Superiores de Monterrey y pediatra por el Instituto Nacional de Pediatría. Certificada por el Consejo Mexicano de Pediatría. Residente de segundo año de Alergia e Inmunología Clínica Pediátrica, Instituto Nacional de Pediatría.

Dra. Ana Karen Benítez Lima
Médico cirujana y partera por la Benemérita Universidad Autónoma de Puebla y pediatra por la Universidad Nacional Autónoma de México. Certificada por el Consejo Mexicano de Pediatría. Residente de segundo año de Alergia e Inmunología Clínica Pediátrica, Instituto Nacional de Pediatría.

Dra. Rosa Arcelia Cano de la Vega
Médico cirujana por la Universidad Autónoma Metropolitana. Residente del tercer año de Pediatría del Instituto Nacional de Pediatría.

Dra. Aída Araceli Contreras Rodríguez
Médico pediatra por el Hospital Regional 1o de Octubre e infectóloga pediatra por el Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, ambos del Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado. Médico adscrita al Hospital General Regional 196 del Instituto Mexicano del Seguro Social. Miembro numeraria de la Asociación Mexicana de Infectología Pediátrica.

Dr. Francisco Alberto Contreras Verduzco
Alergólogo pediatra adscrito al Servicio de Alergia del Instituto Nacional de Pediatría.

Dr. Luis Carlos Cruz Sánchez
Alergólogo inmunólogo pediatra por el Instituto Nacional de Pediatría, la Universidad Autónoma Benito Juárez de Oaxaca, la Benemérita Universidad Autónoma de Puebla y la Universidad Nacional Autónoma de

México. Médico adscrito a la Unidad de Medicina Familiar del Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado, Puerto Escondido, Oaxaca.

Dra. Dulce Michelle Cruz Valle

Médico cirujana naval y pediatra por la Escuela Médico Naval. Certificada por el Consejo Mexicano de Pediatría. Médico residente del segundo año de Neumología del Instituto Nacional de Pediatría.

Dra. Vianey Escobar Rojas

Médico infectóloga pediatra egresada del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre del Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado. Diplomada en Epidemiología, Administración Médica y Farmacología Clínica. Adscrita al Servicio de Pediatría del Hospital Zaragoza y secretaria general de la Sociedad de Pediatría del Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado. Profesora titular de las materias de Pediatría e Infectología de la Carrera en Medicina de la Universidad WestHill y profesora adjunta de la materia de Pediatría de la Carrera de Medicina de la Universidad Nacional Autónoma de México. Miembro de la Sociedad Latinoamericana de Infectología Pediátrica (SLIPE).

Dra. Laura Erika García Carrillo

Pediatra infectóloga. Gestora de calidad en el Hospital General "Dr. Maximiliano Ruiz Castañeda", Naucalpan. Miembro numeraria de la Asociación Mexicana de Infectología Pediátrica.

Dra. Valeria Gómez Toscano

Médico cirujana por la Universidad de Guanajuato con especialidad en Pediatría y subespecialidad en Infectología Pediátrica por el Instituto Nacional de Pediatría. Maestra en Ciencias Médicas por la Universidad Nacional Autónoma de México. Miembro de la Asociación Mexicana de Infectología Pediátrica. Médico adscrita al Servicio de Infectología Pediátrica, Unidad Médica de Alta Especialidad 48, IMSS, León, Guanajuato.

Dr. Napoleón González Saldaña

Pediatra infectólogo. Jefe del Departamento de Infectología del Instituto Nacional de Pediatría. Profesor titular de Infectología Pediátrica en la Universidad Nacional Autónoma de México, el Instituto Politécnico Nacional, la Escuela Médico Naval, la Universidad Autónoma Metropolitana y la Unidad de Medicina Familiar. Editor en jefe de la revista *Enfermedades infecciosas en pediatría*. Miembro de la Academia Mexicana de Pediatría, Sociedad Panamericana de Infectología, Academia de Ciencias de Nueva York y Sociedad Americana de Microbiología. Miembro fundador y expresidente de la Asociación Mexicana de Infectología Pediátrica.

Dra. Adriana Guillén Chávez

Médico pediatra egresada del Instituto Nacional de Pediatría. Médico adscrita al Instituto Mexicano del Seguro Social, Tijuana. Consultora internacional de Lactancia Materna. Miembro de la Asociación de Consultores Certificados en Lactancia Materna, México.

Dra. Begoña Hernández Torre

Médico por la Universidad Nacional Autónoma de México y pediatra por el Hospital Regional Lic. Adolfo López Mateos del Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado. Miembro numeraria de la Academia Mexicana de Pediatría y de la Asociación Mexicana de Pediatría. Médico adscrita al Servicio de Pediatría del Hospital General de Zona Núm. 32 "Dr. Mario Madrazo Navarro" del Instituto Mexicano del Seguro Social.

Dra. Arianna Huerta Martínez

Médico cirujana por la Universidad Anáhuac del Norte, Ciudad de México. Especialista en Pediatría y subespecialista en Infectología Pediátrica, ambos por el Instituto Nacional de Pediatría. Cuenta con un postgrado en Investigación Clínica por la Universidad de Harvard, Estados Unidos y un máster en Epidemiología por la Universidad de Utrecht, Holanda. Miembro de la Asociación Mexicana de Infectología Pediátrica.

Dr. Francisco Adán Ibarra Enríquez

Médico pediatra. Exjefe del Servicio de Pediatría del Hospital General de Zona 1-A Dr. Rodolfo Antonio de Mucha

Macías "Venados" y excoordinador del Servicio de Pediatría del Hospital General de Zona, Medicina Familiar Núm. 26 ambos del Instituto Mexicano del Seguro Social, Ciudad de México. Grupo Asma, Alergia, Pediatría, Ciudad de México.

Dr. Eduardo Liquidano Pérez
Médico cirujano por la Universidad Autónoma de Guerrero y pediatra por el Instituto Nacional de Pediatría. Certificado por el Consejo Mexicano de Pediatría. Residente de segundo año de Alergia e Inmunología Clínica Pediátrica del Instituto Nacional de Pediatría.

Dr. Enrique López Hernández
Médico residente de primer año de Alergia e Inmunología Clínica Pediátrica del Instituto Nacional de Pediatría.

Dr. Jorge Eduardo Macías Garza
Médico pediatra, alergólogo e inmunólogo clínico pediatra por el Instituto Nacional de Pediatría. Certificado por el Consejo Mexicano de Pediatría y el Consejo Nacional de Inmunología y Alergia.

Dra. Lucila Martínez Medina
Pediatra infectóloga. Socia titular de la Academia Mexicana de Pediatría. Directora médica del Centenario Hospital Miguel Hidalgo, Aguascalientes.

Dr. Gibert Maza Ramos
Médico cirujano y partero por el Instituto Politécnico Nacional. Pediatra y dermatólogo pediatra por el Instituto Nacional de Pediatría. Certificado por el Consejo Mexicano de Pediatría y el Consejo Mexicano de Certificación en Dermatología. Posee una alta especialidad en Inmunología y Genética en Dermatología Pediátrica por el Instituto Nacional de Pediatría. Maestro en Ciencias Médicas por la Universidad Nacional Autónoma de México.

Dr. Agustín Méndez Herrera
Médico pediatra por el Instituto Nacional de Pediatría. Residente de segundo año de Alergia e Inmunología Clínica Pediátrica del Instituto Nacional de Pediatría.

Dr. Rubén Humberto Meyer Gómez
Alergólogo pediatra por el Instituto Nacional de Pediatría.

Dra. Ana Ivette Mondragón Pineda
Alergóloga pediatra por el Instituto Nacional de Pediatría.

Dra. Karla Vanessa Murillo Galindo
Residente de tercer año de Pediatría Médica del Instituto Nacional de Pediatría.

MC. Bertram Alonso Peterson Villalobos
Ingeniero en Desarrollo Sustentable, egresado del Tecnológico de Monterrey con especialidad en Administración Energética por la EGADE Business School y maestro en Energías Sustentables por la Universidad Tecnológica Delft, Países Bajos.

Dra. Olga Elizabeth Peterson Villalobos
Médico pediatra por el Instituto Nacional de Pediatría. Diplomada en Nutrición Básica y Nutrición Clínica por CETYS Universidad.

Dra. Georgina Piña Ruiz
Médico infectóloga pediatra por el Instituto Nacional de Pediatría. Jefa de la Unidad de Vigilancia Epidemiológica del Hospital Materno-Infantil, Durango. Médico adscrita al Servicio de Infectología del Hospital

General “Dr. Santiago Ramón y Cajal” del Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado, Durango. Miembro de la Asociación Mexicana de Infectología Pediátrica.

Dra. Teresita de Jesús Prado González

Médico cirujana por la Universidad Autónoma de Aguascalientes y especialista en Pediatría y Alergia en Inmunología Clínica Pediátrica por el Instituto Nacional de Pediatría. Profesora de pre y postgrado en la Universidad Autónoma de Aguascalientes. Miembro fundadora del Colegio de Especialistas en Inmunología Clínica y Alergias, miembro del Colegio Mexicano de Pediatras Especialistas en Inmunología Clínica y Alergias y del Colegio de Pediatras en Aguascalientes. Directora general del INMUNIC - Clínica de Alergia, Inmunología e Infecciones.

Dra. Erika Reina Bautista

Médico cirujana por la Universidad Nacional Autónoma de México e infectóloga pediatra por el Instituto Nacional de Pediatría. Médico adscrita al Servicio de Infectología Pediátrica y profesora adjunta del postgrado de Pediatría del Hospital Regional de Alta Especialidad de Ixtapaluca. Profesora de pregrado en la Escuela Superior de Medicina del Instituto Politécnico Nacional y de la Facultad de Estudios Superiores-Zaragoza de la Universidad Nacional Autónoma de México. Miembro de la Asociación Mexicana de Infectología Pediátrica.

Dr. José Luis Rivera Pérez

Médico cirujano por la Universidad Nacional Autónoma de México, inmunólogo y alergólogo por la Escuela de Ciencias Biológicas del Instituto Politécnico Nacional. Médico adscrito al Servicio de Inmunología y Alergia del Hospital General de México. Miembro del Consejo Nacional de Inmunología Clínica y Alergia y del Colegio Mexicano de Inmunología Clínica y Alergia.

Dra. Lorena Rodríguez Muñoz

Médico general por la Universidad Autónoma de Coahuila y especialista en pediatría e infectología por el Instituto Nacional de Pediatría. Catedrática en la Universidad Autónoma de Coahuila. Infectóloga pediatra y jefa de la Unidad de Vigilancia Epidemiológica del Hospital del Niño Dr. Federico Gómez Santos, Saltillo. Infectóloga pediatra en Christus Muguerza Sistemas Hospitalarios. Miembro de la Asociación Mexicana de Infectología Pediátrica.

Dra. Mayra Solyenetzin Torres Altamirano

Odontopediatra por el Instituto Nacional de Pediatría y especializada en Ortopedia Maxilofacial por la Universidad Nacional Autónoma de México. Directora médica de Asistencia Pediátrica Integral, Ciudad de México.

Dr. César Trujillo Estrada

Médico cirujano por la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Guadalajara, pediatra por el Hospital Regional de Tuxtla Gutiérrez, alergólogo e inmunólogo por el Instituto Nacional de Pediatría.

Dra. María Lucía Valderrama Matallana

Residente de segundo año de Alergia e Inmunología Clínica Pediátrica del Instituto Nacional de Pediatría.

Dra. Maribel Adriana Varela Ramírez

Pediatra adscrita al Hospital General de Zona Núm. 32del Instituto Mexicano del Seguro Social. Departamento de Inmunología y Unidad de Desarrollo e Investigación en Bioprocesos (UDIBI), Escuela Nacional de Ciencias Biológicas del Instituto Politécnico Nacional. Laboratorio Nacional para Servicios Especializados de Investigación, Desarrollo e Innovación para Farmoquímicos y Biotecnológicos, LANSEIDI-FarBiotec-CONACYT, México.

Dra. Norma Ivette Victorino Lezama

Médico pediatra. Residente de Infectología Pediátrica en el Centro Médico Nacional 20 de Noviembre del Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado.

Presentación

De nueva cuenta, el académico Gerardo T. López Pérez, especialista en pediatría y alergología pediátrica, ofrece a la comunidad médica un espléndido libro en el que actualiza e integra un concepto vigente del origen de las enfermedades alérgicas.

Las alergias son mecanismos de respuesta inmune por parte del organismo a diferentes alérgenos ambientales, alimentarios, infecciosos y a medicamentos, entre otros, que desarrollan un conjunto de síntomas conocidos como "reacción alérgica". La alergia infantil es, en muchos casos, el preludio de padecimientos posteriores; el desarrollo de las enfermedades alérgicas depende de factores genéticos, infecciosos y ambientales. Por eso, es cada vez más importante el papel que desempeña el sistema inmunológico en la unidad materno-fetal, así como los estímulos inmunológicos del niño durante sus primeros años de vida.

Se observa una tendencia creciente en la población mundial de presentar alergia respiratoria, dermatológica y digestiva, la Organización Mundial de la Salud estima que hacia 2050 la mitad de la población padecerá al menos algún trastorno alérgico. En la actualidad, alrededor del 40% de la población urbana tiene síntomas de rinitis y cerca del 15% antecedentes de asma. Algunos especialistas en salud pública y epidemiología no dudan en hablar ya de una epidemia, en la que las generaciones más jóvenes son las más afectadas.

Diversos informes muestran que existen entre 220 millones y 250 millones de personas en el mundo que pueden sufrir de alergia a los alimentos; la incidencia en población pediátrica va del 5 al 8% y en población adulta oscila entre el 1 y el 2%. En Estados Unidos, por ejemplo, las visitas al hospital por alergias alimentarias se triplicaron entre 1993 y 2006. De 2013 a 2019 se registró un aumento del 72% en el número de niños hospitalizados por anafilaxia (la cifra pasó de 1.015 a 1.746 niños).

En 1989, el epidemiólogo David Strachan acuñó la "hipótesis de la higiene" para explicar el incremento de las enfermedades alérgicas. Aunque esta idea es actualmente poco aceptada, una explicación más moderna es que no tiene que ver con cuán limpia está la casa, sino con otro factor: la variedad de microorganismos a la que esté expuesto el intestino. La razón por la que era beneficioso tener hermanos es que aumentaba la probabilidad de contacto con la microbiota familiar, en particular la de la madre. Cuando se produce ese contacto, el niño puebla su intestino con microorganismos que "educan" a su sistema inmunológico. Esta teoría también podría explicar por qué mientras más antimicrobianos ingerimos de

niños, mayor es la probabilidad de que presentemos alergias, pues los fármacos alteran la microbiota que favorece la tolerancia y los mecanismos de control del sistema inmunológico.

Otra hipótesis es la de la "exposición dual a alérgenos". Cuando comenzó a tenerse conciencia sobre las alergias alimentarias (en la década de los noventa), la gente tenía miedo de introducir ciertos alimentos en la dieta de los bebés y acabamos aconsejando a los padres: "no den este alimento a su hijo hasta que tenga tres años", recomendación que no estaba basada en ninguna evidencia. Los padres debieron haber hecho exactamente lo contrario: introducir alérgenos en la dieta del bebé lo más temprano posible, porque el hecho de que un niño no coma "tal alimento", no significa que no entre en contacto con personas que sí lo hacen y, al estar expuesto por su medio ambiente a esos alimentos y nunca haber desarrollado "su tolerancia", el niño se volvía vulnerable a una reacción del sistema inmunológico.

Nadeau transformó este concepto en una rima: *Through the skin allergies begin through the diet allergies can stay quiet* (a través de la piel las alergias comienzan, a través de la dieta las alergias permanecen quietas).

Todos estos temas son analizados desde la óptica del medio ambiente, el microbioma, la alimentación y su relación con agentes infecciosos, el cuadro clínico que manifiestan, el empleo racional de los antimicrobianos, sus tratamientos y terapias coadyuvantes por 45 especialistas a lo largo de 31 capítulos.

Espero que su lectura aporte información valiosa para actualizar los conceptos en el manejo de pacientes alérgicos.

Académico Roberto Guillermo Calva Rodríguez
Presidente de la Academia Mexicana de Pediatría

Prólogo

La pandemia ocasionada por el virus SARS-CoV2, responsable de la covid-19, ha repercutido en todas las áreas de nuestras vidas, particularmente en la forma de relacionarnos como sociedad, en la economía y en la salud. En el caso específico de esta última, la pandemia ha sido un claro ejemplo de cómo la infección puede afectarnos a todos, especialmente a los grupos de mayor edad y a sujetos cuya inmunidad se encuentra comprometida; sin embargo, no debemos olvidar la potencial participación del medio ambiente, la contaminación y el nivel socioeconómico precario que influyen en nuestra salud.

Las alergias se han incrementado últimamente debido a los cambios en la biodiversidad, afectando con mayor fuerza a los grupos etarios más jóvenes; basta considerar que más del 75% de las alergias inician en los primeros cinco años de vida. A lo largo del libro, los autores describen cómo la interacción del medioambiente con las personas resulta fundamental en las enfermedades alérgicas, las cuales figuran ya como un serio problema de salud pública que afecta a un tercio de la población mundial.

En cuanto a las enfermedades infecciosas, éstas continúan siendo uno de los problemas de salud más importantes en todo el mundo; en México representan la primera causa de morbilidad y son el motivo más frecuente de consulta médica en población pediátrica. El papel que desempeñan los agentes infecciosos en la génesis y el desarrollo de las enfermedades alérgicas es verdaderamente complejo. Se ha vuelto un reto para el médico de primer contacto identificar si está ante un proceso infeccioso, uno alérgico o un proceso alérgico complicado con una infección viral o bacteriana, por lo que el texto cumple el objetivo propuesto por los autores de facilitar la comprensión y detección de la interacción entre el ambiente y la enfermedad alérgica, entre otras cuestiones de gran utilidad clínica.

Los 31 capítulos, divididos en cinco partes (Exposoma: macroambiente-microambiente, Infección y alergia: principios básicos de la respuesta inmunoalérgica ante la infección, Infección recurrente o crónica y alergia, Terapia preventiva y coadyuvante en la alergia e Importancia de los antibióticos en el paciente alérgico), fueron escritos por expertos en estas disciplinas.

En resumen, estoy segura de que este libro será de gran utilidad tanto para el médico de primer contacto como para el especialista, en la búsqueda de respuestas prontas y actualizadas a las interrogantes del fascinante campo de las alergias y las enfermedades infecciosas en la infancia.

Dra. Mercedes Macías Parra
Instituto Nacional de Pediatría

Capítulo 1

Biodiversidad y su relación con la alergia

Dra. Olga Elizabeth Peterson Villalobos
Dr. Gerardo T. López Pérez

Introducción

Durante las últimas décadas se ha incrementado la prevalencia de enfermedades alérgicas en todas las edades, así como de otras enfermedades crónicas no transmisibles; al mismo tiempo, se han producido muchos cambios ambientales: actualmente el 75% de la superficie de la Tierra y el 66% de los océanos han sido alterados,[1] lo que sugiere una relación estrecha entre los cambios climáticos y el desarrollo de las patologías alérgicas e inflamatorias crónicas en personas con susceptibilidad genética.[2]

La biodiversidad se refiere a la variabilidad de todos los organismos vivos e incluye los ecosistemas terrestres, marinos y acuáticos, así como los complejos ecológicos de los que forman parte, incluyendo la diversidad dentro de las especies, entre ellas y de los ecosistemas.[3] Los seres humanos somos responsables de garantizar el equilibrio de los ecosistemas que dependen de la biodiversidad para sobrevivir.

En nosotros existe una gran biodiversidad de microorganismos (virus, bacterias, hongos y parásitos) que habita las vías respiratorias, digestivas, genitourinarias y piel y constituye la microbiota, la cual promueve el equilibrio del sistema inmunológico y está conformada por unos tres millones de genes, por lo que ha sido considerada el segundo genoma humano[1] (**Figura 1**).

A lo largo de la vida, el individuo está expuesto a la interacción constante con todos los elementos que lo rodean en su macro y microambiente, destacando la presencia de la diversidad microbiológica.

Hipótesis de la diversidad

La hipótesis de la diversidad postula que el contacto con ambientes naturales enriquece al microbioma humano, promueve el balance inmune y protege de alteraciones inflamatorias

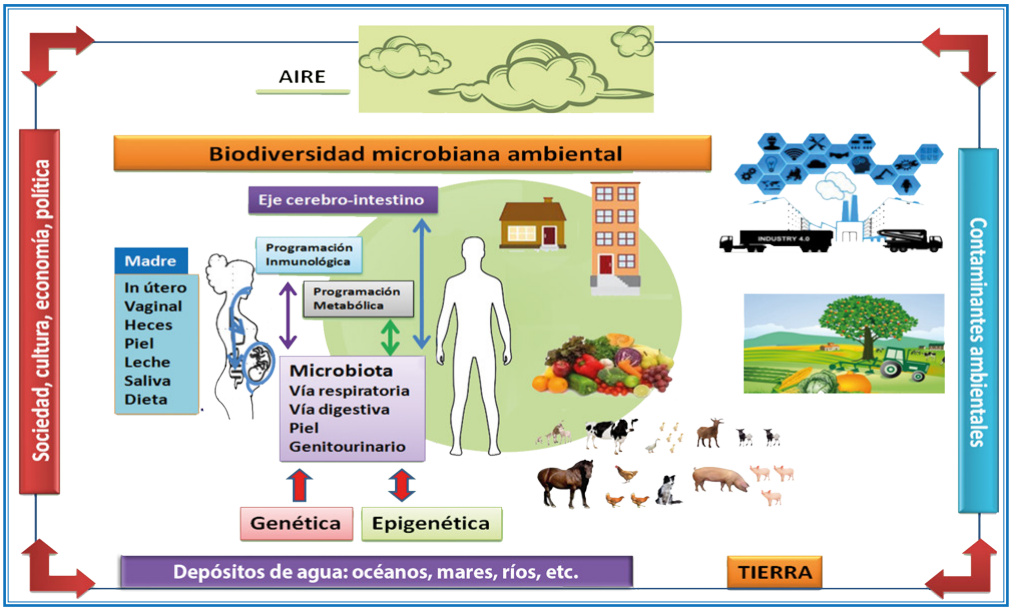


Figura 1. Biodiversidad de los microorganismos y su relación con la salud
Fuente: elaboración propia.

y alergias.[3] También propone que el contacto reducido en cantidad o variedad de los seres humanos con ambientes naturales, incluyendo la microbiota ambiental, conduce a una inadecuada estimulación de los circuitos inmunoreguladores.[4]

Hipótesis de la higiene

Por su parte, la hipótesis de la higiene propone que la exposición infantil a gérmenes y determinadas infecciones ayuda a desarrollar el sistema inmune, creando tolerancia inmunológica y se sugiere que, además, la ausencia de infecciones durante la infancia incrementa la susceptibilidad a enfermedades alérgicas.[3]

Biodiversidad

La humanidad ha evolucionado en constante exposición al aire y la tierra que contienen una gran diversidad de microbios ambientales. Diferentes áreas, como bosques, zonas agrícolas y ciudades, poseen diferentes comunidades de microorganismos con roles específicos en la composición de las partículas suspendidas en el aire. La estructura vegetal también hace que difiera la composición de los microorganismos, ya que contienen diferentes tipos de microbios en sus hojas (la superficie de las hojas es considerada la mayor superficie biológica del planeta, pues ocupa alrededor de un billón de km^2 que puede contener 10^8

bacterias por cm^2). La evaporo-transportación, la polinización y los diferentes procesos meteorológicos como la lluvia, el aire y las corrientes de convección ascendentes que forman columnas térmicas y trasladan a los microorganismos, le confieren a cada zona geográfica una composición microbiológica diferente.[5]

Diversas investigaciones han encontrado que la exposición a microbios no patógenos (entre otros aspectos de la biodiversidad) en las fases tempranas de la vida tiene consecuencias multisistémicas al afectar el desarrollo inmunológico del individuo, el desarrollo cerebral y la salud mental.[6]

Desde la perspectiva del "exposoma" se examinan las exposiciones ambientales totales acumuladas (tanto benéficas como dañinas) que pueden predecir las "respuestas biológicas" del total de los organismos al ambiente en el tiempo, por lo que para mantener la salud global debe promoverse la restauración del "balance de los ecosistemas" entre los humanos, los lugares y el planeta.[6]

El contacto con la naturaleza educa al sistema inmune humano y respalda la tolerancia inmunológica contra una variedad de exposiciones, lo cual es un determinante esencial de la salud.[1]

El bajo riesgo de enfermedad alérgica se relaciona con la cantidad y diversidad de la microbiota comensal y ambiental; en la piel de las personas sanas hay abundancia de proteobacterias, a diferencia de personas con sensibilización atópica, quienes presentan un menor número de gammaproteobacterias.[4] Los mecanismos propuestos para obtener beneficios en la salud a través de la microbiota son los siguientes:[7]

1. Regulación de los sistemas endócrino e inmune. Ciertos componentes de la microbiota sana, como moléculas biológicamente activas (ácidos grasos de cadena corta y metabolitos de la tirosina y el triptófano), interactúan en las vías fisiológicas del hospedero para regular el desarrollo de los órganos, el metabolismo y la inmunorregulación. Junto con el aire que respiramos, llegan a nuestras vías aéreas superiores microorganismos benéficos, como bacterias gramnegativas que tienen en sus membranas los lipopolisacáridos con efectos antiinflamatorios en el epitelio pulmonar al reducir la producción de citocinas inflamatorias involucradas en el desarrollo de alergia.

2. Educación de la memoria del sistema inmunológico. La exposición a la biodiversidad microbiológica provee información crucial para construir el repertorio inmunológico. Su ausencia puede contribuir al desarrollo de enfermedades autoinmunes y alergia.

3. Metabolismo de químicos, incluidos contaminantes tóxicos ambientales. Los microorganismos intestinales se involucran activamente en la biotransformación de xenobióticos (hidrocarbonos aromáticos policíclicos y algunos pesticidas).

4. Biodiversidad microbiana. Una microbiota rica en cantidad y diversidad se relaciona con un buen estado de salud, tal como señalan las hipótesis de la biodiversidad y de la higiene ya mencionadas.

Pérdida de biodiversidad, disbiosis y enfermedad

La disbiosis es el desequilibrio de los microorganismos normales del individuo. Se produce por múltiples cambios, entre ellos las alteraciones del medio ambiente (cambio climático, contaminación ambiental, pérdida de espacios verdes), genética, estilo de vida (dieta, falta de actividad física, uso y abuso de antibióticos y otras drogas), vía de nacimiento y falta o ausencia de alimentación al seno materno que perjudican la composición de la microbiota y deterioran la salud al modular sistemas fisiológicos interrelacionados que afectan el desarrollo y regulación del sistema inmune, función cerebral y modificación epigenética del genoma.

La disbiosis está relacionada con enfermedades crónicas no transmisibles como alergias, enfermedades autoinmunes, alteraciones gastrointestinales, obesidad, diabetes, trastornos metabólicos y cardiovasculares, cáncer, alteraciones del sistema nervioso central como estrés, ansiedad, depresión, autismo, alteraciones del aprendizaje y trastornos degenerativos como Alzheimer.[7]

Uno de los factores que engloba las alteraciones mencionadas es la pérdida de la biodiversidad, fruto de la actividad humana en el planeta (urbanización, alimentos industrializados, uso desmedido de antibióticos, contaminación ambiental), lo que ha reducido la interacción del ser humano con el ambiente natural y su microbiota, alterando los exposomas.[6] La pérdida de biodiversidad, al disminuir las microbiotas "saludables" en los ecosistemas, ha permitido la aparición de cadenas microbianas patógenas[7] (**Figura 2**).

Alergia y disminución de la biodiversidad

Las endotoxinas derivadas de bacterias gramnegativas como gammaproteobacterias (abundantes en tierras de cultivo) poseen un gran potencial inmunomodulador y protector

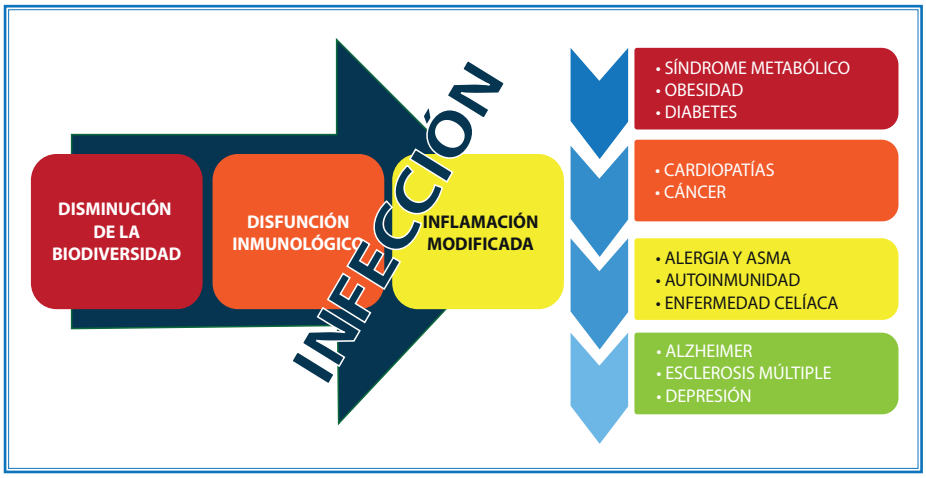


Figura 2. Biodiversidad, disfunción inmunológica, enfermedad
Fuente: modificado de Haahtela et al., 2019.[8]

contra enfermedades alérgicas. Existe una marcada asociación entre la abundancia de estas bacterias, sobre todo Acinetobacter, e interleucina 10 (antiinflamatoria) en individuos sanos, no así en atópicos, en quienes se rompen los mecanismos reguladores y hay desbalance en el radio de células T reguladoras y células T efectoras de memoria.[4]

Tanto el microbioma del hospedero como la exposición a los microorganismos ambientales son críticos para aumentar la susceptibilidad a enfermedades alérgicas, sobre todo en los primeros años. En pacientes asmáticos se ha detectado disminución de la biodiversidad y cantidad de microbiota en vías respiratorias; en pacientes con enfermedades inflamatorias crónicas no transmisibles, incluidas alergias y asma, también se ha encontrado alteración de la microbiota intestinal.[9]

Interacción entre cambio climático, contaminación, pólenes y alergia

Los cambios climáticos afectan los sistemas inmunológico y respiratorio. La contaminación del aire y polinosis aumentan la expresión clínica del asma. El cambio climático condiciona

Cuadro 1. Efecto de los cambios climáticos en enfermedades alérgicas y respiratorias

Evento por el cambio de clima	Impacto ambiental potencial	Efecto en la prevalencia de alergias
Incremento en temperatura Aumento de precipitaciones y sequía Aumento de tormentas eléctricas Cultivos dañados Escasez de alimentos Falta de trabajo	Migración de insectos con venenos alergénicos Cambio a los patrones de cultivo: producción de proteínas inhalables e ingeribles alergénicas Polinización más temprana y prolongada Aumento de la humedad y temperatura asociado al incremento de cucarachas, ácaros del polvo casero y mohos Rompimiento de granos de polen Aumento de niveles de alérgenos respirables Aumento en los niveles de ozono Migración de la población	Sensibilización y potencial aumento de anafilaxia mediada por IgE. Sensibilizaciones e incremento de alergias y patrones clínicos por temporadas largas de polinización Sensibilización a nuevos alérgenos Desarrollo de alergias Aumento de ingresos hospitalarios debido a crisis de asma

Fuente: modificado de D'Amato et al., 2011.[10]

las modificaciones de tiempo, dispersión, cantidad y calidad de los aeroalérgenos, altera los patrones climáticos locales, incluidos temperatura mínima y máxima, precipitación pluvial y tormentas.

El ozono (contaminante clave asociado con el cambio climático) es el actor principal de la interacción entre contaminantes y pólenes. Pueden implementarse muchas acciones para restaurar la biodiversidad, como promover el acceso a fuentes de energía no contaminantes y reducir el uso de combustibles fósiles, controlar el tráfico en las ciudades y las emisiones vehiculares, además de mejorar el transporte público; así mismo, plantar árboles no alergénicos en las ciudades (**Cuadro 1**).

Conclusiones

La salud planetaria, definida como la vitalidad interdependiente de todos los ecosistemas naturales y antropogénicos, destaca que la salud de la civilización humana está intrínsecamente conectada a la de todos los sistemas naturales de la biósfera de la Tierra.[6]

El bienestar incluye aspectos físicos, mentales y sociales, no sólo la ausencia de enfermedad. Incrementar la biodiversidad mediante la conservación y restauración de los diferentes

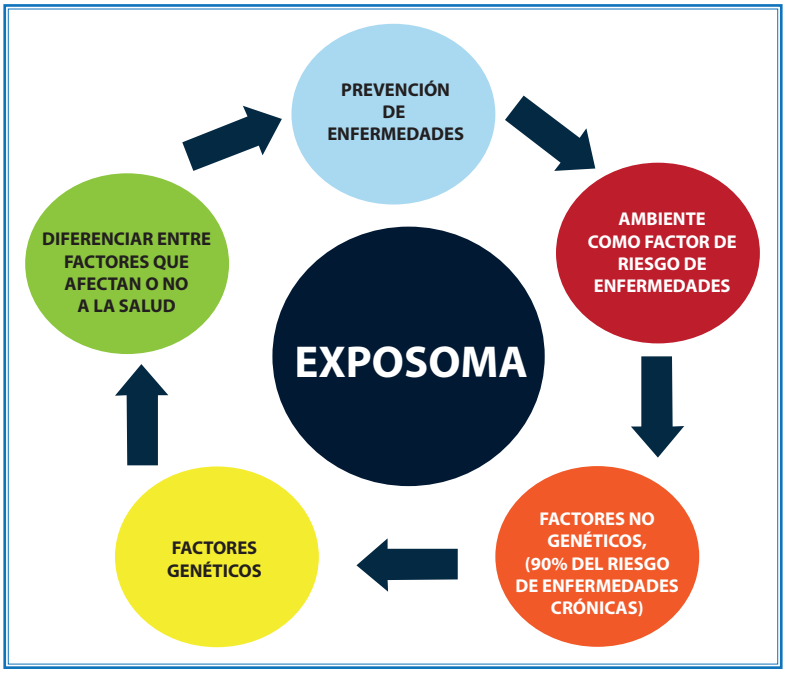


Figura 3. Abordaje preventivo del impacto del exposoma en la salud
Fuente: modificado de Vicente-Herrero et al., 2016.[12]

hábitats e incrementar el contacto con la naturaleza beneficia la salud física y mental de las personas.[11]

También, establecer programas de salud pública en vez de tomar medidas de "evitamiento" que propongan "estrategias de tolerancia" en términos de inmunidad y actitud psicológica podrían disminuir la carga de enfermedades alérgicas e inflamatorias crónicas no transmisibles.

Lo anterior podría lograrse reforzando las conexiones con la naturaleza (ambientes verdes dentro de zonas urbanas), comiendo alimentos frescos y evitando los industrializados o los que contienen altas cantidades de azúcares refinadas, usando racionalmente los antibióticos y favoreciendo los nacimientos vía vaginal y la alimentación al seno materno, aumentando actividad física, así como evitando el consumo de tabaco y alcohol.[1,2]

Es importante elaborar esquemas diagnósticos para entender los factores que intervienen en la generación de la enfermedad, sin olvidar la profunda interacción existente entre ellos (**Figura 3**).

Fuentes consultadas

1.- Whitmee S, Haines A, Beyrer C et.al. Safeguarding human health in the anthropocene epoch: report of The Rockefeller Foundation-Lancet Commission on planetary health. The Lancet Commissions 2015;386(10007): 1973-2028.

2.- Custovic A. "Epidemiología de las enfermedades alérgicas", en O'Hehir RE, Holgate ST, Sheikh A (eds.), *Middleton. Alergología esencial*. Elsevier, Barcelona, 2017.

3.- Haahtela T. A biodiversity hypothesis. Allergy 2019; 74:1445-1456.

4.- Hanski I, von Hertzen L, Fyhrquinst N et al. Environmental biodiversity, human microbiota, and allergy are interrelated. PNAS 2012;109(21):8334-8339.

5.- Mhuireach G, Johnson BR, Altrichter AE et al. Urban greenness influences airborne bacterial community composition. Sci Total Environ 2016;571:680-687.

6.- Prescott SL, Bland JS. Spaceship Earth revisited: the co-benefits of overcoming biological extinction of experience at the level of person, place, and planet. Int J Environ Res Public Health 2020;17(4):1407.

7.- Flandroy L, Poutahidis T, Berg G et.al. The impact of human activities and lifestyles on the interlinked microbiota and health of humans and of ecosystems. Sci Total Environ 2018;627:1018-1038.

8.- Haahtela T, von Hertzen L, Anto JM et al. Helsinki by nature: the nature step to respiratory. Health Clin Transl Allergy 2019;9:57.

9.- Cecchi L, D'Amato G, Annesi-Maesano I. External exposome and allergic respiratory and skin diseases. J Allergy Clin Immunol 2018;141(3):846-857.

10.- D'Amato G et al. Climate change, migration, and allergic respiratory diseases: an update for the allergist. World Allergy Organ J 2011;4(7):121-125.

11.- Kilpatrick AM, Salkeld DJ, Titcomb G, Hahn MB. Conservation of biodiversity as a strategy for improving human health and well-being. Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci 2017;372(1722):20160131.

12.- Vicente-Herrero MT, Ramírez MV, Capdevila LM et al. Exposoma. Un nuevo concepto en Salud Laboral y Salud Pública. Rev Asoc Esp Espec Med Trab 2016;24:176-183.

Capítulo 2

El costo de respirar: el impacto de la contaminación en la salud

Bertram Alonso Peterson Villalobos

Introducción

No es necesario contar con credenciales médicas para entender que respirar aire contaminado es dañino para la salud. Pero ¿qué tan dañino? ¿Cómo podemos cuantificar ese costo a la salud? A fin de cuentas, alguien tiene que pagar la consulta médica de un niño con asma, ya sean sus padres directamente o los contribuyentes a través de los impuestos (10% del presupuesto de egresos de la federación de 2019 se destinó a salud[1]).

Si tomamos precauciones con el agua que tomamos, ¿por qué no con el aire que respiramos? Nos rehusamos a tomar agua de la llave, preocupados por su dureza y bacterias potenciales, mientras respiramos humo, smog y partículas que nos matan lentamente. ¿Por qué priorizar lo que nos metemos al estómago y menospreciamos lo que nos metemos a los pulmones?

También es importante preguntarnos de dónde viene esa contaminación. ¿Son automóviles? ¿Fábricas? ¿El cigarro de mi abuela? ¿La estufa de gas en la que preparo mi avena? Sin importar el lugar donde vivimos, el tránsito vehicular y la actividad industrial de la región, es evidente que la combinación de todas las anteriores no es buena para los pulmones, ni para la cartera. Si buscamos un común denominador entre todas las fuentes de contaminación listadas arriba, no nos tomaría mucho tiempo en encontrar al villano de la historia: los combustibles fósiles.

Usamos combustibles fósiles porque es práctico y útil. ¡Y vaya que los usamos! La Agencia Internacional de Energía reporta que el 81% de toda la energía primaria suministrada en 2018 a nivel global provino de combustibles fósiles. De cinco unidades de energía que nuestra civilización consume, conseguimos cuatro al quemar carbón, petróleo, o gas natural.[2] Sería impráctico conducir un coche halado por caballos o tener una fogata en el patio para cocinar mi avena; en cambio, es más cómodo un coche de gasolina y una estufa de gas. Gran parte de la riqueza y prosperidad que hemos creado desde la Revolución Industrial se la debemos atribuir a los combustibles fósiles y, también, nuestros problemas de salud.

Un estudio en conjunto de las universidades de Birmingham, Harvard y Leicester publicado en febrero de 2021 estimó que la contaminación del aire causada por quemar combustibles fósiles fue responsable por la muerte de 8.7 millones de personas en 2018, una de cada cinco de todas las muertes ocurridas ese año.[3] Esta tasa de mortalidad es más alta en países que queman más combustibles fósiles: una de cada tres muertes en China, por ejemplo, y una de cada 10 en Estados Unidos, aunque en países africanos y sudamericanos fueron notoriamente menos. Esta tasa es mayor que las de muertes combinadas por fumar cigarro y por malaria. En otras palabras, la contaminación atmosférica es un holocausto anual.

Pero los problemas no terminan ahí. La contaminación del aire está vinculada a problemas respiratorios, cardiacos e incluso a la pérdida de la vista. Sin la contaminación causada al quemar combustibles fósiles, la expectativa de vida mundial aumentaría un año entero y los costos globales de salud disminuirían 2.9 billones de dólares; esto es el 3.3% del producto interno bruto (PIB) mundial. Visto de otra forma, representa un costo de ~400 dólares por persona al año. Por si todo esto fuera poco, la contaminación del aire también está correlacionada a un menor desempeño cognitivo.[4] La contaminación del aire no sólo nos está matando, también nos está impidiendo pensar.

Este estudio comprueba que la contaminación atmosférica y el cambio climático tienen la misma causa: la quema de combustibles fósiles. Y, como acabamos de mencionar, quemamos esos combustibles en todos lados: en casa, en el trabajo, y en el camino de uno al otro.

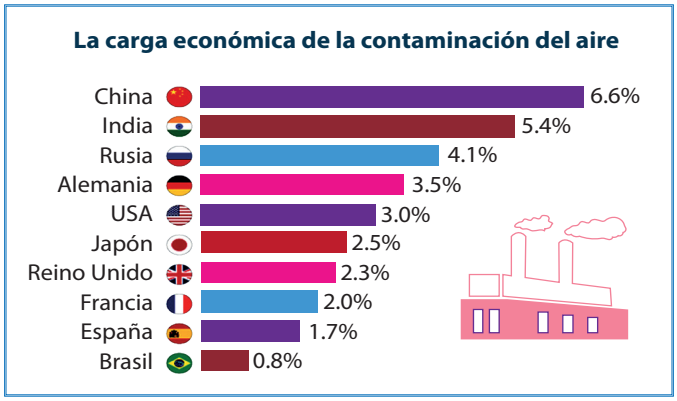


Figura 1. Costo económico de la contaminación atmosférica proveniente de combustibles fósiles como porcentaje del PIB
Fuente: modificado de McCarthy, 2020. [5]

Contaminación doméstica

Al pensar en contaminación del aire, lo primero que se nos ocurre es la capa de smog que cubre una ciudad, los gases negros del escape de un autobús viejo y la pluma de humo de una planta de carbón. Pero ¿qué hay de la contaminación que también existe dentro de una cocina doméstica?

En 2020, un grupo de investigación conformado por varias organizaciones científicas ambientales y médicas recopiló más de cuatro décadas de evidencia y concluyó lo siguiente:[6]

- El aire dentro de edificios rara vez es regulado y resulta con frecuencia más contaminado que el aire exterior.
- Las estufas de gas pueden ser una fuente considerable de contaminantes tóxicos en interiores.
- La contaminación del aire en edificios causada por estufas de gas puede alcanzar niveles que serían ilegales fuera de esos mismos edificios.
- Los riesgos a la salud respiratoria causados por la contaminación de estufas de gas están ampliamente documentados.
- Los niños expuestos están especialmente en riesgo de adquirir enfermedades respiratorias ocasionadas por estos niveles de contaminación.
- Hogares de bajos recursos pueden estar expuestos a un riesgo mayor de contaminación por estufas de gas.
- La ventilación es crítica, pero no la única estrategia para prevenir la exposición.
- Las estufas eléctricas (de inducción) son una opción más limpia y sana para cocinar.

Tabla 1. Estándares de calidad de aire para NO2 al cocinar con estufas de gas

Estándares de NO2 para exteriores	Promedio durante una hora (ppb)
Estados Unidos (EPA)	100
Canadá	60
California	180
Estándares de NO2 para interiores	**Promedio durante una hora (ppb)**
Canadá	90
OMS	106
Mediciones de emisiones de NO2 provenientes de estufas de gas	**Pico (ppb)**
Hornear un pastel	230
Rostizar carne	296
Freír tocino	104
Hervir agua	184
Estufa de gas – sin comida	82-300
Horno de gas – sin comida	130-546

Fuente: modificado de Seals et al., 2020.[6]

El reporte comparó estándares de calidad de aire con concentraciones de NO2 encontradas en interiores al cocinar con estufas de gas (**Tabla 1**).

Si no permitimos concentraciones de NO2 por arriba de 100 ppb en las calles, ¿por qué las permitimos dentro de nuestras casas? De la misma forma en la que los riesgos de fumar son ampliamente comunicados hacia sus pacientes, es responsabilidad de los profesionales de salud reconocer los riesgos que conlleva el uso de estufas de gas.

¿Cómo solucionamos este problema? Consideremos una estufa de inducción electromagnética. Funciona con una corriente eléctrica que calienta directamente el metal del sartén o la olla, sin calentar el aire alrededor o la estufa. Como lo único que se calienta es la base del sartén, es imposible quemarse la mano al ponerla sobre el campo de inducción, pues nuestra mano no está hecha de metal ferromagnético. Es futurista, elegante, fácil de limpiar y mucho más segura que una estufa de gas, sin necesidad de una flama abierta para calentar alimentos.

¿Cuál es el problema? No son baratas. Las estufas de inducción más económicas rondan los mil dólares, que en realidad son unos cientos de dólares más que una estufa de gas moderna de medio rango.

Figura 2. Las estufas de inducción son más fáciles de usar y de limpiar, y no contribuyen a la contaminación del aire en interiores Fuente: Home-Tech.

Alrededor del mundo, tres mil millones de personas cocinan a través de fuego abierto o estufas rudimentarias. Los combustibles usados por este 40% de la humanidad son madera, carbón, estiércol animal y residuos vegetales. Al quemarse, usualmente dentro de casas o espacios con poca ventilación, el humo y hollín que liberan son causa de alrededor de 4.3 millones de muertes prematuras al año.[6]

Contaminación vehicular

Claramente, la contaminación del aire no está limitada a interiores. La Unión de Científicos Preocupados ha reportado que automóviles, autobuses y demás transporte vehicular son los culpables de más de la mitad del monóxido de carbono y óxido nitroso que respiramos, y más de un cuarto de todos los hidrocarburos emitidos a la atmósfera.

¿Cómo reducimos la contaminación causada por movernos de un lado a otro? Lo más lógico sería simplemente dejar de depender tanto de los vehículos y fomentar ciudades caminables, con carriles para más peatones y ciclistas, y menos para automóviles privados. Se entiende que esto es más viable en algunos lugares que en otros, empezando por las condiciones geográficas. Tiene todo el sentido del mundo que una ciudad como Ámsterdam base su movilidad en bicicletas, al ser una ciudad densamente poblada y plana. La discusión sería diferente si hablamos de Tijuana, una ciudad con un sinfín de colinas y cerros, además de una huella urbana demasiado amplia como para esperar que sus ciudadanos se muevan de un extremo a otro sólo en bicicleta. En este caso, el sistema de movilidad debería transformarse en su totalidad para mover personas en lugar de los autos.

Figura 3. Tomamos precauciones con el agua que tomamos, ¿por qué no hacemos lo mismo con el aire que respiramos?
Fuente: Union of Concerned Scientists.

Electricidad e industria

Por último, generar electricidad y otros procesos industriales también contaminan la atmósfera. En México, alrededor del 80% de la electricidad es generada al quemar combustibles fósiles, principalmente gas fósil y carbón.[7] Quemar carbón para generar electricidad, además de emitir cantidades enormes de dióxido de carbono, libera toxinas y contaminantes atmosféricos: mercurio, plomo, dióxido de azufre, materia particulada y otros metales pesados. Los impactos a la salud por respirar toda esta basura van desde asma y dificultades para respirar, a daño cerebral, problemas cardiacos, desórdenes neuronales y muerte prematura.[7]

Conclusiones

En términos meramente económicos, estos impactos a la salud son conocidos como externalidades: el costo impuesto en un tercero que no accedió voluntariamente a sufrir ese costo. Una externalidad es el asma de por vida que desarrolla un niño al inhalar diariamente el humo de autobuses de diésel. Otra es la muerte prematura de un sexagenario con enfisema pulmonar después de vivir toda su vida a lado de una planta de carbón. Pero los pasajeros del autobús no pagan los inhaladores del niño, ni los usuarios de electricidad pagan la pensión de la familia del sexagenario.

Ésta es una cuestión de salud, de derechos humanos y de justicia: la misma Constitución garantiza el "derecho a un medio ambiente sano para el desarrollo y bienestar de las personas" y que "el daño y deterioro ambiental generará responsabilidad para quien lo provoque en términos de lo dispuesto por la ley".

La evidencia es tan clara, que podemos decirlo inequívocamente: reemplazar combustibles fósiles con energías renovables valdría la pena incluso si la crisis climática no fuera un problema. Mejor aún, esta transición se pagaría por sí sola por lo mucho que mejoraría la calidad del aire que respiramos.[8] Es hora de que abramos los ojos y nos demos cuenta de que el aire que respiramos también nos está envenenando. La buena noticia es que tenemos las herramientas para resolverlo.

Fuentes consultadas

1.- Palacio Nacional. "Proyecto de presupuesto de egresos de la Federación 2019", Palacio Nacional, 2018. Tomado de <https://www.transparenciapresupuestaria.gob.mx/es/PTP/infografia_ppef2019#page3>

2.- International Energy Agency. "Total primary energy supply by fuel 1971 and 2018", International Energy Agency,2019.Tomadode<https://www.iea.org/data-and-statistics/charts/total-primary-energy-supply-by-fuel-1971-and-2018>.

3.- Vohra K, Vodonos A, Schwartz J et al. Global mortality from outdoor fine particle pollution generated by fossil fuel combustion: results from GEOS-Chem. Environ Res 2021;195:110754.

4.- Lavy V, Ebenstein A, Roth S. The impact of air pollution on cognitive performance and human capital formation. Hebrew University of Jerusalem, Jerusalem, 2012.

5.- McCarthy N. The economic burden of air pollution. Statista, 2020.

6.- Seals BA, Krasner A. Health effects from gas stove pollution. Rocky Mountain Institute, Physicians for Social Responsibility, Mothers Out Front and Sierra Club, 2020.

7.- Secretaría de Energía. Programa de Desarrollo del Sistema Eléctrico Nacional 2020-2034. 2020.

8.- Roberts D. Air pollution is much worse than we thought. Vox, 2020.

Capítulo 3

Microbiota y su intervención en las enfermedades alérgicas

Gerardo T. López Pérez
Napoleón González Saldaña
María De Lourdes Patricia Ramírez Sandoval

Introducción

Las enfermedades alérgicas se desarrollan a partir del modelo de interacción de factores ambientales y genéticos. El exposoma se refiere a la suma total de esos múltiples factores de exposición que llenan los días, meses y décadas de la vida de una persona, como son las sustancias químicas, radiación, calor, frío, ruido, alimentos, estrés y otros agentes ambientales, así como el perfil único de las bacterias comensales (microbioma). De lo anterior se deriva el concepto de holobionte, definido como aquella entidad multiespecífica (humanos y microbios funcionales simbióticos) que reside en un dinámico teatro ecológico, en el que también impactan la política, la economía y la psicología[1] (**Figura 1**).

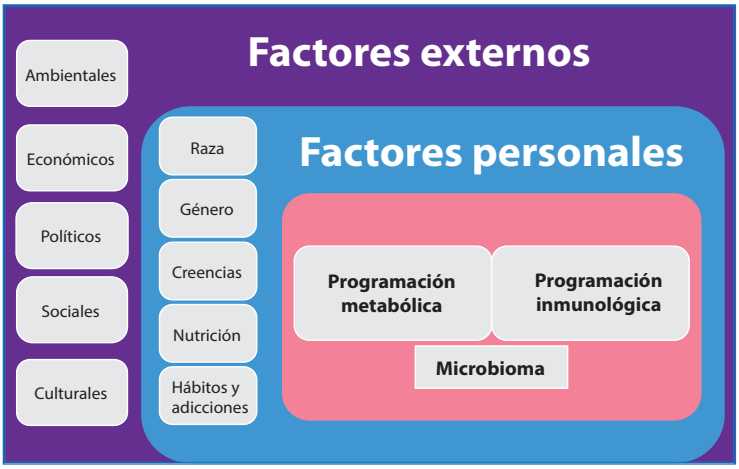


Figura 1. Perspectiva del exposoma. Eventos de la vida temprana y desarrollo inmunológico en un mundo cambiante
Fuente: elaboración propia.

El organismo contiene alrededor de 10^{14} tipos de células; de ellas, sólo el 10% son de mamífero, por lo tanto, el 90% de nuestro cuerpo está constituido por bacterias. Por otro lado, el número de especies bacterianas diferentes en el intestino es de unas 800 y menos de la mitad han sido aisladas por medios tradicionales.

El microbioma desempeña un papel importante en la salud humana: ayuda a digerir los alimentos y a liberar sus nutrientes, protege de la invasión de patógenos peligrosos y estimula el sistema inmunitario, entre otras funciones.[2]

Colonización

En el cuerpo existen entre 5 millones y 8 millones de genes microbianos y 20 mil genes humanos,[3] lo que abre la posibilidad de expandir nuestras capacidades más allá de lo que está codificado en nuestro genoma. El microbioma del intestino humano está constituido por bacterias, en las heces pueden encontrarse alrededor de 10^{11} bacterias/g, mientras que el contenido intestinal y el estómago albergan menos de 10^{8} y 10^{4} bacterias, respectivamente, por ml de contenido luminal. Contribuye con el 36% de las moléculas pequeñas que se encuentran en la sangre.[4] Así, como ejemplo, los ácidos grasos de cadena corta tienen la capacidad de proveer energía a las células epiteliales colónicas y de participar en la síntesis de colesterol.

El microbioma intestinal está integrado por cinco *phyla*: Actinobacterias (*Bifidobacterium* y *Colinsella*), Bacteroidetes (*Bacteroides* y *Prevotella*), Firmicutes (*Lactobacillus*, *Clostridium*, *Eubacterium* y *Ruminococcus*), Proteobacterias (*Enterobacter*) y Verrucomicrobia.

La diversidad bacteriana entre individuos sugiere que la flora intestinal humana puede agruparse en tres "enterotipos": *Bacteroides* (tipo 1), *Prevotella* (tipo 2) y *Ruminococcus* (tipo 3), categorización que parece ser independiente de sexo, edad, nacionalidad o índice de masa corporal. Dichos hallazgos han sido descritos en el seno del proyecto MetaHIT sobre población europea, americana y japonesa. El tipo 1 se ha relacionado con el consumo de una dieta rica en proteínas y grasa, en contraposición al tipo 2, más asociado con la ingesta de hidratos de carbono.[5] En población infantil esta clasificación no tiene lugar.[6]

Origen prenatal de la microbiota

En 195 pacientes se demostró que bacterias grammpositivas y bacterias intracelulares gramnegativas se albergaban en la placa basal (que comprende la capa de tejido directamente en y debajo de la interfase materno-fetal). En un tercio de las muestras de la placenta de prematuros menores de 28 semanas de gestación (con independencia de corioamnionitis), los taxones identificados se encuentran cavidad oral materna. Entre ellos destaca el *Fusobacterium nucleatum* (anaerobio oral gramnegativo) que facilita la transmisión hematógena durante placentación como resultado de su capacidad para unirse al endotelio vascular y alterar la permeabilidad; así mismo, es un "facilitador" para otros comensales comunes, como *Escherichia coli*, que interviene en las infecciones del tracto urinario superior e inferior (ITU), generando un mayor riesgo de parto prematuro.[7]

La colonización de los bebés nacidos por vía vaginal empieza al romperse las membranas en el momento del nacimiento, destaca sobre todo la presencia de *Lactobacillus*, *Prevotella* y *Atopobium*; por su parte, los nacidos por cesárea se exponen a la microbiota de la piel, en donde predominan *Staphylococcus*, *Corynebacterium*, *Propionibacterium* y, en menor cantidad, *Bifidobacterium*.[8]

La leche materna proporciona bacterias ácido-lácticas como *Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Lactococcus*, *Enterococcus* y *Lactobacillus*; los niños amamantados presentan un mayor crecimiento de *Lactobacillus* y *Bifidobacterium*,[9] mientras que la introducción de dieta complementaria aumenta la diversidad y los aerobios van siendo suplantados por anaerobios facultativos y luego por anaerobios estrictos.[10] Finalmente, con el destete y la introducción franca de alimentos sólidos, los ecosistemas microbianos convergen hacia un perfil característico del tracto gastrointestinal adulto, con abundancia de *Bacteroides*.[11]

En resumen, los recién nacidos de término, por vía vaginal y alimentados con leche materna exclusiva experimentan una colonización beneficiosa (más *Bifidobacterium* y menos *C. difficile* y *E. coli*),[12] pero conforme la persona envejece, disminuyen los *Bacteroidetes* y aumentan los *Firmicutes*,[13-14] dándose una reducción importante de *Bifidobacterium* en mayores de 60 años.[15]

El microbioma pulmonar de sujetos sanos se caracteriza por la prevalencia de *Bacteroidetes* (*Prevotella* y *Veilonella*), mientras que el de pacientes asmáticos tiene una mayor cantidad de *Proteobacterias* (*Haemophilus*, *Moraxella* y *Neisseria*).

En asma, así como en otras enfermedades, la composición microbiana del pulmón cambia debido a la interrupción del delicado equilibrio entre la inmigración y la eliminación de bacterias. El microbioma pulmonar interactúa con el sistema inmunológico influyendo en la inflamación. Infecciones tempranas por virus, como el sincitial respiratorio, alteran la composición microbiana del pulmón, favoreciendo la aparición de *Proteobacterias*, un *phylum* que también está relacionado con la gravedad del asma.

¿Cómo puede un fármaco afectar la microbiota?

A los tres o cuatro días de iniciado el tratamiento con ciprofloxacina se condiciona la pérdida de un tercio de la microbiota; al suspenderlo, ésta tarda hasta seis meses en regresar a su estado inicial.[16]

A la semana de tratamiento, la claritromicina y el metronidazol generan una drástica disminución de la diversidad bacteriana, que se restablece hasta después de cuatro años de haberlos suspendido,[17] en tanto que la clindamicina permite el reequilibrio hasta después de dos años de eliminada.[18] Mientras más tiempo se requiera para la recuperación de la miocrobiota luego del uso de antibiótico (clindamicina, cefalosporinas de tercera generación, penicilinas y fluoroquinolonas), mayor será el riesgo de que disminuya la biodiversidad y de que cepas patógenas colonicen al intestino, como *C. difficile*.[19]

Funcionalidad

La microbiota intestinal se beneficia del hospedero por el suministro de nutrientes que obtiene en el tracto intestinal. Asimismo, a través de la fermentación, vía esencial en la conversión de componentes indigestibles del hospedero (fibras dietéticas) se forman ácidos grasos de cadena corta (AGCC, principalmente acetato, propionato y butirato) que contribuyen al 10% del requerimiento de nuestra energía.[20]

Por otro lado, la microbiota participa en la producción de vitamina K y B12 que protegen contra patógenos potenciales a través de la competencia, que ha sido asociada con la pérdida del equilibrio salud-enfermedad a corto y largo plazo, favoreciendo la aparición de enfermedad inflamatoria intestinal (EII), obesidad, diabetes, autismo y, desde luego, alergias.[21]

Microbiota temprana y alergia

La explicación clásica de la creciente prevalencia de alergias en los países occidentales y el posible papel que desempeñan los microbios "tempranos", se postuló en la hipótesis de la higiene en 1989.[22] Esta hipótesis propone que una menor exposición a agentes infecciosos bajo estándares de higiene mejorados facilita una reacción hipersensible del sistema inmunitario a sustancias normalmente inocuas en el ambiente. La interacción de la microbiota con el hospedero que condiciona esa homeostasis y lleva a un estado de salud depende de la respuesta inmunológica.

El descubrimiento de tres subgrupos de linfocitos T reguladores (Treg) revolucionó la base inmunológica original de la hipótesis de la higiene, creándose el llamado paradigma T cooperador. La tolerancia oral defectuosa favorece la alergia; datos experimentales y clínicos recientes indican que tanto el desarrollo como el mantenimiento de la tolerancia oral depende de estos linfocitos Treg inmunosupresores. Por otra parte, se ha demostrado que la microbiota intestinal es crucial para la expresión y función apropiadas de los linfocitos Treg, lo que conecta estrechamente a la microbiota con la alergia.[23]

Desde la comentada perspectiva de la hipótesis de la higiene, el papel de la microbiota endógena en el desarrollo de alergias se apoya en observaciones derivadas del uso de antibióticos y el nacimiento por cesárea, que afectan la composición microbiana y aumentan estas entidades nosológicas.[24]

La aplicación de secuenciación 16S rRNA muestra que la diversidad bacteriana reducida asociada a eczema mediada por IgE en recién nacidos predispone al desarrollo de asma hacia los 7 años.[25] Lo anterior se atribuyó principalmente a una diversidad disminuida de *Bacteroides* spp. Se observó en bebés atópicos una disminución en la diversidad de *Proteobacterias* y una tendencia de niveles más altos de *Firmicutes* que indica un desarrollo hacia una microbiota más "de tipo adulto".

Se registró una mayor diversidad a los 18 meses de edad, pero no a los 6 meses, en lactantes eccematosos frente a sanos. Este aumento de la diversidad a los 18 meses de edad se asoció con una mayor abundancia de clústeres de *Clostridium* IV y XIVa. A esta edad, los bebés sanos

mostraron mayor abundancia de *Bacteroidetes*.[26] En particular, se ha demostrado que tanto *Bacteroidetes* como *Bifidobacterium* spp., son mejores fermentadores de oligosacáridos de la leche humana que *Firmicutes*.[27]

Un estudio reciente mostró que la colonización con microbiota fecal de un niño sano rica en *Bifidobacterium* spp. y *Bacteroides* spp. en ratones libres de gérmenes los protegió contra el desarrollo de alergia a la leche de vaca después de la sensibilización a β-lactoglobulina.[28]

Los géneros de los phyla *Bacteroidetes* y *Firmicutes* vinculados con la alergia pueden, por lo tanto, desempeñar un papel importante en la sucesión gradual de una microbiota infantil dominada por *Bifidobacterias*, hacia una microbiota estable tipo adulto. La comunidad microbiana intestinal y los metabolitos resultantes contribuyen al desarrollo del sistema inmunitario del hospedero.

Sistema, homeostasis intestinal y metabolismo del hospedero

Existe una interacción entre el desarrollo de la microbiota intestinal y el sistema inmunológico desde el nacimiento hasta el destete. La colonización bacteriana es indispensable para el desarrollo normal de la inmunidad y promueve tanto la secreción de IgA como el desarrollo de linfocitos de células intestinales y células Th17.[29]

La colonización bacteriana del intestino también afecta la diferenciación de células T ingenuas (Tnaive o Th0) en Forkhead box P3 (FoxP3) cells, células Treg o varios tipos de células Th, como Th1, Th2 y Th17.[30]

Las células Treg suprimen la diferenciación de las células T vírgenes en células Th y tienen diversos efectos antiinflamatorios, incluida la supresión de la actividad inflamatoria de los mastocitos, basófilos y eosinófilos, supresión de IgE e inducción de IgG4.

Varias bacterias, incluyendo *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, *Bacteroides*, *Clostridium* y *Streptococcus*,[31] así como metabolitos bacterianos, entre ellos el ácido butírico y el ácido propiónico, han demostrado su capacidad para inducir células Treg, que se generan en el timo (tTreg) y en la periferia (pTreg), siendo estas últimas las que controlan la inflamación de la mucosa Th2 en el intestino y los pulmones.[32]

Estudios recientes han demostrado que las pTreg son promovidas por bacterias intestinales y un factor de simbiosis (polisacárido A) producido por *Bacteroides fragilis*. Por otro lado, cada tipo de célula Th desempeña un papel distinto y clave en la configuración y amplificando la respuesta inmune, produciendo citocinas que suprimen otros tipos de células Th. Las Th17, que son abundantes en la mucosa, segregan citocinas, incluyendo IL-17, IL-17F y IL-22, que mejoran la función de barrera del tracto gastrointestinal y protegen contra patógenos y hongos. Se promueven células Th17 por flagelos bacterianos, ADN no metilado y trifosfato de adenosina (ATP). La regulación mutua de las células Th1 y Th2 se considera un factor crítico para la homeostasis inmune; de hecho, la activación de Th1 o Th2 produce inflamación crónica y autoinmune o enfermedad alérgica[33] (**Figura 2**).

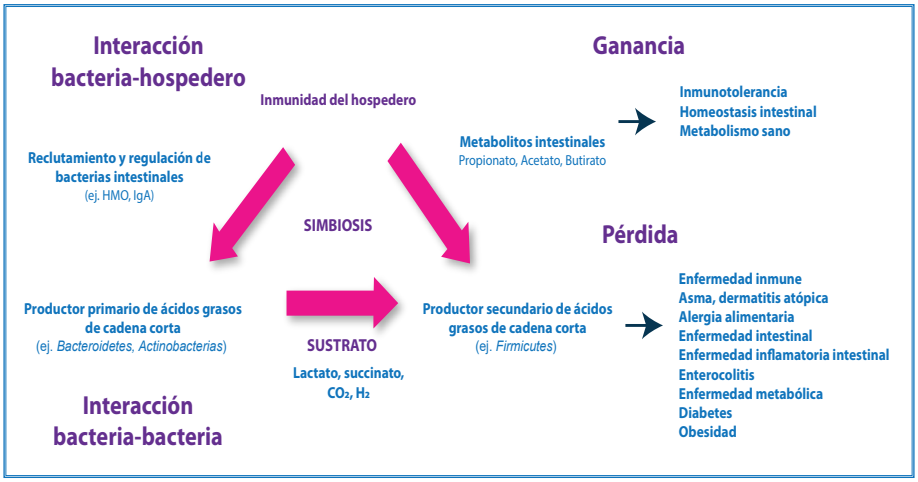


Figura 2. Microbioma e interacción con el hospedero
Fuente: Tanaka et al., 2017.[33]

Microbioma en rinitis

La diversidad bacteriana aumenta a lo largo de los primeros 18 meses de vida de los lactantes sanos, mientras que en los lactantes con rinitis se detectó una tendencia decreciente ($p<0.05$). Un aumento en la abundancia de *Oxalobacteraceae* y *Aerococcaceae* se asoció con rinitis y sibilancias concomitantes (ajuste $p<0.01$), mientras que *Corynebacteriaceae* y *Staphylococcaceae* (tres semanas hasta nueve meses) se asociaron con controles sanos ($p<0.05$). La única diferencia entre la rinitis y los grupos de control fue una abundancia reducida *Corynebacteriaceae* ($p<0.05$ ajustado).[34]

El microbioma en la rinosinusitis crónica

Un principio fundamental es que la prevalencia y la abundancia de los organismos son críticas para mantener las condiciones saludables. La microbiota nasal de sujetos sanos consiste principalmente de miembros de *Actinobacteria* (*Propionibacterium* spp. y *Corinebacterium* spp.) mientras que los *Firmicutes* (*Staphylococcus* spp.) y *Proteobacteria* (*Enterobacter* spp.) son menos frecuentes.

El microbioma es único para cada paciente y la comunidad de microorganismos es diversa en cada patología alérgica. Como un principio general, una diversidad bacteriana disminuida se asocia con la gravedad de la enfermedad; así, los pacientes con rinosinusitis crónica (RSC) se caracterizan por una composición microbiana alterada y mayor abundancia de *Staphylococcus aureus*.

De acuerdo con estudios disponibles basados en técnicas de cultivo, la microbiología del meato medio correlaciona bien con los organismos patógenos presentes en la RSC, aunque

los hisopos no deben contaminarse por los microorganismos de las narinas durante la inserción/retracción del meato medio o de los senos paranasales. Antes de la era de los métodos independientes de cultivo, los cultivos convencionales implicaron al *S. aureus* y *S. coagulasa* negativo como patógenos principales en la RSC. Se ha propuesto que la microbiota de los pacientes con RSC exhibe una diversidad bacteriana reducida de manera significativa en comparación con los controles sanos.

Se ha identificado una disminución de múltiples bacterias productoras de ácido láctico, distintas de manera filogenética, en coincidencia con un aumento en la abundancia relativa de una especie única, *Corynebacterium tuberculostearicum*. Este microorganismo ocasionó hiperplasia de las células caliciformes (de goblet) e hipersecreción de mucina en un modelo múrido de infección sinusal. En este modelo, el *Lactobacillus sakei* representó una especie potencialmente protectora. En un estudio más grande, el *S. aureus* y el *Propionibacterium acnes* fueron los microorganismos más frecuentes en la RSC (principalmente RSC sin pólipos nasales) y los controles, respectivamente. De forma reciente, los investigadores identificaron a *S. aureus*, *S. epidermidis* y *P. acnes* como los microorganismos más abundantes y prevalentes en los senos paranasales normales. Las especies anaerobias detectadas son *Diaphorobacter* y *Peptoniphilus*, cuyo impacto en la RSC aún no es bien conocido. De forma interesante, *Diaphorobacter* se describió como un potente creador del biofilm.[35]

Microbioma en asma

Las infecciones virales de las vías aéreas inferiores en los primeros 3 años de vida están asociadas con un mayor riesgo de desarrollar asma en años posteriores, en especial cuando son causadas por virus sincitial respiratorio (RSV) y rinovirus.[36]

Recientemente se propuso que el microbioma desempeña un papel causal en la génesis y mantenimiento de la inflamación crónica de las vías respiratorias, con una mayor prevalencia de *Proteobacteria*, junto con una mayor diversidad en la composición bacteriana del microbioma pulmonar tanto en niños como adultos asmáticos en comparación con los sanos.[37]

En un estudio prospectivo realizado en 2007, el 21% de los cultivos tradicionales de aspirados hipofaríngeos de 321 bebés, todavía con buena salud, pero en riesgo de asma debido a madres asmáticas, fueron positivos para *Moraxella catarrhalis*, *Haemophilus influenzae* y *Streptococcus pneumoniae*, solas o en combinación. La presencia de estas bacterias se asoció con un mayor riesgo de sibilancias episódicas o asma a los 5 años.[38]

La secuenciación 16S rRNA se usó en una cohorte desde el nacimiento de 234 niños con alto riesgo de alergia y asma. Los aspirados nasofaríngeos fueron recogidos en múltiples ocasiones en el primer año de vida de estos pacientes, tanto en condiciones sanas como durante infecciones respiratorias. Se encontró que el microbioma estaba compuesto principalmente por *Proteobacterias*, *Firmicutes* y *Actinobacterias*, pero su composición porcentual cambiaba según el estado de salud: los géneros más presentes en pacientes con infecciones respiratorias eran, nuevamente, *Haemophilus*, *Streptococcus* y *Moraxella*

spp.; a la inversa, *Staphylococcus*, *Alloiococcus* y *Corynebacterium* spp. fueron aquellos más comunes en la salud. *Staphylococcus* o *Corynebacterium* son los primeros géneros que aparecen después del nacimiento y, en general, fueron reemplazados por *Moraxella* o *Alloiococcus*, junto con los ocasionales y transitorios *Moraxella*, *Streptococcus* y *Haemophilus.*

Otro estudio examinó a 33 bebés sanos y otros 99 pacientes que fueron evaluados durante la infección respiratoria. Los análisis también incluyeron la detección de RSV, mostrando un aumento de *Proteobacteria* (*Moraxella* y *Haemophilus* spp.), *Streptococcus* y *Corynebacterium* spp.[39]

Altos niveles de *Streptococcus pneumoniae* y *Haemophilus influenzae* en las vías respiratorias se caracterizaron por un aumento de la expresión del receptor tipo Toll, así como por la activación de macrófagos y neutrófilos, que a su vez se asociaron con manifestaciones clínicas más serias.[40,41]

La evidencia sugiere que un desequilibrio del microbioma respiratorio favorece el incremento de *Proteobacterias* y *Streptococcus* spp. en los primeros años de vida y contribuye a la patogenia del asma. La disbiosis podría desempeñar tanto un efecto directo sobre la respuesta inmune como un efecto indirecto en la modulación de infecciones virales respiratorias concomitantes.

Microbioma en asma severa

El microbioma pulmonar también puede afectar el curso clínico del asma. Se ha confirmado que el microbioma pulmonar en pacientes asmáticos con tratamiento de esteroides inhalados, broncodilatadores o ambos como rescate muestran una mayor prevalencia de proteobacterias, con mayor diversidad en la composición bacteriana en comparación con los sujetos sanos.[42]

En muestras de cepillado de 65 adultos con asma leve y bajo control subóptimo (con síntomas persistentes de asma) se demostró que la prevalencia de *Proteobacterias* y la diversidad de composición bacteriana se correlacionan con hiperreactividad bronquial. La claritromicina, administrada a 16 pacientes, redujo la hiperreactividad bronquial de manera significativa, particularmente en sujetos con alta diversidad bacteriana. Esto sugiere que el efecto beneficioso de los macrólidos es una combinación de las propiedades antiinflamatorias intrínsecas y el efecto antibiótico sobre el microbioma pulmonar. Por su parte, el microbioma en sujetos con asma grave también es rico en *Actinobacteria*,[43] en tanto que en pacientes con asma grave resistente a esteroides se ha registrado la presencia de *Haemophilus parainfluenzae*.[44]

No hay evidencia hasta ahora de que los cambios en el microbioma de pulmón estén involucrados en las exacerbaciones del asma, pero una hipótesis para explicar qué sucede a este nivel y que se llama “ciclo disbiosis-inflamación”, sugiere la existencia de una interacción bidireccional entre microbioma pulmonar y respuesta inmunológica: de acuerdo con este modelo, cualquier proceso inflamatorio (como el evocado por una infección viral) desencadenaría una cascada

de eventos que alteran los factores que regulan la composición del microbioma, favoreciendo crecimiento de algunas bacterias. Esto favorecería aún más la inflamación y las respuestas inmunes, conduciendo a un círculo vicioso y, con el tiempo, a la exacerbación de la enfermedad, cuyo empeoramiento emerge por la disbiosis respiratoria que causa cambios.

Fuentes consultadas

1.- Renz H, Holt PG, Inouye M et al. An exposome perspective: early-life events and immune development in a changing world. J Allergy Clin Immunol 2017;140(1):24-40

2.- Costello EK, Stagaman K, Dethlefsen L et al. The application of ecological theory toward an understanding of the human microbiome. Science 2012;336(6086):1255-1262.

3.- Balter M. Taking stock of the human microbiome and disease. Science 2012;336(6086):1246-1247.

4.- Mueller K, Ash C, Pennisi E, Smith O. The gut microbiota. Introduction. Science 2012;336(6086):1245.

5.- Wu GD, Chen J, Hoffmann C et al. Linking long term dietary patterns with gut microbial enterotypes. Science 2011;334:105-108.

6.- Arumugam M, Raes J, Pelletier E et al. Enterotypes of the human gut microbiome. Nature 2011;473(346):174-180.

7.- Stout MJ, Conlon B, Landeau M et al. Mysorekar, Identification of intracellular bacteria in the basal plate of the human placenta in term and preterm gestations. Am J Obstet Gynecol 2013;208(3):226.e1-7.

8.- Aagaard A, Ma J, Antony KM et al. The placenta harbors a unique microbioma. Sci Transl Med 2014;6(237):237ra65.

9.- Domínguez-Bello MG, Costello EK, Contreras M, Magris M et al. Delivery mode shapes the acquisition and structure of the initial microbiota across multiple body habitats in newborns. Proc Natl Acad Sci USA 2010;107(26):11971-5.

10.- Olivares M, Lara-Villoslada F, Sierra S, Boza J, Xaus J. Efectos beneficiosos de los probióticos de la leche materna. Acta Pediatr Esp 2008;66(4):183-188.

11.- Koenig JE, Spor A, Scalfone N, Fricker AD et al. Succession of microbial consortia in the developing infant gut microbiome. Proc Natl Acad Sci USA 2011;108(1):4578-4585.

12.- Penders J, Thijs C, Vink C et al. Factors influencing the composition of the intestinal microbiota in early infancy. Pediatrics 2006;118(2):511-521.

13.- Nicholson JK, Holmes E, Kinross J et al. Host-gut microbiota metabolic interactions. Science 2012;336 (6086):1262-1267.

14.- Mariat D, Firmesse O, Levenez F et al. The Firmicutes/Bacteroidetes ratio of the human microbiota changes with age. BMC Microbiol 2009;9:123.

15.- Clemente JC, Ursell LK, Parfrey LW, Knight R. The impact of the gut microbiota on human health: an integrative view. Cell 2012;148(6):1258-70.

16.- Dethlefsen L, Relman DA. Incomplete recovery and individualized responses of the human distal gut microbiota to repeated antibiotic perturbation. Proc Natl Acad Sci USA 2011;108(1):4554-4561.

17.- Jakobsson HE, Jernberg C, Andersson AF et al. Short-term antibiotic treatment has differing long-term impacts on the human throat and gut microbiome. PLoS One 2010;5(3):e9836.

18.- Jernberg C, Löfmark S, Edlund C, Jansson JK. Long-term ecological impacts of antibiotic administration on the human intestinal microbiota. ISME J 2007;1(1):56-66.

19.- Dethlefsen L, Huse S, Sogin ML, Relman DA. The pervasive effects of an antibiotic on the human gut microbiota, as revealed by deep 16S rRNA sequencing. PLoS Biol 2008;6(11):e280

20.- Flint HJ, Scott KP, Louis P, Duncan SH. The role of the gut microbiota in nutrition and health. Nat Rev Gastroenterol Hepatol 2012;9(10):577–589.

21.- Shanahan F. The gut microbiota-a clinical perspective on lessons learned. Nat Rev Gastroenterol Hepatol 2012;9(10):609-614.

22.- Strachan DP. Hay fever, hygiene and household size. BMJ 1989;299(6710):1259-1260.

23.- Romagnani S. Coming back to a missing immune deviation as the main explanatory mechanism for the hygiene hypothesis. J Allergy Clin Immunol 2007;119(6):1511-1513.

24.- Noverr MC, Huffnagle GB. The "microflora hypothesis" of allergic diseases. Clin Exp Allergy 2005;35:1511-1520.

25.- Abrahamsson TR, Jakobsson HE, Andersson AF et al. Low gut microbiota diversity in early infancy precedes asthma at school age. Clin Exp Allergy 2013;44(6):842-850.

26.- Nylund L, Satokari R, Nikkila J et al. Microarray analysis reveals marked intestinal microbiota aberrancy in infants having eczema compared to healthy children in at-risk for atopic disease. BMC Microbiol 2013;2313:12.

27.- Marcobal A, Barboza M, Froehlich JW et al. Consumption of human milk oligosaccharides by gut-related microbes. J Agric Food Chem 2010;58(9):5334-5340.

28.- Rodríguez B, Prioult G, Hacini-Rachinel F et al. Infant gut microbiota is protective against cow's milk allergy in mice despite immature ileal T-cell response. FEMS Microbiol Ecol 2012;79(1):192-202.

29.- Atarashi K, Tanoue T, Ando M et al. Th17 Cell induction by adhesion of microbes to intestinal epithelial cells. Cell 2015;163(2):367-380.

30.- Belkaid Y, Hand TW. Role of the microbiota in immunity and inflammation. Cell 2014;157(1):121e41.
31.- Geuking MB, Cahenzli J, Lawson MAE et al. Intestinal bacterial colonization induces mutualistic regulatory T cell responses. Immunity 2011;34(5):794e806.
32.- Josefowicz SZ, Niec RE, Kim HY et al. Extrathymically generated regulatory T cells control mucosal TH2 inflammation. Nature 2012;482(7385):395-399.
33.- Tanaka M, Nakayama J. Development of the gut microbiota in infancy and its impact on health in later life. Allergol Int 2017;66(4):515-522.
34.- Ta LDH, Yap GC, Tay CJX et al. Establishment of the nasal microbiota in the first 18 months of life: Correlation with early-onset rhinitis and wheezing. J Allergy Clin Immunol 2018;142(1):86-95.
35.- Chalermwatanacha T, Velasquez LC, Bachert C. The microbiome of the upper airways: focus on chronic rhinosinusitis. World Allergy Organ J 2015;8(1):3.
36.- Jackson DJ, Gangnon RE, Evans MD et al. Wheezing rhinovirus illnesses in early life predict asthma development in high-risk children. Am J Respir Crit Care Med 2008; 178(7):667-672.
37.- Hilty M, Burke C, Pedro H et al. Disordered microbial communities in asthmatic airways. PLoS ONE. 2010;5 (1):e8578.
38.- Bisgaard H, Hermansen MN, Buchvald F et al. Childhood asthma after bacterial colonization of the airway in neonates. N Engl J Med 2007;357(15):1487-1495.
39.- Rosas-Salazar C, Shilts MH, Tovchigrechko A et al. Nasopharyngeal microbiome in respiratory syncytial virus resembles profile associated with increased childhood asthma risk. Am J Respir Crit Care Med 2016;193(10):1180-1183.
40.- De Steenhuijsen Piters WA, Heinonen S, Hasrat R et al. Nasopharyngeal microbiota, host transcriptome and disease severity in children with respiratory syncytial virus infection. Am J Respir Crit Care Med 2016;194(9):1104-1115.
41.- Pichon M, Lina B, Josset L. Impact of the respiratory microbiome on host responses to respiratory viral infection. Vaccines (Basel) 2017;5(4):40.
42.- Marri PR, Stern DA, Wright AL, Billheimer D, Martinez FD. Asthma-associated differences in microbial composition of induced sputum. J Allergy Clin Immunol. 2013; 131(2):346-352.
43.- Huang YJ, Nariya S, Harris JM et al. The airway microbiome in patients with severe asthma: associations with disease features and severity. J Allergy Clin Immunol. 2015;136(4):874-884.
44.- Goleva E, Jackson LP, Harris JK et al. The effects of airway microbiome on corticosteroid responsiveness in asthma. Am J Respir Crit Care Med 2013;188(10):1193-1201.

Capítulo 4

Leche materna y alergia

Adriana Guillén Chávez
Dante Vladimir Bacarreza Nogales

Introducción

El paradigma de la carga de morbilidad en el mundo ha cambiado drásticamente en las últimas décadas, las enfermedades inmunomediadas (autoinmunidad y alergia) han desbancado a las infecciones debido a las alteraciones en el estilo de vida occidental (mejoramiento del saneamiento, inmunizaciones, uso de antibióticos y cambios en la dieta).

Hasta el momento, la explicación más aceptable de esta pandemia de enfermedades alérgicas es la "hipótesis de la higiene", la cual supone que este incremento surge de una reducida exposición del sistema inmunológico a los agentes causales de infecciones. A la hipótesis de la higiene se le suma la "teoría de la microbiota en desaparición", propuesta por Martin J. Blaser,[1] que apunta a la pérdida de determinadas especies bacterianas en nuestra microbiota ancestral, alterando el contexto en el que se produce el desarrollo inmunológico, metabólico y cognitivo de los primeros años de vida, lo que se traduce en el aumento de las enfermedades crónicas.

Esta ominosa tendencia indica que deben reorientarse los esfuerzos para comprender y revertir las circunstancias subyacentes responsables de la pérdida de la microbiota dentro de la "ventana de oportunidad", que comprende del nacimiento al inicio de la alimentación complementaria y es crítica para la homeostasis inmunológica y microbiana del hospedero a lo largo de toda su vida.[2]

Durante esta etapa se desarrolla la "inmunidad en capas",[3] la cual sugiere que la maduración del sistema inmunológico innato y adaptativo se produce en fases subsecuentes que podrían depender entre sí para establecer un sistema inmunológico maduro, homeostático y vigilante, siendo la leche materna el factor esencial en la modulación de la microbiota intestinal temprana.

La leche humana es un alimento sin parangón para los lactantes, tanto por su contenido nutricional, como por los factores bioactivos que intervienen en la programación metabólica e inmunológica. Además, el acto de amamantar promueve una mejor conformación facial al ayudar al óptimo desarrollo anatómico de la cavidad oral y las vías respiratorias superiores,[4] lo que podría exacerbar las enfermedades alérgicas.

Debido a que la leche materna contiene oligosacáridos, IgA secretora y factores que fomentan el crecimiento y el metabolismo bacteriano, ayuda a conformar la microbiota intestinal del bebé en su vida temprana.[5]

Microbiota y sistema inmunológico

El recién nacido cuenta con un sistema inmunológico completo, pero inmaduro. En el proceso de maduración, los microorganismos comensales constituyen uno de los primeros estímulos inmunogénicos que el neonato enfrenta, y su reconocimiento corre a cargo de receptores presentes en las células del sistema inmunológico inespecífico.[6]

El objetivo de este proceso es inducir tolerancia, entendida como la ausencia de respuesta inmune a microorganismos comensales y antígenos dietéticos o ambientales mediante la expansión de células de tipo T reguladoras (TH3 o Treg), además de un cambio de la respuesta predominante Th2 (propia de la etapa intrauterina que genera propensión a manifestaciones alérgicas) a una respuesta equilibrada entre Th1/Th2 y de tipo proinflamatorio Th17 (fisiológico).[7]

Programación intrauterina y colonización

Durante la gestación, las mujeres mantienen una interacción intensa y prolongada con el feto. La evidencia de que múltiples componentes moleculares y celulares que se originan en la madre se transfieren al feto es cada vez mayor. Estudios recientes indican que los mediadores inflamatorios, micronutrientes, productos microbianos y células maternas se transfieren en el útero e influyen en el sistema inmunológico fetal.[8]

La teoría de que durante la etapa fetal el intestino se encuentra estéril y que la exposición a microorganismos maternos ocurre tras el nacimiento, ha sido modificada a la luz de nuevas investigaciones que demuestran que el feto tiene sus primeros contactos con la microbiota intestinal materna a través de la placenta y el líquido amniótico, habiéndose encontrado bacterias en el cordón umbilical y en el meconio.[9-19]

Así, desde el nacimiento se va estableciendo una microbiota bacteriana intestinal en el recién nacido que alcanza su madurez entre los 2 y 3 años; es decir, una composición de sus phyla, géneros, especies y cepas similar a la de los adultos.[20] Los factores que influyen en la microbiota intestinal incluyen el modo de nacimiento, edad gestacional, patrones de alimentación, medio ambiente, exposición a antibióticos y antiácidos, país de origen y genética del hospedero.[21]

La leche humana es uno de los factores clave en la iniciación y el desarrollo de la microbiota intestinal ulterior del neonato, ya que garantiza un aporte continuo de bacterias dentro del periodo de ventana. Posiblemente se trate de la principal fuente de bacterias para el recién nacido, pues se estima que un lactante que ingiere aproximadamente 800 ml de leche al día recibe entre 10^5 y 10^7 bacterias. La microbiota comensal de la leche materna[22] incluye más de 700 especies bacterianas en concentraciones de unas mil unidades formadoras de colonias (UFC)/ml,[23] por lo que actúa como colonizador pionero del intestino del lactante.

Importancia y función de la lactancia materna

La lactancia materna reemplaza la función de la placenta y el útero al proveer el ambiente, los nutrimentos y todo lo necesario para que termine su maduración. Al nacer, el neonato se enfrenta a un mundo lleno de patógenos y alérgenos, además de que debe realizar sus funciones de manera independiente a la madre, como la respiración, nutrición, función y regulación inmunológica.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) y la mayoría de los organismos internacionales recomiendan que los lactantes y niños pequeños reciban leche materna exclusiva hasta los 6 meses y que ésta sea continuada junto con la alimentación complementaria hasta los 2 años o más.[24]

La leche humana está compuesta por diversos componentes bioactivos que modulan el funcionamiento y respuesta del sistema inmunológico, de algunos de ellos se conoce su función y participación específica, pero de muchos otros no se ha esclarecido el papel que desempeñan. La composición química de la leche humana es influenciada por múltiples factores, entre ellos la genética, localización geográfica, entorno, estadio de la lactancia, alimentación y estado nutricional de la madre.[25]

El calostro es la primera leche que se secreta, todo neonato debería recibirlo desde su nacimiento, es diferente a la leche madura tanto bioquímica, como funcionalmente. El calostro contiene altas concentraciones de lactoferrina, IgA, leucocitos y factores específicos para el desarrollo; en cambio, tiene una baja cantidad de lactosa, potasio y calcio, lo que destaca sus funciones inmunológicas más que nutricionales.[7]

El calostro contiene tres veces más proteínas que la leche madura y el 90% corresponde a proteínas del suero. Los péptidos presentes en el calostro tienen funciones inmunomoduladoras, antibacteriales, antioxidantes, antitrombóticas, captadoras de minerales, antihipertensivas y antagonistas de opioides, lo que facilita la transición neonatal y prepara al bebé para enfrentar el mundo.[25]

Del día cinco a las dos semanas posteriores al parto, se produce la leche de transición. Aunque comparte características con el calostro, su función principal es proveer la nutrición que requiere el neonato. Después de este tiempo, la leche se considera madura y su composición se mantiene estable a lo largo de la lactancia.[7]

Conforme maduran las funciones del neonato, la leche humana se adecúa a sus necesidades; es decir, la composición y proporción de sus componentes le brindan al bebé los nutrientes necesarios para cada etapa de su desarrollo.

Los principales componentes de la leche materna son macronutrimentos, como proteínas, grasas y lactosa; micronutrimentos, que incluyen vitaminas A, B1, B2, B12 y D y varían dependiendo de la dieta y reservas maternas; factores de crecimiento que actúan sobre el sistema nervioso, endócrino, vascular y digestivo; factores inmunológicos esenciales para defender al lactante de la inflamación e infección, además de modular la respuesta del sistema inmunológico y la microbiota, pues la leche humana es la principal fuente de probióticos y prebióticos del lactante.[7]

Lactancia materna como protección contra enfermedades alérgicas

La leche humana puede impactar directamente en esta respuesta de manera directa, por su composición, o de manera indirecta por su efecto en la barrera intestinal y de la microbiota.[26]

A pesar del amplio conocimiento sobre la importancia y complejidad de la lactancia materna, existe mucha controversia en la literatura sobre la protección que ofrece para evitar el desarrollo de enfermedades alérgicas; aunque se ha demostrado que protege de enfermedades en vías respiratorias bajas, no ha sido así con el asma.

Muchas inconsistencias en los resultados podrían deberse al diseño de los estudios, o a la heterogeneidad en las definiciones y en los métodos analíticos, lo que dificulta la comparación e interpretación. Más aún, en el caso del asma, el fenotipo y el ambiente influyen en su prevalencia y severidad, dificultando todavía más los análisis.[27]

Actualmente, los estudios con mayor calidad metodológica han demostrado protección a corto plazo para enfermedades como asma y dermatitis atópica, a pesar de la heterogeneidad de los estudios. Un metaanálisis de seis estudios de cohorte que compararon la lactancia exclusiva por tres o cuatro meses con otro tipo de alimentación, reportó un riesgo disminuido de eczema en menores de 2 años; sin embargo, la protección más allá de esta edad no tiene evidencia sólida.[28]

Otro estudio de cohorte en los Países Bajos (PIAMA) evaluó la relación entre la lactancia materna y el asma en 3,963 niños nacidos entre 1996 y 1997, a quienes se les dio seguimiento desde el primer año de vida hasta los 8 años. Los resultados mostraron que los niños amamantados por más de 16 semanas tenían menor riesgo de presentar asma que los que no fueron amamantados, independientemente de los antecedentes de atopia; además, la duración de la lactancia se asoció de forma inversa a la sensibilización de aeroalérgenos a los 8 años.[29]

Leche materna, sistema inmunológico y alergia

Las variaciones en la composición de la leche humana y la respuesta del lactante a estos pueden explicar los resultados contradictorios sobre la prevención de las enfermedades alérgicas mediante la lactancia materna.

La leche humana contiene factores con actividad inmunológica, como más de 250 proteínas con acción inmunológica (citocinas, mediadores inflamatorios, moléculas de señalización, receptores solubles, oligosacáridos prebióticos, ácidos grasos de cadena larga poliinsaturados [LCPUFA]), leucocitos y una microbiota diversa para crear una interacción compleja que influye en el fenotipo inmunológico (**Tabla 1**) durante la infancia.[28]

La evidencia actual señala que la composición de la leche humana es muy variable, se ha demostrado que el estilo de vida materno (hábitos dietéticos, actividad física, lugar de

Tabla 1. Componentes de la leche humana más relevantes para desarrollar o prevenir la enfermedad alérgica

Biofactor	Observaciones	Referencia
TGF-β	El factor de crecimiento podría participar en mantener la homeostasis del intestino y regular la inflamación. Parece actuar durante la sensibilización para que no progrese a la manifestación de la enfermedad alérgica	28
CD14	Molécula encontrada en las membranas de los monocitos, macrófagos y neutrófilos, además de una forma soluble en la leche humana. En ciertos genotipos, el CD14 de la leche humana previene la dermatitis atópica	28
Oligosacáridos	Azúcares no digeribles con efecto prebiótico, antibacterial e inmunomodulador. Promueven el crecimiento de las bacterias comensales y favorecen su diversidad. Sus metabolitos, los ácidos grasos de cadena corta (AGCC), butirato y acetato favorecen la formación de la barrera de moco y la integridad epitelial, disminuyendo la exposición a alergenos. Interactúan con las células dendríticas y linfocitos T modulando la respuesta inflamatoria y se unen a receptores glicanos (lectinas) para modular la respuesta inmunológica	30
Lactoferrina	Favorece la absorción del hierro, evitando que ciertos patógenos lo aprovechen y tiene acción antibacterial. Modula las respuestas inmunitarias innata y de adaptación junto con IL-4, IL-2, IL-12 e interferón γ, y es capaz de actuar como agente proinflamatorio o antiinflamatorio	31
SIgA	Una parte se secreta intacta y otra en forma de péptidos bioactivos. Protege a la mucosa y al epitelio intestinal de agresiones tóxicas e infecciones. Modula el crecimiento de la microbiota	31
Osteopontina	Participa en la activación inmunitaria, en la adhesión y migración celular, en la angiogénesis y en la remodelación ósea e inhibe la calcificación ectópica. Junto con la IL-10, induce la expresión de TH1 e inhibe la de TH2	31

Continuación...

Citocinas	Concentraciones muy bajas (picogramos) tienen su origen probable en las células epiteliales de la mamá o son macrófagos activados. En la leche humana hay presencia de varias citocinas, las más notorias son la IL-1β, IL-6, IL-8, IL-10, TNF-α e interferón γ. También son factor estimulante de colonias y regula procesos inflamatorios relacionados con la infección de forma orquestada y en cascada. Aumentan la proliferación de timocitos, inhiben la producción de IL-2 de las células T, suprimen la producción de IgE, complementan la fuente propia de citocinas que produce el lactante mientras madura su sistema inmunitario y se postula que equilibran las respuestas Th1 y Th2	31
κ-caseína	Fosfolipoproteína cuya concentración promedio de 1.25 g/l en el calostro y la leche de transición y de 1 g/l en la leche madura. Inhibe la adhesión específica del linaje celular de *Helicobacter pylori* a las células mucosas del estómago humano y favorece el crecimiento de *Bifidobacterium*	31
α-lactoalbúmina	Del 20 al 25% de las proteínas totales de la leche humana. Es fuente brinda polipéptidos funcionales con capacidad antimicrobiana contra grammpositivos y gramnegativos. También favorece el crecimiento de *Bifidobacterium*. Una variante plegable es bactericida contra una cepa de *S. pneumoniae* resistente a antibióticos	31
IL1β	Presente en la leche de algunas mujeres. En altas concentraciones tiene un efecto protector contra dermatitis atópica y favorece la tolerancia a la proteína de la leche de vaca	31
LCPUFA	La proporción entre Ω3 y Ω6 puede influir en la propensión o prevención de la enfermedad alérgica. Sus metabolitos alteran la expresión genética, modifican la composición de las balsas lipídicas lo cual altera la señalización de las células T y contribuye a cambios en la función inmunológica. La suplementación materna parece no tener impacto en la prevención de la enfermedad alérgica	32

Fuente: modificado de Munblit et al., 2017;[28] Zuurveld et al., 2020,[30]; Bribiesca-Godoy et al., 2019[31] y Gottrand, 2008.[32]

residencia) influye en la presencia y proporción de los componentes bioactivos de la leche. Estos hallazgos han generado el diseño de estudios de investigación con intervenciones para tratar de prevenir la enfermedad alérgica de la infancia.[28]

En cuanto a los macro y micronutrimentos, se sabe que algunos pueden tener efectos inmunomoduladores, como los LCPUFA, el zinc y las vitaminas A y D. La composición nutrimental de la leche humana es relativamente estable a pesar del estado nutricional de la madre; sin embargo, existen 13 micronutrimentos cuya concentración varía dependiendo de la ingesta materna (las vitaminas A, C, D, K, B1, B2, B3, B5, B6, B12, colina, selenio y yodo); en el caso de los macronutrimentos, las variaciones en el consumo materno no afectan su concentración en la leche, pero en el caso de los lípidos, aunque no puede modificarse su concentración, sí se puede cambiar su perfil mediante la ingesta materna, lo cual impacta en la relación entre ácidos grasos Ω3 y Ω6.

En algunas investigaciones se suplementó a la madre para tratar de elevar la concentración de cierto nutrimento en particular, encontrándose que en la mayoría de los casos la suplementación materna sí eleva las concentraciones en la leche humana; sin embargo, los resultados son controversiales debido a la heterogeneidad en el diseño de dichos estudios.[28]

Conclusiones

La leche materna es fundamental para el correcto desarrollo de los recién nacidos, al ser fuente de vitaminas, nutrimentos y bacterias comensales que estimulan la respuesta antiinflamatoria, incrementan la producción de citocinas específicas, reducen el riesgo de desarrollar diversas enfermedades inflamatorias y previenen la expresión de patologías inmunomediadas, como el asma y la dermatitis atópica, además de contribuir a crear la microbiota "inicial" de los bebés.

Esta microbiota intestinal transitoria ayuda a modular el sistema inmunológico de los lactantes y es responsable del cambio inicial de una respuesta predominante de Th2 intrauterina a una respuesta equilibrada de Th1/Th2.

Existe evidencia de que la interrupción del proceso de colonización normal puede conducir a alteraciones en la relación simbiótica, situación que plantea la "teoría de la microbiota en desaparición", en la que la pérdida de taxones microbianos cruciales ha repercutido sobre la configuración de la fisiología humana.

Entre las causas para una colonización deficiente se encuentran la pérdida del patrón de transmisión vertical por el incremento en los nacimientos por vía cesárea, el uso generalizado de antibióticos durante el embarazo y la alimentación con fórmula artificial como reemplazo de la leche materna.

Por lo anterior, se vuelve imperiosa la necesidad de cambiar el paradigma de los diseños metodológicos de los estudios en los que la lactancia materna debería de ser tomada como la norma biológica, y calcular el riesgo para presentar enfermedad alérgica a partir de la introducción de alimentos diferentes a la leche humana, incluidas las fórmulas artificiales.

Fuentes consultadas

1.- Blaser MJ. The theory of disappearing microbiota and the epidemics of chronic diseases. Nat Rev Immunol 2017;17(8):461-463.

2.- Renz H, Adkins BD, Bartfeld S et al. The neonatal window of opportunity-early priming for life. J Allergy Clin Immunol 2018;14(4):1212-1214.

3.- Hornef MW, Torow N. 'Layered immunity' and the 'neonatal window of opportunity' - timed succession of non-redundant phases to establish mucosal host-microbial homeostasis after birth. Immunology 2020;159 (1):15-25.

4.- Palmer B. The influence of breastfeeding in the development of the oral cavity: a commentary. J Hum Lact 1998;14:93-98.

5.- Van den Elsen LWJ, Garssen J, Burcelin R, Verhasselt V. Shaping the gut microbiota by breastfeeding: the gateway to allergy prevention? Front Pediatr 2019;7:47.

6.- Brunser O. El desarrollo de la microbiota intestinal humana, el concepto de probiótico y su relación con la salud humana. Rev Chil Nutr 2013;40(3):283-289.

7.- Toscano M, De Grandi R, Grossi E, Drago L. Role of the human breast milk-associated microbiota on the

newborns' immune system: a mini review. Front Microbiol 2017;8:2100.
8.- Jennewein MF, Abu-Raya B, Jiang Y, Alter G, Marchant A. Transfer of maternal immunity and programming of the newborn immune system. Semin Immunopathol 2017;39(6(19)):605-613.
9.- Rautava S, Luoto R, Salminen S, Isolauri E. Microbial contact during pregnancy, intestinal colonization and human disease. Nat Rev Gastroenterol Hepatol 2012;9:565-576.
10.- Castanys-Muñoz E, Martin MJ, Vazquez E. Building a beneficial microbiome from birth. Adv Nutr 2016;7(2):323-330.
11.- Aagaard K, Ma J, Antony KM et al. The placenta harbors a unique microbiome. Sci Transl Med 2014 ;6(237):237ra65.
12.- Collado MC, Rautava S, Aakko J, Isolauri E, Salminen S. Human gut colonisation may be initiated in utero by distinct microbial communities in the placenta and amniotic fluid. Sci Rep 2016;6:23129.
13.- Walker RW, Clemente JC, Peter I, Loos RJF. The prenatal gut microbiome: are we colonized with bacteria in utero? Pediatr Obes 2017;12(Suppl1):3-17.
14.- Laforest-Lapointe I, Arrieta MC. Patterns of early-life gut microbial colonization during human immune development: an ecological perspective. Front Immunol 2017;8:788.
15.- Perez-Muñoz ME, Arrieta MC, Ramer-Tait AE, Walter J. A critical assessment of the "sterile womb" and "in utero colonization" hypotheses: implications for research on the pioneer infant microbiome. Microbiome 2017;5(1):48.
16.- Ferretti P, Pasolli E, Tett A et al. Mother-to-infant microbial transmission from different body sites shapes the developing infant gut microbiome. Cell Host Microbe 2018;24(1):133-145.e5.
17.- Seferovic MD, Pace RM, Carroll M et al. Visualization of microbes by 16S in situ hybridization in term and preterm placentas without intraamniotic infection. Am J Obstet Gynecol 2019;221(2):146.e1-146.e23.
18.- Younge N, McCann JR, Ballard J et al. Fetal exposure to the maternal microbiota in humans and mice. JCI Insight 2019;4(19):e127806.
19.- Collado MC, Segata N. Initial exploration of in utero microbial colonization. Nat Med 2020;26(4):469-470.
20.- Penders J, Thijs C, Vink C et al. Factors influencing the composition of the intestinal microbiota in early infancy. Pediatrics 2006;118(2):511-21.
21.- Scholtens PA, Oozeer R, Martin R, Amor KB, Knol J. The early settlers: intestinal microbiology in early life. Annu Rev Food Sci Technol 2012;3:425-447.
22.- Rodríguez JM, Jiménez E, Merino V et al. Microbiota de la leche humana en condiciones fisiológicas. Acta Pediatr Esp 2008;66(2):27-31.
23.- Wang S, Ryan CA, Boyaval P, Dempsey EM, Ross RP, Stanton C. Maternal vertical transmission affecting early-life microbiota development. Trends Microbiol 2020;28(1):28-45.
24.- World Health Organization, UNICEF. Global Strategy for infant and young child feeding. WHO/UNICEF, Ginebra, 2003.
25.- Bardanzellu F, Fanos V, Reali A. "Omics" in human colostrum and mature milk: looking to old data with new eyes. Nutrients 2017 Aug 7;9(8):843.
26.- Munblit D, Verhasselt V. Allergy prevention by breastfeeding. Curr Opin Allergy Immunol 2016;16(5):427-433.
27.- Oddy WH. Breastfeeding, childhood asthma, and allergic disease. Ann Nutr Metab 2017;70(suppl2):26-36.
28.- Munblit D, Peroni DG, Boix-Amorós A et al. Human milk and allergic diseases: an unsolved puzzle. Nutrients 2017;9(8):894.
29.- Scholtens S, Wijga AH, Brunekreef B et al. Breastfeeding, parental allergy, and asthma in children followed for eight years: the PIAMA birth cohort study. Thorax 2009;64:604-609.
30.- Zuurveld M, van Witzenburg NP, Garssen J et al. Immunomodulation by human milk oligosaccharides: the potential role in prevention of allergic diseases. Front Immunol 2020;11:801.
31.- Bribiesca-Godoy F, Argomedo-Manrique ALC. "Elementos bioactivos de la leche humana: ¿cómo actúan para prevenir o modificar enfermedades?", en Madrazo de la Garza JA (ed.), *Microbiota y enfermedades diarreicas en pediatría*. Permanyer, México, 2019.
32.- Gottrand F. Long-chain polyunsaturated fatty acids influence the immune system of infants. J Nutr 2008;138(9): 1807S-1812S.

Capítulo 5

Relación entre las infecciones bucales, covid-19 y alergia

Mayra Solyenetzin Torres Altamirano
Gerardo T. López Pérez

Introducción

La salud bucal es reflejo de una salud integral. En la boca podemos, por un lado, detectar la presencia de comorbilidades, entre ellas las alergias y, por el otro, considerarla como uno de los órganos de entrada para la covid-19.

El conocimiento de la microbiota oral es una herramienta valiosa para identificar las bacterias involucradas en complejas biopelículas bucales, algunas de estas bacterias han sido implicadas en enfermedades bucales como la caries, gingivitis y periodontitis, que están entre las infecciones bacterianas más comunes en los seres humanos,[1] y son factores de riesgo significativos para diversas condiciones de salud, como diabetes mellitus, enfermedades cardiovasculares y oncológicas, entre otras;[2,3] también nos permite entender la patología bucal y saber si los cambios que predisponen a la enfermedad ocurren primero en el hospedero o, por el contrario, a nivel microbiano.[4]

El ecosistema de la cavidad bucal

Composición microbiana

Los microorganismos colonizan las superficies orales humanas en cuestión de horas a partir del parto, y su composición continúa cambiando a lo largo de la vida del ser humano.[5] La microbiota permite la inducción de respuestas protectoras a los patógenos y las vías de regulación implicados en el mantenimiento de la tolerancia a antígenos inocuos.[6]

Mucosa bucal

Al momento del nacimiento, la boca de un bebé sólo puede adquirir bacterias como el *Streptococcus mutans*.[5] Se considera que la transmisión de bacterias dentro de los dos días

después del nacimiento en relación con la flora de la madre, son críticos para la contaminación bacteriana oral, por lo que, si se establece un protocolo para evitar esta transmisión de madres a hijos en los dos primeros días, se podría controlar y cambiar la microflora adquirida y, por lo tanto, reducir la prevalencia de caries en el futuro.[8]

En edades posteriores la microbiota está constituida casi exclusivamente por cocos grammpositivos anaerobios facultativos, en especial por *Streptococcus viridans*. Los labios, al ser una zona de transición de piel a mucosas, son colonizados por una microbiota cutánea en la que destacan *Staphylococcus epidermidis*, *Kocuria* spp. y *Micrococcus* spp., además de *S. viridans* procedente de la saliva y el dorso de la lengua debido la acción del humedecimiento labial.

En el paladar blando aparecen bacterias propias de las vías respiratorias altas, entre ellas especies de *Haemophilus*, *Corynebacterium* y *Neisseria*, *Streptococcus pyogenes* y *Streptococcus viridans*, mientras que la microbiota de la encía se relaciona con la de la placa coronal lisa en la unión dentogingival y con la de localización subgingival.[9]

Ciertas especies de bacterias ayudan a desencadenar la inflamación crónica en la cavidad bucal y posiblemente se asocian con diferentes etapas del cáncer.

Como la cavidad bucal está expuesta al entorno, la microbiota se ve afectada por factores como fumar o una higiene bucal deficiente. Además, la presencia de enfermedades sistémicas, como la obesidad, se asocian con cambios en la microbiota de la saliva.[12-13]

Lengua

El *biofilm* de la lengua es una estructura dinámica compuesta por bacterias, células epiteliales de la mucosa bucal, leucocitos de las bolsas periodontales, metabolitos de la sangre y diferentes nutrientes. Por sus criptas y papilas ofrece amplias posibilidades para la colonización bacteriana; aproximadamente el 45% son cocos grammpositivos anaerobios facultativos, entre los que destacan *Streptococcus salivarius*, *S. mitis* y *S. mucilaginosus*, *S. milleri*, le siguen los gramnegativos anaerobios estrictos (16%, sobre todo especies de *Veillonella*) y bacilos grammpositivos anaerobios facultativos (12%, *Actinomyces* spp.) y en menor proporción *Lactobacillus* spp., *Neisseria* spp., *Fusobacterium* spp. y *Haemophilus* spp.[9]

La mucosa de la lengua y las amígdalas albergan microorganismos periodontopatógenos y funcionan como un nido para estas bacterias. La lengua proporciona la mayor carga bacteriana en comparación con cualquier otro tejido bucal, por lo que al evaluar el riesgo de caries es importante tener en cuenta su limpieza.[10]

Saliva

Los microorganismos que entran en la cavidad bucal interactúan selectivamente con una variedad de proteínas salivales para influir en diversas funciones, tales como la adhesión bacteriana a las superficies, evasión de la defensa del hospedero, nutrición y el metabolismo bacteriano y expresión génica.[11]

Los cambios estructurales en la cavidad bucal (pérdida de dientes, gingivitis, alveolitis, periodontitis) producen cambios ecológicos que afectan la microbiota de la saliva.

Salud bucal y covid-19

La Organización Mundial de la Salud (OMS) confirmó que el SARS-CoV-2 se transmite principalmente a través de la diseminación de gotitas de saliva o secreciones nasales.[14] El ARN del SARS-CoV-2 puede detectarse en la saliva; en este fluido la carga viral del SARS-CoV-2 es constantemente más alta que en la orofaringe durante la etapa inicial de la covid-19 y puede detectarse antes de que aparezcan las lesiones pulmonares.[15] La tasa positiva de covid-19 en la saliva de los pacientes infectados puede alcanzar el 91.7%.[16]

Varios estudios han demostrado que la lengua y glándulas salivales expresan el receptor ACE2 (**Figura 1**), lo que sugiere que la cavidad bucal es el anfitrión de la invasión del SARS-CoV-2. Este hallazgo propone que el virus pueda secretarse por la glándula salival en lugar de la nasofaringe.[17-20] Las células ACE2+ en las glándulas salivales quizá sean las células diana del SARS-CoV-2 y, en teoría, se genere saliva infecciosa de manera sostenida.[21,22]

Expresión de furina en la lengua

La furina se ha implicado en la infección por virus al escindir las glicoproteínas de la envoltura viral y potenciar la infección de las células hospederas.[23] Se ha identificado un sitio de escisión similar a la furina en la proteína Spike de la covid-19. La furina se expresa en gran medida en el tejido pulmonar, posiblemente proporcionando una ganancia en función a la infectividad.[24,25]

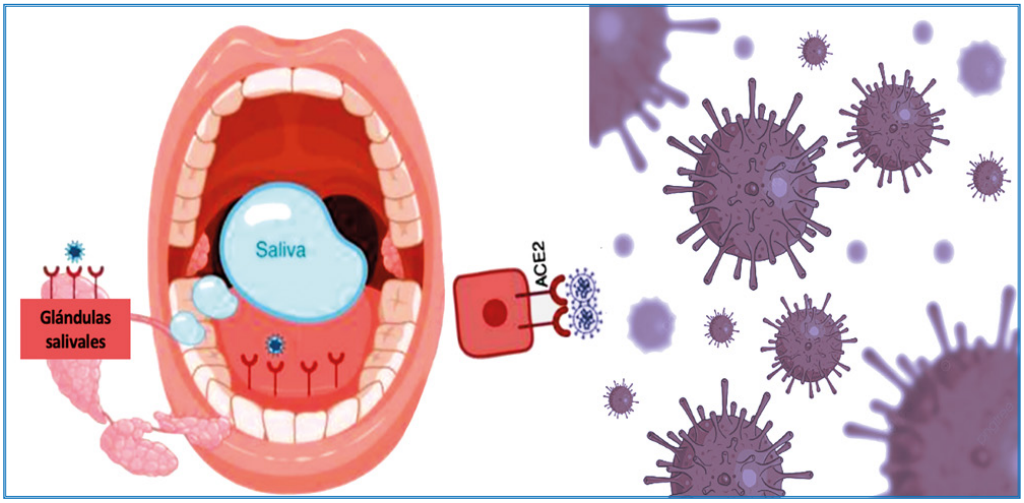


Figura 1. Transmisión de SARS-CoV-2 en boca
Fuente: modificada de Xu et al., 2014.[7]

Relación de gingivits y periodontitis con covid-19

Existe una creciente evidencia de un vínculo entre la periodontitis y las enfermedades sistémicas.[30-32] Los adultos mayores y las personas de cualquier edad que tengan afecciones médicas graves, como enfermedad pulmonar crónica, diabetes, afecciones cardiacas o enfermedad renal crónica, presentan un alto riesgo de desarrollar una condición grave debido a la infección por SARS-CoV-2. Al mismo tiempo, la mala salud bucal aumenta el riesgo de desarrollar las mismas condiciones médicas[26-32] (**Figura 2**).

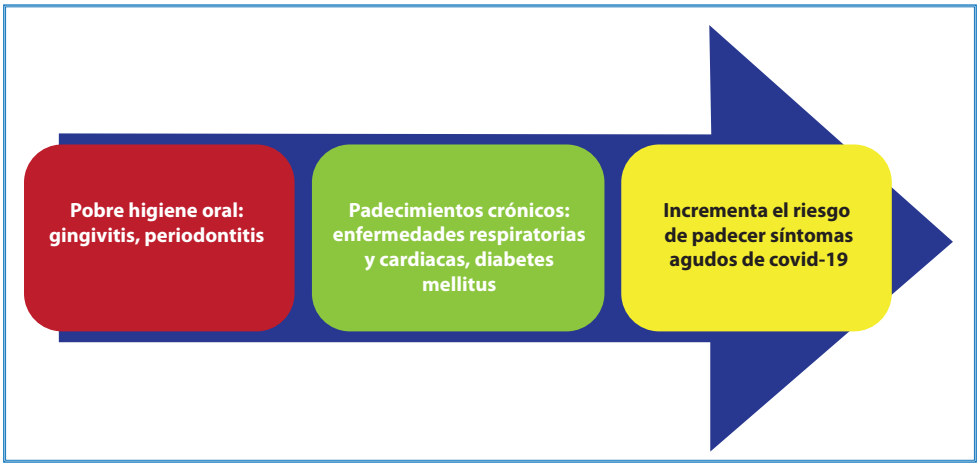


Figura 2. La mala salud bucal exacerba los síntomas de la covid-19
Fuente: elaboración propia.

La cavidad oral es un importante reservorio de patógenos respiratorios, como *Chlamydia pneumoniae*, y los pacientes con enfermedad periodontal tienen más probabilidades de desarrollar neumonía adquirida en el hospital como complicación.[33-35] Son diversos los mecanismos que pueden explicar la capacidad de los patógenos orales para exacerbar la infección pulmonar, incluida la aspiración al tracto respiratorio inferior, especialmente en personas de alto riesgo y la secreción de citocinas proinflamatorias durante la periodontitis, que promueve la adhesión al epitelio pulmonar y la colonización pulmonar por microorganismos respiratorios.[36,37]

La cavidad oral también es un reservorio potencial para la infección asintomática por covid-19; se han detectado signos de hiposalivación y sequedad de boca, disfunción del olfato y el gusto,[38,39] así como sangrado gingival extenso y dolor de encías antes o en coincidencia con la confirmación de infección por covid-19.[40,41]

La enfermedad periodontal se ha considerado durante mucho tiempo como una pandemia silenciosa que tiene una fisiopatología compleja multifactorial inmunorregulada. Se ha

demostrado un aumento de las células productoras de IL-17 en el tejido gingival de pacientes que padecen gingivitis y periodontitis en comparación con pacientes sanos.[42] Lo anterior da crédito al hecho de que los niveles elevados de citocinas detectados en el tejido gingival inflamado localmente reflejan los niveles de citocinas en la circulación sistémica.[43]

En la literatura también hay evidencia de que el tratamiento periodontal no quirúrgico conduce a una disminución en los niveles de IL-17. Resulta vital comprender la importancia de mantener bajo control la enfermedad periodontal y el valor de mantener una higiene bucal meticulosa en la era de la covid-19.

Sugerencias de cuidados bucales

Las prácticas de higiene bucal son fundamentales para la prevención, tratamiento y mantenimiento de las afecciones inflamatorias. Por otra parte, numerosos estudios han demostrado que el uso prolongado del cepillo de dientes facilita el desarrollo de diversos microorganismos.[44,45]

A continuación, se menciona una serie de consejos para evitar contraer o propagar el contagio del coronavirus:

- Es indispensable mantener los cepillos separados unos de otros.
- Cambiar el cepillo de dientes al menos cada tres meses.
- Cepillarse diariamente con pasta dental con flúor antes de dormir y al menos dos veces al día. Limpiar entre los dientes con hilo dental y utilizar enjuague bucal que contenga yodopovidona al 0.2-1%, cloruro de cetilpiridinio al o.05-0.1% o peróxido de hidrógeno al 1%.[46]
- Si dio positivo a coronavirus, debe realizar un enjuague previo al lavado de dientes para reducir la carga viral (yodopovidona al 0.2% o peróxido de hidrógeno al 1%), haciendo buches durante 30 o 40 segundos y gárgaras. Al terminar, sumergir el cepillo en una solución a base de hipoclorito de sodio (lejía) durante 30 minutos, aclarar con agua y dejar secar. Mantener el cepillo libre de bacterias y virus ayuda a disminuir el contagio a las personas que están cerca.
- Si dio positivo a covid-19, usar enjuague bucal con yodopovidona, peróxido de hidrógeno o clorhexidina tres veces al día durante 14 días.
- Cambiar el cepillo una vez que haya pasado el periodo de contagio (14 días).[47]
- Limpiar el baño constantemente con productos de limpieza con base en cloro (lejía).

Salud bucal y alergia

La respiración oral se considera un trastorno originado por una obstrucción nasofaríngea, que ocasiona complicaciones anatómicas y funcionales de la cara y del aparato masticatorio en la etapa de crecimiento y desarrollo maxilofacial de un niño.

La obstrucción nasal crónica, junto con el constante hábito de respiración oral produce cambios esqueléticos en la cara y maxilares, así como en los tejidos blandos. Esto se observa constantemente en pacientes con entidades alérgicas, como la rinitis alérgica crónica.

Los cambios a nivel esquelético de los maxilares son estrechez y adelantamiento del maxilar superior, elevación de la profundidad del paladar duro, hiperdivergencia de la mandíbula (cara larga), retrusión o protrusión de la mandíbula; mientras que en tejidos blandos se observa puente nasal evertido, punta de la nariz elevada, incapacidad de cierre labial natural, hipotonicidad muscular peribucal, mentoniana y lingual.

También pueden presentarse diversas alteraciones intraorales, entre ellas mordida abierta anterior, mordida cruzada posterior uni o bilateral, apiñamiento e inclinación dental, caries y gingivitis.

Fuentes consultadas

1.- Takahashi N. Oral microbiome metabolism: from "who are they?" to "what are they doing?" J Dent Res 2015; 94(12):1628-1637.

2.- He J, Li Y, Cao Y, Xue J, Zhou X. The oral microbiome diversity and its relation to human diseases. Folia Microbiol (Praha) 2015;60(1):69-80.

3.- Zaura E, Keijser BJ, Huse SM, Crielaard W. Defining the healthy "core microbiome" of oral microbial communities. BMC Microbiol 2009;9:259.

4.- Serrano-Coll HA, Sánchez-Jiménez M, Cardona-Castro N. Conocimiento de la microbiota de la cavidad oral a través de la metagenómica. Rev CES Odont 2015;28(2):112-118.

5.- Könönen E, Asikainen S, Saarela M, Karjalainen J, Jousimies-Somer H. The oral gram-negative anaerobic microflora in young children: longitudinal changes from edentulous to dentate mouth. Oral Microbiol Immunol 1994;9(3):136-141.

6.- Belkaid Y, Hand TW. Role of the microbiota in immunity and inflammation. Cell 2014;27;157(1):121-141.

7.- Xu X, He J, Xue J et al. Oral cavity contains distinct niches with dynamic microbial communities. Environ Microbiol 2014;17(3):699-710.

8.- Rosenblatt R, Steinberg D, Mankuta D, Zini A. Acquired oral microflora of newborns during the first 48 hours of life. J Clin Pediatr Dent 2015;39(5):442-446.

9.- Liébana J, González M, Liébana MJ, Parra LE. "Composición y ecología de la microbiota oral", en Liébana J (ed.), *Microbiología oral*. Granada: McGraw Hill Interamericana, Granada, 2002. p. 515-26.

10.- Winnier JJ, Rupesh S, Anand Nayak U, Reddy V, Prasad Rao A. The comparative evaluation of the effects of tongue cleaning on existing plaque levels in children. Int J Clin Pediatr Dent 2013;6(3):188-192.

11.- Seok H, Stefan R, Frank A. Implications of salivary protein binding to commensal and pathogenic bacteria. J Oral Biosci 2013;55(4):169-174.

12.- Piombino P, Genovese A, Esposito S et al. Saliva from obese individuals suppresses the release of aroma compounds from wine. PLoS ONE 2014;9(1):e85611.

13.- Hasan NA, Young BA, Minard AT et al. Microbial community profiling of human saliva using shotgun metagenomic sequencing. PLoS One 2014;9(5):e97699.

14.- Chan JFW, Yuan S, Kok KH et al. A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person to person transmission a study of a family cluster. Lancet 2020;395:514-523.

15.- Wang WK, Chen SY, Liu IJ et al. Detection of SARS-associated coronavirus in throat wash and saliva in early diagnosis. Emerg Infect Dis 2004;10(7):1213-1219.

16.- To KKW, Tsang OTY, Yip CCY et al. Consistent detection of 2019 novel coronavirus in saliva. Clin Infect Dis 2020;71(15):841-843.

17.- Zhou P, Yang XL, Wang XG et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. Nature 2020;579:270-273.

18.- Li W, Moore MJ, Vasilieva N et al. Angiotensin-converting enzyme 2 is a funtional receptor for the SARS coronavirus. Nature 2003;426:450-454.

19.- Hofmann H, Pyrc K, van der Hoek L, Geier M, Berkhout B, Pöhlmann S. Human coronavirus NL63 employs the severe acute respiratory syndrome coronavirus receptor for celular entry. Proc. Natl Acad Sci USA 2005;102(22):7988-7993.

20.- Xu X, Chen P, Wang J et al. Evolution of the novel coronavirus from the ongoing Wuhan outbreak and modeling of its spike protein for risk of human transmission. Sci China Life Sci 2020;63(3):457-460.

21.- Zou X, Chen K, Zou J et al. Analysis of single cell RNA-seq data on ACE2 receptor expression reveals the potential risk of different vulnerable human organs to Wuhan 2019-nCoV infection. Front Med 2020;14(2):185-192.

22.- Chen L, Zhao J, Peng J et al. Detection of SARS-CoV-2 in saliva and characterization of oral symptoms in covid-19 patients. Cell Prolif 2020;53(12):e12923.

23.- Izaguirre, G. The proteolytic regulation of virus cell entry by furin and other proprotein convertases. Viruses 2019;11(9):837.

24.- Coutard B, Valle C, de Lamballerie X et al. The spike glycoprotein of the new coronavirus 2019-nCoV contains

a furin-like cleavage site absent in CoV of the same clade. Antiviral Res 2020;176:104742.
25.- Li X, Duan G, Zhang W et al. A furin cleavage site was discovered in the s protein of the Wuhan 2019 novel coronavirus. Chin J Bioinformatis 2020:18(2):103-108.
26.- Bui FQ, Almeida-da-Silva CLC, Huynh B et al. Association between periodontal pathogens and systemic disease. Biomed J 2019;42(1):27-35.
27.- Wu Z, Nakanishi H. Connection between periodontitis and Alzheimer's disease: possible roles of microglia and leptomeningeal cells. J Pharmacol Sci 2014;126(1):8-13.
28.- Jepsen S, Stadlinger B, Terheyden H, Sanz M. Science transfer oral health ang general health-the links between periodontitis,ateroesclerosis and diabetes. J Clin Periodontol 2015;42(12):1071-1073.
29.- Khumaedi AI, Purnamasari D, Wijaya IP, SoerosoY. The relationship of diabetes, periodontitis and cardiovascular disease. Diabetes Metab Syndr 2019;13(2):1675-1678.
30.- EM Ghezzi, Ship JA. Systemic diseases and their treatments in the elderly impact on oral health. J Public Health Dent 2000;60(4):289-296.
31.- Han P, Sun D, Yang J. Interaction between periodontitis and liver diseases. Biomed Rep 2016;5(3):267-276.
32.- Goodson JM. Disease reciprocity between gingivitis and obesity J Periodontol 2020;91(Suppl1):S26-S34.
33.- Scannapieco FA. Role of oral bacteria in respiratory infection. J Periodontol 1999;70(7):793-802.
34.- Scannapieco FA. Pneumonia in nonambulatory patients. The role of oral bacteria and oral higiene. J Am Dent Assoc 2006;137(Suppl):21S-25S.
35.- Almeida-da-Silva CLC, Alpagot T, Zhu Y et al. *Chlamydia pneumoniae* is present in the dental plaque of periodontitis patients and stimulates an inflammatory response in gingival epithelial cells. Microb Cell 2019;6(4):197-208.
36.- Gomes-Filho IS, Passos JS, Seixas da Cruz S. Respiratory disease and the role of oral bacteria. J Oral Microbiol 2010;2:5811.
37.- Varanat M, Haase EM, Kay JG, Scannapieco FA. Activation of the TREM-1 pathway in human monocytes by periodontal pathogens and oral commensal bacteria. Mol Oral Microbiol 2017;32(4):275-287.
38.- Xu J, Li Y, Gan F, Du Y, Yao Y. Salivary glands: potential reservoirs for asymptomatic covid-19 infection. J Dent Res. 2020;99(8):989.
39.- Pedrosa MS, Sipert CR, Nogueira FN. Salivary glands, saliva, and oral findings in covid-19 infection. Pesqui Bras Odontopediatria Clin Integr 2020;20(supp1):e0104.
40.- Xydakis MS, Dehgani-Mobaraki P, Holbrook EH et al. Smell and taste dysfunction patients with covid-19. Lancet Infect Dis 2020;20(9):1015-1016.
41.- Wu D, Yang XO. TH17 in the covid-19 cytokine storm: an emerging target of the JAK2 inhibitor Fedratinib. J Microbiol Immunol Infect 2020;53(3):368-370.
42.- Graves D. Cytokines that promote the destruction of periodontal tissue. J Periodontol 2008;79(8suppl):1585-1591.
43.- Cheng WC, Hughes FJ, Taams LS. The presence, function and regulation of IL-17 and Th17 cells in periodontitis. J Clin Periodontol 2014;41(6):541-549.
44.- Wetzel WE, Schaumburg C, Ansari F, Kroeger T, Sziegoleit A. Microbial contamination of tooothbrushes with different principles of filament anchoring. J Am Dent Assoc 2005;136(6):758-765.
45.- Sogi SH, Subbareddy VV, Kiran SND. Contamination of toothbrushes at different time intervals and effectiveness of various disinfection solutions in reducing the contamination of toothbrush. J lndian Sot Pedod Prev Dent 2002;20(3):81-85.
46.- Kampf G, Todt D, Pfaender S, Steinmann E. Persistence of coronaviruses on inanimate surfaces and their inactivation with biocidal agents. J Hosp Infect 2020;104(3): 2020; 104(3):246–251.
47.- Peng X, Xu X, Li Y et al. Transmission routes of 2019-nCoV and controls in dental practice. Int J Oral Sci 2020;12(1):9.

Capítulo 6

Nutrición y alergia

Roberto Guillermo Calva Rodríguez

Inmunidad del epitelio gastrointestinal

El sistema inmunológico intestinal, conocido también como tejido linfoide asociado al intestino (GALT), se encarga de procesar los antígenos que interaccionan con la mucosa intestinal y de diseminar la respuesta inmunitaria.

Existen dos compartimentos separados en el GALT: los sitios inductivos (linfocitos de las placas de Peyer que son células B-2 y otros linfocitos peritoneales que son células B-1), en donde inicia la respuesta inmunitaria tras la estimulación por parte de un antígeno y los sitios efectivos (epitelio intestinal), que ejecutan y finalizan la respuesta inmunológica.

En la mucosa intestinal se distinguen dos tipos de poblaciones linfocitarias: a) los linfocitos de la lámina propia y b) los linfocitos intraepiteliales, situados entre los enterocitos a lo largo de la vellosidad.

La síntesis de anticuerpos requiere la cooperación de tres tipos de células:

1) Las células presentadoras de antígeno (células dendríticas, células B y macrófagos), capaces de capturarlo, digerirlo y presentarlo a las células Th.

2) Las células Th activadas actúan sobre los linfocitos B mediante las citocinas excretadas.

3) Las células B, que producen un tipo de anticuerpo Ig (inmunoglobulina G, A o E).

La diferenciación de linfocitos T a Th1 o Th2 depende de señales específicas, mientras que los macrófagos y las células dendríticas están involucrados en la diferenciación a Th1 mediante la IL-12 y los linfocitos citolíticos producen IFN-α.

El desarrollo y la expresión del sistema inmunológico intestinal difieren en gran medida de la inmunidad sistémica;[1] junto con una respuesta celular, la función inmunitaria en el intestino se centra en dos respuestas específicas importantes:

a) Prevenir las respuestas inmunitarias a las proteínas de la dieta y evitar sensibilizaciones que puedan desarrollar, sobre todo, alergias.

b) Inducir respuestas inmunitarias específicas mediante la IgA secretora y ofrecer protección frente a la colonización por patógenos.

El sistema inmunitario de los individuos sanos se mantiene alerta a la presencia de antígenos alimentarios, patógenos y microbiota normal, lo que resulta en unos linfocitos de las placas de Peyer alertas, abundancia de células T CD8+ en el epitelio y de T CD4+ y células plasmáticas IgA en la lámina propia. Los datos procedentes de estudios en animales establecen que el microbioma normal es el que desencadena esta respuesta, y no los patógenos o los antígenos alimentarios.[2]

Los estudios sobre el sistema inmunitario de la mucosa de los recién nacidos permiten llegar a conclusiones semejantes a las obtenidas a partir de estudios con animales libres de gérmenes.[3,4] Al nacimiento ya hay placas de Peyer, pero sólo tienen folículos primarios de células B; los centros germinales aparecen después de unas pocas semanas.

El número de linfocitos intraepiteliales es bajo al nacimiento, pero alcanza los valores normales en pocos meses, especialmente los de las subclases. Las células plasmáticas IgA no existen al nacimiento, pero aumentan en el primer año de vida; además, en individuos normales las bacterias de las heces están recubiertas con IgA.

La pared del tubo digestivo se divide en cuatro capas básicas: serosa, muscular externa, submucosa y mucosa. Aunque existen rasgos comunes en la organización general del tejido, la estructura del tracto gastrointestinal varía mucho de una región a otra, lo cual refleja la función especializada de cada región en concreto.

La protección frente a los agentes potencialmente dañinos se establece mediante diversos factores como la saliva, el ácido gástrico, el peristaltismo, el moco, las enzimas proteolíticas, la microbiota intestinal, la capa de células epiteliales que cubre la capa mucosa y el sistema inmunológico intestinal.[5] Las células epiteliales interactúan con las poblaciones de leucocitos y juntos cooperan con el GALT para mantener la homeostasis inmune intestinal.[7]

La mayoría de las células plasmáticas en la lámina propia del intestino secretan inmunoglobulina A (IgA) dimérica e inmunoglobulina E (IgE); la primera llega al epitelio y se libera hacia la luz intestinal en forma de IgA secretora, donde se une a antígenos, toxinas y microorganismos ofreciendo una vigilancia continua,[6,7]

Por su parte, la IgE se une a la membrana plasmática de los mastocitos de la lámina propia para sensibilizar a antígenos específicos provenientes de la luz intestinal y crear respuestas atópicas frente a cualquier tipo de antígeno.[6,7]

Las células dendríticas se encuentran distribuidas a lo largo de la mucosa intestinal, ya sea en el GALT organizado o en el difuso. También captan antígenos presentes en la luz intestinal por transmisión de las dendritas a través de las uniones estrechas entre las células epiteliales, al tiempo que mantienen la integridad de la barrera intestinal.[8]

La inmadurez funcional del sistema inmune del recién nacido requiere una educación adecuada para que pueda desarrollar una respuesta apropiada frente a los patógenos, pero que al mismo tiempo asegure la tolerancia frente a los antígenos de los alimentos y la microbiota comensal. El programa genético de desarrollo del sistema inmune de la mucosa está sometido a influencias de tipo epigenético, tanto en el periodo prenatal como en el postnatal. Las tres principales fuentes extrínsecas de señales reguladoras son el líquido amniótico, la leche materna y la microbiota intestinal.[9]

Microbiota e inmunidad

La colonización intestinal de los mamíferos comienza en el parto al ponerse en contacto con la microbiota de la madre, continúa con el consumo de la leche materna y es influenciado por el medio ambiente. Las poblaciones bacterianas que forman la microbiota intestinal cambian a lo largo de la vida debido al medio ambiente, carga genética, edad y tipo de dieta, además del estrés, infecciones y uso de antibióticos.[10]

A través de la liberación del factor de crecimiento transformante β (TGFβ), las células epiteliales promueven el desarrollo de IgA y suprimen la producción de IgE, clave en el desarrollo de la tolerancia oral a antígenos de la dieta, también estimulan a las células T reguladoras (Treg) para formar IL-10 de carácter antiinflamatorio, fundamental en la inmunotolerancia.[11]

Tolerancia a los alimentos

La incidencia de enfermedades alérgicas se ha incrementado bastante en los últimos años; su desarrollo depende de factores hereditarios y ambientales, entre ellos la exposición temprana a determinados alérgenos.

La inducción de tolerancia oral es la reacción normal tras la exposición a un antígeno alimentario. El antígeno es presentado a una célula Th (CD4+) nativa, Cuando se trata de un organismo patógeno, se induce una inflamación local debido a los efectos de productos derivados de los patógenos mediados por receptores específicos de membrana (TLR) que se expresan en células mesenquimales, macrófagos y células epiteliales.

El resultado es que las células dendríticas, tras capturar al antígeno, experimentan una maduración y producen IL-12, favoreciendo la diferenciación de las células CD4+ nativas hacia células Th1 que producen IFN-α, más inflamación en menor medida, diferenciación hacia células Th2 que producen IL-4 e IL-5, promotores de la respuesta local de IgA.

Cuando, por el contrario, lo que capturan las células dendríticas son antígenos alimentarios o productos de la microflora intestinal; en ausencia de inflamación se libera PGE2 (células

mesenquimales y macrófagos) y TGF-α (células epiteliales) que promueven la maduración parcial de células dendríticas. Éstas presentan el antígeno a las células T CD4+ que se diferencian a células Treg productoras de IL-10 y células Th3 que producen TGF-α. El resultado final es la producción local de IgA, la tolerancia sistémica y la homeostasis inmunológica local.

Cuando se produce un desequilibrio en este proceso, especialmente en recién nacidos o en lactantes pequeños con elevado riesgo alérgico, la exposición a una concentración elevada de proteínas extrañas puede aumentar el riesgo de sensibilización y desencadenar la respuesta alérgica.

Actualmente, se ha registrado un descenso en la incidencia de estimulación microbiana por enfermedades infecciosas debido al mejoramiento de las condiciones higiénicas, las campañas de vacunación y la medicación antimicrobiana, mientras que la dieta humana contiene hoy una carga bacteriana considerablemente inferior a la que por tradición tenía, fruto de procesos industrializados y de la conservación de los alimentos.

Como resultado de estos cambios, los componentes del medio ambiente bacteriano no patogénico han cambiado de forma considerable, lo que podría ser la base del notable incremento de las enfermedades inmunitarias, en especial las alergias.[12] En un ambiente tan rico en antígenos como el intestino, el sistema inmune intestinal debe dar prioridad a los mecanismos de tolerancia inmune respecto al microbioma comensal y los antígenos de la dieta.

En condiciones patológicas, la respuesta de dicho sistema inmune intestinal reacciona para desarrollar las alergias alimentarias. Mediante este mecanismo, los linfocitos se diferencian en Th2 y favorecen la liberación de citocinas proinflamatorias (IL-4, IL-9, IL-5 e IL-13), que estimulan a su vez la producción de IgE específica del alérgeno por las células plasmáticas y un mayor reclutamiento y activación de eosinófilos, basófilos y mastocitos.[13] Estos últimos son las células efectoras clave en la alergia alimentaria, se reclutan en la lámina propia y se unen a la IgE específica del alérgeno a través de receptores específicos.[14]

Tras la segunda exposición al alérgeno, durante la fase efectora, se produce la desgranulación de los mastocitos y, como consecuencia, se liberan histamina y mediadores químicos responsables de los signos y síntomas del paciente.[15]

Alergia intestinal

El sistema inmune enfrenta el desafío de responder a los patógenos manteniendo, al mismo tiempo, tolerancia a los antígenos de los alimentos y a la microbiota comensal. Los cambios del microbioma gastrointestinal debidos al empleo de antibióticos y a modificaciones de la dieta han causado en los países desarrollados alteraciones de los mecanismos reguladores mediados por la microbiota, que normalmente resultan en la inducción de tolerancia inmunológica a nivel de la mucosa del tubo digestivo.

El mecanismo más probable que participa en la disrupción de la tolerancia oral es la incapacidad del sistema inmune local para generar células Treg. Las interacciones delicadamente

equilibradas y probablemente específicas para cada tejido, que existen entre los efectores y las respuestas de las Treg sirven para disminuir la respuesta inflamatoria frente a la microbiota y los antígenos provenientes de la dieta.[16,17] Los antígenos presentados por las células dendríticas, en ausencia de inflamación o en un tracto gastrointestinal saludable colonizado por una microbiota balanceada, estimulan sobre todo la generación de células Treg.

Fuentes consultadas

1.- Rueda-Cabrera R. "Sistema inmunológico intestinal: nutrición e inmunidad", en Gil A (ed.), *Tratado de nutrición. Tomo I: Bases fisiológicas y bioquímicas de la nutrición*. Acción médica, Madrid, 2005.

2.- Pickard KM, Bremner AR, Gordon JN, MacDonald TT. Microbial-gut interactions in health and disease. Immune responses. Best Pract Res Clin Gastroenterol 2004;18(2):271-285.

3.- Gronlund M, Arvilommi H, Kero P, Lehtonen O, Isolauri E. Importance of intestinal colonisation in the maturation of humoral immunity in early infancy: a prospective follow up study of healthy infants aged 0-6 months. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2000;83(3):F186-F192.

4.- Rognum TO, Thrane S, Stoltenberg L, Vege A, Brandtzaeg P. Development of intestinal mucosal immunity in fetal life and the first postnatal months. Pediatr Res. 1992;32(2):145-149.

5.- Ross MH, Wojciech P. *Histología. Texto y atlas color con biología celular y molecular*. Médica panamericana, 2009.

6.- McDermott AJ, Huffnagle GB. The microbiome and regulation of mucosal immunity. Immunology 2013;142(1):24-31.

7.- Weng M, Walker WA. The role of gut microbiota in programming the immune phenotype. J Dev Orig Health Dis 2013;4(3):203-214.

8.- Hapfelmeier S, Müller AJ, Stecher B et al. Microbe sampling by mucosal dendritic cells is a discrete, MyD88-independent stepin ΔinvG *S. typhimurium* colitis. J Exp Med 2008;205(2):437-450.

9.- Lu L, Walker WA. "Inmunidad de la mucosa gastrointestinal" en Brunser O, Cruchet S, Gotteland M (eds.), *Fisiología gastrointestinal y nutrición*. Nestlé Chile, Santiago, 2013.

10.- Peláez C, Requena T. *La microbiota intestinal*. Consejo Superior de Investigaciones Científicas/Los libros de la Catarata, Madrid, 2017.

11.- Shi N, Li N, Duan X, Niu H. Interaction between the gut microbiome and mucosal immune system. Mil Med Res 2017;4:14.

12.- Kalliomaki M, Salminen S, Arvilommi H et al. Probiotics in primary prevention of atopic disease: a randomized placebo-controlled trial. Lancet 2001;357(9262):1076-1079.

13.- Huerta-Hernández RE, Huerta-López JG, Ortega-Martell JA. Actualidades en alergia a alimentos. Alergia, Asma e Inmunología Pediátricas 2017;26(1):5-15.

14.- Chinthrajah S, Hernandez JD, Boyd SD et al. Molecular and celular mechanisms of food allergy and food tolerance. J Allergy Clin Immunol 2016;137(4):984-997.

15.- Perrier C, Corthesy B. Gut permeability and food allergies. Clin Exp Allergy 2011;41(1):20-28.

16.- Powrie F. Immune regulation in the intestine: a balancing act between effector and regulatory T cell responses. Ann N Y Acad Sci 2004;1029:132-141.

17.- Izcue A, Coombes J, Powrie F. Regulatory T cells suppress systemic and mucosal immune activation to control intestinal inflammation. Immunol Rev 2006;212:256-271.

Capítulo 7

El papel de la psiconeuroinmunología en el estudio de la alergia

Gustavo Aguilar Velázquez

Introducción

Aunque la Organización Mundial de la Salud establece el concepto de salud como un estado de bienestar biológico psicológico y social, en el ejercicio práctico de la medicina no siempre se realiza el abordaje de los aspectos emocionales, y aunque en la clínica se infiere que las situaciones emocionales modifican el comportamiento de muchas enfermedades, éstas no han sido estudiadas a fondo.

Actualmente se sabe que la función del sistema inmune puede ser modificada por el sistema nervioso central y el sistema endócrino, así como por inervación directa y factores solubles.[1] En el sistema nervioso central se han detectado receptores para diferentes mediadores de la respuesta inmune y en el inmune se han encontrado, por su parte, receptores para diversos neuropéptidos y hormonas.

Revisión de la literatura

De entre los primeros intentos por demostrar la interacción entre el sistema nervioso central y el inmune destaca el trabajo de Boccia y cols., quienes utilizaron el modelo de pérdida y separación de la psicología conductual en simios. Separaron a la madre de la cría durante 15 días y después determinaron en ambos la proliferación linfocitaria, observando una disminución de la respuesta a mitógenos, especialmente en la línea T, que en la cría fue reversible luego del rencuentro.[2]

En 1965, Solomon y Moos estudiaron a familiares de pacientes con artritis reumatoide y encontraron que los individuos físicamente saludables eran aquéllos con una capacidad de adaptación psicológica mayor, no los que tenían factor reumatoide negativo. Los autores sugirieron que el bienestar psicológico podría tener una influencia proteccionista ante la vulnerabilidad genética.[3]

Por su parte, Schleifer y cols. estudiaron en 1983 a 15 hombres cuyas esposas padecían cáncer de mama avanzado. Al valorar la respuesta inmune posterior al fallecimiento de las pacientes, encontraron una disminución de la respuesta a mitógenos en los maridos, concluyendo que el duelo influye sobre la efectividad del sistema inmune.[4] Seis años después, los autores investigaron el efecto de la depresión sobre el sistema inmune en pacientes hospitalizados, encontrando una disminución en la actividad proliferativa celular en linfocitos y reducción en la actividad de las células Natural Killers (NK).[5]

Posteriormente, Ader y cols. demostraron que el sistema inmune de las ratas podía ser condicionado para responder a estímulos externos no relacionados con un antígeno. Utilizaron una combinación de agua endulzada con sacarina y ciclofosfamida y observaron que el condicionamiento era tan determinante, que al endulzar el agua sólo con sacarina se producía suficiente estímulo para que el sistema inmune de las ratas fuera suprimido. Éste fue uno de los primeros experimentos en donde se demostró que una señal proveniente del SNC (gusto) podía modificar el comportamiento del sistema inmune.[6] Bovbjerg y cols. confirmaron este descubrimiento con un estudio similar en un modelo de injerto contra huésped.[7] El concepto era muy claro: un impulso nervioso debido a un estímulo gustativo tenía efectos profundos sobre el sistema inmunológico, con lo que se demostraba la interacción del SNC y el inmune.

Interacción entre sistemas

La manera más obvia para explicar la interacción entre el sistema nervioso central, endócrino e inmune es mediante el eje hipotálamo-hipófisis-adrenal, que induce la transmisión de señales nerviosas desde la corteza cerebral hasta el hipotálamo, donde estimula la secreción de hormona liberadora de corticotropina (CTH), que a su vez libera a la hormona adrecorticotrópica (ACTH) por la hipófisis, la cual actúa sobre la corteza suprarrenal liberando glucocorticoides que actúan sobre las células del sistema inmune, suprimiendo la transcripción de genes proinflamatorios que codifican para la producción de citocinas (IL-1, IL-2 IL-6, factor de necrosis tumoral alfa [TNF-α] e interferón gama [IFN-γ])[8] y favoreciendo la activación de promotores de genes que codifican proteínas con actividad antiinflamatoria (IL-10, I κB, anexina 1 o α-2-microglobulina).[9] De esta forma, una señal que viene del hipotálamo modifica e incluso anula la función de células dendríticas, macrófagos, linfocitos B y linfocitos T, disminuyendo la citotoxicidad de las células NK y modificando la respuesta inmune.

El sistema nervioso autónomo también interactúa con el inmune, ya que el tejido linfoide está inervado por nervios simpáticos, fibras colinérgicas y sensoriales,[10] de tal manera que las vías noradrenérgicas y colinérgicas que liberan noradrenalina y acetilcolina están en contacto con elementos del tejido linfoide.

También existe una relación con el sistema peptidérgico, localizado fundamentalmente en el tracto gastrointestinal que libera péptido intestinal vasoactivo (VIP), sustancia P y péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP), que también actúan sobre las células del sistema inmune.

El sistema peptidérgico inerva órganos y sistemas importantes relacionados con el inmune, como el hígado, bazo, timo, médula ósea, ganglios linfáticos, piel, tracto digestivo y aparato respiratorio,[11] incluso se demostrado que su denervación podría impedir el correcto funcionamiento de los ganglios linfáticos.

La comunicación entre los sistemas nervioso central, nervioso autónomo, endócrino e inmune es bidireccional,[12] pues a través de la acción de neurotransmisores como la acetilcolina, noradrenalina, serotonina, histamina, ácido glutámico, ácido gamma-aminobutírico (GABA), neuropéptidos como la prolactina, vasopresina, bradicinina, somatostatina, VIP, sustancia P, neuropéptido Y, encefalina, endorfinas, hormonas como la ACTH, adrenalina y corticoides así como el factor de crecimiento neuronal (NGF) se envían señales al sistema inmune que, a su vez, modula la función de las células nerviosas a través de citocinas como TNF-α, TGF-ß, quimiocinas e interferón, además de la producción de óxido nítrico (NO).[12] La mayoría de las células inmunes tienen receptores para neurotransmisores, neuropéptidos y hormonas;[12] además, su función puede verse influida directamente a través de esos receptores o indirectamente como resultado de la acción de las citocinas.[13]

Hay además una señalización por receptores de citocinas en y a lo largo de vías aferentes catecolaminérgicas hacia los sitios relevantes del cerebro, incluyendo el núcleo paraventricular e hipotálamo.[14] Además, se ha comprobado que el nervio vago es una ruta aferente que puede activarse durante los procesos inflamatorios de la cavidad peritoneal, produciendo una respuesta a nivel central sin necesidad de que las citocinas migren al parénquima cerebral mediante la interfase de la barrera hematoencefálica o incluso a la circulación sistémica. Asimismo, se han detectado IL-2, IL-3, IL-6, IL-8, IL-2, INF-g y factores estimulantes de granulocitos en neuronas del hipocampo, del hipotálamo y en células gliales.[14]

Si eso no fuera suficiente, existe una síntesis y liberación de hormonas en células del sistema inmune (ACTH linfocitaria) que regulan en forma paracrina/autocrina la función inmunológica.[15] Todos estos elementos estructurales y fisiológicos sostienen la relación funcional entre los diferentes sistemas del organismo, aunque no se conoce todavía el papel que desempeña cada uno de los mediadores y sus correspondientes receptores en las diferentes células que modifican una serie de variables en la respuesta inmune.

Las emociones y el sistema inmune

Lo anterior plantea la importancia de investigar cómo repercuten las emociones sobre el sistema inmune, una forma es utilizando como modelos la depresión y el estrés.[16] Algunos estudios (varios controvertidos) han señalado que las intervenciones psicosociales podrían prolongar la supervivencia de los pacientes al mejorar la función inmunológica.[17]

Depresión

Uno de los factores que inicialmente llamó la atención fue el hecho de que pacientes expuestos a terapias con citocinas para el cáncer o hepatitis viral crónica desarrollaban síntomas

depresivos y otros efectos adversos psiquiátricos,[18] hecho que fue reforzado por los hallazgos de Pandey y cols., quienes detectaron aumento en las citocinas proinflamatorias en pacientes con depresión y conducta suicida. Los autores estudiaron a 24 víctimas de suicidio y encontraron un aumento en las determinaciones de los niveles de IL-1β e IL-6 TNF-α en la corteza prefrontal, al compararlas con sujetos sanos, lo que demuestra que tanto el RNAm como las citocinas se incrementaban en el área 10 de Brodmann de las víctimas suicidas, lo que fortalece el hecho de que estas citocinas desempeñan un papel muy importante en la conducta.[19]

A la vez, se ha visto una reducción en el número de células NK, responsables de la citotoxicidad natural en pacientes con trastorno depresivo mayor[20] acompañada de una disminución simultánea de su activación en comparación con personas sanas.[21]

En un metaanálisis basado en 35 ensayos clínicos realizados a lo largo de 20 años, Strawbridge y cols. demostraron que los niveles séricos de TNF-α e IL-6 de pacientes con depresión unipolar se estabilizan al responder a tratamiento antidepresivo.[22]

En 2014, Dahl y cols. midieron los niveles de citocinas en sangre periférica antes y después de la terapia antidepresiva, y observaron una reducción significativa de los niveles de citocinas IL-6, IL-7, IL-8, IL-10 y G-CSF. Es importante destacar que la caída en los niveles de estas citocinas se observó sólo en pacientes que respondieron al tratamiento, lo que comprueba que los niveles plasmáticos de diversas citocinas se elevan durante la depresión y se reducen en la recuperación.[23]

Además, las citocinas inducen la producción de óxido nítrico sintasa inducible, lo que conduce a una mayor síntesis de radicales libres (ROS) que causa daño a las proteínas y al ADN, resultando en neurotoxicidad y neurodegeneración.[24]

Varios estudios epidemiológicos han asociado la alergia con las alteraciones emocionales, demostrando una mayor frecuencia de depresión en los pacientes con antecedentes de enfermedad alérgica.[25]

Por otro lado, entre los elementos que respaldan el papel de la inflamación en la depresión se incluyen la expresión de perfiles inflamatorios de citocinas y sus receptores, el aumento de los niveles de reactantes de fase aguda, quimiocinas y moléculas de adhesión solubles en sangre periférica y en líquido cefalorraquídeo.[26] Los metaanálisis de la literatura concluyen que la IL-1β, IL-6, TNF y proteína C reactiva de sangre periférica son los marcadores más constantes en pacientes con depresión.[27]

Estrés

En contextos de amenaza ambiental se secretan catecolaminas, que a través de fibras simpáticas estimulan a la medula ósea para que produzca y libere células linfoides, en particular monocitos, hacia sangre periférica en donde se encuentran con patrones moleculares asociados a daño tisular (DAMP) o a patógenos (PAMP).

Al encontrarse estos patrones con sus receptores, en especial los de tipo Toll (sobre todo el tipo 4),[28] activan sistemas de señalización intracelular que estimulan al factor de transcripción nuclear kappa B (NF-κB) para producir IL-1β e IL-18 que promueven la inflamación y contribuyen a la resistencia a los corticoides. Además, la activación de NF-κB estimula la producción de otras citocinas proinflamatorias como TNF-α e IL-6, que acceden al cerebro por rutas neurales y humorales, contribuyendo al ambiente inflamatorio que sostiene al fenómeno depresivo.

El estrés activa células de microglía promoviendo la expresión de ligandos de quimiocinas (CCL2) que atraen células mieloides activadas al cerebro. Una vez en el cerebro, los macrófagos pueden perpetuar el fenómeno inflamatorio activado mediadores de la inflamación. Estos hallazgos indican que las respuestas inflamatorias periféricas mantienen la inflamación en los pacientes con depresión.

Por otro lado, las citocinas proinflamatorias, interferones tipo I y II, IL-1β y TNF-α reducen la disponibilidad de la dopamina y noradrenalina al activar la indolamina-2,3-dioxigenasa, una enzima que descompone al triptófano, que es el precursor principal de la serotonina, y contribuye a la perpetuación de la depresión.

La indolamina-2,3-dioxigenasa convierte al triptófano en kinurenina, un compuesto que puede transformarse en un metabolito neurotóxico conocido como ácido quinolínico, el cual activa los receptores de N-metil-D-aspartato (receptores de glutamato presente en las sinapsis neuronales que afectan la plasticidad neuronal y las funciones cognitivas) y estimula la secreción de IL-6 e 1L-1β, que a su vez promueven la hiperactividad del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal reforzando la desviación del metabolismo del triptófano hacia la producción de más ácido quinolínico, con lo que se reduce la síntesis de serotonina y se consolida el proceso depresivo.[29] Es importante señalar que se han encontrado niveles elevados de ácido quinolínico en células de microglía de víctimas de suicidio.[30]

Otro mecanismo por el cual disminuye la disponibilidad de la serotonina y, por ende, aumentan los síntomas depresivos es la activación de las bombas de recaptación presináptica de la hiroxitriptamina, dopamina y norepinefrina a través de la activación de vías metabólicas intracelulares.

Recientemente se ha descubierto que las células de microglía mantienen contacto constante con las sinapsis, incluso en el cerebro normal, lo que sugiere una relación estrecha con los trastornos psiquiátricos y abre la posibilidad de que la activación microglial genere impulsos inconscientes relacionados con la memoria y dé lugar a diversas emociones, reacciones traumáticas y síntomas psiquiátricos, incluyendo los comportamientos suicidas.[31]

Otro efecto de la inflamación sobre el SNC tiene que ver con el BDNF (*brain derived neurotropic factor*), muy importante en la generación de nuevas conexiones entre las neuronas porque genera cierto grado de neuroplasticidad que sustituye con conexiones nuevas la pérdida normal de las neuronas, permitiendo la persistencia de funciones cognitivas a lo largo del tiempo.

El BDNF interviene en el control de actividades neuronales que van desde la diferenciación celular durante el desarrollo cerebral hasta la supervivencia celular en el cerebro maduro. El estrés y otros factores ambientales pueden generar daño neuronal y contribuir a la fisiopatología de la depresión en sujetos vulnerables. Se ha descrito que existe una disminución en la reducción en la expresión del BDNF en el hipocampo en modelos experimentales con animales de laboratorio sometidos a estrés, efecto que es reversible con el tratamiento antidepresivo. El estrés puede inducir una serie de eventos que van desde una perturbación leve de la plasticidad neuronal con disfunciones emocionales cognitivas y de atención, hasta un franco daño neuronal acompañado de cambios neuroanatómicos por la reducción del BDNF, lo que se convierte en un proceso más para perpetuar el proceso depresivo y la desregulación del sistema inmune.[32] De tal suerte que los estados emocionales negativos son tan prejudiciales para el SNC como para el inmune.

En 1993, Herbert y Cohen elaboraron un metaanálisis en el que revisaron 38 estudios sobre el estrés y su efecto sobre el sistema inmune en sujetos sanos, encontrando un cambio en el comportamiento del sistema inmune dependiendo de si se trataba de un estresor agudo o de mediano plazo, como divorcios y el cuidado prolongado de enfermos terminales. El estrés agudo no tenía grandes efectos sobre el sistema inmune, pero si se prolongaba, disminuían los linfocitos T cooperadores, linfocitos B y células NK, así como la proliferación de los linfocitos T mediada por concanavalina y fitohemaglutinina.[33] Es tan importante el efecto del estrés en los pacientes, que incluso se ha descrito disminución de las células NK en quienes padecen estrés prequirúrgico.[34]

En la actualidad se acepta que el estrés agudo optimiza la función inmunológica, mientras que el crónico genera una reducción de las respuestas inmunes.[35] Así pues, ante un evento estresante se activa el núcleo paraventricular del hipotálamo, que secreta CTH, y la del *locus coeruleus* (fuente principal de noradrenalina), que también es activado por CTH, ésta activa el eje hipotálamo-hipófisis-adrenal e induce la secreción de ACTH por la hipófisis anterior que, a su vez, activa la secreción de corticoides por la corteza suprarrenal y de catecolaminas (adrenalina y noradrenalina) por la médula suprarrenal. Por otro lado, el *locus coeruleus* secreta noradrenalina, que activa el sistema nervioso simpático liberando este mediador en las terminaciones nerviosas simpáticas.

Las catecolaminas y corticoides suprimen la producción de IL-12 por las células presentadoras de antígeno (APC), que es el principal estímulo inductor de la respuesta de las células Th1,[36] mientras que los corticoides ejercen un efecto directo sobre las células Th2, aumentando la producción de interleucinas IL-4, IL-10 e IL-13.[37] Todo esto da lugar a un desequilibrio Th1/Th2 a favor de las subpoblaciones Th2, generando una desregulación inmunológica.

Cuando el estrés se hace crónico, los mecanismos homeostáticos se perpetúan y contribuyen al desequilibrio inmune hacia la respuesta TH2, favoreciendo un ambiente alérgico. Tanta importancia se le ha dado a este hecho, que von Hertzen consideró que la madre bajo estrés crónico puede secretar cortisol de manera excesiva y sostenida y afectar la diferenciación Th1/Th2 tanto en el feto como en el recién nacido, aumentando la susceptibilidad a enfermedades alérgicas en individuos genéticamente susceptibles.[38]

Además, se sabe que la sustancia P (SP) y CTH, sintetizados a nivel periférico dentro de los focos inflamatorios, son capaces de degranular a los mastocitos, reforzando la manifestación inflamatoria y la alergia.[39] Se han identificado sustancia P y CGRP en la mucosa bronquial de pacientes asmáticos como inductores de inflamación neurogénica. El estrés conduce a la liberación de sustancia P[40] y el receptor principal de este último, la neuroquinina-1 (NK-1), se encuentra en vasos bronquiales, músculo liso bronquial, células epiteliales, glándulas submucosas y células inmunes, de tal manera que el estrés puede producir un fenómeno inflamatorio neurogénico en la mucosa bronquial de pacientes asmáticos, ya sea directamente a través de la acción sobre las células que conforman la anatomía bronquial, o indirectamente a través de la activación de células inmunes.[41]

Marshall y cols. informaron que el estrés producido por los exámenes finales en un grupo de personas sanas induce desregulación del perfil de citocinas a favor de una respuesta de tipo Th2.[42] Por su parte, Liu y cols. detectaron en pacientes con asma bronquial que aumentaba la presencia de eosinófilos en el esputo luego de provocación bronquial específica durante el periodo de exámenes, en comparación con los resultados obtenidos cuando no hay exámenes.[43]

Alergia

Los científicos han demostrado que los sistemas nervioso, endócrino e inmune no sólo están conectados anatómicamente, sino que también funcionan sobre bases bioquímicas y celulares comunes. Las interacciones entre estos sistemas son complejas y contradictorias, especialmente en relación con el estrés o la depresión. En situaciones de estrés crónico, la estimulación persistente del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal aumenta la producción de cortisol, inclinando la balanza hacia la población de Th2.

Por lo tanto, para conocer y tratar al paciente alérgico será necesario considerar los componentes emocionales que lo acompañan, ya que determinan tanto positiva como negativamente la evolución de la enfermedad. Hay que tener presente que no todos los individuos responderán de la misma manera a los estímulos o a los tratamientos y será difícil tener protocolos de medición reproducibles en el campo de las emociones. Aunque en este momento no es posible responder al cuestionamiento de si el estrés o la angustia generan alergia, sí podemos afirmar que las emociones alteran el control de la enfermedad alérgica existente.

Explicar a la alergia o a sus exacerbaciones como “problemas de carácter” sin una evaluación existencial más profunda, sólo refleja la ignorancia de la fisiopatología de la enfermedad. Resulta de vital importancia explorar el área psicológica, sobre todo cuando el cuadro sintomático no corresponde al cuadro que suele acompañar a una enfermedad dada.

Por otro lado, existen buenas noticias en cuanto al manejo de las emociones con un enfoque positivo. En diferentes estudios clínicos, Kimata H y cols.[44-46] demostraron que las experiencias positivas, como escuchar música clásica, besar o reír, pueden modificar el comportamiento de las células inmunes en cultivo con su correspondiente alérgeno.

Probablemente, el papel que desempeñan las emociones es más complejo que una simple teoría de desregulación inmunológica, y aunque el modelo de conducta esté estructurado sobre la base de interacción entre el SNC, el periférico, el endócrino y el inmune funcionando al unísono y generando una respuesta final de adaptación al medio ambiente, todavía no podemos afirmar que la inestabilidad emocional de un individuo sea la única causa para desarrollar una alergia. Los estudios clínicos están acercándonos al hecho de que las emociones generan síntomas, y éstos llevan a alteraciones emocionales.

Finalmente, Blalock concibió al sistema inmune como un órgano sensitivo molecular que se comporta como un cerebro móvil que provee al organismo de información sobre su microambiente molecular y a los diferentes mediadores como el sustrato bioquímico de las emociones.[47]

Fuentes consultadas

1.- Talbot S, Foster SL, Woolf CJ. Neuroimmunity: physiology and pathology. Annu Rev Immunol. 2016; 34:421-424.

2.- Boccia ML, Laudenslager ML, Reite ML. Individual differences in macaques' responses to stressors based on social and physiological factors: implications for primate welfare and research outcomes. Lab Anim 1995;29(3):250-257.

3.- Solomon GF, Moos RH. The relationship of personality to the presence of rheumatoid factor in asymptomatic relatives of patients with rheumatoid arthritis. Psycosom Med 1965;27:350-360.

4.- Schleifer SJ, Keller SE, Camerino M, Thornton JC, Stein M. Suppression of lymphocyte stimulation following bereavement. JAMA 1983;250(3):374-377.

5.- Schleifer SJ, Keller SE, Bond RN, Cohen J, Stein M. Major depressive disorder, and immunity. Role of age, sex, severity, and hospitalization. Arch Gen Psychiatry 1989;46(1):81-87.

6.- Ader R, Cohen N. Behaviourally conditioned immunosuppression. Psychosom Med 1975;37(4):333-340.

7.- Bovbjerg D, Ader R, Cohen N. Behaviourally conditioned suppression of a graft-versus-host response. Proc Natl Acad Sci USA 1982;79(2):583-585.

8.- Berkenbosch F, van Oers J, del Rey A, Tilders F, Besedovsky H. Corticotropin-releasing factor-producing neurons in the rat activated by interkeukin-1. Science 1987;238(4826):524-526.

9.- Oppong E, Cato ACB. Effects of glucocorticoids in the immune system. Adv Exp Med Biol 2015;872:217-233.

10.- Gaillard RC, Spinedi E, Chautard T, Pralong FP. Cytokines, leptin, and the hypothalamus-pituitary-adrenal axis. Ann NY Acad Sci 2006;917:647-657.

11.- Felten DL, Felten SY. Sympatheticnoradrenergicinnervation of immune organs. Brain Behav Immun 1988;2(4):293-300.

12.- Steinman L. Elaborate interactions between the immune and nervous systems. Nat Immunol 2004;5(6):575-581.

13.- Ziemssen T, Kern S. Psychoneuroinmmunology - cross-talk between the immune and nervous systems. J Neurol 2007;254(Suppl2):II/8-11.

14.- Barnes PJ. Anti-inflammatory actions of glucocorticoids: molecular mechanisms. Clin Sci (Lond) 1998;94(6):557-572.

15.- Gaillard RC, Daneva T, Hadid R, Muller K, Spinedi E. The hypothalamus-pituitary-adrenal axis of athymic Swiss nude mice: The implications of T lymphocytes in the ACTH release from immune cells. Proc New York Acad Sci 1998;840:480-490.

16.- Stein M, Miller AH, Trestman RL. Depression, the immune system, and health and illness. Findings in search of meaning. Arch Gen Psychiatry 1991;48(2):171–177.

17.- Fawzy FI, Kemeny ME, Fawzy NW, et al. A structured psychiatric intervention for cancer patients. II. Changes over time in immunological measures. Arch Gen Psychiatry 1990;47(8):729-735.

18.- Capuron L, Miller AH. Cytokines and psychopathology: lessons from interferon-alpha. Biol Psychiatry 2004;56(11):819-824.

19.- Pandey GN, Rizavi HS, Ren X et al. Proinflammatory cytokines in the prefrontal cortex of teenage suicide victims. J Psychiatr Res 2012;46(1):57-63.

20.- Patas K, Willing A, Demiralay C et al. T cell phenotype and T cell receptor repertoire in patients with major depressive disorder. Front Immunol 2018;9:291.

21.- Stokłosa T. "Psychoneuroimmunologia", en Gołąb J, Jakóbisiak M, Lasek W, Stokłosa T (eds.). Immunologia, Warszawa. Wydawnictwo Naukowe PWN, 2017.

22.- Strawbridge R, Arnone D, Danese A, Papadopoulos A, Herane Vives A, Cleare AJ. Inflammation and clinical response to treatment in depression: A meta-analysis. Eur Neuropsychopharmacol. 2015;25(10):1532-1543.

23.- Dahl J, Ormstad H, Aass HCD et al. The plasma levels of various cytokines are increased during ongoing depression and are reduced to normal levels after recovery. Psychoneuroendrocrinology 2014;45:77-86.

24.- Inserra A, Mastrnardi CA, Rogers G, Licinio J, Wong ML. Neuroimmunomodulation in major depressive disorder: focus on caspase 1, inducible nitric oxide synthase, and interferon-gamma. Mol Neurobiol 2019;56(6):4288-4305.
25.- Timonen M, Jokelainen J, Herva A et al. Presence of atopy in first-degree relatives as a predictor of a female proband's depression: results from the Northern Finland 1966 birth cohort. J Allergy Clin Immunol. 2003; 111:1249–1254.
26.- Maes, M. Major depression and activation of the inflammatory response system. Adv Exp Medi Biol 1999;461:25-46.
27.- Miller AH, Maletic V, Raison CL. Inflammation and its discontents: the role of cytokines in the pathophysiology of major depression. Biol Psychiatry 2009;65(9):732-741.
28.- Schiepers OJ, Wichers MC, Maes M. Cytokines and major depression. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 2005;29(2):201-217.
29.- Raison CL, Dantzer R, Kelley KW et al. CSF concentrations of brain tryptophan and kynurenines during immune stimulation with IFN-α: relationship to CNS immune responses and depression. Mol Psychiatry 2010;15(4):393-403.
30.- Steiner J, Walter M, Gos T et al. Severe depression is associated with increased microglial quinolinic acid in subregions of the anterior cingulate gyrus: evidence for an immune-modulated glutamatergic neurotransmission? J Neuroinflammation 2011;8:94.
31.- Kato TA, Kanba S. Are microglia minding us? Digging up the unconscious mind-brain relationship from a neuropsychoanalytic approach. Front Hum Neurosci 2013;7:13.
32.- Cohen-Cory S, Kidane AH, Shirkey NJ, Marshak S. Brain-derived neurotrophic factor and the development of structural neuronal connectivity. Dev Neurobiol 2010;70(5):271-288.
33.- Herbert TB, Cohen S. Stress and immunity in humans: a meta-analytic review. Psychosom Med 1993;55(4):364-379.
34.- Pollock RE, Lotzová E, Stanford SD. Mechanism of surgical stress impairment of human perioperative natural killer cel cytotoxicity. Arch Surg 1991;126(3):338-342.
35.- Dhabhar FS, McEwen BS. Acute stress enhances while chronic stress suppresses cell-mediated immunity in vivo: a potential role for leukocyte trafficking. Brain Behav Immun 1997;11(4):286-306.
36.- Elenkov IJ, Chrousos GP. Stress hormones, Th1/Th2 patterns, pro/anti-inflammatory cytokines, and susceptibility to disease. Trends Endocrinol Metabol 1999;10(9):359-368.
37.- DeKruyff RH, Fang Y, Umetsu DT. Corticosteroids enhance the capacity of macrophages to induce Th2 cytokine synthesis in CD4+ lymphocytes by inhibiting IL-12 production. J Immunol. 1998;160(5):2231-2237.
38.- Von Hertzen LC. Maternal stress and T-cell differentiation of the developing immune system:possible implications for the development of asthma and atopy. J Allergy Clin Immunol 2002Jun;109(6):923-8.
39.- Elenkov IJ. Neurohormonal-cytokine interactions: Implications for inflammation, common human diseases, and well-being. Neurochem Int 2008;52(1-2):40-51.
40.- Siegel RA, Düker EM, Pahnke U, Wuttke W. Stress-induced changes in cholecystokinin and substance P concentrations in discrete regions of the rat hypothalamus. Neuroendocrinology 1987;46(1):75-81.
41.- Joachim RA, Sagach V, Quarcoo D et al. Neurokinin-1 receptor mediates stress-exacerbated allergic airway inflammation and airway hyperresponsiveness in mice. Psychosom Med 2004;66(4):564-571.
42.- Marshall GD, Agarwal SK, Lloyd C et al. Cytokine dysregulation associated with exam stress in healthy medical students. Brain Behav Immun 1998;12(4):297-307.
43.- Liu LY, Coe CL, Swenson CA et al. School examinations enhance airway inflammation to antigen challenge. Am J Resp Crit Care Med 2002;165(8):1062-1067.
44.- Kimata H. Kissing reduces allergic skin wheal responses and plasma neurotrophin levels. Physiol Behav 2003;80(2-3):395-398.
45.- Kimata H. Effect of humor on allergen-induced wheal reactions. JAMA 2001;285.6.738.
46.- Kimata H. Reduction of allergen-specific IgE production by laughter. Eur J Clin Invest 2004;34(1):76-77.
47.- Blalock JE. The immune system as a sensory organ. J Immunol 1984;132(3):1067-1070.

Capítulo 8

Staphylococcus aureus y su relación con los procesos alérgicos

Víctor Antonio Monroy Colín
Claudia Ivette Aguilar Ramos

Microbiología

El *Staphylococcus aureus* es un coco grammpositivo, catalasa positiva que se agrupa en racimos y se caracteriza por la presencia de coagulasa y proteína A. Dentro de sus factores de virulencia se encuentran componentes estructurales que facilitan la adherencia a los tejidos del hospedero y evitan la fagocitosis. El *S. aureus* es parte de la microbiota de la piel y de superficies mucosas, así como colonizante de la narina anterior.

La bacteria es capaz de sobrevivir en superficies secas por largos periodos gracias a su capa de peptidoglucano engrosada y la ausencia de membrana externa. La capa más externa de la pared celular se encuentra cubierta de una cápsula de polisacáridos. Se han descrito diversos serotipos. Los serotipos 1 y 2 cuentan con cápsulas gruesas y colonias de aspecto mucoide, rara vez se asocian con enfermedad en humanos, mientras que los serotipos 5 y 8 se relacionan con el 75% de las infecciones en personas. La cápsula protege a la bacteria para evitar la fagocitosis por parte de los polimorfonucleares.[1,2]

Fisiopatogenia y respuesta inmune

Staphylococcus sp. es capaz de producir biofilm, que consiste en una capa hidrosoluble compuesta por monosacáridos, proteínas y pequeños péptidos y sirve para fijar la bacteria a los tejidos y cuerpos extraños como catéteres, injertos, válvulas protésicas y articulaciones. La pared celular estafilocócica consiste en capas de peptidoglucano alternadas con subunidades de ácido N-acetilmurámico y N-acetil glucosamina. Las enzimas que catalizan la construcción de la capa de peptidoglicano se denominan proteínas fijadoras de penicilina (PBP). La resistencia de los estafilococos a la meticilina y demás penicilinas relacionadas y cefalosporinas es mediada por la adquisición de genes mecA y mecC que codifican para

una variante de PBP, la PBP2a. Esta PBP2a tiene una baja afinidad por la meticilina y las penicilinas relacionadas. El gen mecA se localiza en un cassette cromosómico (SCCmec).

La actividad del peptidoglucano es similar a la endotoxina y estimula la producción de pirógenos endógenos, la activación del complemento, la producción de interleucina-1 (IL-1) a partir de monocitos y la agregación de polimorfonucleares.

Los ácidos teicoicos son otro componente principal de la pared bacteriana. Son especie-específicos y aunque por sí mismos son pobres inmunógenos, la respuesta específica de anticuerpos es estimulada cuando ellos se adhieren al peptidoglucano.[3]

S. aureus produce muchas toxinas, incluyendo cinco toxinas citolíticas o toxinas de daño a membranas (alfa, beta, delta, gamma y leucocidina P-V), también produce dos toxinas exfoliativas (A y B) y numerosas enterotoxinas (A a E, G a X y otras múltiples variantes) además de la toxina del síndrome de choque tóxico tipo 1 (TSST-1).

Las toxinas citolíticas actúan como hemolisinas, aunque la leucocidina P-V es incapaz de lisar eritrocitos. Las citotoxinas pueden lisar neutrófilos, lo que conlleva a la liberación de enzimas lisosomales y el consecutivo daño a los tejidos circundantes.[2] La leucocidina P-V se relaciona con manifestaciones cutáneas y pulmonares graves.

La toxina exfoliativa A, enterotoxinas y TSST-1 constituyen una clase de polipéptidos conocidos como superantígenos. Estas toxinas se unen al complejo mayor de histocompatibilidad (MHC) en los macrófagos a través de la subunidad beta de receptores específicos de células T (VβTCR). Lo anterior resulta en una liberación masiva de citocinas por los macrófagos (IL-1β y factor de necrosis tumoral alfa [TNF-α]), y células T (IL-2, IFN-γ y TNF-β). La liberación de IL-1β se relaciona con la presencia de fiebre, en tanto que la liberación de TNF-α y TNF-β se asocia con hipotensión y choque.[3,4]

Las toxinas exfoliativas causan una dermatitis exfoliativa conocida como síndrome de la piel escaldada estafilocócico (SSSS), en donde la prevalencia de cepas de *S. aureus* productoras de toxina es menor al 5% y dos formas distintas de toxinas exfoliativas (ETA y ETB) pueden vincularse a la enfermedad.

Alrededor del 70% de las cepas de *S. aureus* secretan una familia de exotoxinas estructuralmente relacionadas que incluyen a la TSST-1 y a las diversas enterotoxinas (SE) que actúan como superantígenos, lo que implica que dichas toxinas no requieren de la presentación por células presentadoras de antígeno (APC), sino que pueden unirse directamente al dominio β variable de la cadena β del receptor de células T (TCRVβ), dando como resultado la activación policlonal de células T y una excesiva producción de IL-4, IL-5 e IL-13.

Entre las enterotoxinas, el tipo A es el más comúnmente asociado con intoxicación alimentaria, el tipo B causa enterocolitis pseudomembranosa estafilocócica y los tipos C y D se encuentran en productos lácteos contaminados. La TSST-1 es una exotoxina resistente a proteólisis y al calor. El 90% de las cepas de *S. aureus* que causan el síndrome de choque

tóxico (TSS) relacionado con la menstruación y la mitad de las cepas responsables de otras formas de TSS producen TSST-1. *S. aureus* posee dos formas de coagulasa, una libre y una fija, y produce hialuronidasa, fibrinolisina (estreptoquinasa) y lipasas.[5]

Entre los mecanismos inmunológicos implicados en la respuesta alérgica asociada con el *S. aureus*, se encuentran los relacionados con la producción de superantígenos ya enunciados que se dirigen a tres proteínas clave en la respuesta inmune adaptativa: el receptor de células T (TCR), receptor de células B (BCR) y las proteínas del complejo mayor de histocompatibilidad de la clase II (MHC II).

Los superantígenos de *S. aureus* pueden desencadenar o exacerbar las respuestas alérgicas y activar células T de manera desproporcionada, resultando en liberación masiva de citocinas (IL-2, IFN gamma y TNF). Los superantígenos de las células T incrementan las concentraciones de células B y promueven el cambio de isotipo de Inmunoglobulina a IgE y, con ello, la producción de anticuerpos IgE específicos a alérgenos.[6]

Manifestaciones clínicas infecciosas

Los estafilococos son ubicuos, aquéllos negativos a coagulasa están presentes en la piel de todas las personas, siendo común la colonización en pliegues, muñón umbilical, piel y región perineal de los neonatos es común y causa frecuente de infecciones intrahospitalarias. También pueden encontrarse en narinas, orofaringe, tracto gastrointestinal y vías urinarias.

El estafilococo es susceptible a altas temperaturas, desinfectantes y soluciones antisépticas; sin embargo, puede sobrevivir en superficies secas durante meses. Se puede transmitir de una persona a otra a través de contacto directo o por fómites, por lo que la higiene de manos resulta un procedimiento fundamental para la prevención de infecciones asociadas con la atención de la salud.[2,3]

Las manifestaciones clínicas de *S. aureus* son casi exclusivamente consecuencia de su actividad como toxinas (SSSS, TSS), en tanto que otras enfermedades se deben a la proliferación bacteriana, lo que lleva a la formación de abscesos o destrucción tisular (infecciones cutáneas, endocarditis, neumonía, empiema, osteomielitis, artritis séptica, entre otras). Dentro de las infeccione supurativas que *S. aureus* puede producir, se encuentran el impétigo, foliculitis, furúnculo, carbunco, bacteriemia y endocarditis, neumonía y empiema, osteomielitis y artritis séptica, principalmente.

Manifestaciones clínicas alérgicas

S. aureus y dermatitis atópica

La piel sirve como reservorio para más de mil diferentes especies de bacterias, dicho microbioma es relativamente estable y característico de cada persona. En lactantes, a diferencia de lo que ocurre con niños mayores o adultos, la activación de los TLR provoca un aumento en la producción de IL-6 e IL-23 y una menor producción TNF-α e IL-1. La composición y la función del sistema inmune va cambiando a lo largo de la vida; el feto y el recién nacido

cuentan con una gran cantidad de células T reguladoras (Treg) que promueven una tolerancia inmunológica a autoantígenos y cuerpos extraños. La disrupción temprana de la microbiota del lactante incrementa el riesgo de enfermedad inflamatoria de la piel.[7]

A su vez, el microbioma cutáneo inhibe la colonización de la piel por patógenos como *S. aureus* y es crucial como componente funcional de la barrera epidérmica. Las interacciones entre el niño y su microbioma afectan el desarrollo del sistema inmune y contribuye a la patología de la piel en etapas posteriores, tal y como ocurre en pacientes con dermatitis atópica (DA).[7,8]

S. aureus es un marcador de gravedad en DA y un factor de riesgo para la sensibilización y las alergias alimentarias. Tsilochristou y cols. analizaron la asociación ente la colonización por esta bacteria y el desarrollo de alergia alimentaria como factor independiente de la gravedad de la DA. En su estudio determinaron la IgE específica (sIgE) para alérgenos alimentarios comunes en lactantes y evaluaron el papel que desempeña la colonización por *S. aureus* en pacientes con DA, encontrando que la colonización de la piel se asoció significativamente con la gravedad de la DA y con el subsecuente deterioro del eczema en niños de entre 12 y 60 meses de edad.[9]

En un metaanálisis, Totté y cols. analizaron 95 estudios observacionales en los que se reportó un 70% de prevalencia de estado de portador de *S. aureus* en zonas de piel lesionada de pacientes con DA en comparación con el 39% de zonas cutáneas no lesionales de pacientes sanos. La tasa de colonización por *S. aureus* en dicho estudio se relacionó con la gravedad de la enfermedad.[10]

En contraste con la piel sana, la piel de pacientes con DA es más permisiva para la colonización por *S. aureus*. Niveles bajos de péptidos antimicrobianos LL-37, β-defensina y dermicidina están presentes en pacientes con DA. *S. aureus* expresa varias moléculas que contribuyen a la patogénesis de la DA, como la a-toxina, que provoca daño celular en los queratinocitos con la pérdida resultante de la función de barrera y la predisposición a infecciones virales. Los superantígenos estafilocócicos como las enterotoxinas A, SEB, SEC y TSST-1 detonan la expansión de células B y la liberación de citocinas.[11]

Existe evidencia sobre el posible efecto terapéutico de algunas especies de estafilococos coagulasa negativa (CoNS) en la DA, como *S. epidermidis*, *S. hominis* y *S. lugdunensis*, que podrían ser benéficos en pacientes con DA por tener un efecto anti-*S. aureus* mediante mecanismos competitivos.[12]

Aunque el tratamiento antibiótico no es una clave en el manejo de los pacientes con DA, debe valorarse su uso durante las exacerbaciones. Se ha corroborado la presencia de disbiosis en algunos episodios de exacerbación de la DA, documentándose también el predominio de *S. aureus*, lo que podría justificar el uso de antibióticos, sobre todo tópicos, para tratar la colonización e infección en DA. Debe considerarse que el abuso o uso excesivo de antibióticos (principalmente sistémicos) genera resistencia y podría perderse la utilidad de esta opción terapéutica. La combinación de mupirocina y esteroides tópicos en DA ayudan a disminuir

el puntaje en la escala EASI (Eczema Area and Severity Index) y en la carga bacteriana de *S. aureus*.[13]

S. aureus y su relación con rinitis alérgica, asma y sinusitis

Con frecuencia, esta bacteria coloniza la piel y las vías aéreas superiores mediante las enterotoxinas; al actuar éstas como superantígenos, inducen la proliferación y activación policlonal de células T. A través de la liberación de IL-4, IL-5 e IL-13, las enterotoxinas potencializan el cambio de inmunoglobulina a IgE y producen inflamación eosinofílica. Además, *S. aureus* puede dañar el epitelio a través de las alarminas, que activan a las células linfoides innatas tipo 2 (ILC-2) contribuyendo a la inflamación eosinofílica y a la remodelación de la vía aérea mediante la síntesis de IL-5 e IL-13.[14]

La rinosinusitis crónica (RSC) es un grupo de enfermedades inflamatorias de las cavidades nasal y paranasales que se clasifican de acuerdo con la presencia de pólipos nasales (rinosinusitis crónica con pólipos nasales, RSCcPN) o su ausencia (rinosinusitis crónica sin pólipos nasales, RSCsPN). El papel que desempeña *S. aureus* y sus superantígenos en la patogénesis de la RSCcPN se ha conformado en un metaanálisis que demostró una mayor frecuencia de cultivos positivos para *S. aureus*, SE, IgE específica en el grupo de RSCcPN en comparación con el grupo control.[15]

En cuanto a la rinitis alérgica, Jeon y cols. describieron la influencia de *S. aureus* en el microbioma de la mucosa nasal en pacientes con RA al encontrar los niveles de IL-33 y TSLP aumentados. La modulación dependiente de IL-33 se asocia a la promoción de respuesta tipo Th2.[16]

Varios estudios han investigado la relación entre sensibilización a las enterotoxinas y el asma, especialmente en asma grave. En niños, seguidos desde el nacimiento hasta los 5 años, Semic-Jusufagic[17] encontró asociación entre la sensibilización a las enterotoxinas e hiperreactividad bronquial, mientras que Lee y cols. también correlacionaron las enterotoxinas A y B con el grado de hiperrespuesta de las VAB.[18]

Se ha documentado la participación de toxinas de *S. aureus* en el desarrollo de asma, entre las que destaca la proteína de *S. aureus* similar a proteasa tipo D (SplD). Esta toxina provoca un efecto sinérgico en la sensibilización alérgica, ya que activa las células epiteliales de las vías respiratorias para que liberen IL-33, que actúa por medio de la activación de receptores de las células linfoides innatas tipo 2 (ILC2), células T cooperadoras, y células dendríticas. Esto provoca un aumento en la producción de citocinas encaminadas a una respuesta inmune tipo Th2, lo que a la larga conlleva a la reducción de la tolerancia a los alérgenos y agrava la inflamación de las vías respiratorias asociada a hiperreactividad.[19]

Estudios recientes ha reportado la asociación entre enterotoxinas y niveles de IgE y su relación con gravedad del asma, necesidad de uso de esteroides, hospitalización y alteración de la función pulmonar. Se sabe que una tercera parte de los pacientes asmáticos graves con pruebas cutáneas negativas a los aeroalérgenos más comunes, tienen niveles séricos de

IgE incrementados. Se ha sugerido que estos anticuerpos IgE sintetizados contra epítopos expresados por patógenos como *S. aureus* podrían estar involucrados en la patogénesis del asma no atópica. También se ha establecido la relación entre sensibilización a enterotoxinas y asma grave eosinofílica de inicio tardío en pacientes adultos mayores con RSC. Esos hallazgos probablemente se relacionen con el papel que desempeña *S. aureus* al inducir la activación de ILC-2 y la inflamación eosinofílica característica de endotipos específicos de RSC y asma.[17-19]

S. aureus y alergia alimentaria

En cuanto a la alergia alimentaria, se ha reconocido la asociación entre la colonización de *S. aureus* en piel y la alergia a la leche, frutos secos y huevo en niños con dermatitis. Existen factores tanto intrínsecos como extrínsecos en los pacientes que pueden favorecer la sensibilización y alergia alimentaria. Entre los factores intrínsecos destacan la alteración de la barrera cutánea debido a dermatitis atópica y las mutaciones genéticas como la de la filagrina, que afecta la conservación de la barrera cutánea. Entre los factores extrínsecos se encuentra la exposición a los alérgenos alimentarios y a componentes microbianos proinflamatorios.

Se propone como modelo fisiopatológico del desarrollo de alergia alimentaria la coexposición cutánea, en donde la exposición a alérgenos alimentarios no sólo se realiza a tra vés del consumo de alimentos, sino también a través de la piel. La combinación de estos componentes y las mutaciones genéticas que provocan alteración en la barrera cutánea inducen a la sensibilización y alergia a los alimentos.

El *S. aureus* produce múltiples factores de virulencia que pueden alterar la barrera epitelial, además de que la exposición a toxinas producidas por este patógeno favorece respuestas mediadas por Th2 y una disminución de la función de las células Treg, lo que conlleva a una desregulación inmunitaria y contribuye al desarrollo de alergia alimentaria a través de la exposición tópica del antígeno.[20]

Fuentes consultadas

1.- Fournier B, Philpott D. Recognition of *Staphylococcus aureus* by the innate immune system. Clin Microbiol Rev 2005;18(3):521-540.

2.- Murray P, Rosenthal K, Pfaller M. "*Staphylococcus* and related Gram positive cocci", en Murray P, Rosenthal K, Pfaller M (eds.), *Medical microbiology*, Elsevier, Filadelfia, 2016.

3.- Los F, Randis T, Aroian R, Ratner A. Role of pore-forming toxins in bacterial infectious diseases. Microbiol Mol Biol Rev 2013;77(2):173-207.

4.- Tan L, Li S, Jiang B et al. Therapeutic targeting of the *Staphylococcus aureus* accessory gene regulator (*agr*) system. Front Microbiol. 2018;9:55.

5.- Silversides J, Lappin E, Ferguson A. Staphylococcal toxic shock syndrome: mechanisms and management. Curr Infect Dis Rep 2010;12(5):392-400.

6.- Gould H, Takhar P, Harries H, Chevretton E, Sutton B. The allergic march from *Staphylococcus aureus* superantigens to immunoglobulin E. Chem Immunol Allergy 2007;93:106-136.

7.- Paller A, Kong H, Seed P et al. The microbiome in patients with atopic dermatitis. J Allergy Clin Immunol 2019;143(1):26-35.

8.- Fujimura K, Sitarik A, Havstad S et al. Neonatal gut microbiota associates with childhood multi-sensitized atopy and T-cell differentiation. Nat Med 2016;22(10):1187-1191.

9.- Tsilochristou O, du Toit G, Sayre P et al. Association of *Staphylococcus aureus* colonization with food allergy occurs independently of eczema severity. J Allergy Clin Immunol. 2019;144(2):494-503.

10.- Totté J, van der Feltz W, van Belkum A, van Zuuren E, Pasmans S. Prevalence, and odds of *Staphylococcus*

aureus carriage in atopic dermatitis: a systematic review and meta-analysis. Br J Dermatol. 2016;175(4):687-695.
11.- Spaulding A, Salgado-Pabón W, Kohler P et al. Staphylococcal and Streptococcal superantigen exotoxins. Clin Microbiol Rev 2013;26(3):422-447.
12.- Nakamura Y, Oscherwitz J, Caease K et al. *Staphylococcus* δ-toxin induces allergic skin disease by activating mast cells. Nature 2013;503:397-401.
13.- Ogonowska P, Gilaberte Y, Baranska-Rybak W, Nakonieczna J. Colonization with *Staphylococcus aureus* in atopic dermatitis patients: attempts to reveal the unknown. Front Microbiol 2021;11:567090.
14.- Flora M, Perrotta F, Nicolai A et al. *Staphylococcus aureus* in chronic airway diseases: an overview. Respir Med 2019;155:66-71.
15.- Ou J, Wang J, Xu Y et al. *Staphylococcus aureus* superantigens are associated with chronic rhinosinusitis with nasal polyps: a meta-analysis. Eur Arch Otorhinolaryngol 2014;271(10):2729-2736.
16.- Jeon Y, Gil C, Won J, Jo A, Kim H. Symbiotic microbiome *Staphylococcus aureus* from human nasal mucus modulates IL-33-mediated type 2 immune responses in allergic nasal mucosa. BMC Microbiology 2020;20(1):301.
17.- Hollams E, Hales B, Bachert C et al. Th2-associated immunity to bacteria in tenenagers and susceptibility to asthma. Eur Respir J 2010;36(3):509-16.
18.- Lee J, Kim H, Ye Y et al. Role of staphylococcal superantigen-specific IgE antibodies in aspirin-intolerant asthma. Allergy Asthma Proc 2006;27(5):341-346.
19.- Krysko O, Teufelberger A, Van Nevel S, Krysko D, Bachert C. Protease/antiprotease network in allergy: The role of *Staphylococcus aureus* protease-like proteins. Allergy 2019;74(11):2077-2086.
20.- Jones AL, Curran-Everett D, Leung DYM. Food allergy is associated with *Staphylococcus aureus* colonization in children with atopic dermatitis. J Allergy Clin Immunol 2016;137(4):1247-1248.e3.

Capítulo 9

Bacterias encapsuladas y enfermedades alérgicas

Georgina Piña Ruiz
Rosa de Lourdes Aguilar Ordóñez
Gerardo T. López Pérez

Introducción

Las bacterias encapsuladas son una de las principales causas de morbimortalidad tanto en niños como en adultos. Las más comunes son *Streptococcus pneumoniae* y *Haemophilus influenzae* que generan, sobre todo, otitis media aguda y neumonía.[1] En este capítulo trataremos la relación entre los padecimientos alérgicos y estos microorganismos.

Alrededor de un tercio de los niños con infecciones recurrentes presentan el espectro alergia-atopia-sibilancias recurrentes y asma.[1] Los niños con enfermedad atópica a menudo presentan tos y sibilancias después de una infección respiratoria vírica,[2] síntomas que se confunden frecuentemente con rinitis crónica alérgica, neumonía o bronquiolitis. En estos casos, el uso de antibióticos resulta poco eficaz, a diferencia de los medicamentos para la alergia y el asma que sí lo son.

Respuesta inmunológica

La evidencia actual sugiere que la presencia de especies de *Streptococcus*, *Haemophilus* y *Moraxella* en las vías respiratorias moldea las respuestas inmunitarias locales y altera la gravedad y las manifestaciones de la inflamación de las vías respiratorias.[3] Los niños atópicos tienen más probabilidades de desarrollar infecciones respiratorias recurrentes de vías altas como sinusitis, neumonía y otitis media aguda (OMA). Esta mayor susceptibilidad puede deberse a una mayor adherencia del patógeno a un epitelio respiratorio inflamado, al aumento de la permeabilidad de las mucosas o a una respuesta inmune alterada frente a ciertos patógenos virales y bacterianos.[2]

El epitelio respiratorio es el primer punto de contacto para la invasión de patógenos y de antígenos inhalados, actúa como una barrera física, contribuye en la defensa del hospedero a través de la producción de péptidos antimicrobianos, citocinas, quimiocinas y metabolitos del ácido araquidónico que inician el reclutamiento de fagocitos y desencadenan la cascada inflamatoria dentro de la mucosa respiratoria.[4,5] Esta función se facilita a través de la expresión de los receptores tipo Toll (TLR) que se encuentran en las células epiteliales del intestino, tracto urogenital y respiratorio. En el pulmón, tanto en las vías respiratorias primarias como en las células epiteliales alveolares tipo II, se expresa TLR4, cuya activación induce la producción de interleucina 8 (IL-8) en respuesta al estímulo por lipopolisacáridos; también se expresan TLR2, TLR3, TLR5 y TLR9 armadas para iniciar y participar en la respuesta inmune innata a la infección.[4]

La cascada inflamatoria incluye mastocitos, eosinófilos, basófilos, macrófagos, fibroblastos, neutrófilos, plaquetas y diferentes subpoblaciones de LT y LB. Cuando la inflamación se intensifica, las vías respiratorias se vuelven muy sensibles a estímulos que provocan y desarrollan hiperreactividad, en tanto que la acción de estas células, la inflamación de las vías respiratorias y la secreción de moco e inflamación contribuyen a la broncoconstricción y obstrucción de las vías respiratorias observadas en las crisis de asma.[6] En presencia de enfermedades como rinitis o asma, el infiltrado inflamatorio es similar, encontrándose los mismos mediadores: citocinas derivadas del linfocito T helper (Th) 2, quimiocinas y moléculas de adhesión.[7] No obstante, la magnitud de la inflamación puede ser diferente. En los pacientes

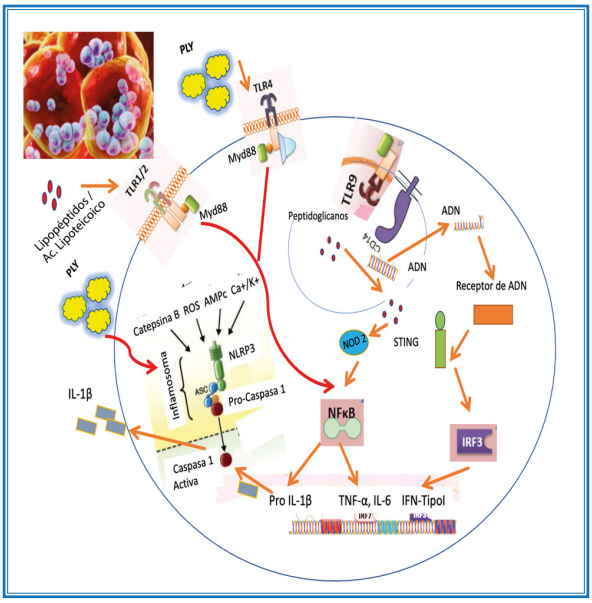


Figura 1. Modelo de respuesta inmunológica vs. S. pneumoniae
Fuente: Koppe et al., 2012.[11]

con asma moderada a grave, la infiltración eosinofílica es más pronunciada en el bronquio que en la nariz, mientras que en aquellos con asma leve el grado de inflamación es similar en ambos sitios.[2,5]

La inflamación eosinofílica de la nariz está presente en los pacientes asmáticos, tengan o no síntomas nasales;[8] sin embargo, el remodelamiento de las vías respiratorias parece ser menos extenso en la mucosa nasal que en la bronquial:[9] mientras que en los pacientes con asma existe aumento del grosor de la membrana basal, hipertrofia del músculo liso y mayor descamación epitelial, en aquellos con rinitis sólo se han demostrado daños menores del epitelio nasal.[4] Los niños que a edades tempranas presentan signos de asma y atopia tienen menores concentraciones de inmunoglobulina G1 (IgG1) bacterio-específica con respecto a la población general; lo mismo ocurre con los niños susceptibles a desarrollar exacerbación asmática frente a infecciones virales.

En este contexto, concentraciones reducidas de IgG1 sugieren una mayor susceptibilidad a contraer infecciones bacterianas transmucosales y pueden denotar, además, deficiencias subyacentes en los mecanismos de inmunovigilancia,[9] lo que lleva a pensar que los individuos asmáticos son más susceptibles a contraer infecciones invasivas neumocócicas.[8] Recién nacidos colonizados en la región hipofaríngea con *S. pneumoniae*, *H. influenzae* y *M. catarrhalis* presentan mayor riesgo de sibilancias recurrentes y asma en etapas tempranas de la vida[10] (Figura 1).

Streptococcus pneumoniae

Es un microorganismo protegido por una cápsula trilaminar de lipopolisacáridos, principalmente peptidoglucano, ácido teicoico y ácido lipoteicoico.[8] La composición antigénica de la cápsula es variable en diferentes cepas y permite agruparlos en más de 90 diferentes serotipos capsulares y aproximadamente 45 serogrupos.

La complejidad antigénica capsular de *S. pneumoniae* explica en parte la elevada incidencia y severidad de las infecciones por este agente. La inmunidad es serotipo específica, lo que significa que, teóricamente, un sujeto podría tener cerca de 90 infecciones neumocócicas durante su vida.[1] Esto podría ser verdad si la virulencia de cada serotipo fuera similar y la inmunidad fuera de larga duración y homogénea para todos los serotipos, pero en la realidad la calidad y duración de la inmunidad depende del serotipo, de la edad del paciente y de otros parámetros aún no bien definidos.[12] Si bien se han descrito 90 serotipos diferentes de *S. pneumoniae*, la experiencia clínica mundial acumulada muestra que son pocos los serotipos con mayor impacto clínico y es así como 12 serotipos (1, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 14, 18, 19 y 23) son los responsables del 80% o más de las infecciones neumocócicas invasoras. La distribución geográfica y por grupo etario de estos serotipos también tiene variaciones.[13]

Esta bacteria forma parte de la flora bacteriana normal de la mucosa nasal y faríngea, siendo su hábitat preferencial la nasofaringe posterior, y su colonización es más elevada en niños y adultos mayores de 60 años, en comparación con los adultos de edad mediana. En México, más del 80% de los niños menores de 2 años que asisten a guarderías son colonizados por

S. pneumoniae en algún momento, esta cifra es del 7% en adultos mayores. Por su ubicación en el tracto respiratorio superior, *S. pneumoniae* se transmite con facilidad de persona a persona a través de las gotitas de saliva.[14] La difusibilidad se incrementa durante el curso de infecciones respiratorias con presencia de tos y aumento de las secreciones.[15]

Para entender la dinámica y epidemiología de las infecciones neumocócicas es importante considerar a la colonización de la nasofaringe como un evento normal y frecuente en niños y ancianos, así como los factores de virulencia que posee el patógeno y los epítopos en la protección frente a la infección que sería el polisacárido capsular.[13] El neumococo provoca dos tipos de enfermedades: invasora y no invasora. En los niños, las formas más frecuentes de enfermedad invasora son la bacteriemia oculta, los empiemas y la neumonía bacteriana, mientras que la meningitis es la forma invasora más grave, con una mortalidad de hasta el 20% y secuelas hasta en el 40% de los casos. Otras formas de enfermedad invasora son mastoiditis, artritis y peritonitis.[14] Por su parte, la forma no invasora está representada por la OMA, la neumonía no bacteriana y la sinusitis.

Clásicamente, la penicilina ha sido el tratamiento de elección para las infecciones por neumococo; sin embargo, en los últimos años se ha registrado un elevado porcentaje de neumococos resistentes a éste y a otros antibióticos como eritromicina, trimetoprim-sulfametoxazol y, en menor proporción, cefalosporinas de tercera generación.[15]

Sistema inmune e infección

La defensa contra el *S. pneumoniae* involucra varias respuestas: una de fase aguda y activación de complemento, otra de anticuerpos naturales contra antígenos polisacáridos, una tardía específica de anticuerpos contra proteínas de la superficie y una más T CD4+, independiente de anticuerpos, capaz de generar memoria. Los antígenos polisacáridos tienen la capacidad de entrecruzar los receptores del linfocito B y activarlo sin la participación de los linfocitos T; a este tipo de defensa se le denomina timo independiente (T-independiente).

Como primer paso en la activación de los LB por antígenos polisacáridos, ocurre la unión a inmunoglobulinas de superficie (mIg o BCR) y su entrecruzamiento. Esta primera señal induce la activación y proliferación del LB, pero se han planteado segundas señales coestimulatorias provenientes del sistema de complemento que actúan a través del complejo molécula de polisacárido-fragmento C3d y su unión al receptor del complemento CD21 presente en los LB. Esta inmunidad está mediada por linfocitos B1 presentes en las cavidades peritoneal y pleural o LB de la zona marginal del bazo (BZM), que desempeñan un papel relevante en la defensa contra las bacterias encapsuladas. Los BZM son los primeros en entrar en contacto con los antígenos polisacáridos de bacterias capsulares como el *S. pneumoniae* con la producción de IgM, IgG2 e IgA (Figura 2).

La respuesta T-dependiente involucra por lo general a las células B2, que constituyen más del 90% de los LB en sangre y órganos linfoides secundarios. En la inmunidad celular T de pendiente, los LT colaboradores activan LB productores de anticuerpos específicos, macrófagos que matan a los microorganismos que fagocitan a LT citotóxicos que destruyen

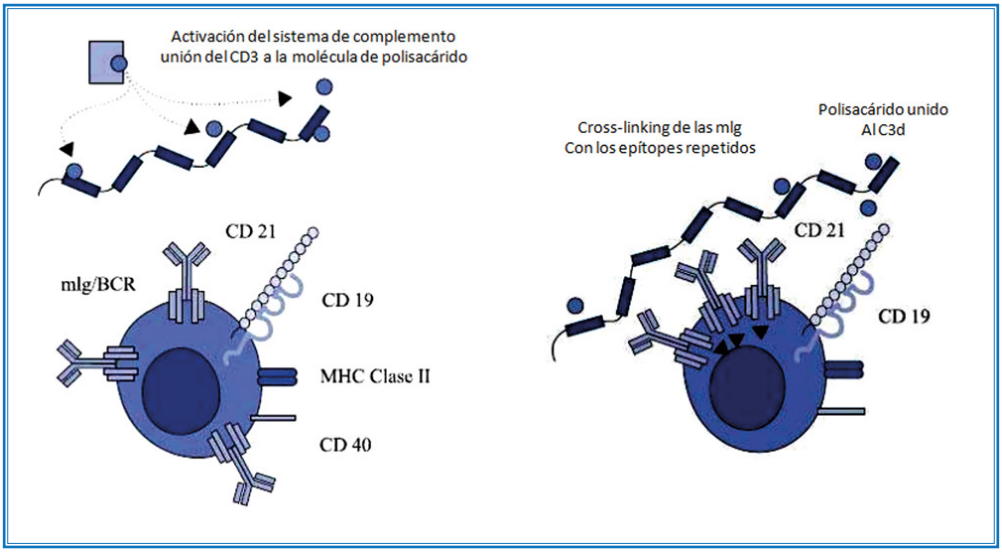


Figura 2. Esquema de activación del linfocito B por polisacáridos capsulares
Fuente: modificado de Rijkers et al., 1998.[16]

directamente a las células infectadas. Existen LT CD4+ productores de IL-17A capaces de reconocer antígenos que la bacteria expresa en el curso de la colonización del pulmón; la liberación de esta interleucina recluta fagocitos como macrófagos o neutrófilos al sitio de colonización, lo que ayuda a disminuir el tiempo que la bacteria es portada en la zona nasofaríngea. La respuesta específica de anticuerpos IgG frente al neumococo depende de la colaboración entre los LT CD4+ y los LB, mientras que la respuesta de anticuerpos IgM, como ya se mencionó, es T-independiente.

Puede observarse una entidad denominada deficiencia de anticuerpos a polisacáridos (SPAD), con respuestas deficientes a este tipo de patógenos y que son normales en niños sanos menores de 2 años. Asimismo, se ha descrito que existen cambios específicos de linaje en los distintos subtipos de estas células conforme los niños sanos crecen, pero en pacientes con esta inmunodeficiencia se ven alterados.

Haemophilus influenzae

El *H. influenzae* s un cocobacilo gramnegativo que también forma parte de la flora normal del tracto respiratorio superior humano. Existen cepas tanto encapsuladas como no encapsuladas, siendo las primeras, en especial *H. influenzae* tipo b las causantes principales de meningitis, pneumonía y empiema; sin embargo, después de que fue introducida la vacuna contra *H. influenzae* tipo b dichas enfermedades se han reducido significativamente, dejando su lugar a cepas no encapsuladas, que son las causantes principales de otitis media aguda en los niños.[17]

Esta bacteria es un habitante normal de la vía respiratoria superior que en ocasiones coloniza el tracto gastrointestinal y genital. Desde su nicho en la nasofaringe, invade estructuras anatómicas vecinas, el torrente vascular y la vía respiratoria inferior, produciendo formas invasivas de infección representadas por los cuadros clínicos de otitis media, meningitis, nasofaringitis, epiglotitis, conjuntivitis, septicemia, pericarditis, endocarditis, peritonitis, artritis y neumonía, entre otras.[18]

Las cepas no encapsuladas son genéticamente diferentes a *H. influenzae* tipo b, sus antígenos superficiales son diferentes, causan otros tipos de infección y afectan a poblaciones distintas.[19] Las cepas de *H. influenzae* tipo b son genotipos restringidos, lo que sugiere un origen clonal de estas cepas; en cambio, las cepas no encapsuladas son genéticamente diversas. *H. influenzae* es exclusivamente un patógeno humano.[18] La tasa de colonización de la nasofaringe en niños oscila entre el 3 y el 5%, dependiendo de la población, el uso de vacunas contra el serotipo b disminuye estas cifras y, por lo tanto, las posibilidades de transmisión. La bacteria se disemina por la vía aérea o contacto directo con las secreciones del paciente.[20]

Los niños pequeños son más susceptibles a ser infectados, sobre todo cuando en el ambiente familiar existe otra persona portadora. Ciertas poblaciones presentan mayor frecuencia de enfermedad invasiva, lo que puede deberse al efecto de diferentes alotipos de inmunoglobulinas sobre la susceptibilidad a la infección por bacterias encapsuladas; sin embargo, la explicación precisa de este fenómeno aún no se ha definido y podría estar relacionado más bien con la exposición en edades tempranas a la bacteria o a diferencias genéticas en relación con su capacidad de desarrollar una respuesta inmunológica específica.[21]

Moraxella catarrhalis

Moraxella catarrhalis es un diplococo aerobio gramnegativo y un patógeno respiratorio humano exclusivo. Después de *S. pneumoniae* y *H. influenzae* no tipificable, *M. catarrhalis* es la tercera causa más común de infecciones bacterianas del tracto respiratorio, incluyendo otitis media aguda, sinusitis, laringitis, bronquitis y neumonía. La relación de *M. catarrhalis* con el hospedero humano se produce en etapas tempranas y la colonización nasofaríngea es común en la primera infancia.

Por lo general, diversos factores de virulencia involucrados en la adherencia al tracto respiratorio y la resistencia del complemento permiten a la bacteria impedir al hospedero que desarrolle defensa inmune innata y entonces se establece la infección; sin embargo, los mecanismos patogénicos exactos no están aún bien comprendidos. También se ha sugerido que el transporte de *M. catarrhalis* en la comunidad podría estar subestimado debido a su capacidad para invadir las células epiteliales respiratorias y formar biopelículas. La bacteria promueve la inflamación de las vías respiratorias, no sólo aumentando la actividad de la proteasa y la producción de citocinas proinflamatorias, sino también mediante la inducción de apoptosis directa de células infectadas.[22]

El papel que desempeña *M. catarrhalis* se puso de manifiesto en un estudio con pacientes con polinosis por cedro japonés, al encontrarse que la actividad y el crecimiento de la bacteria

estaban asociados con neutrofilia local, lo que conducía potencialmente a daño epitelial, a manifestaciones preestacionales y a una respuesta relativamente pobre al tratamiento, mientras las exposiciones al polen de cedro japonés sean altas y prolongadas.[23]

Fuentes consultadas

1.- Bogaert D, Engelen MN, Timmers-Reker AJM et al. Pneumococcal carriage in children in The Netherlands: a molecular epidemiological study. J Clin Microb 2001;39(9):3316-3320.

2.- Aryan Z, Holgate ST, Radzioch D, Rezaei N. A new era of targeting the ancient gatekeepers of the immune system: Toll-like agonists in the treatment of allergic rhinitis and asthma. Int Arch Allergy Immunol 2014;164(1):46-63.

3.- Ver Heul A, Planer J, Kau A. The human microbiota and asthma. Clin Rev Allergy Immunol 2018;57:350-363.

4.- Tanaka T, Narazaki M, Kishimoto T. IL-6 in inflammation, immunity, and disease. Cold Spring Harb Perspect Biol 2014;6(10):a016295.

5.- Yang ML, Wang CT, Yang SJ et al. IL-6 ameliorates acute lung injury in influenza virus infection. Sci Rep 2017;7:43829.

6.- Beigelman A, et al.The relationships between environmental bacterial exposure, airway bacterial colonization, and asthma. Current Opin Allergy Clin Immunol 2014;14(2):137-142.

7.- Hollingsworth JW, Whitehead GS, Lin KL et al. TLR4 signaling attenuates ongoing allergic inflammation. J Immunol 2006;176(10):5856-5862. PMID

8.- Schröder NWJ, Morath S, Alexander C et al. Lipoteichoic acid (LTA) of *Streptococcus pneumoniae* and *Staphylococcus aureus* activates immune cells via Toll-like receptor (TLR)-2, lipopolysaccharide-binding protein (LBP), and CD14, whereas TLR-4 and MD-2 are not involved. J Biol Chem 2003; 278(18):15587-15594.

9.- Thorburn AN, Brown AC, Nair PM et al. Pneumococcal components induce regulatory T cells that attenuate the development of allergic airways disease by deviating and suppressing the immune response to allergen. J Immunol 2013;191(8):4112-4120.

10.- Bisgaard H, Hermansen MN, Buchvald F et al. Childhood asthma after bacterial colonization of the airway in neonates. N Eng J Med 2007;357(15):1487-1495.

11.- Koppe U, Suttorp N, Opitz B. Recognition of *Streptococcus pneumoniae* by the innate immune system. Cell Microbiol 2012;14(4):460-466.

12.- Brundage JF, Shanks GD. Deaths from bacterial pneumonia during 1918-19 influenza pandemic. Emerg Infect Dis 2008;14(8):1193-1199.

13.- Asher MI, Montefort S, Björkstén B et al. Worldwide time trends in the prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and eczema in childhood: ISAAC phases one and three repeat multicountry cross-sectional surveys. Lancet 2006;368(9537):733-743.

14.- Drijkoningen JJ, Rohde GG. Pneumococcal infection in adults: burden of disease. Clin Microbiol Infect 2014;20(Suppl.5):45-51.

15.- Rooks MG, Garrett WS. Gut microbiota: metabolites and host immunity. Nat Rev Immunol 2016;16(6):341-352.

16.- Rijkers GT, Sanders EAM, Breukels MA, Zegers BJM. Infant B cell responses to polysaccharide determinants. Vaccine 1998;16(14-15):1396-1400.

17.- Price EP, Sarovich DS, Nosworthy E et al. *Haemophilus influenzae:* using comparative genomics to accurately identify a highly recombinogenic human pathogen. BMC Genomics 2015;16(1):641.

18.- Preston A, Mandrell RE, Gibson BW, Apicella MA. The lipooligosaccharides of pathogenic gram-negative bacteria. Crit Rev Microbiol 1996;22(3):139-180.

19.- Wiertsema SP, Kirkham LA, Corscadden K et al. Predominance of nontypeable *Haemophilus influenzae* in children with otitis media following introduction of a 3 0 pneumococcal conjugate vaccine schedule. Vaccine 2011;29(32):5163-5170.

20.- Ahearn CP, Gallo MC, Murphy T. Insights on persistent airway infection by non-typeable *Haemophilus influenzae* in chronic obstructive pulmonary disease. Pathog Dis 2017;75(4):ftx042.

21.- O'Brien KL, Wolfson LJ, Watt JP et al. Burden of disease caused by *Streptococcus pneumoniae* in children younger than 5 years: global estimates. Lancet 2009;374(9693): 893-902.

22.- Perez-Vidakovics, ML, Riesbeck K. Virulence mechanisms of *Moraxella* in the pathogenesis of infection. Curr Op Infect Dis 2009;22(3):279-285.

23.- Otsuka H, Takanashi I, Tokunou S et al. Involvement of *Staphylococcus aureus* and *Moraxella catarrhalis* in Japanese cedar pollinosis. Am J Rhin Allergy 2016;30(2):99-106.

Capítulo 10

Bordetella pertussis y sensibilización alérgica

Arianna Huerta Martínez
Ana Karen Benítez Lima

Introducción

Pertussis es una enfermedad infecciosa respiratoria aguda altamente contagiosa conocida como "tosferina", debido a la característica tos que la acompaña. En la mayoría de los casos es causada por la bacteria *Bordetella pertussis*, un bacilo gramnegativo, largo, no móvil y encapsulado.

La tosferina es una enfermedad fácilmente prevenible mediante vacunación. Durante la primera mitad del siglo XX, fue una de las principales causas de morbimortalidad infantil, pero tras la implementación mundial de la vacunación contra la tosferina, los casos disminuyeron significativamente. A pesar de esto, nunca ha sido eliminada por completo y picos epidémicos continúan apareciendo en ciclos de tres a cinco años.[1]

El curso clínico puede ser leve, lo que lleva a un subdiagnóstico de la enfermedad, siendo los adultos el principal reservorio de *B. pertussis*;[2] sin embargo, la mayor morbilidad y mortalidad asociadas con la infección por tosferina ocurre en los lactantes, en particular los menores de 3 meses, quienes pueden presentar episodios de apnea o bronconeumonía e incluso desarrollar un curso fulminante con insuficiencia respiratoria e hipertensión pulmonar, requiriendo hospitalización y cuidados intensivos pediátricos. La tasa de mortalidad entre los lactantes ingresados en unidades de cuidados intensivos pediátricos puede llegar al 19%, incluso en países con programas de vacunación bien establecidos.

Epidemiología

De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud (OMS), se estima que la tosferina constituye la quinta causa de muerte por enfermedades prevenibles por vacunación en el mundo.[3] Representa el 11% de las muertes en menores de 5 años, precedida por *Streptococcus pneumoniae* con el 28%, sarampión con el 21%, rotavirus con el 16% y *Haemophillus influenzae* tipo b con el 15%.[4]

En el mundo, se estima que hay 20 a 40 millones de casos anuales de tosferina en menores de 5 años, de los cuales 200 mil a 400 mil fallecen; alrededor del 90% de las muertes ocurre en países en vías de desarrollo, en niños menores de 2 meses. Es altamente contagiosa para personas no inmunes dentro del mismo hogar, con una tasa de ataque del 80 al 90%; dos tercios de los infectados suelen cursar con infecciones transitorias y subclínicas.

Microbiología y factores de virulencia

Actualmente, el género *Bordetella* incluye siete especies que han sido aisladas en seres humanos, incluida la población pediátrica, y son: *B. pertussis, B. parapertussis* y *B. bronchiseptica* (esta última es principalmente un patógeno de animales, pero en ocasiones llega a colonizar el tracto respiratorio humano y conducir a una enfermedad subclínica menos característica, en tanto que a *B. pertussis* se le considera una variante humana de *B. bronchiseptica*); *B. holmesii* y *B. hinzii* fueron aisladas en hemocultivos durante la sepsis, con mayor frecuencia en pacientes con enfermedades crónicas subyacentes (*B. hinzii* también fue aislada en muestras respiratorias de pacientes con fibrosis quística); *B. trematum*, aislada ocasionalmente de infecciones de heridas y oídos y *B. petrii*, aislada del medio ambiente, también ha sido encontrada en pacientes con fibrosis quística o con mastoiditis.[5]

B. pertussis produce varias toxinas y adhesinas que afectan las interacciones hospedero-patógeno. Las toxinas que contribuyen a la infección y al desarrollo de tosferina son la pertussis y la adenilciclasa, la citotoxina traqueal y la dermonecrotoxina, mientras que las proteínas de adhesión, llamadas adhesinas, son la hemaglutinina filamentosa, pertactina y fimbrias.[6-11]

Respuesta inmune

B. pertussis se une a los cilios de la tráquea, bronquios y bronquiolos, en donde es reconocida por macrófagos y células dendríticas iniciando la respuesta inmune seguida por una afluencia de neutrófilos, células Natural Killers (NK) y linfocitos $T_{\alpha\beta}$, lo que demuestra que la respuesta inmune innata es la principal para la erradicación de la infección primaria por la bacteria. Posteriormente, entre la segunda y tercera semana de adquirir la infección, interviene la inmunidad adaptativa para la generación de anticuerpos específicos y células T.[12]

La respuesta inmune a *B. pertussis* inicia cuando las células dendríticas residentes en las vías respiratorias reconocen patrones moleculares asociados a patógenos y promueven señales proinflamatorias que favorecen la secreción de IFN-γ e IL-12 y, por consiguiente, la producción de células Th1 que ayudan al aclaramiento bacteriano.

Al mismo tiempo, los macrófagos alveolares fagocitan a los cocobacilos mediante la ayuda de IFN-γ e IL-17, el primero favorece la producción de óxido nítrico, aunque en algunas ocasiones pueden resistirse a la destrucción y replicarse dentro de los macrófagos, proporcionando un nicho intracelular para su supervivencia.

El reclutamiento de neutrófilos inicia en los cinco días posteriores al proceso infeccioso y alcanza su punto máximo entre el día 10 y el 14; al igual que las células dendríticas, las células NK son una fuente importante de IFN- γ y regulación de la respuesta Th1.

Se ha encontrado una respuesta mediada por IgA que aparece en la semana dos o tres de la infección, la IgA inhibe la adherencia de *B. pertussis* al epitelio celular e induce mecanismos celulares a expensas de neutrófilos, macrófagos, linfocitos T CD4+ y Tγδ, lo que sugiere un papel importante en el control de la enfermedad y tanto ésta como la IgG pueden ser transmitidas por medio transplacentario y calostro. Los linfocitos T CD4+ intervienen en la secreción de IFN-γ e IL-2 estimulando la respuesta Th1; sin embargo, también se ha demostrado la participación de células Th17 (**Figura 1**).[12,13]

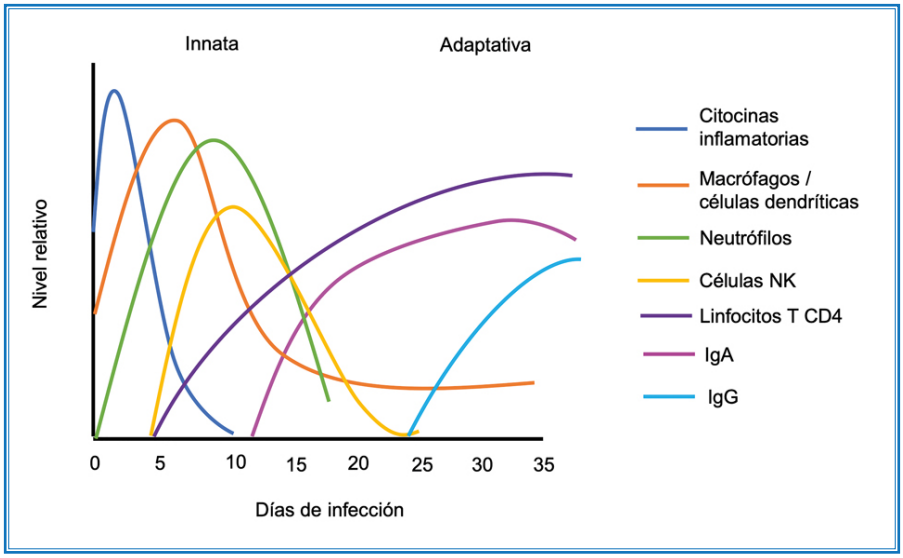


Figura 1. Respuesta inmune a B. pertussis
Fuente: Higgs et al., 2012.[12]

La respuesta de células B comienza al reconocer el antígeno e iniciar la proliferación clonal, mientras otras células B se diferencian en células plasmáticas para la producción de anticuerpos con la ayuda de linfocitos T cooperadores foliculares.

B. pertussis puede causar infección persistente debido a sus respuestas protectoras mediadas por factores de virulencia como la hemaglutinina filamentosa (FHA) y la toxina adenilciclasa

de adenilato (ACT), que promueven la secreción de IL-10 al inhibir la producción de células dendríticas y macrófagos y al promover la inducción de linfocitos T reguladores que modulan la respuesta Th1 para perturbar el aclaramiento bacteriano.[12,14,15]

Transmisión

La transmisión se hace por contacto muy cercano con gotitas en aerosol emitidas por las personas infectadas por *B. pertussis*. Los factores que modifican la duración de la transmisión de la enfermedad son: edad, estado de vacunación, episodio previo de tosferina y terapia antimicrobiana apropiada. La administración de macrólidos disminuye o interrumpe la transmisión de la tosferina y el cultivo nasofaríngeo se negativiza después de cinco días de tratamiento antimicrobiano.

Manifestaciones clínicas

La tosferina se manifiesta generalmente con tos, el espectro es amplio y va desde síntomas respiratorios leves que duran unos días (enfermedad atípica) a una tos sostenida que puede durar varios meses (enfermedad clásica). En el **Cuadro 1** se resumen los periodos clínicos y se describen los signos y síntomas más característicos.

Existen diversas complicaciones asociadas con la infección por B. pertussis, en los niños incluyen hemorragia conjuntival, hernia inguinal, neumonía, síndrome de dificultad respiratoria, convulsiones, encefalopatía y, principalmente en lactantes pequeños, apnea y muerte súbita.

Métodos diagnósticos

Para el cultivo de B. pertussis se necesita utilizar un aplicador de Dacrón (treftalato de polietileno) o alginato cálcico y medios especiales de cultivo como Regan-Lowe o Bordet-Gengou fresco. La sensibilidad del cultivo es del 3% al 5%.

La prueba de inmunofluorescencia directa (direct immunofluorescence) de secreciones nasofaríngeas tiene sensibilidad del 55% al 65% y especificidad del 85%.

El diagnóstico serológico de la tosferina posee sensibilidad y especificidad satisfactorias cuando se obtiene una muestra de suero de fase aguda y en la convalecencia para la determinación de anticuerpos de inmunoglobulina G (IgG) contra la toxina pertussis, otros autores han utilizado además antígenos (como hemaglutinina filamentosa), pero se ha documentado que éstos son menos específicos.

Tratamiento

Los niños menores de 6 meses de vida necesitan hospitalización para recibir medidas de apoyo y corregir la apnea, hipoxia, problemas de la alimentación y otras complicaciones.

Cuadro 1. Periodos clínicos en infección por B. pertussis

Periodo	Duración	Síntomas y signos característicos
Incubación	7 a 10 días con un rango de 4 a 21 días	Penetra en el organismo por vía aérea a través de secreciones respiratorias
Catarral	7 a 14 días	Coriza, rinorrea, obstrucción nasal, lagrimeo, hiperemia conjuntival, tos leve e inespecífica que se torna más severa Ausencia de fiebre o de bajo grado Mayor virulencia En lactantes excesivo lagrimeo, rinorrea hialina
Paroxístico	2 a 4 semanas	Accesos de tos paroxística, disneizante, cianosante, emetizante con estridor inspiratorio similar al canto del gallo. Un dato característico es que, entre los accesos de tos, el paciente se encuentra asintomático. El recién nacido o lactante menor puede presentar apneas como única manifestación. Los paroxismos de tos pueden acompañarse de bradicardia, principalmente en el lactante. Puede haber epistaxis. La tosferina es una enfermedad afebril Es contagioso hasta la segunda o tercera semana de este periodo En adolescentes y adultos, el cuadro puede ser atípico, indistinguible de un cuadro catarral de etiología viral En lactantes se observan paroxismos de tos, ocasionalmente con bradicardia y cianosis
Convalecencia	Semanas a meses	Recuperación gradual, a veces pueden presentarse nuevos accesos de tos si hay otra infección respiratoria. Ausencia de fiebre o bajo grado de ésta

Fuente: elaboración propia.

El tratamiento antibiótico es con macrólidos: estolato de eritromicina 40 a 50 mg/kg de peso al día, ingerido en cuatro tomas durante 14 días o azitromicina dihidratada 10 a 12 mg/kg al día, por vía oral en una dosis durante cinco días o claritromicina 15 a 20 mg/kg al día, por vía oral en dos fracciones, durante siete días.

Relación con la alergia

Varios estudios han sugerido que las infecciones virales/bacterianas exacerban las enfermedades de origen alérgico, un ejemplo es el virus sincitial respiratorio comúnmente asociado a bronquiolitis en la infancia, el cual se sabe que exacerba el asma. Del mismo modo, *B. Pertussis* coloniza

con frecuencia la nasofaringe de forma subclínica (SCBPC), siendo primero una infección asintomática o moderadamente sintomática, presentando en la mayoría de los casos síntomas inespecíficos parecidos a los de un resfriado común que en muy pocas ocasiones se identifica como una infección por *B. pertussis*.

El asma y la sensibilización alérgica comparten una fisiopatología y epidemiología comunes, ambas pueden ser significativamente atribuibles a *B. pertussis* en la medida en que un hospedero genere una respuesta inmune a SCBPC, pues se ha detectado incremento en niveles séricos de IgE total e IgE contra *Bordetella*. Esta respuesta es estimulada por el reconocimiento de lipopolisacáridos presentes en los cocobacilos.

Schuster y cols.[16] realizaron un estudio prospectivo en 25 niños alemanes evidenciando elevación significativa de IgE posterior a la infección por *B. pertussis* e incremento en positividad de pruebas cutáneas. Por otra parte, Kendrili y cols.[17] identificaron la relación entre infección por *B. pertussis* y enfermedad alérgica, encontrando incremento en la prevalencia de alergia en pacientes con tosferina en el 22.4% con aumento en la incidencia de asma, rinitis y eczema.

Sin embargo, estudios recientes proponen la hipótesis de que los factores de virulencia de *B. pertussis* sirven como adyuvantes antígenos que colonizan las vías respiratorias superiores e inferiores como rinovirus; además, sugieren que posterior a la inhalación de aeroalérgenos, las toxinas de *B. pertussis* pueden desencadenar una respuesta hiperinmune en las vías respiratorias, si bien se menciona como factor protector la inmunización latente al disminuir el resigo de atopia.

La prevalencia del asma y las enfermedades alérgicas ha aumentado en muchos países y se especula que la inmunización promueve la sensibilización alérgica; sin embargo, en un estudio realizado por Ennis y cols.,[18] se determinó que la vacuna de células enteras contra la tosferina modula la producción de IgE sérica específica de ovoalbúmina y reduce las respuestas de IL-13 local y sistémica, así como otras citocinas al alérgeno sensibilizante.

Fuentes consultadas

1.- Waters V, Halperin SA. "Bordetella pertussis", en *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and practice of infectious diseases*. Elsevier, 2015.

2.- Heininger U. Update on pertussis in children. Expert Rev Anti Infect Ther 2010;8(2):163-173.

3.- Kazantzi MS, Prezerakou A, Kalamitsou SN et al. Characteristics of Bordetella pertussis infection among infants and children admitted to paediatric intensive care units in Greece: a multicentre, 11-year study. J Paediatr Child Health 2017;53 (3):257-62.

4.- Ulloa-Gutierrez R, Avila-Aguero ML. Pertussis in Latin America: current situation and future vaccination challenges. Expert Rev Vaccines 2008;7(10):1569-1580.

5.- Trainor EA, Nicholson TL, Merkel TJ. Bordetella pertussis transmission. Pathog Dis 2015;73(8):1-5.

6.- Dorji D, Mooi F, Yantorno O et al. Bordetella pertussis virulence factors in the continuing evolution of whooping cough vaccines for improved performance. Med Microbiol Immunol 2018;207(1):3-26.

7.- Scanlon K, Skerry C, Carbonetti N. Role of major toxin virulence factors in pertussis infection and disease pathogenesis. Adv Exp Med Biol 2019;1183:35-51.

8.- McIntyre P, Wood N. Pertussis in early infancy: disease burden and preventive strategies. Curr Opin Infect Dis 2009;22(3):215-223.

9.- Crowcroft NS, Pebody RG. Recent developments in pertussis. Lancet 2006;367:1926-1936.

10.- Cherry JD, Grimpel E, Guiso N et al. Defining pertussis epidemiology. Clinical, microbiologic and serologic perspectives. Pediatr Infect Dis J 2005;24:S25-S34.

11.- Rubin K, Glazer S. The pertussis hypothesis: Bordetella pertussis colonization in the etiology of asthma and diseases of allergic sensitization. Med Hypotheses 2018;120:101-115.
12.- Higgs R, Higgins SC, Ross PJ, Mills KHG. Immunity to the respiratory pathogen Bordetella pertussis. Mucosal Immunol 2012;5(5):485-500.
13.- Solans L, Locht C. The role of mucosal immunity in pertussis. Front Immunol 2019;9:3068.
14.- Twillert I van, Han WGH, van Els CACM. Waning and aging of cellular immunity to B. pertussis. Pathog Dis 2015;73(8):ftv071.
15.- Mota I, Perini A, Trindade VS. The mechanism of the adjuvant effect of bordetella pertussis: the substance responsible for the selective enhancement of ige antibody production. Int Arch Allergy Immunol 1974;47(3):425-432.
16.- Schuster A, Hofmann A, Reinhardt D. Does pertussis infection induce manifestation of allergy? Clin Investig 1993;71(3).
17.- Kendirli SG, Yilmaz M, Bayram I, Altintas A, Karakoc G. Potential association between allergic diseases and pertussis infection in schoolchildren: results of two cross-sectional studies seven years apart. Allergol Immunopathol 2009; 37(1):21-25.
18.- Ennis DP, Cassidy JP, Mahon BP. Whole-cell pertussis vaccine protects against Bordetella pertussis exacerbation of allergic asthma. Immunol Lett 2005;97(1):91-100.

Capítulo 11

Mycobacterium tuberculosis y su relación con la atopia

Valeria Gómez Toscano
Víctor Antonio Monroy Colín
Gabriel Emmanuel Arce Estrada

Epidemiología y transmisión

El término "tuberculosis" describe un amplio abanico de entidades clínicas causadas por *Mycobacterium tuberculosis* que, de acuerdo con la Organización Mundial de la Salud, constituye una emergencia de salud pública global desde 1993. Puede afectar prácticamente a cualquier órgano, pero sobre todo a los pulmones y se asocia con la formación de granulomas.[1]

M. tuberculosis infecta a un tercio de la población mundial, con 8.7 millones de nuevos casos descritos cada año y aproximadamente 1.4 millones de muertes anuales.[1] La mayoría de las infecciones se deben a la inhalación de aerosoles, pero otras formas de transmisión incluyen la inoculación cutánea de *M. tuberculosis* por la contaminación de una abrasión, la transmisión venérea y la ingesta de leche contaminada (en el caso de *M. bovis*); las gotas de gran tamaño en las secreciones respiratorias y en los fómites no tienen importancia para la transmisión.[1,2] El contacto estrecho y la infectividad de la fuente influyen en la diseminación de la infección, mientras que la edad impacta en la probabilidad y el patrón de la enfermedad.[1]

Microbiología y diagnóstico

El complejo *M. tuberculosis* abarca al menos siete especies del género *Mycobacterium*, familia *Mycobacteriaceae* y orden *Actinomycetales*, causantes de la tuberculosis en los seres humanos. Las especies del complejo (*M. tuberculosis*, *M. africanum*, *M. canetti*, *M. bovis*, *M. caprae*, *M. microti*, *M. pinnipedii*) comparten el 99.9% de identidad en las secuencias y probablemente evolucionaron a partir de un único ancestro clonal.[1-3] Los seres humanos constituyen el único reservorio para *M. tuberculosis*, aunque numerosas especies animales son sensibles a la infección.[1]

El microorganismo es un bacilo aeróbico inmóvil, no formador de esporas, ácido-alcohol resistente, con una pared celular con alto contenido lipídico de alto peso molecular que se destruye con la luz ultravioleta. Su crecimiento es lento, con un periodo de generación de 15 a 20 horas. Tiende a crecer en grupos paralelos, produciendo colonias características en forma de cuerdas serpenteantes.[1,2] En medios sólidos se necesitan de tres a ocho semanas para observar su crecimiento y se requieren 10 mil microorganismos/ml para que un BAAR en esputo sea positivo. Histopatológicamente, produce una necrosis incompleta con material caseoso acelular.[1,2]

Entre las técnicas de laboratorio para su diagnóstico, destacan la tinción ácido-alcohol resistente, cultivos (en medio sólido de Lowenstein-Jensen con base de huevo o de Middlebrook con base de agar; en caldo líquido), detección de antígenos urinarios (ELISA, mediante lipopolisacárido lipoarabinomanano), amplificación de ácidos nucleicos (reacción en cadena de la polimerasa [PCR] o Gen Expert MTB/RMP), sondas de ácidos nucleicos, análisis de p-nitroacetil-aminohidroxipropiofenona BACTEC y cromatografía líquida de alta resolución.

También existen pruebas que permiten la identificación de especies de micobacterias, entre las que se incluyen la evaluación de la morfología de las colonias y pruebas bioquímicas (test de niacina, catalasa termosensible, reducción de nitrato, resistencia a pirazinamida) o análisis genómico por PCR. Además, para establecer si representan la misma cepa los diferentes aislados de *M. tuberculosis*, puede utilizarse la determinación del genotipo mediante el análisis del polimorfismo de longitud del fragmento de restricción, los oligonucleótidos espaciados y el análisis de unidades micobacterianas repetitivas intercaladas.

Finalmente, para confirmar resistencia a fármacos de la micobacteria aislada se encuentra el método de las proporciones en agar, el método BACTEC líquido y las pruebas moleculares que ayudan a detectar mutaciones cromosómicas asociadas con resistencia farmacológica. Cabe señalar que ninguna prueba es perfecta por separado.[1-3]

Inmunología y patogénesis

La infección primaria de *M. tuberculosis* se produce principalmente por inhalación. Los bacilos son fagocitados por los macrófagos alveolares mediante la unión con el receptor del complemento tipo 4 (CR4), en tanto que los monocitos utilizan CR1, CR3 y CR4. Otro receptor importante que los macrófagos alveolares emplean para este fin es el NOD2, cuya activación induce la expresión de IL-1β, IL-6, TNF, LL-37 (péptido antimicrobiano catelicidina) e IRGM (enzima de autofagia), y de esta manera restringe el crecimiento intracelular de *M. tuberculosis*. Dicha micobacteria contiene manosa, y el receptor macrofágico de manosa (MR) es un receptor de reconocimiento de un patrón de los macrófagos alveolares que se une con alta afinidad a ese azúcar.[4]

La expresión de CR y MR por los macrófagos está incrementada por moléculas con perfil Th2, como la PGE2 y la IL-4. De esta manera, la IL-4 parece tener un efecto positivo en la fase temprana de la defensa del hospedero en contra del bacilo tuberculoso. Por otro lado, los macrófagos infectados

y las células dendríticas producen IL-12. Esta citocina es crucial para controlar tempranamente la infección por *M. tuberculosis*. La IL-12 regula el sistema inmune mediante una respuesta Th1, con producción de IFN-γ y modulación a la baja de IL-10 e IL-14. De hecho, los pacientes con defectos en las citocinas y receptores del eje IL-12 - IFN-γ son más susceptibles a la tuberculosis diseminada. En otros pacientes susceptibles, como los niños e inmunocomprometidos, el foco infeccioso primario puede convertirse en una zona de neumonía progresiva.

Se produce una diseminación prealérgica oculta por vía linfohematógena habitualmente desde la región apical pulmonar hacia cualquier sitio. La diseminación linfohematógena prealérgica puede progresar directamente hacia una tuberculosis miliar hiperaguda debido a que el material caseoso alcanza directamente el torrente sanguíneo, ya sea desde el complejo primario o desde el foco metastásico en caseificación en la pared de una vena pulmonar que se conoce como foco de Weigart. La diseminación hematógena en niños muy pequeños suele evolucionar, en cuestión de semanas, a una meningitis tuberculosa.[1,3]

Se sabe que la eosinofilia e hipereosinofilia están asociados con la prevalencia de tuberculosis activa, especialmente en pacientes infectados por VIH-1, lo que sugiere un papel en la patogenia y la susceptibilidad a la enfermedad. Por otro lado, los eosinófilos exhiben un potencial bactericida mediado por la fagocitosis, el estallido respiratorio y la movilización de proteínas citotóxicas en presencia de una infección por micobacterias, lo que sugiere un papel protector de estas células.[1,5]

Antes del desarrollo de hipersensibilidad (reactividad a la tuberculina), los microorganismos crecen sin impedimentos, tanto en el foco inicial como en los metastásicos, proporcionando el nido para la enfermedad progresiva subsiguiente en los ápices pulmonares y en localizaciones extrapulmonares, de forma precoz o tras un periodo de latencia variable.[1,3]

La positividad a la tuberculina aparece de tres a nueve semanas después de la infección y marca el desarrollo de la inmunidad celular y la hipersensibilidad tisular. En la mayoría de los casos, la infección es controlada, siendo el resultado positivo de la prueba cutánea el único indicio de infección. En una minoría de casos, la concentración de antígeno en el complejo primario, que consiste en el foco de Ghon y los ganglios linfáticos regionales de drenaje, habrá alcanzado un tamaño suficiente como para que la hipersensibilidad produzca necrosis y una calcificación radiográficamente visible, lo que produce el complejo de Ranke (focos parenquimatosos y mediastínicos calcificados). Con menor frecuencia, los focos metastásicos pulmonares apicales y subapicales contienen suficientes bacilos para suscitar la aparición de necrosis al comenzar la hipersensibilidad, lo que produce depósitos cálcicos diminutos (focos de Simon) en los que pueden persistir bacilos viables.[1,3]

Cuadro clínico

La mayoría de las infecciones causadas por el complejo *M. tuberculosis* en niños y adolescentes son asintomáticas. Cuando se da la tuberculosis, las manifestaciones clínicas aparecen con mayor frecuencia entre uno y seis meses después de la infección (hasta 18 meses en caso de enfermedad articular) e incluyen fiebre, pérdida de peso o poca ganancia ponderal, retraso en el crecimiento, tos, sudoración nocturna y escalofríos. Los hallazgos

radiográficos tras una infección rara vez son específicos para tuberculosis y oscilan entre normales y anomalías diversas, como linfadenopatía de los ganglios hiliares, subcarinales, paratraqueales o mediastínicos, atelectasia o infiltración de un segmento o lóbulo, derrame pleural que puede ocultar pequeñas lesiones intersticiales, cavidades intersticiales o infiltraciones con patrón miliar. En instancias selectas, una tomografía computada puede resolver los hallazgos radiográficos indistintos. Si bien la cavitación es común en la tuberculosis de reactivación de "adultos", es poco usual en la infantil.[2]

Entre las manifestaciones extrapulmonares se incluyen meningitis e inflamación granulomatosa de los ganglios linfáticos, huesos, articulaciones, piel y oído medio y mastoides. La tuberculosis gastrointestinal puede simular una enfermedad intestinal inflamatoria, y en la enfermedad causada por *M. bovis* puede existir dolor abdominal crónico con peritonitis y obstrucción intestinal parcial intermitente. La tuberculosis renal y el avance a la enfermedad desde una infección por *M. tuberculosis* latente ("tuberculosis pulmonar de tipo adulto"), son inusuales en niños pequeños, pero pueden ocurrir en adolescentes. La tuberculosis congénita es capaz de imitar a la sepsis neonatal con infección diseminada.[2]

Es cada vez más estudiada la influencia de la respuesta alérgica en pacientes con tuberculosis. En modelos animales se ha descubierto que *M. tuberculosis* inhibe algunas enfermedades respiratorias alérgicas exacerbadas por la participación de linfocitos Th2; sin embargo, no se ha demostrado dicho efecto en humanos, tal y como Kutlu y cols. lo describen en su estudio sobre el efecto de la tuberculosis activa en la positividad de la prueba de tuberculina (PPD) y las concentraciones de IgE sérica en pacientes atópicos con y sin infección por tuberculosis.

En dicha investigación, los niveles séricos de IgE iniciales fueron significativamente más elevados en pacientes con tuberculosis que en controles sanos. Luego de seis meses de tratamiento contra tuberculosis, también fueron más elevadas las concentraciones de IgE sérica en pacientes atópicos.[6]

Los estilos de vida actuales favorecen el desarrollo de respuestas inmunes tipo Th2 hacia alérgenos ambientales con el consiguiente desarrollo de enfermedades atópicas. Según la hipótesis de la higiene, algunas infecciones como la tuberculosis, el sarampión y la difteria pueden disminuir el riesgo de padecimientos alérgicos. *M. tuberculosis* despierta especial interés, pues se ha demostrado que esta bacteria induce una respuesta inmune tipo Th1 y suprime el desarrollo de una respuesta Th2 característica de los padecimientos alérgicos.[7]

Un estudio en niños japoneses encontró una fuerte asociación inversa entre la hipersensibilidad retardada a *M. tuberculosis* y atopia: un PPD positivo predice una baja incidencia de asma, niveles bajos de IgE en suero y un perfil de citocinas inclinado hacia una respuesta tipo Th19.[9]

Kutlu y cols. estudiaron la relación entre el fenotipo atópico y el desarrollo de tuberculosis activa al reportar 82 adultos masculinos con tuberculosis activa (negativos para infección por virus de inmunodeficiencia humana [VIH]) y 88 pacientes control negativos. Los autores midieron los niveles séricos de IgE y realizaron pruebas de prick antes de iniciar el tratamiento, que fueron

positivas en el 34.1% de los pacientes con tuberculosis y en el 39.8% de los pacientes control. Los síntomas alérgicos respiratorios fueron significativamente menos frecuentes en los pacientes con pruebas de prick positivas (21.4%) que en los controles con pruebas de prick positivas (62.9%).

En pacientes atópicos con tuberculosis, los niveles medios de IgE fueron significativamente más altos en el grupo control. La baja tasa de enfermedades respiratorias alérgicas observadas en pacientes con tuberculosis (a pesar de tener sensibilidad similar a las pruebas de prick de los controles) podría atribuirse a una respuesta tipo Th2 débil y a sus efectos en la interacción Th1-Th2. Los pacientes con tuberculosis pulmonar activa no pueden generar una respuesta alérgica sin un fenotipo atópico. La respuesta Th2 es una reacción no deseada para limitar y controlar la tuberculosis.[8]

Mungan y cols. estudiaron en 97 sujetos (divididos en: Grupo 1, pacientes con tuberculosis pulmonar activa comprobada [n=66] y Grupo 2, sujetos con historia de tuberculosis previa con estudios bacteriológicos negativos y sin evidencia clínica ni paraclínica de infección tuberculosa [n=31]) el efecto natural de *M. tuberculosis* en pacientes atópicos con tuberculosis y con enfermedad inactiva. La frecuencia de una o más pruebas de prick positivas fue significativamente más baja en pacientes con tuberculosis activa que en aquéllos con enfermedad remitida (15 *vs.* 48.4%, p=0.001). De igual manera, las concentraciones geométricas promedio de niveles séricos de IgE total fueron más bajos en pacientes con enfermedad inactiva que en aquéllos con tuberculosis pulmonar.[10]

Fuentes consultadas

1.- Fitzgerald DW, Sterling TR, Haas DW. "*Mycobacterium tuberculosis*", en Bennett J, Dolin R, Blaser MJ (eds.), *Mandell, Douglas y Bennett. Enfermedades infecciosas. Principios y práctica.* Elsevier, 2016:2943-2978.

2.- American Academy of Pediatrics. "Tuberculosis", en Kimberlin DW, Brady MT, Jackson MA, Long SS (eds.), *Red Book, 2018-2021. Report of the Committee on Infectious Diseases*. American Academy of Pediatrics, 2018:829-861.

3.- Ernst JD, Trevejo-Nuñez G, Banaiee N. Genomics and the evolution, pathogenesis, and diagnosis of tuberculosis. J Clin Invest 2007;117:1738-1745.

4.- Scriba TJ, Coussens AK, Fletcher HA. Human immunology of tuberculosis. Microbiol Spectr 2016;4(5).

5.- Babu SP, Narasimhan PB, Babu S. Eosinophil polymorphonuclear leukocytes in TB: What we know so far. Front Immunol 2019;10:2639.

6.- Kutlu A, Bozkanat E, Ciftci F et al. Effect of active tuberculosis on skin prick allergy tests and serum IgE levels. J Investi Allergol Clin Immunol 2008;18(2):113-118.

7.- Kutlu A, Ciftci F, Bozkanat E et al. Does the atopic phenotype prevent development of active tuberculosis infection? J Int Med Res 2008;36(2):260-267.

8.- Shirakawa T, Enomoto T, Shimazu S, Hopkin JM. The inverse association between tuberculin responses and atopic disorder. Science 1997;275(5296):77-79.

9.- Von Mutius E, Pearce N, Beasley R et al. International patterns of tuberculosis and the prevalence of symptoms of asthma, rhinitis, and eczema. Thorax 2000;55(6):449-453.

10.- Mungan D, Sin BA, Celik G et al. Atopic status o fan adult population with active and inactive tuberculosis. Allergy Asthma Proc 2001;22(2):87-91.

Capítulo 12

*M*ycoplasma pneumoniae y otras bacterias atípicas: su papel en las enfermedades alérgicas

Erika Reina Bautista
Rosa de Lourdes Aguilar Ordoñez
Gerardo T. López Pérez

Introducción

Las bacterias atípicas, nombradas así por las particularidades que tienen en comparación con las bacterias comunes, sobre todo la ausencia de pared celular y la dificultad para realizar tinciones convencionales, así como su tamaño, con pobre o nulo crecimiento en medios de cultivos ordinarios. Dentro de este grupo se incluyen los géneros *Mycoplasma*, *Chlamidophyla*, *Chlamydia* y *Ureaplasma*, entre otros.

Mycoplasma pneumoniae, la principal bacteria vinculada con enfermedades alérgicas, en especial el asma, fue estudiada durante el siglo pasado, sobre todo en adultos, como un causal, exacerbante y productor de mayor deterioro pulmonar en estos pacientes. Sin embargo, debido a las características de esta bacteria, el escaso conocimiento sobre la fisiopatogenia entre bacteria y epitelio pulmonar y la falta de herramientas diagnósticas fiables los estudios eran poco concluyentes e incluso contradictorios. A continuación, se revisan los datos microbiológicos más recientes de este grupo de bacterias y su papel en las enfermedades alérgicas.

*M*icrobiología

El género *Mycoplasma* (cuyo significado es hongo formado en plasma), pertenece a la clase *Mollicutes*, bacterias que, por su genoma corto de DNA circular de 0.58 a 2.2 Mpb y bajo

contenido de guanina y citocina, no pueden producir pared celular rígida de péptidoglucano. En lugar de ella, poseen una membrana tricapa formada por esteroles, que no se tiñe con hematoxilina-eosina, es susceptible a la desecación y resistente a los betalactámicos. Vive de forma parasítica a nivel extracelular, aunque también se ha visto de forma internalizada en los neumocitos. No tiene fagelo ni pilis y se reproduce por fisión binaria.

El *Mycoplasma pneumoniae* mide 1-2 mm de largo y 0.1-0.2 mm de ancho, comparado con un bacilo que mide 1-4 mm. Debido a su reducido tamaño, no puede ser visto por microscopia de luz convencional, y como forma colonias pequeñas (<100 mm) no produce turbidez en medios de cultivo convencionales, por lo que se requieren medios enriquecidos en esteroles como agar SP4. Su genoma fue secuenciado por completo en 1996, con 816 394 pb con 687 genes. Se clasifica en dos grupos genéticos mayores, denominados subtipos 1 y 2, de acuerpo con secuencias en elementos repetitivos en el gen de la proteína 1 RepMP2/3 y RepMP4.[1-3]

Patogénesis

Mycoplasma spp. parasita principalmente células epiteliales, usualmente de vías respiratorias a genitales, y existen múltiples mecanismos por los cuales se logra la infección (**Figura 1**).

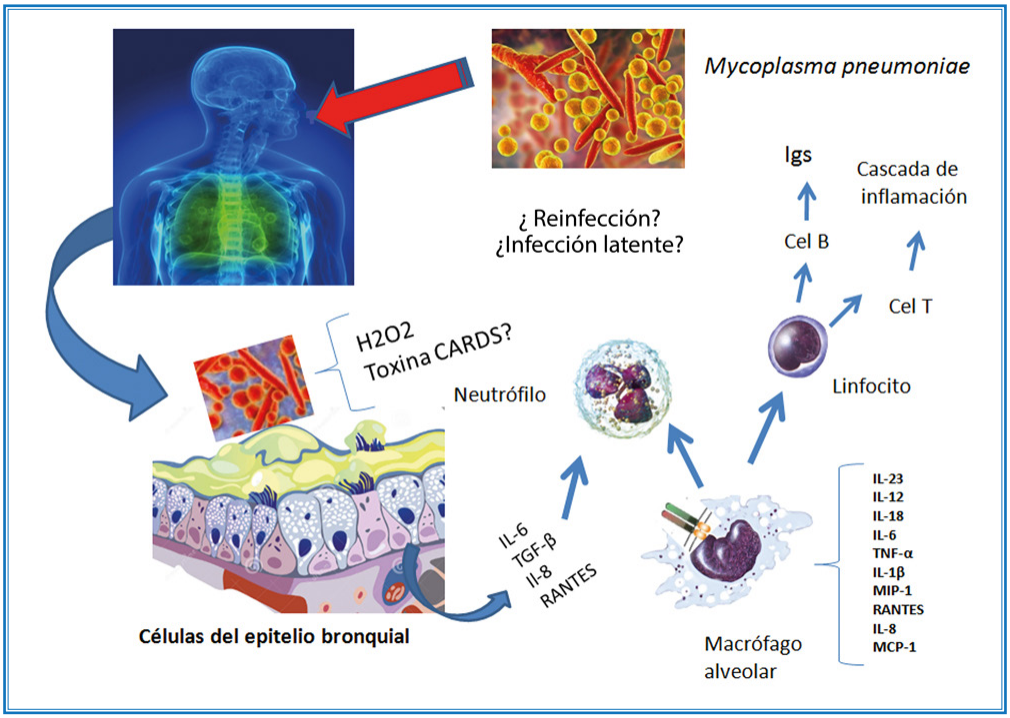


Figura 1. Neumonía por Mycoplasma pneumoniae
Fuente: Modificado de Saraya et al., 2014.[7]

Citoadherencia

La adherencia al epitelio respiratorio es un prerrequisito para los eventos que culminan en la infección. La adherencia celular a las sialoglucoproteínas y glucolípidos sulfatados es mediada por un centro compuesto de filamentos densos y una punta compuesta de adhesinas y proteínas accesorias, cuya función se describe a continuación.

- La adhesina P1 es la proteína principal transmembrana concentrada en el pico del organelo de ataque. Las cepas mutantes que no tienen esta adhesina carecen de virulencia. El deslizamiento repetitivo permite al organismo unirse y liberarse de la superficie de ataque, lo cual eventualmente incrementa la superficie del área infectiva. Sólo los extremos amoxi y carboxiterminal de la proteína 1 son superficies expuestas y los anticuerpos son dirigidos a estas regiones.
  A partir de datos experimentales, se ha concluido que la infección por *M. pneumoniae* conduce a una secreción excesiva de citocinas Th2 (IL-4) y a una sobrediferenciación de células Th0 en células Th2, lo que da como resultado un desequilibrio Th1 y Th2. La secreción excesiva de citocinas Th2 de las células Th2 puede causar cambio de clase de anticuerpos para producir IgE específica de P1. La IgE específica de P1 inducida por *M. pneumoniae* puede mediar la hipersensibilidad tipo 1 y es un factor de riesgo potencial para la aparición de asma.[4]
- La adhesina P30 es una proteína transmembrana presente en el organelo de ataque hacia la célula.
- Proteínas accesorias, que interactúan con las proteínas mayores antes mencionadas. Se describen como HMW-1, HMW2, HMW-3, proteína A, B y C y completan la unión con la célula epitelial.

Citotoxicidad e inflamación

La vía mayor de patogénesis de *M. pneumoniae* es la inducción de la vía inflamatoria mediante la liberación de citocinas mediadas por TRL y la generación de radicales libres. El estrés oxidativo ocurre mediante la generación de peróxido de hidrógeno y radicales superóxidos que son liberados no sólo por las bacterias, sino también por las células del sistema inmune. Los hallazgos patológicos corresponden a un infiltrado alveolar peribronquial de neutrófilos, linfocitos y células plasmáticas.

Toxina de síndrome de dificultad respiratoria adquirida en la comunidad (CARDS)

Esta toxina es una proteína de 68 KDa, similar a la pertussis. El mecanismo de acción es catalizar la ribosilación de adenosina difosfato y, por tanto, crear alteraciones metabólicas en las células hospederas, provocando toxicidad celular. A nivel histológico, se manifiesta como pérdida de la función ciliar en el epitelio respiratorio, vacuolización citoplasmática, cariopicnosis y disrupción de la integridad epitelial; a nivel fisiológico, CARDS induce la producción de moco con inflamación perivascular izquierda. Además, induce la producción de quimiocinas CCL-17 y CCL-22; que provocan la atracción de linfocitos y reclutamiento de eosinófilos que liberarán IL-4 e IL-3. La inflamación pulmonar mediada por eosinófilos y la hiperreactividad de la vía aérea son factores determinantes de asma en los humanos.

Inflamosoma

Otro mecanismo de lesión descrito recientemente es la regulación del inflamosoma, un componente de la respuesta inmune innata en los mamíferos. El inflamosoma es un complejo multiproteico presente en el citoplasma celular que activa una enzima denominada caspasa, que escinde la pro-IL-1b en IL-1b activa, la cual amplifica la respuesta inflamatoria.

Se ha demostrado que la sobreactivación del inflamosoma tras una infección puede provocar daño tisular por inflamación. La activación del inflamosoma inducido por alergia también provoca daño pulmonar y remodelación, implicándose en la patogenia del asma y la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). La toxina CARDS se internaliza en células mamíferas mediante endocitosis mediada por clatrina; una vez que se encuentra en el citoplasma, activa el inflamosoma. Esto puede ser una de las causas desencadenantes de episodios en paciente asmáticos, aunque no se ha demostrado que provoque la enfermedad.[5] Un aspecto importante en la patogénesis del asma, es que *M. pneumoniae* puede encontrarse por periodos prologados en la vía respiratoria y producir una infección crónica con carga bacteriana baja. Como consecuencia, se favorece la respuesta Th2, propiciando la respuesta alérgica.[6]

Epidemiología

M. pneumoniae es un microorganismo que provoca enfermedad de manera endémica y epidémica en distintos climas, tanto en adultos y niños. Se ha documentado alternancia entre los serotipos 1 y 2; sin embargo, puede existir una cocirculación de ambos subtipos y múltiples variantes en el mismo escenario. Se especula que los ciclos epidémicos son debidos a un "shift" antigénico en la adhesina P1. Por lo anterior, la inmunidad no es duradera, debido a que existen variaciones en la adhesina P1, provocando una incidencia recurrente y compleja.

Este microorganismo es responsable de entre el 4 y el 8% de las neumonías adquiridas en la comunidad (NAC) en lapsos de endemicidad, pero en periodos de epidemia puede alcanzar hasta el 20 o el 40% de todos los casos de NAC, abarcando hasta el 70% en poblaciones hacinadas. Los grupos etarios más afectados son los escolares y adolescentes. Se ha reportado coexistencia con otros patógenos en NAC hasta en un 28%, sobre todo en la población pediátrica.

Manifestaciones clínicas

Infecciones del tracto respiratorio

Este agente causa típicamente NAC (del 3 al 13%), que es autolimitada y rara vez fatal. Las manifestaciones clínicas difieren de acuerdo con la edad: en pacientes menores de 2 años tiende a provocar infecciones respiratorias superiores y en pacientes de 6 a 19 años neumonía. La severidad parece depender más de la carga bacteriana que del subtipo. En adultos, además de NAC, puede generar traqueoendobronquitis progresiva.

El periodo de incubación es de dos a cuatro semanas. El paciente comienza con un aumento gradual de síntomas respiratorios o constitucionales como tos seca, fiebre, cefalea y astenia.

La tos puede persistir por un largo tiempo y por lo regular no se acompaña de fiebre. A la exploración física se encuentran estertores crepitantes en la mitad de los pacientes, sobre todo en la espiración tardía.

Los estudios de laboratorio presentan cifras normales de leucocitos, por lo regular menos de 15000 cel/mm^3. La radiografía suele mostrar radiopacidades bibasales y la tomografía axial computarizada demuestra consolidaciones, engrosamientos broncovasculares, atelectasias, infiltrados nodulares, derrame pleural y cisuritis, atrapamiento de aire y linfadenopatía, con patrón "crazy paving", que pueden ser indistinguibles de otras muchas etiologías. La neumonía por *M. pneumoniae* puede exacerbar los síntomas del asma, especialmente en niños con sibilancias en alrededor de un 25%.[1,8]

Manifestaciones extrapulmonares

Se ha reportado una gran cantidad de manifestaciones invasivas fuera del aparato respiratorio, siendo más susceptibles los pacientes inmunocomprometidos, sobre todo los que tiene afección de la línea humoral o deficiencia de complemento. Existen registros de casos de encefalitis, síndrome de Guillain Barré, pericarditis, artritis aguda, anemia hemolítica, disfunción renal y alteraciones gastrointestinales, entre otras. Algunos padecimientos se deben a la infección directa y otros a la formación de autoanticuerpos.[6]

En un estudio que comparó pacientes pediátricos con manifestaciones pulmonares y extrapulmonares se encontró que la tasa de atopia fue mayor en el grupo de pacientes con manifestaciones extrapulmonares que en aquéllos sin manifestaciones extrapulmonares. Curiosamente, los niveles de IgE sérica total resultaron más altos en el grupo extrapulmonar que en el pulmonar. El aumento de los niveles de IgE puede considerarse un marcador de desregulación inmunológica. Estos hallazgos pueden explicar en parte la relación entre la atopia y las manifestaciones extrarrespiratorias, e indican que un individuo con predisposición atópica podría tener una estimulación adicional que impulsa la producción de IgE durante la infección por *M. Pneumoniae*; como consecuencia, este individuo puede desarrollar algunas reacciones IgE autorreactivas que promueven enfermedades y manifestaciones inmunomediadas.[9]

Métodos diagnósticos

Las guías actuales recomiendan la realización de estudios serológicos y la reacción en cadena de polimerasa (PCR) para su diagnóstico. La PCR se considera el nuevo "gold standard" diagnóstico debido a que presenta una sensibilidad superior, el resultado se obtiene mucho más rápido que con el cultivo y la bacteria puede ser detectada en las fases iniciales de la enfermedad. Una desventaja es que puede sobreestimarse la incidencia de enfermedad por la presencia de portadores asintomáticos, los cuales pueden persistir por varios meses.

El cultivo no se usa de forma rutinaria, ya que es fastidioso, de crecimientos lento y requiere de medios de cultivos especiales. Su importancia radica en la detección de MIC para la sospecha de resistencia a macrólidos. La prueba rápida de antígeno tiene una sensibilidad

limitada porque necesita un mínimo de 1x103 UFC/mL; en cambio, su ventaja radica en que la detección es rápida y requiere de personal menos especializado para su realización.

Tratamiento

Consideraciones ambulatorias

Las guías de NAC publicadas en 2011 por la Sociedad Pediátrica de Enfermedades Infecciosas y la Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas (IDSA) sugieren que, si la neumonía tiene características típicas de infección por *M. pneumoniae*, se prescriban antibióticos empíricos; sin embargo, sin los síntomas no son claros, es preferible realizar prueba para evitar el uso innecesario de los macrólidos.

Consideraciones para pacientes hospitalizados

Los pacientes lactantes o preescolares con datos de dificultad respiratoria y los pacientes pediátricos con evolución tórpida deben ser hospitalizados. Se recomiendan cinco días para enfermedad leve y hasta 10 para NAC. El macrólido de elección es la azitromicina y en segundo lugar la claritromicina, mientras que el levofloxacino es una alternativa para mayores de 7 años.[10]

Mycoplasma pneumoniae y enfermedades alérgicas

Durante algunas décadas del siglo pasado se estudió a *M. pneumoniae* como participante en las enfermedades alérgicas, particularmente el asma; sin embargo, hasta la fecha no se ha asociado una predisposición genética de los pacientes asmáticos a las infecciones por esta bacteria.

No existe evidencia suficiente de que la infección aguda por *M. pneumoniae* pueda ser el detonante para el desarrollo del asma, pero sí parece ser un factor importante en las exacerbaciones;[11] siendo causal del 3 al 50% de ellas. Debido al estado del portador, puede causar inflamación crónica, favoreciendo una respuesta Th2.[5,12] Un aspecto importante en el tratamiento para *M. pneumoniae* es el uso de macrólidos, que tienen propiedades antiinflamatorias mediante la inhibición de la quimotaxis de las células inflamatorias, inhibición de las síntesis de citocinas, menor expresión de la adhesión molecular y, por tanto, producción de reactivos de oxígeno con sus vías de señalización molecular.[1,13]

Estudios realizados sobre la eficacia de macrólidos en exacerbaciones de asma han demostrado mejoría con su uso prologado. El estudio TELICAST valoró a pacientes que fueron sometidos a tratamiento con telitromicina por seis semanas; con este fármaco mejoró la FEV1 un 0.63% vs. 0.34% del grupo control (p=0.001), aunque después de seis semanas ya no hubo una significancia estadística de la FEV1 en ambos grupos. Por su parte, el estudio CARM con roxitromicina reportó la misma mejoría transitoria. Otros estudios reportaron mejoría con el uso de macrólidos sin evidencia de infección por *M. pneumonaie*, lo que lleva a pensar que la mejoría con el uso de macrólidos es más por sus propiedades antiinflamatorias que por el efecto sobre la bacteria, aunque las revisiones de Cochrane de 2015 y 2018 reportan falta de evidencia para su uso sistemático,[14,15]

Otras bacterias atípicas

Chlamydophila pneumoniae

Esta bacteria, renombrada así desde 1999 (antes llamada *Chlamydia pneumoniae*); es un agente intracelular obligado debido a que no es capaz de generar ATP, por lo que requiere de la célula para sus requerimientos energéticos. Se encuentra presente en dos formas: cuerpos infectivos elementales y cuerpos reticulados reproductivos. La evidencia actual indica que los productos genéticos de esta bacteria (principalmente proteína de choque caliente 60) a través de la activación de los factores de transcripción (particularmente el factor nuclear kappa-B), son responsables de la activación de muchos elementos celulares en el epitelio bronquial. Dicha inflamación provoca liberación de moléculas inflamatorias que conducen a remodelación de la vía aérea a través de la promoción de la proliferación fibroblástica mediada por vía celular a Il-6. La infección repetitiva incrementa la expresión de IL-4 y conduce a un engrosamiento de la membrana basal subepitelial, típico del asma.

Todos estos fenómenos provocan disminución en la función pulmonar, con reducción en el flujo espiratorio forzado en un segundo (FEV1). Los pacientes con asma severa presentan un pico inicial del flujo espiratorio (PEF) del 50% o menos de forma secundaria, resultado de la liberación de múltiples citocinas que favorecen la atracción de múltiples células al epitelio respiratorio, con infección persistente y remodelación de la vía aérea.[5,16,17] La infección por *C. pneumoniae* es ubicua, con prevalencia de anticuerpos del 50% a la edad de 20 años y hasta de 70% u 80% a los 70 años. Al igual que *M. pneumoniae*, participa frecuentemente como coinfectante con otros agentes en hasta el 50% de los adultos.

Los cuadros clínicos en que se implica principalmente son NAC (del 6 al 20% de todos los casos), faringitis, bronquitis y sinusitis (5%), así como en exacerbaciones de bronquitis crónica y asma. Además, se relaciona con la patogenia de esclerosis múltiple, enfermedad de Alzheimer y aterosclerosis. La tasa de infección por *C. pneumoniae* en pacientes con exacerbación de asma varía del 4.5 al 25%. De la misma manera se ha demostrado que, en infección aguda, *M. pneumonaie* provoca un deterioro funcional en el FEV1. El tratamiento de elección para el asma son los glucocorticoides inhalados y algunos estudios recientes han demostrados que los pacientes con asma severa tienen estudios serológicos para *Mycoplasma* y *Chlamydophila*. Ambas se han detectado en portadores o infecciones latentes.

Se ha demostrado que el tratamiento a nivel pulmonar con cortisona desaparece la infiltración leucocitaria, pero los cultivos se tornan positivos, lo que de manera paradójica podría reactivas una infección latente o persistente, con empeoramiento en la función pulmonar. Por ello, cuando existen exacerbaciones severas con serología positiva para *Chlamydophila penumoniae*, se sugiere el uso de un macrólido y un esteroide concominantes.[18]

Fuentes consultadas

1.- Parrot G, Kinjo T, Fujita J. A compendium for Mycoplasma pneumoniae. Front Microbiol 2016;7:513.

2.- Waites KB, Talkington DF. Mycoplasma pneumoniae and his role as human pathogen. Clin Microb Rev 2004;17 (4):697-728.

3.- Jian Z, Li S, Zhu C, Zhou R, Leung P. Mycoplasma pneumoniae infections: pathogenesis and vaccine development. Pathogens 2021;10(2):119-137.

4.- Ye Q, Mao JH, Shu Q, Shang SQ. Mycoplasma pneumoniae induces allergy by producing P1-specific immunoglobulin E. Ann Allergy Asthma Immunol 2018;121(1):90-97.

5.- Chaudry R, Ghosh A, Chandolia A. Pathogenesis of Mycoplasma pneumoniae. Indian J Med Microbiol. 2016;34 (1):7-16.
6.- Metz G, Kraft M. Effects of atypical infectios with Mycoplasma and Chlamydia on asthma. Immunol Allergy Clin N Am 2010;30(4):575-585.
7.- Saraya T, Kurai D, Nakagaki K et al. Novel aspects on the pathogenesis of Mycoplasma pneumoniae pneumonia and therapeutics implication. Front Microbiol 2014;5:410.
8.- Atkinson TP, Balish MF, Waites KB. Epidemiology, clinical manifestations, pathogenesis, and laboratory detection of Mycoplasma pneumoniae infections. FEMS Microbiol Rev 2008;32(6):956-973.
9.- Wang Z, Sun J, Liu Y, Wang Y. Impact of atopy on the severity and extrapulmonary manifestations of childhood Mycoplasma pneumoniae pneumonia. J Clin Lab Anal 2019;33(5):e22887.
10.- Meyer-Sauter PM, Unger WWJ, Nadal D, Berger C, Vink C, Van Rossum A. Infection with a carriage of Mycoplasma pneumoniae in children. Front Microbiol 2016;7:329.
11.- Meyer-Sauter PM, Unger WWJ, van Rossum AMC, Berger C. The art and science of diagnosis of Mycoplasma pneumoniae infection. Pediatr Infect Dis J 2018;37(11):1192-1195.
12.- Rogozinski L, Alverson B, Biondi E. Diagnosis and treatment of Mycoplasma pneumoniae in children. Minerva Pediatr 2017;69(2):156-160.
13.- Nissar N, Guleria R, Kumar S, Chawla T, Biswas N. Mycoplasma pneumoniae and its role in the asthma. Postgrad Med J. 2007;83(976):100-104.
14.- Rollins DR, Good JT, Martin RJ. The role of atypical infections and macrolide therapy in patients with asthma. J Allergy Clin Immunol Pract 2014;2(5):511-517.
15.- Kew KM, Undela K, Kotortsi I, Ferrara G. Macrolides for chronic asthma. Cochrane Database Syst Rev 2015;9:CD002997.
16.- Normansell R, Sayer B, Waterson S et al. Antibiotic for exacerbations of asthma. Cochrane Database Syst Rev 2018;25(6):CD002741.
17.- Blasi F, Tarsia P, Alberti C. Chlamydophila pneumoniae. Clin Microbiol Infec 2009;15:29-35.
18.- Tamari M, Harada M, Hirota T, Nakamura Y. Host molecular defense mechanisms against Chlamydophila pneumoniae and genetic studies of immune-response-related genes in asthma. Recent Pat Inflamm Allergy Drug Discov 2009;3(1):17-25.

Capítulo 13

Helicobacter pylori y su relación con los padecimientos alérgicos

Víctor Antonio Monroy Colín
Teresita de Jesús Prado González
Eduardo Liquidano Pérez

Microbiología y fisiopatología

El *Helicobacter pylori* es un bacilo gramnegativo, helicoidal, microaerofílico y con cuatro a ocho flagelos unipolares. En biopsias gástricas, su longitud es de 2.5 a 5.9 mm y mide entre 0.5 y 1.0 mm de ancho. Fue observado por primera vez en 1979 por Robin Warren y Barry Marshall, quienes lograron aislarlo por primera vez en 1982.

Es causal de gastritis crónica, úlcera péptica, adenocarcinoma gástrico, gastritis atrófica e inclusive linfoma gástrico de bajo grado de tejido linfoide asociado a mucosa (MALT) y su transmisión ocurre por vía fecal-oral, oral-oral o iatrogénica (durante la realización de estudios endoscópicos).

Dentro de su material genético, *H. pylori* cuenta con el gen que codifica proteínas como la ureasa estructural y las proteínas accesorias, flagelina, citotoxina vacuolada y CagA. Este bacilo tiene el gen cag asociado a CagA, que se encuentra en alrededor del 60% de los aislamientos.

La viabilidad de *H. pylori* en la mucosa gastrointestinal depende de sus factores de colonización como la ureasa, quimiotaxis, proteínas de membrana externa (OMP), motilidad y morfología helicoidal (determinada por los genes csd1, csd2, csd3/hdpA, ccmA, csd4, csd5 y csd6).

El pH óptimo para el desarrollo de *H. pylori* es neutro, por lo que el ambiente ácido del estómago no es el más propicio para su crecimiento; para sobrevivir en el lumen gástrico,

utiliza la ureasa para hidrolizar la urea a dióxido de carbono (CO2) y a amoniaco (NH3), este último neutraliza el pH ácido del estómago.[1]

Además de ser indispensable para la supervivencia de *H. pylori*, la ureasa también participa en la reacción inflamatoria y facilita la adhesión al interactuar con el receptor CD74 en las células epiteliales gástricas.[2] Por su parte, las adhesinas (BabA y OipA) permiten la adherencia de la bacteria.

Otro factor de virulencia es la catalasa, que previene la formación de metabolitos de oxígeno a partir del peróxido en los neutrófilos y así evade la destrucción por el hospedero. El lipopolisacárido (LPS) de *H. pylori* es mil veces menos potente que el LPS característico de las *Enterobacteriaceae*. Esta baja actividad biológica de la membrana externa de *H. pylori* constituye otro mecanismo adaptativo que permite la colonización gástrica.

Las cepas más patógenas de *H. pylori* contienen además una citotoxina asociada al gen de la isla de patogenicidad Cag (cagPAI), que codifica para un sistema de secreción tipo IV que inyecta directamente CagA dentro del citoplasma de las células del hospedero, afectando las funciones del epitelio gástrico como la proliferación celular y la supresión de la apoptosis y las uniones intercelulares.[3]

La colonización por *H. pylori* es promovida por la quimiotaxis y por otros factores que incluyen el sistema de secreción tipo IV cagPAI, la proteína efectora CagA y la citotoxina vacuolada VacA,[4] esta última es producida sólo por la mitad de las cepas de *H. pylori*.

La cagPAI es reconocida como el factor patogénico más importante de *H. pylori* para desarrollar cáncer gástrico; los pacientes infectados con cepas cagPAI positivas tienen dos veces más riesgo de carcinogénesis gástrica que aquéllos con cagPAI negativa.

Las cagPAI codifican para un sistema de secreción tipo IV (T4SS) responsable de la traslocación del factor de virulencia CagA dentro de las células del hospedero y detonan una amplia variedad de señales celulares que contribuyen a la evasión del sistema inmune.[5] Entre el 80 y el 100% de los pacientes con úlcera duodenal producen anticuerpos contra CagA, y sólo el 63% de los pacientes con gastritis sola.

Epidemiología

Los países en vías de desarrollo presentan una prevalencia de la bacteria del 70 al 90%, mientras que los países desarrollados presentan cifras menores. En Europa, los países del norte registran una prevalencia más baja en comparación con países del sur y del este.

En una muestra aleatoria recabada en los Países Bajos, en 1,550 donadores de sangre se encontró una seroprevalencia de *H. pylori* del 32%, con 28% de sujetos portadores de la cepa positiva a CagA. La seroprevalencia ha disminuido de 48% entre 1935 y 1946 hasta 16% para aquellos europeos nacidos entre 1977 y 1987.

En Portugal, la prevalencia de *H. pylori* ha sido mayor, reportándose hasta un 84.2% de la población infectada, con el 61.7% positivos al antígeno CagA.[6-8] Un estudio en Turquía con 4,600 personas encontró una prevalencia del 82.5%.

En Asia, los estudios reportan una seroprevalencia de la infección del 54 al 76%. La prevalencia en Norteamérica es similar a Europa del Norte, mientras que en Canadá un estudio de 203 pacientes con dispepsia sometidos a endoscopía reportó histológicamente a *H. pylori* en el 37.9% de los casos.

En México, un estudio a 343 mujeres embarazadas de áreas rurales reportó una seroprevalencia de *H. pylori* del 52.2%, aunque estudios más recientes estimaron una prevalencia mayor al 70%, con sólo un 5% de casos de dispepsia secundarios a *H. pylori*.[9]

En muchas ocasiones, la infección por *H. pylori* se adquiere antes de los 12 años, generalmente por contacto intrafamiliar,[10] y persiste de por vida si no se recibe antibioticoterapia. Los niños son factores importantes para la trasmisión de *H. pylori* dentro de las familias.

Ciertos entornos ambientales pueden ser fuente de infección por *H. pylori*, tal como han descrito estudios realizados en fuentes de aguas municipales de México y Perú. En un estudio elaborado entre 2007 y 2014 en 12,796 niños en China se encontró, mediante la prueba de urea marcada con 13C en aliento (UBT), una prevalencia del 18.6% en niños (14.8% en niños de 3 a 6 años, 20.2% de 7 a 11 años y de 25.8% de 12 a 17 años). En Letonia, la prevalencia de infección por *H. pylori* en niños de 1 a 6 años fue del 15.5%.

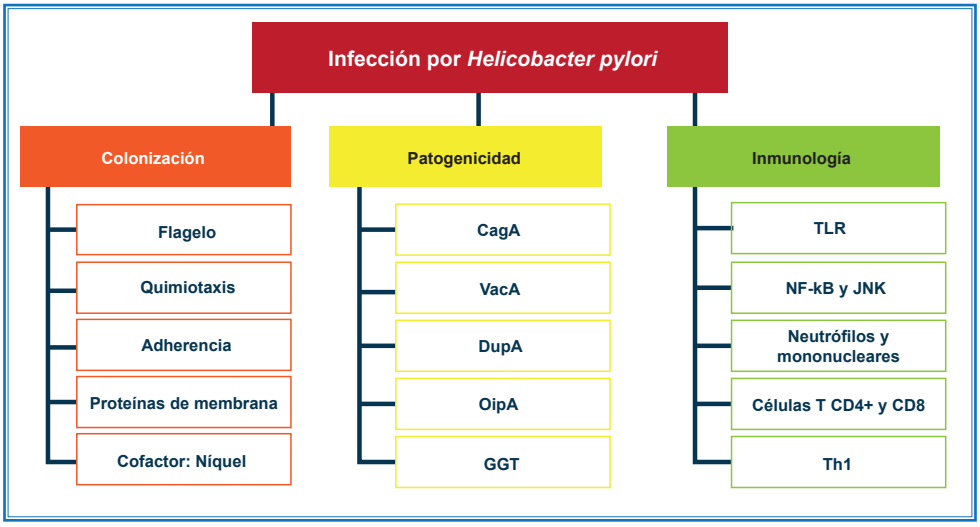
Respuesta inmune frente a H. pylori

El mecanismo de colonización de *H. pylori* es la base para la reacción inflamatoria que produce y sus flagelos unipolares le permiten escapar a la acidez gástrica y evadir la respuesta inmune, además de que influyen en la inflamación. Las principales proteínas estructurales de los flagelos de *H. pylori* son HpaA, FlaA, FlaB, FliD y FlgK. Los tres primeros se han encontrados en cepas aisladas de biopsias de pacientes con enfermedad gástrica.

Las flagelinas son los blancos primarios de la respuesta inmune humoral posterior a la infección e inducen una respuesta de anticuerpos, pero la flagelina de *H. pylori* no es reconocida por el receptor tipo Toll 5 (TLR5). Los flagelos también inducen la producción de interleucina 8 (IL-8), lo que genera una reacción inflamatoria,[2] caracterizada por infiltración de leucocitos polimorfonucleares, monocitos, linfocitos y células plasmáticas dentro de la lámina propia.

La ureasa de *H. pylori* es un potente antígeno que induce a la producción de IgG e IgA. La catalasa evita la formación de metabolitos de oxígeno a partir del peróxido de hidrógeno en los neutrófilos, lo cual también puede contribuir a evadir la respuesta inmune.[3,5]

Robinson y cols. lo atribuyeron a que los portadores asintomáticos montan una respuesta tipo Th1 y Th17, mientras que los pacientes sintomáticos muestran una respuesta predominantemente T reguladora (Treg) (**Figura 1**).[11]



CagA= antígeno A asociado a citotoxina, VacA= citotoxina vacuolar, DupA= proteína del gen A que promueve la úlcera duodenal, OipA= proteína inflamatoria externa, GGT= gamma-glutamil transpeptidasa, TLR= receptores tipo Toll.

Figura 1. Aspectos involucrados en la infección por H. pylori
Fuente: elaboración propia

Manifestaciones clínicas y diagnóstico

La mayoría de los pacientes infectados por *H. pylori* desarrolla gastritis, pero las complicaciones secundarias a la infección sólo ocurren en pocos casos. Lo anterior aplica principalmente en niños quienes a partir de los 12 años ya podrían estar colonizados, pero en este grupo etario la incidencia de úlcera péptica es considerablemente menor que en los adultos.

Aunque los niños no suelen presentar síntomas específicos de la infección, sí llegan a experimentar dolor epigástrico, despertares nocturnos con dolor abdominal, hematemesis y vómito recurrente que pueden ser sugestivos, pero no predictores, de la infección, y como estos síntomas son característicos de la enfermedad ácido-péptica, se recomiendan las pruebas diagnósticas para *H. pylori* (**Tabla 1**).[3]

Resulta complicado establecer el diagnóstico pediátrico, pues algunos estudios encuentran una relación entre dolor abdominal crónico recurrente y *H. pylori*, mientras que otros estudios en niños han demostrado la presencia de anemia ferropénica en pacientes infectados por *H. pylori*, además de talla baja, falla de medro, diabetes mellitus tipo I y enfermedad celíaca, aunque en estas últimas patologías la evidencia es aún limitada.[10]

La inflamación sin atrofia del antro gástrico se asocia con hipersecreción ácida y desarrollo de úlceras gastroduodenales. La gastritis atrófica en cuerpo y antro, por su parte, se relaciona con hiposecreción y aclorhidria, lo que aumenta el riesgo de desarrollar lesiones premalignas

Tabla 1. Métodos diagnósticos para H. pylori

Método	Sensibilidad (%)	Especificidad (%)	Ventajas	Desventajas
Histología	93-99	95-99	Estándar de oro. Amplia disponibilidad, evalúa daño en mucosa	Caro. Se requieren por lo menos dos biopsias. El uso reciente de Ab o de IBP puede dar falsos negativos
Cultivo de biopsia	77-92	100	Puede realizarse antibiograma	Caro. Requiere medios de cultivo especiales y una semana para obtener crecimiento. El uso previo de Ab o IBP puede dar falsos negativos
Prueba rápida de ureasa	89-98	93-98	Resultado rápido, fácil de realizar, barato	Invasivo. El uso de anestésicos locales, simeticona e IBP puede dar falsos negativos
Prueba de urea en aliento	90-100	89-100	Barato, no requiere biopsia	El uso de Ab o IBP puede dar falsos negativos, no determina presencia de úlcera, difícil de realizar en menores de 2 años
Serología (ELISA)	44-99	89-95	Amplia disponibilidad, barato	No es útil después del tratamiento
Antígeno en heces	85-94	97.7	Barato, de elección en niños	Requiere colección de heces
Anticuerpos IgG en orina	90	100	Fácil de colectar, barato. Resultados rápidos, requiere baja carga bacteriana	Baja sensibilidad, principalmente en niños menores de 2 años

IBP= inhibidor de bomba de protones, Ab= antibióticos, ELISA= inmunoensayo absorbente ligado a enzimas.

Fuente: Adaptado de Maspons et al., 2019.[3]

y carcinoma gástrico. *H. pylori* representa la causa principal de úlcera péptica, ya que hasta el 95% de las úlceras duodenales y el 80% de las gástricas se asocian con la infección; sin embargo, la mayoría de los casos con infección crónica no desarrollan úlcera péptica.

A *H. pylori* se le atribuye el 90% de los casos de adenocarcinoma gástrico y el 92% de los casos de linfoma gástrico tipo B de la zona marginal, pero sólo el 30% de los casos de dispepsia funcional.[10,11] También se conocen manifestaciones extradigestivas en pacientes infectados por *H. pylori*, tales como púrpura trombocitopénica idiopática, púrpura de Henoch-Schonlein y anemia ferropénica, lo que se ha relacionado con alteraciones en las reservas de hierro, pérdida de sangre gastrointestinal, disminución de la absorción del hierro de la dieta e incremento en la captación de éste por la bacteria. La infección crónica por *H. pylori* se ha implicado en el síndrome de apnea obstructiva del sueño (SAOS), además de describirse un posible papel de la bacteria en manifestaciones alérgicas.[12,13]

H. pylori y urticaria

La urticaria crónica (UC) es una enfermedad común de la piel caracterizada por habones transitorios que ocurren a diario o casi diario a lo largo de un periodo de, por lo menos, seis semanas. Los mecanismos patogénicos por los que *H. pylori* pueden inducir urticaria están lejos de ser claros y se han desarrollado varias hipótesis sobre el vínculo con la bacteria y la UC.

El papel inmunomodulador de la infección por *H. pylori* en la UC es un tema de estudios intensivos. Se ha descrito que los anticuerpos IgG e IgA contra la lipoproteína asociada a la bacteria de 19 kDa desempeñan un papel en la patogenia de la UC. Cuando se analizaron las respuestas inmunitarias mediadas por IgA, IgG e IgE frente a los antígenos de *H. pylori*, se identificaron algunas proteínas inmunorresponsivas bacterianas en los casos de UC, también se ha visto que *H. pylori* provoca un consumo excesivo de complemento por anticuerpos específicos producidos contra la bacteria, lo que contribuye a la patogénesis de la UC. Los autoanticuerpos dirigidos contra la IgE o contra la cadena α del receptor de alta afinidad de IgE (FCεRIα) pueden encontrarse en el 30 al 50% de los pacientes con urticaria, lo cual sugiere un mecanismo de autoinmunidad.

Gu y cols. realizaron un metaanálisis el cual incluyó 16 estudios publicados entre 1998 y 2014 que abarcaron a 2,200 participantes. En este grupo, la tasa de infección por *H. pylori* fue del 44.73%, con una prevalencia del 49.74% en pacientes con urticaria y del 40.81% en los controles (OR 1.66, 95 IC 1.12-2.45, p=0.01) lo cual indica que la infección por *H. pylori* incrementa discretamente el riesgo de UC.[14]

Otros autores han demostrado que la erradicación de *H. pylori* se asocia con remisión de los síntomas de UC.[13-16] Sugrañes-Montalván y cols. realizaron un estudio observacional en Cuba entre 2015 y 2016, en el que evaluaron a 93 pacientes con UC y encontraron que el 100% de los pacientes del grupo de casos tenían IgG contra *H. pylori* positiva, mientras que en el grupo control sólo el 21.2% tuvo serología positiva.[17]

H. pylori, asma y atopia

Al mismo tiempo en que en los países occidentales ha disminuido la infección por *H. pylori*, se reporta un incremento en los casos de asma y enfermedades alérgicas en niños. Numerosos estudios epidemiológicos han demostrado una asociación inversa entre la infección por *H. pylori* con el asma y otras alergias del tracto respiratorio.[18] En un estudio con 3,797 pacientes elaborado en los Países Bajos, la tasa de positivos a *H. pylori* determinada mediante serología por ELISA fue de 8.9%, de éstos, el 29.2% fueron positivos a CagA.

La colonización con una cepa negativa a CagA en niños se ha asociado a un incremento en el riesgo de asma (OR 2.11, 95% IC 1.23-3.6), pero lo anterior difiere entre niños europeos (OR 3.64, IC 1.97-6.73) y no europeos (OR 0.52, IC 0.14-1.89). Si considera el estatus serológico materno de niños positivos *a H. pylori*, los pacientes con madre negativa a *H. pylori* tienen un riesgo incrementado de asma (OR 2.41, IC 1.11-5.27).[19]

La dermatitis atópica también ha sido relacionada inversamente con la infección por *H. pylori*, según lo reportado por Herbath y cols. en Alemania y por Shiotani y cols. en Japón. En un metaanálisis publicado por Zhou y cols, en el que se incluyeron 28,283 individuos, se encontró una prevalencia más baja de infección por *H. pylori* en los pacientes asmáticos en comparación con los controles (OR 0.84, p=0.013).[20] Mientras que la infección por *H. pylori* parece reducir el riesgo de asma en niños, dicha relación en adultos con asma no es concluyente.

Entre 2000 y 2007, Wang y cols. realizaron un estudio retrospectivo en Taiwan con 1,664 pacientes adultos con infección por *H. pylori* confirmada y 6,656 pacientes sin infección. El primer grupo tuvo un riesgo 1.38 veces mayor para desarrollar asma en la edad adulta (OR 1.38 IC95%, 1.09-1.75) y la incidencia de asma fue considerablemente mayor en ese grupo de infección por *H. pylori*.[21]

H. pylori y enfermedad celíaca

Czaja-Bulsa y cols. estudiaron una cohorte de 200 niños (50 con alergia al trigo mediada por IgE confirmada, 50 enfermedad celíaca [EC], 50 con infección por *H. pylori* y 50 pacientes sanos) y encontraron que las concentraciones séricas de IgG e IgG4 contra trigo y arroz estaban elevadas en niños alérgicos al trigo y con infección por *H. pylori* en comparación con los niños sanos.[22]

Para establecer la relación entre la infección por *H. pylori* y la EC en niños, se comparó la prevalencia de la bacteria en niños con EC con la de niños no celíacos referidos para endoscopía. La infección por *H. pylori* estuvo presente en el 11.4% de los pacientes con EC frente al 50% de los que no tenían EC ($p<0.001$). Los autores concluyeron que la EC y la infección por *H. pylori* tienen una relación inversa, lo que plantea la cuestión de si el desarrollo de la infección por *H. pylori* confiere protección contra la EC o no.[22-23]

Fuentes consultadas

1.- Dunn B, Cohen H, Blaser M. *Helicobacter pylori*. Clin Microbiol Rev 1997;10(4):720-741.

2.- Gu H. Role of flagella in the pathogenesis of Helicobacter pylori. Curr Microbiol 2017;74(7):863-869.

3.- Maspons A, Gilger M. "Helicobacter pylori", en Cherry J, Demmler-Harrison G, Kaplan S, Steinbach W, Hotez P. *Feigin and Cherry's Textbook of pediatric infectious diseases*. Philadelphia: Elsevier Saunders, Filadelfia, 2019:1216-1222.

4.- Johnson K, Ottemann K. Colonization, localization, and inflammation: the roles of *H. pylori* chemotaxis *in vivo*. Curr Opin Microbiol 2018;41:51-57.

5.- Sgouras DN, Trang TTH, Yamaoka Y. Pathogenesis of *Helicobacter pylori* infection. Helicobacter 2015;20Supp l1(01):8-10.

6.- Van Blankenstein M, van Vuuren AK, Looman C, Ouwendijk M, Kuipers E. The prevalence of *Helicobacter pylori* infection in the Netherlands. Scand J Gastroenterol 2013;48(7):794-800.

7.- Den Hollander W, Holster L, den Hoed CM et al. Ethnicity is a strong predictor for Helicobacter pylori infection in young women in a multi-ethnic European city. J Gastroenterol Hepatol 2013;28(11):1705-1711.

8.- Bastos J, Peleteiro B, Barros R et al. Sociodemographic determinants of prevalence and incidence of Helicobacter pylori infection in Portuguese adults. Helicobacter 2013; 18(6):413-422.

9.- Carmona-Sánchez R, Gómez-Escudero O, Zavala-Solares M et al. Mexican consensus on dyspepsia. Rev Gastroenterol Mex 2017;82(4):309-327.

10.- Bosques-Padilla FJ, Remes-Troche JM, González-Huezo MS et al. The fourth Mexican consensus on Helicobacter pylori. Rev Gastroenterol Mex 2018;83(3):325-341.

11.- Robinson K, Kenefeck R, Pidgeon EL et al. Helicobacter pylori-induced peptic ulcer disease is associated with inadequate regulatory T cell responses. Gut 2008;57(10): 1375-1385.

12.- Kalach N, Bontems P, Raymond J. *Helicobacter pylori* infection in children. Helicobacter 2017;22(Suppl1).

13.- Kyburz A, Müller A. *Helicobacter pylori* and extragastric diseases. Curr Top Microbiol Immunol 2017;400:325-347.

14.- Gu H, Li L, Gu M, Zhang G. Association between Helicobacter pylori infection and chronic urticaria: a meta-analisis. Gastroenterol Res Pract 2015;2015:486974.

15.- Abdou AG, Elshayeb EI, Farag AGA, Elnaidany NF. *Helicobacter pylori* infection in patients with chronic urticaria: correlation with pathologic findings in gastric biopsies. Int J Dermatol 2009;48(5):464-469.

16.- Magen E, Mishal J, Schlesinger M, Scharf S. Eradication of *Helicobacter pylori* infection equally improves chronic urticaria with positive and negative autologous serum skin test. Helicobacter 2007:12(5):567-571.

17.- Sugrañes-Montalván A, Barreto-Suárez E, Nicolau-Pestana E, Quesada-Leyva L. Relación entre infección por *Helicobacter pylori* y urticaria crónica. Rev Alerg Mex 2017;64(4):396-402.

18.- Melby KK, Carlsen KL, Håland G, Samdal HH, Carlsen KH. *Helicobacter pylori* in early childhood and asthma in adolescence. BMC Res Notes 2020;13:79.

19.- Den Hollander WJ, Sonnenschein-van der Voot AMM, Holster IL et al. *Helicobacter pylori* in children with asthmatic conditions at school age, and their mothers. Aliment Pharmacol Ther 2016;43(8):933-943.

20.- Zhou X, Wu J, Zhang G. Association between *Helicobacter pylori* and asthma: a meta-analysis. Eur J Gastroenterol Hepatol 2013;25(4):460-468.

21.- Wang YC, Lin TY, Shang ST. *Helicobacter pylori* infection increases the risk of adult-onset asthma: a nationwide cohort study. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2017;36(9):1587-1594.

22.- Czaja-Bulsa G, Blusa M, Gebala A. Food IgG4 antibodies are elevated not only in children with wheat allergy but also in children with gastrointestinal diseases. BMC Gastroenterol 2016;16:39.

23.- Narang M, Puri AS, Sachdeva S et al. Celiac disease and *Helicobacter pylori* infection in children: is there any association? J Gastroenterol Hepatol 2017;32(6):1178-1182.

Capítulo 14

Virus respiratorios y asma

María de Lourdes Patricia Ramírez Sandoval
María Lucía Valderrama Matallana
Karla Vanessa Murillo Galindo
Maribel Adriana Varela Ramírez
Gerardo T. López Pérez

Introducción

El asma es la enfermedad crónica más frecuente en el mundo. Se caracteriza por inflamación de las vías respiratorias, aumento de la secreción de moco e hiperreactividad bronquial, lo que resulta en la obstrucción del flujo de aire.[1] Puede afectar a cualquier ser humano, sin importar raza, edad o género; el asma no distingue condición socioeconómica ni región geográfica, ya que afecta tanto a población de las grandes ciudades como de las zonas marginales y rurales.[2]

Los virus respiratorios son la causa principal para la exacerbación de los síntomas del asma en adultos y niños, incluso se ha identificado una relación directamente proporcional entre las infecciones de vías respiratorias a edades tempranas con el desarrollo de asma a mediano y largo plazo.[3]

Epidemiología

El Foro Internacional de Sociedades Respiratorias estima que existen 235 millones de pacientes con asma en el mundo, pero la Organización Mundial de la Salud (OMS) considera que más bien son 300 millones de pacientes. En México, de acuerdo con la OMS, el 7% de la población padece asma, lo que significa que aproximadamente 8.5 millones de mexicanos padecen esta enfermedad respiratoria crónica.[2,4]

En 2014, el Sistema Único de Información para la Vigilancia Epidemiológica (SUIVE) registró al asma y al estado asmático como la duodécima causa de morbilidad y como la décima novena causa de mortalidad general. La prevalencia de bronquiolitis es aproximadamente del 20% al 30% en el primer año de vida y del 10% al 20% en el segundo año.[1]

Las enfermedades sibilantes agudas por rinovirus (RV) y el virus sincitial respiratorio (VSR) son marcadores tempranos de sibilancias recurrentes. Además, los episodios de sibilancias inducidos por RV en la infancia son un factor de riesgo para desarrollar asma, especialmente en niños con características atópicas. Una vez establecido el asma, la exposición a alérgenos y las infecciones son desencadenantes importantes de las exacerbaciones del asma en niños[1,5]

En México y Estados Unidos, la circulación de los virus se presenta sobre todo en determinadas estaciones del año; el VSR y la actividad de la influenza se observan especialmente en los meses de invierno, en tanto que el virus de parainfluenza (PIV) tipos 1 y 2 en otoño y PIV-3 en primavera. Por su parte, las infecciones por metapneumovirus humano (MPVh) ocurren a lo largo de todo el año, pero alcanzan su punto máximo a finales del invierno y en la primavera. El adenovirus se registra durante todo el año y el adenovirus respiratorio epidémico se presenta a fines del invierno y en primavera.[6]

Los RV circulan durante todo el año, con múltiples genotipos coexistentes y la prevalencia máxima en climas templados se produce a principios de otoño y finales de primavera.[7] El virus SARS-CoV-2 que causa la covid-19 ha circulado durante todo el año, registrándose más casos en los meses de invierno en la Ciudad de México (**Figura 1**).

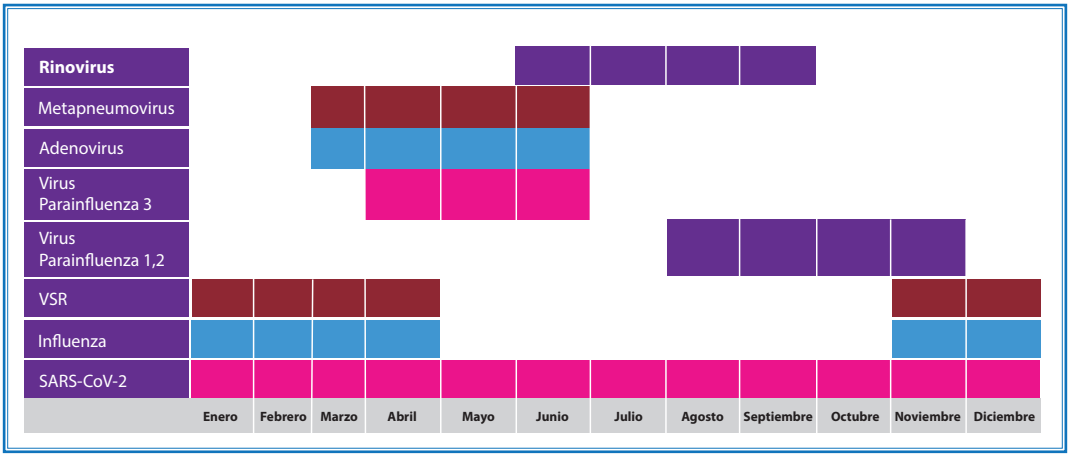


Figura 1. Duración estacional de la actividad de los virus respiratorios
Fuente: modificado de Noor et al., 2019.[26]

Infecciones virales como factores precipitantes de asma

La bronquiolitis es una infección inducida por virus respiratorios con inflamación de los bronquiolos pequeños y su tejido circundante. Clínicamente, se caracteriza por ser la primera dificultad respiratoria espiratoria en niños menores de 2 años; también presenta otros síntomas del tracto respiratorio inferior incluyendo tos seca, taquipnea, hiperinflación

y crepitación generalizada o sibilancias, estas últimas se definen como un silbido durante la espiración acompañado de disnea.

Las sibilancias pueden diagnosticarse si hay obstrucción de la vía aérea. Se dividen en fenotipos basados en la historia natural, como las sibilancias "transitorias tempranas", "persistentes" y "de inicio tardío". De forma típica, los dos últimos fenotipos están más estrechamente asociados con la sensibilización y el asma.[1]

Múltiples estudios en pacientes que han presentado bronquiolitis, con independencia de cuál sea el agente, han demostrado un desarrollo posterior de sibilancias recurrentes, pero que van descendiendo conforme el paciente crece: se ha descrito que en los dos primeros años de vida los episodios de sibilancias recurren en un 75%, entre los 2 y los 4 años se reducen entre un 47 y un 59%, y entre los 4 y los 6 años entre un 25 y un 43%.[3]

Etiología

Virus sincitial respiratorio

Perteneciente a la familia *Paramyxoviridae*, el VSR es un neumovirus de ARN envuelto, monocatenario con dos grupos antigénicos principales (A y B), que forman varios subgrupos con 10 genotipos A y 13 genotipos B. Se transmite principalmente mediante la inoculación de la mucosa nasofaríngea o la conjuntiva por el contacto directo con secreciones, fómites o gotitas que contienen virus. El periodo de incubación es de dos a ocho días.

Se expresa primero con fiebres de bajo grado durante dos o cuatro días, rinorrea y congestión nasal seguida por tos, taquipnea y aumento del esfuerzo respiratorio manifestado por aleteo nasal y retracciones subcostales, intercostales y supraclaviculares. A la auscultación, las crepitaciones bilaterales y sibilancias dispersas pueden estar presentes en el examen inicial y ausentes después.

En la radiografía de tórax se observa hiperinflación con radiolucidez, diafragma aplanado y engrosamiento peribronquial, pueden estar presentes áreas irregulares de atelectasia, con mayor frecuencia en los lóbulos medios y superiores derechos, las cuales pueden ser malinterpretadas como consolidación.

La enfermedad respiratoria por coinfección bacteriana de *Streptococcus pneumoniae* y *Staphylococcus aureus* es poco frecuente; sin embargo, la codetección del VSR y virus respiratorios se observa en un tercio de los casos, aproximadamente.[6,7]

Desde que en 1959 se describió por primera vez la relación de la bronquiolitis con el VSR y el desarrollo de sibilancias recurrentes o asma de manera subsecuente,[8] han surgido diferentes estudios que corroboran dicha teoría. Se ha señalado que los pacientes que han padecido bronquiolitis por VSR grave tienen mayor riesgo de desarrollar asma, tal como lo describen Sigurs y cols.[8] en un estudio en el que realizaron un seguimiento de 18 años a 47 pacientes que habían presentado bronquiolitis grave por VSR, encontrando que en la cohorte con el antecedente de bronquiolitis había una mayor prevalencia de asma con respecto al grupo

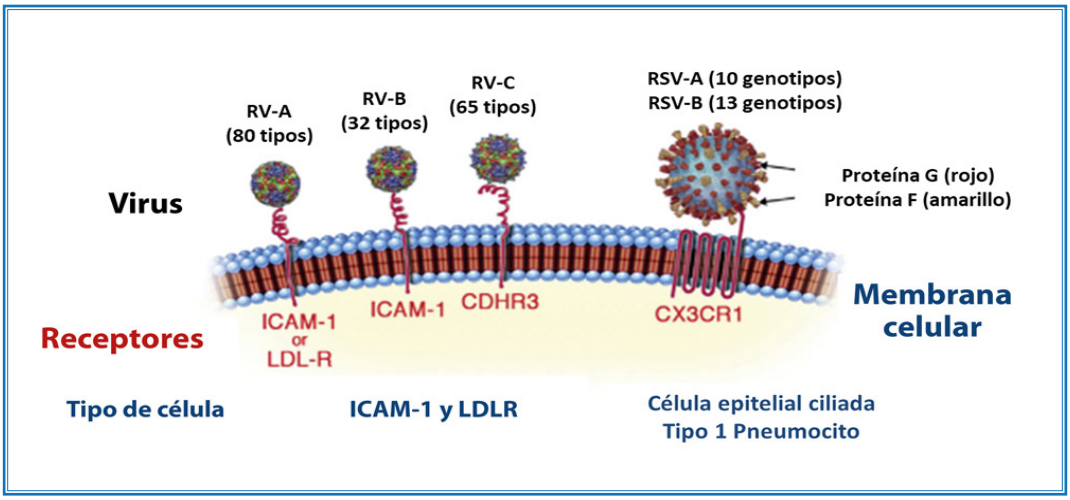
control (39% *vs.* 9%), así como alergia clínica (43% *vs.* 17%) y sensibilización a alérgenos perennes (41% *vs.* 14%). Otros autores que también encontraron hallazgos similares fueron Lemanske y Bacharier y cols.,[9,10] estos últimos concluyeron que la mitad de los 86 pacientes a quienes siguieron durante seis años y que habían presentado bronquiolitis grave por VSR desarrollaron asma.

Rinovirus

Son virus de ARN de cadena positiva no envueltos. Pertenecen a la familia *Picornaviridae*, género *Rhinovirus* y se clasifican en tres especies (RV-A, RV-B y RV-C) que, a su vez, se dividen en más de 100 serotipos que representan casi el 50% de las infecciones del tracto respiratorio superior en niños y adultos. La sintomatología puede persistir durante 10 a 14 días en niños. La variabilidad estructural y genética del rinovirus ha inhibido los esfuerzos para desarrollar antivirales.[1]

Los RV han sido identificados como la segunda causa de infección viral más común asociada con bronquiolitis después del VSR[4] y el agente viral más relacionado con el desarrollo del asma.[11] Las especies RV-A y RV-C causan enfermedades respiratorias más graves que las especies RV-B. La bronquiolitis severa/sibilancias tempranas inducidas por RV es un marcador más sólido de riesgo de asma que los episodios de sibilancias causados por VSR u otros virus.[7]

La interacción entre alergia e infección viral es compleja. Esto podría explicarse, por un lado, porque el alérgeno puede aumentar el nivel de expresión de la molécula de adhesión



ICAM-1= molécula de adhesión intercelular 1, LDL-R= receptor de lipoproteínas de baja densidad.

Figura 2. Interacciones del RV y VSR con células epiteliales de las vías respiratorias
Fuente: modificado de Jartti et al., 2017.[1]

intercelular-1 (ICAM-1) en las células epiteliales de la mucosa, que es la molécula de unión para la mayoría de los serotipos de RV, facilitando la infección por RV.[21] Por otro lado, porque las infecciones virales respiratorias, incluidas las causadas por RV, pueden desencadenar condiciones alérgicas.[7]

Estudios recientes han demostrado una relación estrecha entre la bronquiolitis por RV y el desarrollo de asma,[3] incluso The Childhood Origins of Asthma Study (COAST) ha demostrado que los niños con infecciones respiratorias por RV presentan mayor riesgo de desarrollar asma entre los 3 y los 6 años, que los niños que han padecido infección por otros virus respiratorios;[3] algunos autores describen la infección por RV como uno de los principales factores de riesgo para el desarrollo de asma a los 6 años.[11,12]

Metapneumovirus

El metapneumovirus humano (MPVh) es un virus de ARN perteneciente a la familia *Pneumoviridae*, género *Metapneumovirus*.[13] La enfermedad del tracto respiratorio superior se presenta como rinorrea, tos y fiebre, mientras que la del tracto respiratorio inferior se presenta como bronquiolitis, crup, neumonía o exacerbación del asma. El MPVh causa una enfermedad clínicamente significativa durante la primera infancia similar a la gripe. El periodo de incubación es de cinco a nueve días. En niños sanos, la eliminación viral suele tomar de siete a 14 días, pero en individuos inmunocomprometidos puede prolongarse.[5,14,15]

Al igual que el VSR y el RV, el MPVh es uno de los virus más relacionados con el desarrollo de sibilancias recurrentes luego de haber presentado una infección respiratoria, tal como lo señalan García-García y cols.,[16] quienes describieron un mayor odds ratio (OR) en los pacientes que habían presentado bronquiolitis por MPVh en comparación con los que sufrieron la enfermedad por VSR (5.21 *vs.* 4.68). Por otro lado, este virus también tiene una estrecha relación con la exacerbación del asma, en el ámbito mundial se ha descrito que se aísla en un 5% de los pacientes asmáticos cuya crisis fue facilitada por una infección viral.[17]

Otros virus

Influenza

Los síntomas de una infección no complicada generalmente incluyen fiebre, escalofríos, dolor de cabeza, malestar general, mialgia y tos no productiva. También puede ocurrir congestión nasal, dolor de garganta, otitis media y miositis. En lactantes, la influenza puede causar varias infecciones del tracto respiratorio inferior, que incluyen crup, bronquiolitis y neumonía.

Los niños menores de 5 años, sobre todo los menores de 2, tienen tasas más altas de hospitalización por complicaciones o enfermedades crónicas como asma, anemia de células falciformes, diabetes mellitus y parálisis cerebral, entre otros. Las complicaciones de la influenza pueden incluir infecciones bacterianas secundarias (más comúnmente *S. aureus*, *Streptococcus* del grupo A y *S. pneumoniae*), miocarditis, encefalitis, insuficiencia respiratoria, shock y una enfermedad similar a la sepsis.[6]

Parainfluenza

Entre los PIV, el tipo más común es el PIV-3, adquirido por dos tercios de los bebés a los 12 meses de edad. La mayoría de las infecciones por PIV afectan las vías traqueobronquiales y las vías respiratorias inferiores, pero también se ha informado de enfermedades similares a la influenza. El PIV-1 es la causa principal de laringotraqueítis y, con menor frecuencia, PIV-2. Por su parte, el PIV-3 se relaciona sobre todo con neumonía y bronquiolitis.[6]

Adenovirus

La infección respiratoria por adenovirus presenta desde síntomas de "resfriado común" hasta neumonía, aunque también puede causar faringitis, amigdalitis, queratoconjuntivitis, crup, bronquiolitis, otitis media, hepatitis, gastroenteritis, meningitis o encefalitis.[6]

Fisiopatología

El asma es una enfermedad heterogénea, en la que coexisten factores predisponentes que incrementan el riesgo de padecer asma y factores desencadenantes que activan el asma. Estas interacciones explican la expresión clínica heterogénea que puede presentarse en cada paciente, a lo que se conoce como fenotipo.[2]

Entre los factores predisponentes se han descrito asociaciones con alelos de más de 50 genes que participan en la interacción con los estímulos del medio ambiente, el desarrollo de la respuesta inmunológica, el control de la inflamación y la reparación tisular en las vías aéreas,[4,5] y entre los desencadenantes, los alérgenos, infecciones, contaminantes ambientales, irritantes, cambios de temperatura, ejercicio y emociones causan frecuentemente las exacerbaciones en los pacientes con asma.[2,4]

Las enfermedades virales con sibilancias pueden dañar las vías aéreas al estimular una obstrucción variable de las vías respiratorias. También pueden interactuar los factores de riesgo con las exposiciones ambientales que promueven el asma. Finalmente, el uso de antibióticos, la urbanización y el aumento de la higiene van ocasionando la pérdida de la biodiversidad microbiana. Las respuestas bajas de interferón secundarias a edades tempranas, la sensibilización alérgica o ambas pueden aumentar la susceptibilidad a las infecciones y enfermedades virales.[1]

El RV y VSR se replican en las células epiteliales ciliadas de las vías respiratorias superiores y en las vías respiratorias inferiores de tamaño mediano a grande. Estos virus se unen a receptores celulares únicos: la molécula de adhesión intercelular 1 utilizada por RV-B y a la mayoría de los receptores de lipoproteína de baja densidad utilizados por algunos RV-A, y miembro de la familia 3 relacionados con cadherina (CDHR3) utilizado por RV-C, y CX3CR1 utilizado por RSV; este último induce apoptosis y necrosis de las células epiteliales y, en general, causa más daño al epitelio de las vías respiratorias en comparación con el RV.[13-15]

Después de la unión del RV, las células infectadas reconocen los patrones moleculares asociados al patógeno del RV a través de la interacción con dos familias diferentes de

receptores de reconocimiento de patrones: los receptores Toll-like TLR2, TLR3, TLR7 y TLR8 y los receptores similares al gen I inducible por ácido retinoico, que activan factores de transcripción. Ambos virus inducen citocinas (IL-1, TNF, IL-6, IL-12, IL-18 e IFN-g), quimosinas (CCL3, CCL5, CXCL8 y CXCL10) y factores de crecimiento que activan y atraen granulocitos, células dendríticas y monocitos en el sitio de infección. Los efectos combinados del virus y la respuesta inflamatoria conducen a daño epitelial y desprendimiento, producción de moco y, en última instancia, obstrucción de las vías respiratorias que provocan sibilancias.[1,13]

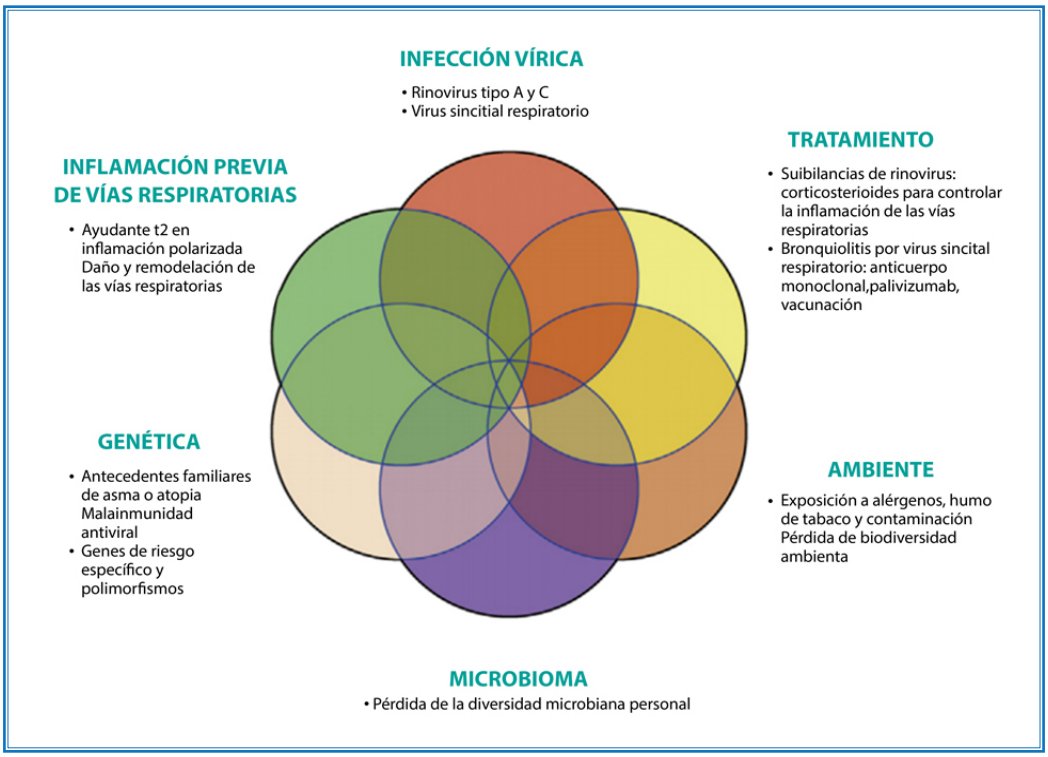


Figura 3. Factores que contribuyen a la severidad de las sibilancias inducidas por virus y el riesgo subsecuente de desarrollo de asma en la niñez
Fuente: modificado de Jartti et al., 2017.[1]

Existen varios mecanismos subyacentes a la asociación entre la enfermedad de sibilancia del RV en la etapa temprana de la vida y el posterior desarrollo de sibilancias/asma. Primero, las infecciones por RV pueden aumentar la sensibilización de las vías respiratorias al alterar la barrera epitelial; segundo, el RV puede inducir la liberación epitelial de "nuevas citocinas innatas" (TSLP, IL-25 e IL-33), lo que crea un ambiente permisivo para el tipo 2, diferenciación de células dendríticas, células T y células linfoides innatas, lo que lleva a la producción de las citocinas proasmáticas IL-4, IL-5 e IL-13.[13,15]

Factores de riesgo

Factores como el parto prematuro y el bajo peso al nacer se relacionan con trastornos de sibilancias infantiles en entornos occidentales desarrollados, pero las asociaciones observadas podrían confundirse por la posición socioeconómica. Los niños nacidos prematuros tardíos (34 a <37 semanas) presentaron mayor riesgo de hospitalización por asma y otros trastornos de sibilancias.[18,19]

La exposición al humo de tabaco fue mayor en niños con antecedentes familiares alérgicos *vs.* no alérgicos. En un metaanálisis se reportó que la incidencia de sibilancias y asma en niños y jóvenes aumentó en al menos un 20%, por lo que evitar el tabaquismo de los padres es de vital importancia para prevenir el asma.[20]

La exposición acumulada a alérgenos durante los primeros tres años de vida se asoció con sensibilización alérgica, y después de esa edad se relacionó con sibilancias recurrentes. En cambio, la exposición durante el primer año de vida a alérgenos de cucarachas, ratones y gatos se asoció negativamente con sibilancias recurrentes.[21-23]

Identificación del virus

Durante los últimos cinco o 10 años, la disponibilidad de PCR multiplex ha demostrado ser el método más sensible para la detección viral del VSR, con una sensibilidad y especificidad del 100 y del 89%, respectivamente. Otros métodos para la detección del VSR incluyen el cultivo viral, que antes era el estándar, pero se necesitan de tres a cinco días para observar un efecto citopático sincitial.[6] En cuanto al virus de la influenza, el PCR se considera el estándar de oro.

Tratamiento

La base del tratamiento en lactantes y niños pequeños con infección por VSR es de soporte, poniendo atención a la hidratación y el apoyo respiratorio. No se recomienda el uso de broncodilatadores, corticosteroides o solución salina hipertónica inhalada. La inmunoprofilaxis contra el VSR aprobada por la FDA en 1998 se realiza con palivizumab, un anticuerpo monoclonal humanizado que se dirige a un epítopo altamente conservado en la glicoproteína F del VSR.

Las directrices actuales de la Asociación Americana de Pediatría recomiendan la profilaxis con palivizumab en los siguientes casos:[12,14]

1. Lactantes que nacieron con menos de 29 semanas 0 días de gestación más 12 meses o menos al comienzo de la temporada por VSR.

2. Lactantes en su primer año después del nacimiento que tienen enfermedad pulmonar crónica usando la definición de requerimiento de oxígeno suplementario durante los primeros 28 días de vida y nuevamente en su segundo año de vida si continúan requiriendo terapia médica (principalmente oxígeno) para enfermedad pulmonar crónica dentro de los seis meses del inicio de la temporada de VSR.

3. Lactantes menores de 12 meses con enfermedad cardiaca acianógena o cianógena que reciben medicamentos para controlar la insuficiencia cardiaca y requerirán cirugía. El palivizumab se administra por vía intramuscular a una dosis de 15 mg/kg una vez cada 30 días durante la temporada de VSR hasta cinco dosis.

En infección por influenza se recomienda un tratamiento rápido (idealmente, <48 horas desde el inicio de los síntomas) con oseltamivir, un inhibidor de la neuraminidasa que actúa como un inhibidor competitivo al unirse en el sitio activo de la enzima.[24]

Profilaxis

La mejor profilaxis que existe son las vacunas. Sin embargo, el desarrollo de una vacuna contra RV se ve obstaculizado por la gran diversidad de serotipos y su especificidad de inmunidad. Para MPVh no existe una vacuna disponible o anticuerpo profiláctico que ayude a la prevención. En cuanto al adenovirus, existe una vacuna oral viva dirigida a los serotipos 4 y 7, aprobada por la FDA en 2011 para uso exclusivo del personal militar de 17 a 50 años con mayor riesgo de infección del tracto respiratorio inferior por estos serotipos.[24] Y para la influenza, la mejor medida preventiva es la vacunación estacional anual para niños de 6 meses en adelante.

Diagnósticos diferenciales

Los signos y síntomas que sugieren un diagnóstico alternativo para el asma se presentan en la **Tabla 1**.

Tabla 1. Signos y síntomas que sugieren un diagnóstico alternativo para el asma

Signos y síntomas	Diagnósticos alternativos
Secreción nasal persistente	Rinosinusitis infecciosa o alérgica
Estridor, respiración ruidosa que empeora al llorar, comer, en decúbito supino o con infección respiratoria	Estrechamiento de la vía aérea superior, crup, traqueítis intrínseca, laringomalacia, estenosis traqueal extrínseca, anillo vascular, tumor
Inicio agudo de tos, sibilancias o estridor durante la comida o el juego, antecedentes de asfixia, neumonía recurrente en el mismo lugar	Inhalación de cuerpo extraño. Aspiración de alimentos/contenido gástrico
Primer episodio sibilancias en niños <1 año	Bronquiolitis
Signos focales en la RX de tórax	Neumonía, atelectasia, tuberculosis, tosferina
Paroxismos de tos, posiblemente asociado en un inicio con un “grito”	Pertussis

Nacimiento prematuro, se necesita oxígeno suplementario prolongado ± ventilación mecánica	Displasia broncopulmonar
Síntomas desde la infancia, neumonía recurrente, signos focales en la RX de tórax	Malformación pulmonar congénita de las vías respiratorias
Tos húmeda crónica, palpitaciones, retraso del crecimiento, neumonía recurrente, inicio en la infancia, ± esteatorrea	Bronquiectasia, fibrosis quística
Insuficiencia respiratoria neonatal, inicio temprano durante todo el año, tos diaria y congestión nasal ± situs inversus	Disquinesia ciliar primaria
Tos cuando está en decúbito supino o alimentándose, vómitos después de ésta, malestar abdominal	Enfermedad por reflujo gastroesofágico
Disfagia, tos provocada por comer/beber	Esofagitis eosinofílica
Intolerancia alimentaria, tos húmeda o respiración ruidosa después de comer	Problema de deglución ± aspiración
Infecciones recurrentes, persistentes, severas o inusuales	Disfunción inmune
Soplo cardiaco, insuficiencia cardiaca, cianosis al comer, retraso del crecimiento, taquipnea, hepatomegalia	Edema pulmonar debido a miocarditis/pericarditis aguda, cardiopatía congénita

Fuente: Ducharme et al., 2015.[25]

Fuentes consultadas

1.- Jartti T, Gern J. Role of viral infections in the development and exacerbation of asthma in children. J Allergy Clin Immunol 2017;140(4):895-906.

2.- Guía Mexicana del Asma. Neumol Cir Torax 2017;76 (supl1):s1-s136.

3.- Garcia-Garcia ML, Calvo C, Del Rosal T. Pediatric asthma and viral infection. Arch Bronconeumol 2016;52(5):269-273.

4.- Soto-Estrada G, Moreno-Altamirano L, Pahua D. Panorama epidemiológico de México, principales causas de morbilidad y mortalidad. Rev Fac Med 2016;59(6):8-22.

5.- Foro de las Sociedades Respiratorias Internacionales. El impacto global de la enfermedad respiratoria. 2a edición. Asociación Latinoamericana de Tórax, México, 2017.

6.- Reijonen TM, Kotaniemi-Syrjänen A, Korhonen K, Korppi M. Predictors of asthma three years after hospital admission for wheezing in infancy. Pediatrics 2000;106(6):1406-1412.

7.- Wittig HJ, Glaser J. The relationship between bronchiolitis and childhood asthma; a follow-up study of 100 cases of bronchiolitis. J Allergy 1959;30(1):19-23.

8.- Sigurs N, Aljassim F, Kjellman B et al. Asthma and allergy patterns over 18 years after severe RSV bronchiolitis in the first year of life. Thorax 2010;65(12):1045-1052.

9.- Bacharier LB, Cohen R, Schweiger T et al. Determinants of asthma after severe respiratory syncytial virus bronchiolitis. J Allergy Clin Immunol 2012;130(1):91-100.e3.

10.- Lemanske RF. The childhood origins of asthma (COAST) study. Pediatr Allergy Immunol 2002;13(s15):38-43.

11.- Midulla F, Pierangeli A, Cangiano G et al. Rhinovirus bronchiolitis and recurrent wheezing: 1-year follow-up. Eur Respir J 2012;39(2):396-402.

12.- Sun H, Sun Q, Jiang W et al. Prevalence of rhinovirus in wheezing children: a comparison with respiratory syncytial virus wheezing. Braz J Infect Dis 2015;20(2):179-183.

13.- Jackson D, Gern J, Lemanske RF. The contributions of allergic sensitization and respiratory pathogens to asthma inception. J Allergy Clin Immunol 2016;137(3):659-665.

14.- Liu L, Pan Y, Zhu Y et al. Association between rhinovirus wheezing illness and the development of childhood asthma: a meta-analysis. BMJ Open 2017;7(4):e013034.

15.- Brandão H, Vieira G, Vieira T et al. Acute viral bronchiolitis and risk of asthma in schoolchildren: analysis of a Brazilian newborn cohort. 2017; 93 (3): 223-229.
16.- García-García ML, Calvo C, Casas I et al. Human metapneumovirus bronchiolitis in infancy is an important risk factor for asthma at age 5. Pediatr Pulmonol 2007;42(5):458-464.
17.- Coverstone AM, Wang L, Sumino K. Beyond respiratory syncytial virus and rhinovirus in the pathogenesis and exacerbation of asthma: the role of metapneumovirus, bocavirus and influenza virus. Immunol Allergy Clin North Am 2019;39(3):391-401.
18.- García-Garcia M, Calvo C, Rey C et al. Human metapnuemovirus infections in hospitalized children and comparison with other respiratory viruses. 2005-2014 prospective study. PLoS One 2017;12(3):e0173504.
19.- Taussig LM, Wright AL, Holberg CJ et al. Tucson Children's Respiratory Study: 1980 to present. J Allergy Clin Immunol 2003; 111(4):661-75.
20.- Morgan WJ, Stern DA, Sherrill DL et al. Outcome of asthma and wheezing in the first six years of life: follow-up through adolescence. Am J Respir Crit Care Med 2005;172 (10):1253-1258.
21.- Balekian D, Linnemann R, Hasegawa K et al. Cohort study of severe bronchiolitis during infancy and risk of asthma by age 5 years. J Allergy Clin Immunol Pract 2017;5(1):92-96.
22.- Aguilar A, Huerta LJG. Papel de las infecciones virales en el desarrollo y la exacerbación del asma en los niños. Alerg Asma Inmunol Pediatr 2018;27(2):49-59.
23.- Vardavas CI, Hohmann E, Patelarou E et al. The independent role of prenatal and postnatal exposure to active and passive smoking on the development of early wheeze in children. Eur Respir J 2016;48(1):115-124.
24.- Ralston SL, Lieberthal AS, Meissner HC et al. Clinical practice guideline: the diagnosis, management, and preven tion of bronchiolitis. Pediatrics 2014;134(5):1474-1502.
25.- Ducharme FM, Dell SD, Radhakrishnan D et al. Diagnosis and management of asthma in preschoolers: A Canadian Thoracic Society and Canadian Paediatric Society position paper. Paediatr Child Health 2015;20(7):353-371.
26.- Noor A, Fiorito T, Krilov LR. Cold weather viruses. Pediatr Rev 2019;40(19):497-507.

Capítulo 15

SARS-CoV-2 y su impacto en el paciente asmático

Gerardo T. López Pérez
Dulce Michelle Cruz Valle
María de Lourdes Patricia Ramírez Sandoval

Introducción

Los coronavirus son un grupo de virus de ARN monocatenario de sentido positivo con una amplia gama de hospederos vertebrados.[1] Cuatro géneros comunes de coronavirus son reconocidos: alfa, beta, gamma y delta, que causan enfermedades leves del tracto respiratorio superior en humanos y gastroenteritis en animales.[2]

Tres betacoronavirus humanos altamente patógenos han surgido de eventos zoonóticos. Entre 2002 y 2003, el coronavirus 1, relacionado con el síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV-1), infectó a unas ocho mil personas en todo el mundo con una tasa de letalidad de alrededor del 10%, seguido por el coronavirus asociado con el síndrome respiratorio de Oriente Medio (MERS-CoV), que ha infectado a aproximadamente a 2,500 personas con una tasa de letalidad del 36% desde 2012.[3] Actualmente, el mundo sufre una pandemia de SARS-CoV-2, que causa la enfermedad por coronavirus 2019 (covid-19) y tiene una tasa de mortalidad global que difiere en diversos países, la de México es del 10%, aproximadamente.[4]

La infección por SARS-CoV-2 se caracteriza por una variedad de síntomas que incluyen fiebre, tos y malestar general en la mayoría de los casos, mientras que los más graves desarrollan síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) y lesión pulmonar aguda, lo que conduce a morbilidad y mortalidad causadas por daños en la luz alveolar que provocan inflamación, neumonía[5] y, desde luego, afectación sistémica. A continuación, se describen los cuatro eventos sustanciales de la patogénesis de la infección, así como el impacto de la infección en el paciente asmático.

Entrada del SARS-CoV-2 al hospedero

Las alteraciones clínicas de los pacientes con infección por SARS-CoV-2 inician con la intervención de la proteasa celular transmembrana de serina tipo 2 (TMPRSS2), una molécula activadora que facilita la invaginación de la membrana para la endocitosis de SARS-CoV-2.[6] También participa la glucoproteína S al unirse a la enzima convertidora de la angiotensina 2 (ACE2), que es el receptor de la célula hospedera.

La ACE2 se encuentra en riñón, sistema cardiovascular, hígado y tubo digestivo, sistema nervioso central, testículos y placenta, pero sobre todo en las glándulas salivales, uno de los primeros sitios de entrada.[7] El consumo de tabaco, además de generar neumopatía crónica, aumenta significativamente la expresión génica de ACE2.[9]

Además de la ACE2, en el tejido adiposo se expresa la enzima dipeptidil peptidasa 4 (DPP-4), identificada como receptor de MERS-CoV y que está incrementada en la diabetes y obesidad. Esta enzima favorece el proceso inflamatorio al aumentar la actividad de los linfocitos T y la secreción de interleucinas,[8] y se sospecha de su contribución para la entrada de SARS-CoV-2.

Otra vía de entrada está dada por la participación de anticuerpos neutralizantes no eficientes que pudieron generarse a partir de infecciones previas por otros coronavirus como SARS-CoV o incluso algunos betacorononavirus involucrados en el resfriado común. Este mecanismo se conoce como infección facilitada por anticuerpos o ADE (*antibody dependent enhancement*)[10] y podría ser responsable de los cuadros graves en casos de reinfecciones, como se observa en el dengue hemorrágico.

Cabe hacer hincapié que la ACE2 se expresa de acuerdo con la edad y el género, incrementándose conforme el niño crece y, además, se manifiesta más en hombres que en mujeres.[11,12] Esta enzima tiene mucha presencia en la superficie luminal de las células epiteliales intestinales, funcionando como correceptor para la absorción de nutrientes, en particular los aminoácidos de los alimentos. Por lo que el intestino también podría ser un sitio de entrada importante para el SARS-CoV-2 y tiene implicaciones importantes para la transmisión fecal-oral y la contención de la propagación viral.[13]

Los efectos farmacológicos que provoca la interacción entre SARS CoV-2 y ACE2 están relacionados con la reducción de la función del sistema renina-angiotensina-aldosterona (RAS), que influye en la presión sanguínea y el equilibrio hidroelectrolítico, incrementando la permeabilidad vascular y la inflamación de las vías aéreas.[6]

Respuesta del interferón ante SARS-CoV-2

Después de la entrada del virus, la célula infectada detecta la presencia de la replicación del virus mediante cualquiera de los receptores de reconocimiento de patrones (PRR). Estos receptores sirven como centinelas para una variedad de microbios dentro y fuera de la célula al identificar distintas estructuras entre diferentes patógenos. En el caso de la infección por virus, la detección celular de la replicación está mediada en gran medida por una familia de

PRR intracelulares que detectan estructuras de ARN aberrantes que, a menudo, se forman durante la replicación del virus.[1]

Después de este reconocimiento, ocurre la activación de factores de transcripción posteriores, en especial los factores reguladores de interferón (IRF) y el factor nuclear κB (NF-κB).[2] La activación transcripcional de IRF y NF-κB resulta en el lanzamiento de dos programas antivirales generales: el primero es la participación de las defensas antivirales celulares mediada por la inducción transcripcional de interferones de tipo I y III (IFN-I e IFN-III, respectivamente) y la posterior regulación positiva de genes estimulados por IFN (ISG).[3] El segundo brazo de la respuesta antiviral implica el reclutamiento y la coordinación de subconjuntos específicos de leucocitos, orquestada principalmente por la secreción de quimiocinas.[4]

La pandemia actual de la covid-19 es una crisis de salud mundial aguda y de rápido desarrollo. Estos virus respiratorios codifican una variedad de antagonistas diferentes para la respuesta de IFN-I y -III.[5] Para el SARS-CoV-1, el antagonismo de IFN se ha atribuido a ORF3B, ORF6 y los productos génicos de la nucleocápside (N),[14] también codifica nsp1, una nucleasa implicada en la escisión del ARNm del hospedero para prevenir la carga ribosómica.[3]

Por su parte, la respuesta del hospedero al SARS-CoV-2 no logra lanzar una respuesta robusta de IFN-I y -III a pesar de la replicación del virus, en tanto que, simultáneamente, induce altos niveles de quimiocinas necesarias para reclutar células efectoras. Debido a que una respuesta inmune menguante permitiría la replicación viral sostenida, estos hallazgos pueden explicar por qué los casos graves de covid-19 se observan con mayor frecuencia en individuos con comorbilidades.[3] A pesar de una falta total de expresión de IFN, la respuesta al SARS-CoV-2 en las células epiteliales del tracto respiratorio provoca una fuerte respuesta quimiotáctica e inflamatoria, indicada por la expresión de CCL20, CXCL1, IL-1B, IL-6, CXCL3, CXCL5, CXCL6, CXCL2, CXCL16 y TNF.

Además de la modesta respuesta de IFN-I, el SARS-CoV-2 también desencadena algunas vías únicas, incluida la respuesta a IFN-II y el enriquecimiento significativo en la señalización de quimiocinas. La elevación de CXCL9 y CXCL16 (quimioatrayentes de células T o Natural Killers [NK], respectivamente), CCL8 y CCL2 (que reclutan monocitos y macrófagos) y CXCL8 (un quimioatrayente clásico de neutrófilos) sugiere que la presencia de estas células puede ser un impulsor principal de la patología característica observada en pacientes con covid-19.[3]

El SARS-CoV-2 se caracteriza por inducir respuestas aberrantes del IFN, principalmente tardías, lo que ocasiona la pérdida del control viral en la fase temprana de la infección, de hasta 48 horas.[15] La célula hospedera sufre piroptosis, que es un tipo de muerte celular programada observada por lo común con los virus citopáticos, en donde la activación de caspasa 1 libera patrones moleculares que causan daño, incluidos ATP, ácidos nucleicos y ASC (oligómeros de proteína adaptadora tipo speck asociada a apoptosis con dominio CARD). A su vez, son reconocidos por las células epiteliales, endoteliales y macrófagos alveolares vecinos, lo que desencadena la generación de citocinas y quimiocinas proinflamatorias (incluidas IL-6, IP-10, proteína inflamatoria de macrófagos 1α [MIP1α], MIP1β y MCP1). Estas proteínas atraen monocitos, macrófagos y células T al sitio de la infección,

promoviendo una mayor inflamación (con la adición de IFNγ producido por las células T), lo que establece un circuito de retroalimentación proinflamatoria que eventualmente daña la infraestructura pulmonar. La tormenta de citocinas resultante circula a otros órganos, provocando daños múltiples.[16,17] El reclutamiento pulmonar de células inmunes de la sangre y la infiltración de linfocitos en las vías respiratorias pueden explicar la linfopenia y el aumento de la relación neutrófilos-linfocitos observados en alrededor del 80% de los pacientes con infección por SARS-CoV-2.[18]

Intervención de la inmunidad adaptativa ante la infección por SARS-CoV-2

Es probable que, al Igual que con SARS-CoV, el SARS-CoV-2 infecte linfocitos T, macrófagos y células dendríticas derivadas de monocitos. La destrucción directa de los linfocitos por el virus podría contribuir a la linfopenia observada en los pacientes infectados.[19]

Los linfocitos T CD4+ y T CD8+ en particular, desempeñan un papel antiviral significativo al equilibrar el combate contra los patógenos con riesgo de desarrollar autoinmunidad o inflamación abrumadora. Los T CD4+ promueven la producción de anticuerpos específicos de virus mediante la activación de células B y T-dependientes. Los linfocitos T CD8+ son citotóxicos y pueden matar las células infectadas por el virus, lo que representa aproximadamente el 80% del total de células infiltrativas en el intersticio pulmonar y desempeñan un papel vital en la eliminación de coronavirus en las células infectadas, induciendo lesiones inmunológicas graves.[20]

Por otro lado, las células T cooperadoras producen citocinas proinflamatorias a través de vía de señalización del factor NF-kB; así, las citocinas IL-17 reclutan monocitos y neutrófilos al sitio de infección con inflamación y activación de cascadas de citocinas y quimiocinas posteriores, como IL-1, IL-6, IL-8, IL-21, TNF -β y MCP-1. Mientras que la respuesta de memoria para SARS-CoV puede persistir hasta por 11 años después de la infección,[21] aún no se sabe cuánto pueda durar para SARS-CoV-2.

Sobre la participación de los anticuerpos en la infección por SARS-CoV-2, el tiempo de seroconversión de los anticuerpos totales, IgM e IgG aparece entre 11, 12 y 14 días, respectivamente,[22] aunque puede observarse elevación de IgM luego de la primera semana.

Sin embargo, se considera que los anticuerpos antivirales neutralizantes que se forman son poco eficaces. Éstos pueden facilitar la entrada del virus a las células hospederas, conduciendo a una mayor infectividad mediante el mecanismo ADE o al favorecer la infección por anticuerpos. Las cepas previamente infectantes pudieron ser coronavirus humanos causales de resfriado común (229E), otras cepas de coronavirus de murciélago o por SARS-CoV, que comparte aproximadamente el 79% de homología.[23]

Algunos pacientes parecen no desarrollar una respuesta inmune humoral, como lo reflejan los anticuerpos detectables. Además, es poco clara la relación entre la respuesta de anticuerpos y la mejoría clínica; así, los síntomas leves de covid-19 pueden resolverse antes

de la seroconversión (como se refleja en IgM e IgG detectables), aunque los anticuerpos IgM e IgG detectables han precedido la disminución en la carga viral de SARS-CoV-2.

La detección persistente de ARN viral semanas después de la recuperación de la covid-19 a concentraciones cercanas al límite no representa un riesgo significativo para la salud pública o clínica, especialmente en ausencia de síntomas, aunque la evidencia definitiva aún no existe. La durabilidad de los anticuerpos neutralizantes (NAb, principalmente IgG) contra el SARS-CoV-2 tiene, por el momento, una persistencia de hasta 40 días desde el inicio de los síntomas.[24] Las reinfecciones pueden ocurrir con al menos tres de los otros cuatro coronavirus humanos comunes, específicamente, 229E, NL63 y OC43, que por lo general causan enfermedades respiratorias más leves. Las razones de esta reinfección no se conocen por completo, pero la evidencia sugiere que las posibilidades incluyen tanto la inmunidad protectora de corta duración como la reexposición a formas genéticamente distintas de la misma cepa viral.[25]

Tormenta de citocinas secundaria a la infección por SARS-CoV-2

Como ya se mencionó, el SARS-Cov-2 es un tipo de virus citopático, que induce lesiones y muerte celular y de tejidos como parte de su ciclo replicativo. Causa alta actividad de piroptosis con fuga vascular asociada.[26]

EL síndrome de activación de macrófago (SAM), también llamado linfohistiocitosis hemofagocítica secundaria (LHH), es una enfermedad hiperinflamatoria poco reconocida que se caracteriza por una hipercitoquinemia fulminante y mortal con insuficiencia multiorgánica. Se desencadena con mayor frecuencia por infecciones virales y ocurre en el 3.7 al 4.3% de los casos con septicemia. Se caracteriza por presentar fiebre constante, citopenias e hiperferritinemia, la afectación pulmonar (incluido el SDRA) ocurre en aproximadamente el 50% de los casos, conduce a edema pulmonar y daños en hígado, corazón y riñones.

Pacientes con covid-19 grave, que requirieron cuidados intensivos en hospitales, exhibieron niveles plasmáticos altos de IL-2, IL-7, IL-10, factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF), IP-10, MCP1, proteína inflamatoria de macrófagos 1α (MIP1α) y factor de necrosis tumoral (TNF). La elevación sostenida de IL-6, IL-1, proteína C reactiva (PCR) e hiperferritinemia son clave para el diagnóstico de SAM/LHH.[27]

Por otro lado, la participación de células TH17 y TH1 que expresan TNFα y producen IL-17 tiene amplios efectos proinflamatorios, ya que se induce la producción de citocinas responsables de la granulopoyesis y el reclutamiento de neutrófilos o factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF), IL-1β, IL-6 y TNFα, que causan síntomas inflamatorios sistémicos, incluida la fiebre.[28]

La respuesta macrofágica descontrolada es acompañada, en estos pacientes, por una activación patológica de la trombina, y se observan múltiples episodios trombóticos que van desde isquemia periférica y tromboembolismo pulmonar, hasta coagulación intravascular

diseminada (CID),[29] que podría estar asociada con una microtrombosis pulmonar extensa en lugar de la CID que ocurre generalmente con el SAM avanzado.[30]

El impacto de la covid-19 en el asma

El asma es la enfermedad respiratoria crónica más prevalente en el ámbito mundial. Se estima que 358 millones de personas padecen esta patología[31] que causa medio millón de muertes cada año:[32] es claro que se trata de un problema de salud pública. En España, el 10% de los niños y el 5% de los adultos tienen asma, la mitad de ambos grupos permanecen sin diagnóstico y más de la mitad de los pacientes no tienen un control adecuado de la enfermedad.[33,34]

La gravedad y el control del asma son características diferentes, pero interrelacionadas que influyen en el pronóstico de la enfermedad, dichas entidades se encuentran a merced de un sinnúmero de variables, como tratamiento inadecuado o excesivo, falta de adherencia, efectos adversos, comorbilidades asociadas y desencadenantes de las exacerbaciones como las infecciones virales.

En este año inédito, la infección por la covid-19 ha cobrado la vida de más de dos y medio millones de personas en el mundo.[35] La presentación clínica de esta enfermedad va desde un cuadro leve hasta formas muy graves como el síndrome respiratorio agudo severo (SARS) por el SARS-CoV-2, y se ha descrito una fuerte asociación entre la gravedad de la infección y los padecimientos cardiovasculares, metabólicos y respiratorios crónicos,[36,37] por lo que se vuelve necesario describir el curso clínico de la infección por covid-19 en los pacientes con asma y caracterizar su comportamiento en las diferentes aristas de esta enfermedad respiratoria crónica.

Análisis

Existen notables investigaciones que han evaluado la relación entre la covid-19 y el asma con datos basados en registros poblacionales e información clínica del mundo real analizados mediante *big-data*. En un estudio se analizaron los datos de 71,182 pacientes con asma que acudieron a los servicios médicos de una región de España, encontrándose una mayor frecuencia de covid-19 en pacientes con asma, en comparación con la población general (1.41% vs. 0.86%), y una incidencia mayor de covid-19 en pacientes sometidos a terapia biológica (2.31%). Los pacientes con covid-19 tenían una edad de 42+20 años, mayores tasas de comorbilidades asociadas y tabaquismo comparado con los individuos asmáticos no infectados ($p<0.05$). Los factores relacionados con la atopia, como rinitis o eccema, fueron significativamente más frecuentes en pacientes sin covid-19, mientras que la proporción de pacientes con asma que usaban corticosteroides inhalados (CSI) y que requirieron ingreso hospitalario fue significativamente menor.[38]

En otro estudio se encontró una incidencia del 15% en pacientes con asma y enfermos de covid-19, los síntomas descritos fueron congestión nasal o rinorrea (60%), tos (73%), fiebre (40%), disnea (40%) y sibilancias (40%), mientras que los síntomas no respiratorios como mialgias y

fatiga se reportaron con menor frecuencia. Más del 70% de los pacientes experimentaron un cuadro clínico leve, el 20% un cuadro moderado y un paciente (6.7%) requirió hospitalización. Ningún paciente estuvo en cuidados intensivos ni requirió ventilación y todos tuvieron una recuperación completa. La covid-19 no se asoció con exacerbaciones graves de asma.[39]

La sensibilización alérgica en el asma está relacionada con una menor expresión de receptores de la enzima convertidora de angiotensina tipo 2 (ECA) en las vías respiratorias superiores e inferiores, lo que sugiere un efecto protector potencial contra la infección por covid-19.[40] Por otro lado, se encontraron mayores costos de atención médica en pacientes que utilizaban monoterapia con β-agonistas de acción corta (SABA), sin evidencia de asociación entre el asma, su gravedad o tratamiento y los resultados clínicos de la covid-19, luego del ajuste por factores de confusión, y se concluyó que puede recomendarse a los pacientes continuar el tratamiento con CSI durante la pandemia de covid-19.[41]

Así mismo, se ha observado que los pacientes usuarios de CSI fueron hospitalizados con menos frecuencia por covid-19 que los no usuarios.[38,42] Sin embargo, los hallazgos contrastan con un estudio realizado en el Reino Unido en el que no se encontró evidencia de un efecto significativo del uso regular de CSI por personas con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y asma, reflejado en la mortalidad relacionada con covid-19, siendo puntuales al aclarar que sus resultados de ninguna manera respaldan ningún cambio en las guías clínicas actuales para el tratamiento de rutina de personas con EPOC o asma con CSI durante brotes de infección por SARS-CoV-2.[43]

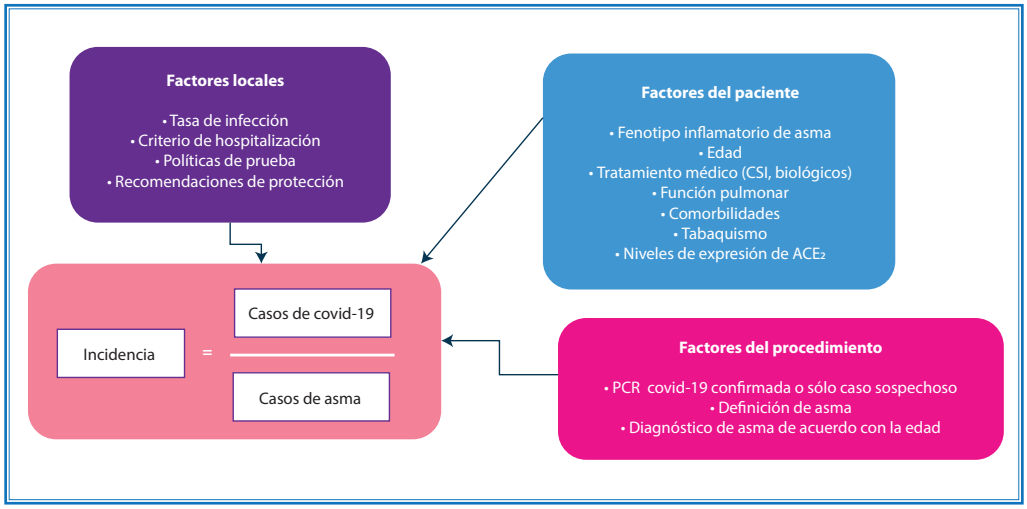


Figura 1. Factores que pueden influir en las incidencias notificadas de enfermedad por covid-19 en pacientes con asma.
Fuente: Modificado de Eger et al., 2021.[42]

En otro análisis[44] se demostró la asociación entre el uso de CSI y la expresión reducida de ACE2 y receptores TMPRSS2, lo que sugiere que los CSI pueden reducir el riesgo de infección por SARS-CoV-2 y disminuir la morbilidad relacionada con la covid-19, que coincide con lo observado por otros autores.[38] Estos hallazgos son consistentes con otros estudios que muestran que la combinación de glicopirronio, formoterol y budesonida previene la replicación de HCoV-229E (mediante la inhibición de la expresión del receptor y la función endosómica), y que estos fármacos modulan la inflamación relacionada con la infección en el tracto respiratorio.[45] Existen diversos factores que pueden influir en la incidencia de covid-19 y la gravedad de la infección en los pacientes con asma (**Figura 1**).

La frecuencia de infección por SARS-CoV-2 ha sido baja entre los pacientes que viven con asma, pero mayor que entre la población general de acuerdo con lo reportado en diferentes estudios. La frecuencia de hospitalización debido a covid-19 en pacientes con asma se asocia directamente con la edad y las comorbilidades asociadas. El uso de CSI es recomendable para optimizar el control del asma y disminuir el riesgo de hospitalización.[44]

Conclusiones

Aunque la pandemia de covid-19 se ha convertido en una verdadera sindemia, debido a que coexiste con muchas entidades que azotan a la humanidad, como la obesidad y la diabetes, y otras infecciosas que están por llegar, como la infección por virus de influenza, es sustancial que el médico esté preparado con un conocimiento claro de la respuesta inmunológica frente a la infección por SARS-CoV-2, para que emplee medidas terapéuticas preventivas que inmomodulen, como se ha hecho eficazmente con las infecciones recurrentes con el uso de pidotimod, mientras aparece un fármaco especifico o una vacuna. Todos los días, la pandemia por SARS-CoV-2 pone a prueba nuestra capacidad de aprender a aprender y a desaprender.[46]

Fuentes consultadas

1.- Cui J, Li F, Shi Z. Origin and evolution of pathogenic coronaviruses. Nat Rev Microbiol 2019;17(3):181-192.

2.- Weiss SR, Navas-Martin S. Coronavirus pathogenesis and the emerging pathogen severe acute respiratory syndrome coronavirus. Microbiol Mol Biol Rev 2005;69(4):635-664.

3.- Blanco-Melo D, Nilsson-Payant BE, Liu WC et al. Imbalanced Host Response to SARS-CoV-2 Drives Development of covid-19. Cell 2020;181(5):1036-1045.

4.- Wu F, Zhao S, Yu B et al. A new coronavirus associated with human respiratory disease in China. Nature 2020;579(7798):265-269.

5.- Wölfel R, Corman VM, Guggemos W et al. Virological assessment of hospitalized patients with covid-2019. Nature 2020581(7809):465-469.

6.- Zhang H, Penninger JM, Li Y et al. Angiotensin-converting enzyme 2(ACE2) as a SARS-CoV-2 receptor: molecular mechanisms and potential therapeutic target. Intensive Care Med 2020;46(4):586-590.

7.- Guo YR, Cao QD, Hong ZS et al. The origin, transmission, and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak - an update on the Status. Mil Med Res 2020;7:11.

8.- Malavazos AE, Romanelli MMC, Bandera F, Iacobellis G. Targeting the adipose tissue in covid-19. Obesity (Silver Spring) 2020;28(7):1178-1179.

9.- Cai G. Bulk and single-cell transcriptomics identify tobacco-use disparity in lung gene expression of ACE2, the receptor of 2019-nCov. medRxiv 2020 (preprint).

10.- Wang J, Zand MS. The potential for antibody-dependent enhancement of SARS-CoV-2 infection: translational implications for vaccine development. J Clin Transl Sci 2020;13:1-4.

11.- Landazuri P, Granobles C, Loango N. Diferencias entre los sexos en la actividad de la enzima conversora de la angiotensina y en la presión arterial en niños: un estudio observacional. Arq Bras Cardiol 2008;91(6):17-23.

12.- Bouman A, Heineman MJ et al. Sex hormones and the immune response in humans. Hum Reprod Update 2005;11(4):411-423.

13.- López-Pérez GT, Ramírez-Sandoval MLP, Torres-Altamirano MS. Fisiopatología del daño multiorgánico en la infección por SARS-CoV-2. Acta Pediatr Mex 2020;41(Supl1): S27-S41.
14.- Janeway CA, Medzhitov R. Innate immune recognition. Annu Rev Immunol 2002;20:197-216.
15.- Hur S. Double-stranded RNA sensors and modulators in innate immunity. Annu Rev Immunol 2019;37:349-375.
16.- Lazear HM, Schoggins JW, Diamond MS. Shared and distinct functions of type i and type III interferons. Immunity 2019;50(4):907-923.
17.- Sokol CL, Luster AD. The chemokine system in innate immunity. Cold Spring Harb Perspect Biol 2015;7(5):a01630.
18.- García-Sastre, A. Ten strategies of interferon evasion by viruses. Cell Host Microbe 2017;22(2):176-184.
19.- Cheung CY, Poon LLM, Ng IHY et al. Cytokine responses in severe acute respiratory syndrome coronavirus-infected macrophages in vitro: possible relevance to pathogenesis. J Virol 2005;79(12):7819-7826.
20.- Geng Li, Fan Y, Lai Y et al. Coronavirus infections and immune responses. J Med Virol. 2020;92(4):424-432.
21.- Wu D, Yang XO. TH17 responses in cytokine storm of COVID-19: An emerging target of JAK2 inhibitor fedratinib, J Microbiol Immunol Infect 2020;53(3):368-370.
22.- Zhao J, Yuan Q, Wang H et al. Antibody responses to SARS-CoV-2 in patients of novel coronavirus disease 2019. Clin Infect Dis 2020;71(16):2027-2034.
23.- Ho MS, Chen WJ, Chen HY et al. Neutralizing antibody response and SARS Severity. Emerg Infect Dis 2005;11(11): 1730-1737.
24.- Kirkcaldy R, King BA, Brooks JT. COVID-19 and postinfection immunity limited evidence, many remaining questions. JAMA 2020;323(22):2245-2246.
25.- Cavanagh D. "Coronaviruses and toroviruses", en Zuckerman AJ, Banatvala JE, Pattinson JR (eds.), *Principles and practice of clinical virology*. Wiley & Sons Ltd, Nueva York, 2004:345-356.
26.- Fink SL, Cookson BT. Apoptosis, pyroptosis, and necrosis: mechanistic description of dead and dying eukaryotic cells. Infect Immun 2005;73:1907-1916.
27.- Ng OW, et al. Memory T cell responses targeting the SARS coronavirus persist up to 11 years post-infection. Vaccine 2016;34(17):2008-2014.
28.- Gauna ME, Bernava JL. Recomendaciones diagnóstias y terapéuticas ante la respuesta inmune trombótica asociada a covid-19 (RITAC).
29.- McGonagle D, Sharif K, O'Reagan A, Bridgewood C. The role of cytokines including interleukin-6 in covid-19 induced pneumonia and macrophage activation syndrome-like disease. ScienceDirect 2020;19(6):102537.
30.- Sims AC, Baric RS, Yount B et al. Severe acute respiratory syndrome coronavirus infection of human ciliated airway epithelia: role of ciliated cells in viral spread in the conducting airways of the lungs. J Virol 2005;79(24):155111-15524.
31.- GBD 2015 Chronic Respiratory Disease Collaborators. Global, regional, and national deaths, prevalence, disability-adjusted life years, and years lived with disability for chronic obstructive pulmonary disease and asthma, 1990-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. Lancet Respir Med 2017;5(9):691-706.
32.- Masoli M, Fabian D, Holt S, Beasley R et al. The global burden of asthma: executive summary of the GINA Dissemination Committee report. Allergy 2004;59(5):469-478.
33.- Quirce S, Plaza V, Picado C Vennera M, Casafont J. Prevalence of uncontrolled severe persistent asthma in pneumology and allergy hospital units in Spain. J Investig Allergol Clin Immunol 2011;21(6):466-471.
34.- Olaguibel JM, Quirce S, Juliá B et al. Measurement of asthma control according to Global Initiative for Asthma guidelines: a comparison with the Asthma Control Questionnaire. Respir Res 2012;13(1):50.
35.- COVID-19 Data Repository by the Center for Systems Science and Engineering (CSSE) at Johns Hopkins University: https://github.com/CSSEGISandData/COVID-19.
36.- Li X, Xu S, Yu M et al. Risk factors for severity and mortality in adult COVID-19 inpatients in Wuhan. J Allergy Clin Immunol 2020;146(1):110-118.
37.- Johnston SL. Asthma and COVID-19: is asthma a risk factor for severe outcomes? Allergy 2020;75(7):1543-1545.
38.- Izquierdo JL, Almonacid C, González Y et al. The impact of COVID-19 on patients with asthma. Eur Respir J 2021; 57(3):2003142.
39.- Papadopoulos NG, Custovic A, Deschildre A et al. Impact of COVID-19 on Pediatric Asthma: Practice Adjustments and Disease Burden. J Allergy Clin Immunol Pract 2020;8(8):2592-2599.e3.
40.- Wang R, Bikov A, Fowler SJ. Treating asthma in the COVID-19 pandemic. Thorax 2020;75:822-823.
41.- Choi YJ, Park JY, Lee HS et al. Effect of asthma and asthma medication on the prognosis of patients with COVID-19. Eur Respir J 2021;57(3):2002226.
42.- Eger K, Bel EH. Asthma and COVID-19: do we finally have answers? Eur Respir J 2021;57(3):2004451.
43.- Schultze A, Walker AJ, MacKenna B et al. Risk of COVID -19-related death among patients with chronic obstructive pulmonary disease or asthma prescribed inhaled corticosteroids: an observational cohort study using the Open SAFELY platform. Lancet Respir Med 2020;8(11):1106-1120.
44.- Peters MC, Sajuthi S, Deford P et al. COVID-19 related genes in sputum cells in asthma: relationship to demographic features and corticosteroids. Am J Respir Crit Care Med 2020;202(1):83-90.
45.- Yamaya M, Nishimura H, Deng X et al. Inhibitory effects of glycopyrronium, formoterol, and budesonide on coronavirus HCoV-229E replication and cytokine production by primary cultures of human nasal and tracheal epithelial cells. Respir Investig 2020;58(3):155-168.
46.- López-Pérez GT, Ramírez-Sandoval MLP, Torres-Altamirano MX. Evaluation of Immune Response, Co-morbidities and Immunomodulation in SARS-CoV2 Pandemic". EC Paediatrics 2020;9(6):70-90.

Capítulo 16

El virus de la inmunodeficiencia humana y la alergia

Socorro Azarell Anzures Gutiérrez
Jorge Eduardo Macías Garza
Enrique López Hernández
María de Lourdes Patricia Ramírez Sandoval
Gerardo T. López Pérez

Definición y etiología

El virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) es un retrovirus humano de la familia de los retrovirus, subfamilia *Lentivirus*. Se han identificado dos serotipos capaces de producir el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), denominados VIH-1 y VIH-2; el primero es el más ampliamente distribuido en el mundo y el causante de la pandemia.[1]

Epidemiología

El VIH continúa siendo uno de los mayores problemas de salud pública mundial, que ha cobrado la vida de casi 33 millones de personas. A finales de 2019, la Organización Mundial de la Salud (OMS) estimó que 38 millones de personas vivían con el virus.[2] Ese año, 1.7 millones de personas se infectaron y 690 mil murieron debido a las deficiencias de los servicios relacionados con el VIH.[3] En junio de 2020, 26 millones de personas tenían acceso a tratamientos antirretrovirales (ARV), lo que supone un aumento del 2.4% con respecto a los 25.4 millones que se calculaba recibían terapéutica a finales de 2019. Sin embargo, la cifra de nuevos pacientes que iniciaron tratamiento se encuentra muy por debajo de las expectativas, como resultado de la reducción en el número de pruebas de VIH y a las perturbaciones en el suministro de tratamientos ARV, consecuencia de la pandemia de covid-19. A finales de 2020, las tasas de pruebas y tratamientos mostraron una tendencia de recuperación variable.[2]

Como resultado de los esfuerzos internacionales concertados para responder a la infección por VIH, la cobertura de los servicios ha ido aumentando constantemente. En 2019, sólo el 53% de los niños con el VIH recibían tratamiento ARV de por vida; pero a mediados de ese año 182 países adoptaron las recomendaciones de la OMS sobre proveer tratamientos ARV a todas las personas que vivían con VIH, para cubrir así el 99% de las personas en el ámbito mundial.[3] De esta manera, alrededor del 85% de las mujeres con el VIH embarazadas o en periodo de lactancia accedieron a medicamentos antirretrovirales para evitar la transmisión del virus a sus hijos. Se calcula que, a finales de 2019, el 81% de las personas con el VIH conocían su estado serológico.[2]

De acuerdo con el Centro Nacional para la Prevención y Control del VIH y el SIDA (Censida), en 2017 se reportaron 4,720 defunciones por SIDA, mientras que al cierre de 2018 se habían notificado 17,172 casos nuevos de infección por el virus (6,397 con SIDA y 10,775 infectados); para finales de 2019 unas 179,640 personas vivían con VIH/SIDA (87,571 con SIDA y 92,069 con infección por VIH) en México. Ese mismo año se notificaron 4,089 casos acumulados de SIDA en niños (de 0 a 14 años), en tanto que en 2020 se registraron 2,947 (72%) nuevos casos por transmisión perinatal, 236 (5.77%) por transmisión sanguínea, 88 (2.15%) por transmisión sexual, 2 (0.05%) en usuarios de drogas intravenosas y 816 (19.95%) no especificados.[4]

Fisiopatología

La mayor parte de las infecciones se producen por vía sexual. En estos casos, las células diana para el VIH son las células dendríticas y de Langerhans de la submucosa, así como los linfocitos que forman folículos linfoides en la lámina propia, constituyendo el sistema linfoide difuso asociado a mucosas (GALT). Las células dendríticas y de Langerhans, junto con las epiteliales de la vagina y del intestino producen la quimosina SDF-1 (CXCL12) lo que provoca una endocitosis del correceptor CXCR4. Este fenómeno se produce igualmente en los linfocitos activados. De esta manera, el CXCR4 se encuentra regulado de forma negativa en las células presentadoras de antígeno y probablemente en los linfocitos asociados. Por otro lado, las células presentadoras de antígeno y los linfocitos activados expresan el receptor CCR5.

Durante los primeros tres días, la infección predomina en células en reposo, existe escasa replicación y el virus no es capaz de sostener una diseminación. Entre los días 4 y 5, la replicación local del virus aumenta, posiblemente al reclutarse linfocitos T CD4+ memoria/efectores activados. Se inicia la diseminación hacia todos los órganos linfáticos, cuyo pico ocurre entre los días 6 y 10, que se corresponde con el pico de viremia que puede alcanzar varios millones de copias/ml en plasma. Esta diseminación se produce como virus libre, virus en linfocitos T CD4+ y virus adheridos a células dendríticas a través de DC-SIGN.[5]

Cuadro clínico

La infección aguda o primoinfección por el VIH puede ser asintomática, pero en más del 50% de los casos (e incluso hasta en el 70%) se producen síntomas. Aparece un cuadro que "clásicamente" se ha considerado parecido a la mononucleosis infecciosa (mononucleosis-like),

con una mediana de duración de 20 días. Los casos sintomáticos aparecen entre una y cuatro semanas después de la infección, aunque este periodo puede extenderse hasta seis semanas. Se ha comunicado seroconversión a los 12 meses de la inoculación.[4] Los síntomas, de intensidad variable, son por lo habitual fiebre, cefalea, mialgias, adenopatías y sarpullido; puede observarse analíticamente leucopenia, trombocitopenia e hipertransaminasemia, a lo que se le denomina síndrome retroviral agudo.[5] (**Cuadro 1**).

Cuadro 1. Síntomas del síndrome retroviral agudo

Síntomas	Descripción
Ulceración orofaríngea	Es común y generalmente bien delimitada
Cefalea retroorbitaria	La que se exacerba con los movimientos oculares es la más típica de la infección aguda por VIH
Adenopatías	Suelen aparecer en la segunda semana, siendo las axilares, occipitales y cervicales las más frecuentes. Se ha comunicado hepatomegalia y esplenomegalia
Afectación neurológica	Pueden ocasionarse meningitis aséptica, neuropatía periférica, mielopatía, meningorradiculitis, síndrome de Guillain-Barré y síndrome de la cola de caballo. La fotofobia puede reflejar presencia de meningitis aséptica
Trastornos cognitivos	Depresión, irritabilidad, alteraciones del carácter y cuadros psicóticos
Neumonitis, pancreatitis, miocarditis	Rara vez se han reportado casos
Inmunodepresión transitoria	Infecciones oportunistas como neumonía por *Pneumocystis jiroveci*, esofagitis orocandidiásica, meningitis tuberculosa o infecciones por citomegalovirus

Fuente: Palacios Saucedo, 2018.[1]

Sin tratamiento efectivo, la enfermedad causada por el VIH en población pediátrica progresa más rápido que en la adulta y presenta una mortalidad elevada. Las manifestaciones clínicas iniciales suelen ser linfadenopatía, retraso del crecimiento, infecciones bacterianas recurrentes y encefalopatía. Alrededor del 20% de los niños de un año presentan manifestaciones clínicas secundarias a inmunodeficiencia severa, porcentaje que se eleva hasta el 70% en los niños de 2 años. En los pacientes que adquieren la infección por transfusión, el periodo de incubación es más largo, de 41 meses en promedio.[6] En los niños hay una manifestación bimodal (**Cuadro 2**). Existe un grupo pequeño (del 5 al 10%) de niños asintomáticos o con manifestaciones

clínicas menores y cifras de linfocitos CD4+ normales o ligeramente disminuidas hasta los 8 años edad. Estos pacientes tienen una sobrevida prolongada.[6]

Las enfermedades oportunistas, entre ellas el sarcoma de Kaposi y otras neoplasias malignas (como el linfoma primario del sistema nervioso central), así como las infecciones por patógenos oportunistas verdaderos, como toxoplasmosis, histoplasmosis y criptococosis, son más comunes en población adulta y menos en niños infectados perinatalmente. En cambio, en la edad pediátrica son más frecuentes las infecciones bacterianas recurrentes por Streptococcus pneumoniae y Staphylococcus aureus, la neumonía intersticial linfoidea y la encefalopatía por VIH.

Cuadro 2. Presentación bimodal del cuadro clínico en pediatría

Forma de inicio temprano (progresores rápidos)	Tiene un periodo de incubación corto Inicia con manifestaciones en los primeros seis meses de vida Infecciones bacterianas recurrentes, falla para crecer, linfadenopatía, neumonía por Pneumocystis jirovecii e infecciones por Candida sp., entre otros Esta forma de presentación corresponde al 20% de los casos En la mayoría el diagnóstico se establece antes de los 12 meses de edad Sin tratamiento antirretroviral, la sobrevida es corta y la mayoría de los pacientes mueren antes de los 3 años. En estos casos, la infección por VIH se adquirió in útero.
Forma de progresión lenta (progresores lentos)	Corresponde del 60 al 75% de los casos Periodo de incubación largo La edad media de inicio de las manifestaciones es a los 3 años Linfadenopatías, hipertrofia de parótidas, neumonía intersticial linfoidea o infecciones bacterianas recurrentes. Evidencia de inmunosupresión grave entre los 7 y 8 años y la sobrevida es mayor. La infección fue adquirida al nacer o posteriormente

Fuente: Censida, 2019.[6]

Desde 1994, la infección por VIH en pediatría se clasifica en varias categorías clínicas: asintomáticos, leves, moderados y graves; de acuerdo con su estado inmunológico según conteo de linfocitos CD4 se dividen en: sin evidencia de supresión, moderada y grave o severa (**Tabla 1** y **Cuadro 3**).[6,7]

Tabla 1. Categorías inmunológicas de la enfermedad causada por el VIH en edad pediátrica

Categoría inmunológica	Cifras de linfocitos CD4+ de acuerdo con la edad					
	<12 meses		1->6años		>=6 años	
	Núm./ml	%	Núm./ml	%	Núm./ml	%
1. Sin evidencia de supresión	>1500	>34 %	>1000	>30%	>500	26%
2. Supresión moderada	750-1499	26-33%	500-999	22-29%	200-499	14-25%
3. Supresión severa	<750	<26%	<500	<22%	<200	<14%

Fuente: Censida, 2019.[6]

Cuadro 3. Clasificación clínico-inmunológica de la enfermedad por VIH

Categoría inmunológica	Categoría clínica			
	N: Sin síntomas	A: Síntomas leves	B: Síntomas moderados	C: Síntomas severos
1. Sin evidencia de supresión	N1	A1	B1	C1
2. Supresión moderada	N2	A2	B2	C2
3. Supresión severa	N3	A3	B3	C3

Fuente: Censida, 2019.[6]

VIH y alergia

Desde 1983, dos años después del descubrimiento del VIH, se ha descrito la asociación entre la producción incrementada de IgE y la progresión de la infección en los pacientes con VIH.[7,8] También se ha hipotetizado sobre el porqué de esta sobreproducción de IgE; en un

principio se sospechó que podría deberse a la disminución en la producción de INF-α, y se han documentado linfocitos T CD4+ que sintetizan IL-4 espontáneamente (promoviendo el cambio de isotipo a IgE).[9,10]

En los estudios iniciales no se detectó que la IgE fuera contra alérgenos, e incluso se documentó que tenía especificidad contra proteínas del VIH.[11,12] Esto se debe a que las glicoproteínas de membrana gp120 y gp160 promueven de manera específica la producción de IL-4, lo que conduce a la producción de IgE.[13] Diversas investigaciones han intentado demostrar la respuesta inmunológica y se ha detallado que predomina la respuesta Th2, mediada principalmente por el incremento de IL-4 que, a la vez, inhibe la respuesta Th1 y citotóxica de los linfocitos CD8+, promoviendo el cambio de isotipo a IgE por los linfocitos B.[14]

Debido a lo anterior, se han realizado numerosos estudios en los que se ha reportado que los pacientes con VIH, al estar predispuestos a la producción de citocinas Th2, tienen una incidencia ligeramente incrementada de reacciones alérgicas de hipersensibilidad tipo I, principalmente rinitis alérgica y asma. Sin embargo, se ha documentado que los pacientes con VIH tienen de un 3 a un 20% de hipersensibilidad a fármacos, lo que hace que sea 100 veces más común que en la población general.[15,16]

Entre el 20 y el 30% de la población general llega a padecer diátesis atópica o ictiosis vulgar, padecimientos que tienden a presentarse con mayor frecuencia en individuos con VIH en estadios avanzados. Una de las principales manifestaciones es la erupción pruriginosa, que es la complicación cutánea más común en los pacientes con VIH y puede ocurrir en fases tempranas de la infección por VIH sin lesiones cutáneas aparentes. La causa del prurito severo permanece desconocida, considerándose a la xerodermia como su principal desencadenante, otras posibles explicaciones son el perfil de citocinas Th2 preponderante en estos pacientes y el hecho de que el VIH parece inducir prurito por mecanismos no conocidos, aunque hay enfermedades sistémicas que pueden causar prurito generalizado en estos pacientes, como la dermatitis atópica, xerosis, dermatitis de contacto alérgica, erupciones por fármacos, dermografismo, foliculitis eosinofílica, escabiosis, picadura por insectos y, con menor frecuencia, el linfoma, falla renal y enfermedad obstructiva hepática.[17,18] Por lo anterior, el clínico no debe descartar la posibilidad de infección por HIV/SIDA en un paciente inicialmente valorado por alergia, sobre todo si es cutánea.

Diagnóstico

Debido a que la sintomatología es inespecífica, la infección por VIH debe ser confirmada por estudios de laboratorio, fundamentales para la evaluación inicial de personas con VIH una vez que comienzan su seguimiento (**Cuadro 4**).

No deben confundirse los casos de infección aguda (primeros 30 días) con los de infección reciente (180 días). En los primeros puede observarse la seroconversión, mientras que los segundos corresponden a una infección de al menos de seis meses de evolución.[4,5,19]

En población pediátrica menor de 18 meses de edad con exposición perinatal y postnatal, el diagnóstico definitivo de infección por el VIH se establece con un ensayo virológico (pruebas

de ácidos nucleicos HIV DNA o RNA) que detectan directamente el VIH. Las pruebas para detectar anticuerpos vs. VIH ya no deben de ser usadas en este grupo de edad.[5] Por lo tanto, para el diagnóstico se recomiendan dos resultados positivos en cualquiera de las siguientes pruebas: carga viral (VIH) y DNA o RNA PCR cualitativo para VIH.

Cuadro 4. Métodos para la detección de la infección por VIH

Método para detección del virus o partículas virales	
Carga viral	Es positiva a partir de la primera semana, precede a los síntomas y tiene una sensibilidad y especificidad del 100% y 97%, respectivamente. Debe tratarse de una carga plasmática elevada ya que, si es inferior a 10,000 c/ml, podría tratarse de un falso positivo
Antígeno p24	Su sensibilidad es del 79% y la especificidad del 100%
Métodos para detección de anticuerpos	
Técnicas de ELISA	A las dos o tres semanas de la infección pueden detectarse anticuerpos mediante técnica de ELISA de tercera generación. Actualmente, existen preparados comerciales que detectan anticuerpos y antígeno p24 (ELISA de cuarta generación), por lo que el diagnóstico de infección aguda puede hacerse tempranamente acortándose el tiempo que precisan los ELISA de tercera generación
Western Blot (WB)	Conforme transcurren las semanas, las diferentes bandas en el WB se vuelven positivas. La presencia o ausencia de la banda p31 indica que la infección lleva más o menos 90 días de evolución

Fuente: Censida, 2019.[6]

La realización de pruebas para el diagnóstico virológico se recomienda para todos los niños con exposición perinatal en las siguientes edades: 14 a 21 días, 1 a 2 meses y 4 a 6 meses. Las pruebas adicionales al nacimiento pueden considerarse para recién nacidos de alto riesgo de transmisión perinatal y a las dos a cuatro semanas después de haber suspendido la profilaxis ARV. Una prueba virológica positiva debe confirmarse lo antes posible por una segunda prueba.[5,20]

El diagnóstico de exclusión definitivo de infección por el VIH en lactantes no alimentados al seno materno se basa en dos o más pruebas virológicas negativas obtenidas una a la edad de ≥ 1 mes y otra ≥ a los 4 meses o dos pruebas negativas de anticuerpos obtenidas de diferentes muestras a la edad de 6 meses o más. Las pruebas de detección de anticuerpos, incluyendo las pruebas rápidas, no deben realizarse en menores de 18 meses debido a que son positivas

por transferencia transplacentaria de anticuerpos maternos, razón por la que se recurre a pruebas virológicas. La prueba de reacción en cadena de polimerasa (PCR) que detecta ARN viral libre en plasma (carga viral) es la más utilizada. Su sensibilidad es de alrededor del 25% durante la primera semana de vida, incrementándose al 40% a las tres semanas y del 90 al 100% a partir de los 3 meses de edad.[5,20] Si se tomó ELISA, por no contar con PCR y a los 18 meses de edad se torna negativo, esto confirma serorreversión.[5]

Tratamiento

El tratamiento es multidisciplinario y su objetivo fundamental es disminuir la morbilidad y mortalidad relacionadas con el VIH, mejorar la calidad de vida (disminuir o evitar hospitalizaciones e infecciones oportunistas, mejorar o mantener el desarrollo físico y neurocognitivo), además de preservar y restaurar el sistema inmune y lograr una carga viral indetectable.

Actualmente, se recomienda el inicio de tratamientos ARV en todas las personas que viven con VIH, independientemente de su condición clínica, cuenta de CD4 o conteo de carga viral. La fuerza de la recomendación del inicio de tratamiento dependerá de la edad (en niños) y de las características clínicas e inmunológicas del paciente, tanto en adultos como en niños. El inicio del tratamiento debe ser lo antes posible luego del diagnóstico en menores de un año; en casos de infección por VIH avanzada o estadio 3 sería aconsejable el inicio una o dos semanas después del diagnóstico, en los demás casos es posible esperar el tiempo suficiente para que el menor aprenda a deglutir y educar a los padres (y a los niños, si se requiere), sobre la adherencia al esquema. Esta recomendación está dirigida principalmente a los pacientes >5 años, dado el menor riesgo de progresión de la enfermedad que presentan.[19,20]

En un paciente con VIH que no haya iniciado tratamiento ARV, el médico deberá monitorizar el estatus virológico, inmunológico y clínico por lo menos cada tres o cuatro meses. El tratamiento específico actual se conoce como terapia antirretroviral altamente activa (TARAA o HAART, highly active antiretroviral therapy), está fundamentado en la combinación de tres o más fármacos antirretrovirales que actúan en por lo menos dos sitios diferentes del ciclo de replicación viral y tiene el propósito de abatir la carga viral (CV) a cifras indetectables (<50 copias/ml de plasma) y restaurar o preservar el sistema inmunológico.[5,19] En el **Cuadro 5** se incluyen los fármacos antirretrovirales para el tratamiento inicial en población adulta y pediátrica.

Cuando el tratamiento ARV presenta evidencia de falla, ésta debe documentarse lo más pronto posible, con el fin de evitar el desarrollo de resistencia cruzada y aumentar la posibilidad de respuesta a un esquema de rescate. Cuando se presenta toxicidad, deben eliminarse del esquema los medicamentos causantes y sustituirlos por otros con un perfil de toxicidad diferente. En caso de falla, primero debe investigarse a fondo la posibilidad de una mala adherencia al tratamiento y las interacciones medicamentosas; lo ideal sería contar con un ensayo de resistencia o genotipo realizado durante la terapia en falla o máximo cuatro semanas después de haberla suspendido; así mismo, debe analizarse el historial de antirretrovirales y los genotipos previos.[5,6,20]

En cuanto al aislamiento, no se justifica este tipo de medidas especiales por la infección por VIH en sí, pero sí en caso de que se presenten infecciones oportunistas que sean potencialmente transmisibles.[1]

Cuadro 5. Fármacos antirretrovirales

Fármaco antirretroviral	Descripción
Inhibidores de la enzima transcriptasa reversa (TR)	Inhiben la función de esta enzima por uno de dos mecanismos: 1. Inhibidores de la transcriptasa reversa análogos nucleósidos (ITRAN). Inhiben la actividad de la TR en forma competitiva con las bases nitrogenadas, resultando en bloqueo de la elongación de la nueva cadena de DNA. Los ITRAN son: zidovudina (AZT o ZDV), lamivudina (3TC), abacavir (ABC), emtricitabina (FTC), tenofovir (TDF), tenofovir alafenamida (TAF) y varias combinaciones a dosis fijas de dos o tres de ellos 2. Inhibidores de la transcriptasa reversa no análogos nucleósidos (ITRNN). Inhiben directamente a la TR produciendo cambios estructurales con inhibición de su sitio activo. Los ITRNN son: efavirenz (EFV), nevirapina (NVP), etravirina (ETR)
Inhibidores de proteasa (IP)	Inhiben la enzima viral proteasa que rompe una poliproteína inicial en varias unidades proteicas estructurales y funcionales que formarán los futuros viriones. Esta inhibición da lugar a virus inmaduros o defectivos, incapaces de infectar células. Los IP que han mostrado utilidad clínica son: lopinavir con dosis bajas de ritonavir (LPV/r), atazanavir (ATV) y darunavir (DRV) + ritonavir (RTV), darunavir/cobicistat
Otros antirretrovirales disponibles	El antagonista del receptor de quimiocina CCR5 maraviroc (MVC) y los inhibidores de integrasa que son primera línea en el manejo antes que los IP o los ITRNN por su potencia y menores efectos adversos: raltegravir (RAL), elvitegravir (EVG), dolutegravir (DTG) y bictegravir

Fuente: Censida, 2019[6] y Secretaría de Salud, 2017.[7]

Prevención

El sexo con protección continúa siendo la mejor medida preventiva y debe tenerse especial consideración en las transfusiones y durante la lactancia materna. Debido a la variabilidad genética del VIH, hasta el momento no se ha podido elaborar una vacuna eficaz, pero es importante recurrir a las medidas farmacológicas para evitar infecciones oportunistas y para la vacunación deben tomarse en cuenta las excepciones que se mencionan en el **Cuadro 6**.

Cuadro 6. Excepciones de vacunación recomendada en niños con VIH

Vacuna	Excepciones
Vacuna BCG	No se recomienda a recién nacidos hasta descartar infección. Contraindicada en niños con SIDA
Vacuna Sabin	No se recomienda para personas con SIDA
Vacuna contra varicela	No se recomienda en casos de inmunosupresión grave. Debe considerarse su aplicación con CD4 >200 células/mm3 o >15%.
Vacuna SRP	No se recomienda en casos de inmunosupresión grave. Debe considerarse su aplicación con CD4 >200 células/mm3 o >15%.

Fuente: Censida, 2019.[6]

Fuentes consultadas

1.- Palacios Saucedo GC, Anzurez Gutiérrez SA, García Cabello R. "VIH/SIDA" en Castañeda Narváez JL (ed.), Prontuario de infectología pediátrica, Asociación Mexicana de Infectología Pediátrica, San Luis Potosí, 2018:821-833.

2.- <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/hiv-aids>.

3.- <https://www.unaids.org/es>.

4.- Censida. Vigilancia Epidemiológica de casos de VIH/SIDA en México. Registro Nacional de Casos de SIDA Actualización al Cierre de 2019. Censida, <https://www.gob.mx/censida/documentos/epidemiologia-registro-nacional-de-casos-de-sida>.

5.- Documento de consenso de GeSIDA/Plan Nacional sobre el SIDA respecto al tratamiento antirretroviral en adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana. (Actualización 2020) Panel de expertos de GeSIDA y Plan NacionalsobreelSIDA,<http://gesida-seimc.org/wp-content/uploads/2020/07/TAR_GUIA_GESIDA_2020_COMPLETA_Julio.pdf>.

6.- Censida. Guía de manejo antirretroviral de las personas con VIH. México: Censida/Secretaría de Salud, México, 2019 <https://www.gob.mx/censida/articulos/guia-de-manejo-antirretroviral-de-las-personas-con-vih-2019-232136?idiom=es>.

7.- Secretaría de Salud. Tratamiento antirretroviral del paciente adulto con infección por VIH. Secretaría de Salud, México,2017,<http://www.cenetec.salud.gob.mx/contenidos/gpc/catalogoMaestroGPC.html>.

8.- Wright DN, Nelson RP, Ledford DK et al. Serum IgE and human immunodeficiency virus (HIV) infection. J Allergy Clin Immunol 1990,85(2):445-452.

9.- Murray HW, Rubin BY, Masur H, Roberts RB. Patients at risk for AIDS-related opportunistic infections. Clinical manifestations and impaired gamma interferon production. New Engl J Med 1985,313:1504-1510.

10.- Ammann AJ, Abrams D, Conant M et al. Acquired immune dysfunction in homosexual men: immunologic profiles. Clin Immunol Immunopathol 1983;27(3):315-325.

11.- Romagnani S, Del Prete G, Maggi E et al. Role of interleukins in induction and regulation of human IgE synthesis. Clin Immunol Immunpathol 1989;50(1):S13-S23.

12.- Viganó A, Principi N, Crupi L et al. Elevation of IgE in HIV-infected children and its correlation with the progression of disease. J Allergy Clin Immunol 1995;95(2):627-634.

13.- Secord EA, Kleiner GI, Auci DL et al. IgE against HIV proteins in clinically healthy children with HIV disease. J Allergy Clin Immunol 1996;98(5Pt1):979-984.

14.- Dugas N, Dereuddre-Bosquet N, Goujard C et al. Role of nitric oxide in the promoting effect of HIV type 1 infection and of gp120 envelope glycoprotein on interleukin 4-induced IgE production by normal human mononuclear cells. AIDS Res Hum Retroviruses 2000;16(3):251-258.

15.- Becker Y. The Changes in the T helper 1 (Th1) and T helper 2 (Th2) cytokine balance during HIV-1 infection are indicative of an allergic response to viral proteins that may be reversed by th2 cytokine inhibitors and immune response modifiers - a review and hypothesis. Virus Genes 2004;28(1):5-18.

16.- Temesgen Z, Beri G. HIV and drug allergy. Immunol Allergy Clin N Am 2004;24(3):521-531.

17.- Marth K, Wollmann E, Gallerano D et al. Persistence of IgE-associated allergy and allergen-specific IgE despite CD4+ T Cell loss in AIDS. PLoS ONE, 2014;9(6):e97893.
18.- Mirmirani P, Hessol NA, Maurer TA et al. Prevalence and predictors of skin disease in the Women's Interagency HIV Study (WIHS). J Am Acad Derm 2001;44(5):785-788.
19.- Agustí C, Martín-Rabadán M, Zarco J et al. Diagnóstico precoz del VIH en atención primaria en España. Resultados de una prueba piloto de cribado dirigido basado en condiciones indicadoras, criterios conductuales y de origen. Aten Primaria 2018;50(3);159-165.
20.- Ramírez Sandoval MLP, Roldán Vences A, Varela Ramírez MA, Osnaya Medrano AR. Características epidemiológicas de pacientes con VIH/SIDA atendidos en un hospital del sur de la Ciudad de México durante 2011 a 2016. Enf Inf Microbiol 2018;38(3):78-80.

Capítulo 17

El papel de los parásitos en la protección o generación de enfermedades alérgicas

Vianey Escobar Rojas
Agustín Méndez Herrera
Norma Ivette Victorino Lezama

Introducción

Un parásito es un organismo que vive sobre o en un organismo y obtiene su alimento de, o a expensas de él. Existen tres clases: protozoos, helmintos y ectoparásitos. En este capítulo nos concentramos en los helmintos, organismos multicelulares grandes que en su etapa adulta alcanzan dimensiones generalmente visibles a simple vista. Existen tres grupos principales de helmintos: gusanos planos o platelmintos que a su vez incluyen a los trematodos y a los cestodos (tenias); gusanos de cabeza espinosa o acantocéfalos y gusanos redondos o nematodos.[1]

El papel que desempeñan las infecciones parasitarias como potenciales modificadores de la prevalencia de enfermedades inflamatorias crónicas fue propuesto por primera vez por B. Greenwood para explicar la baja prevalencia de enfermedades autoinmunes en Nigeria, y luego por J. Garrard para explicar la mayor prevalencia de asma, eczema y urticaria en la población caucásica canadiense en comparación con la población métis.

Ser residente de áreas rurales ha mostrado constantemente ser un factor protector contra la alergia, pero no está claro cuáles de estas exposiciones rurales median esta protección. Numerosos estudios europeos en agricultura tradicional han comprobado que ser agricultor confiere una fuerte protección contra la atopia y enfermedades alérgicas, en particular si la exposición ocurre temprano en la vida. En tales escenarios, la protección parece ser parcialmente dependiente de exposiciones a un diverso rango de microorganismos en el

ambiente. Se cree que dicha protección contra el desarrollo de alergia es más fuerte cuando la exposición ocurre en los primeros años de vida, mientras el sistema inmune se encuentra en desarrollo y puede inducir una mayor capacidad para regular la inflamación. Probablemente, tales exposiciones son múltiples, varían de acuerdo con el ambiente del niño e incluyan helmintos.[2,3,7]

Epidemiología

Los helmintos transmitidos por el suelo (geohelmintos), infectan a casi dos mil millones de personas en el mundo y tienden a establecer infecciones crónicas que pueden durar mucho tiempo (hasta 20 años).

El clima cálido y húmedo proporciona el ambiente ideal para la supervivencia de huevos o larvas de los helmintos más comunes, como lombrices intestinales (*Ascaris lumbricoides*), tricocéfalos (*Trichuris trichiura*), esquistosomas (*Schistosoma mansoni*) y *Ancylostoma* (*Necator americanus, Ancylostoma duodenale*). La prevalencia de estas infecciones también está relacionada con la calidad del agua, saneamiento, prácticas de higiene, pobreza y hacinamiento en las zonas afectadas.

Las geohelmintiasis se presentan con mayor frecuencia en niños y mujeres. De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud (OMS), 870 millones de niños viven en la zona de alta prevalencia. África, Asia del Sur y América del Sur son las regiones más afectadas.[4-7]

Las infecciones por geohelmintos se presentan prácticamente en todo el continente americano, aproximadamente 46 millones de niños de entre 1 y 14 años se encuentran en riesgo de infectarse. Los países con mayor prevalencia son Brasil, Colombia, México, Bolivia, Guatemala, Haití, Honduras, Nicaragua, Perú y República Dominicana.[8]

Las infecciones parasitarias se encuentran entre las 20 principales causas de enfermedad en México, con aproximadamente el 53% de la población general diagnosticada.[10] En Jalisco se encontró una prevalencia de parasitosis del 77.9%, y los helmintos ocuparon el menor porcentaje; sin embargo, otro estudio realizado en Chiapas mostró mayor prevalencia de helmintos, siendo *A. lumbricoides* el más frecuente.[9,10]

Fisiopatología

La respuesta inmune ante una infección por geohelmintos y liberación de sus antígenos provoca generalmente una respuesta de tipo 2 caracterizada por la inducción de células Th2 CD4, células B productoras de IgE e incremento del número y actividad de las células epiteliales intestinales y de las células especializadas de la inmunidad innata: basófilos, eosinófilos y mastocitos.

Las células epiteliales intestinales (CEI) reconocen a los antígenos de los helmintos y producen citocinas IL-25 e IL-33 y linfopoyetina estromal tímica (LPET), citocina dependiente del factor nuclear Kappa B (NF-B) y específica de las CEI con acción directa sobre las células dendríticas

y esencial para la respuesta de adaptación celular mediada por linfocitos Th CD4. La IL-25 y la LPET también provocan la diferenciación de las células progenitoras multipotenciales tipo 2 y la hematopoyesis de basófilos. Los granulocitos son clave en la presentación de antígenos de helmintos, responden a estímulos dependientes de IgE y generan grandes cantidades de citocinas (IL-4, IL-13, LPET) activadoras de Th. Los linfocitos Th CD4+ producen IL-4, IL-5 e IL-13 que median la respuesta a antígenos de helmintos e inducen la formación de eosinófilos y basófilos.

Finalmente, los mastocitos del epitelio intestinal, prototipo de células de la inmunidad innata, estimulan la producción de IL-25, IL-33 y LPET por las CEI y, tras ser activadas por IgE, se degranulan y también producen IL-4, IL-5 e IL-6 (estimuladoras de la producción de IgE por los linfocitos B) así como IL-3 e IL-4 (activadores de la producción de mediadores de la inflamación como factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos [GM-CSF]), factor de necrosis tumoral (TNF), IL-8 e IL-9. [7,11,12]

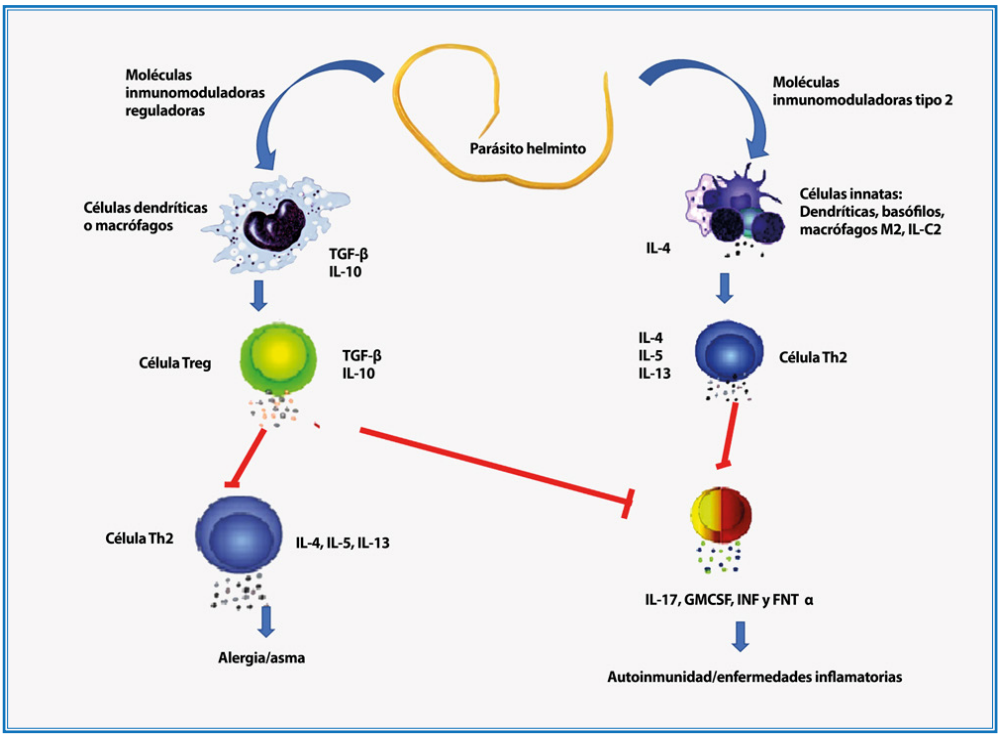


Figura 1. Los helmintos suprimen la autoinmunidad y la alergia a través de respuestas reguladoras o de tipo 2. Las moléculas inmunomoduladoras de los parásitos activan la respuesta inmune innata de las células que promueven respuestas Th2 o Treg. Otras moléculas inmunomoduladoras activan las células innatas tipo 2 que suprimen las respuestas Th1 y Th17.
Fuente: modificado de Cruz et al., 2017.[7]

Infección y alergia

Desde una perspectiva evolutiva, los sujetos con inmunidad efectiva contra helmintos pueden ser más susceptibles a las alergias. Según la información disponible, la inflamación alérgica mediada por IgE es exclusiva de los mamíferos, pero no se conocen las fuerzas selectivas que han moldeado la respuesta alérgica ya que los helmintos se establecieron como parásitos en hospederos que ya tenían grupos celulares de inmunidad tipo 2.

Hoy sabemos que un componente esencial de la relación del parasitismo entre helmintos y hospederos es la inmunosupresión que los primeros inducen, la cual crea una especie de equilibrio que permite la supervivencia de ambos. Puede pensarse que los helmintos primitivos y de vida libre que infestaban hospederos con una fuerte respuesta inmunitaria no sobrevivían y lograban finalmente colonizar a aquéllos que tenían una respuesta inmune menos intensa o aquéllos vulnerables a sus propiedades inmunosupresoras.[7,13]

Metaanálisis de estudios observacionales han mostrado diferencias en los efectos de los síntomas de asma en respuesta a diferentes parásitos. Mientras *Ascaris lumbricoides* se asocia con un riesgo incrementado de asma, *Ancylostoma* se relaciona con un riesgo reducido, así como el nivel de IgE específica para *Ascaris* se asocia con la severidad de la respuesta alérgica. En el caso de la alergia, la cual es usualmente medida a través de una prueba cutánea positiva (respuesta mediada por IgE), la mayoría de los estudios transversales muestran una relación inversa con las infecciones por geohelmintos. Otro metaanálisis de estudios transversales mostró que las infecciones activas por geohelmintos fueron protectoras para atopia, un efecto consistente en las tres parasitosis más frecuentes, así como en la esquistosomiasis.[7]

Con respecto a la relación de helmintos y reactividad cruzada por IgE, varios alergenos de fuentes de invertebrados como el ácaro del polvo, camarón y cucaracha han mostrado reactividad cruzada con antígenos de helmintos. Las proteínas implicadas incluyen a la tropomiosina, glutatión S-transferasa y paramiosina.[14] Estudios hechos en Ecuador muestran una relación inversa en poblaciones con alta prevalencia (70%) de parásitos como *A. lumbricoides* y *T. trichiura*, con la prevalencia de pruebas cutáneas positivas (10%). La presencia de IgG4 anti-*Ascaris* se asocia de manera inversa con los resultados de las pruebas cutáneas. Se hipotetiza que la supresión de las pruebas cutáneas por geohelmintos puede ser revertida con terapia antiparasitaria después de algún tiempo, quizá algunos años. En cuanto al desarrollo de manifestaciones alérgicas, pocos estudios prospectivos han explorado el efecto de los geohelmintos.

En algunos estudios se ha demostrado que la infección por *Ancylostoma* en la madre y durante la infancia, así como la infección por *T. trichiura* en la infancia están asociadas a riesgo disminuido de eczema a los 5 años. A su vez, existe asociación inversa entre la carga parasitaria de *T. trichiura* y sibilancias atópicas (definidas como sibilancias recientes en presencia de pruebas cutáneas positivas); sin embargo, en otras cohortes la ascariasis materna se relacionó con riesgo incrementado de eczema, no obstante, a los 5 años también existe un riesgo incrementado de sibilancias.

La presencia de IgE anti-*Ascaris* indica tanto sensibilización alérgica a este parásito como a aeroalérgenos, lo que podría traducirse en un grado más alto de atopia en pacientes sibilantes/

asmáticos expuestos a ascariasis o por un efecto directo en la reactividad de la vía aérea causada por inflamación debido a la respuesta del hospedero a la presencia de *Ascaris* migrando a través de los pulmones. De manera alternativa, la asociación entre IgE anti-*Ascaris* y sibilancias puede ser explicada por reactividad cruzada entre epítopos de parásitos y aeroalérgenos.

La sensibilización a ácaros parece explicar la mayor proporción de sibilancias en ambiente urbano comparado con el rural. En una población de asmáticos con prevalencia baja de helmintiasis, la asociación entre IgE anti-*Ascaris* y asma desapareció después de controlar la IgE anti-ácaros, en contraste con la población rural que no controla sibilancias al controlar la IgE anti-ácaros. Las sibilancias en ambiente rural, que en su mayoría puede ser explicada por IgE anti-*Ascaris*, es autolimitada y no requiere terapia de mantenimiento, mientras que las sibilancias en población urbana son más severas, necesitan terapia de mantenimiento con mayor frecuencia y se asocian con alergia a ácaros.[3]

Los antígenos parasitarios y los alérgenos comparten propiedades en común: ambos desencadenan respuestas tipo 2 dominadas por IgE debido a que existe un alto grado de homología molecular y estructural entre los antígenos de helmintos y varios aeroalérgenos comunes. Diversas moléculas de *D. pteronyssinus* (Der p 1, Der p 8, Der p 10), *Blomia tropicalis* (Blo t 8) y *Blatella germánica* (Bla g 5) se caracterizan por tener una alta reactividad cruzada con proteínas de *Ascaris*. El análisis proteómico de antígenos larvarios de *Ascaris* reconoció que la reactividad cruzada con antígenos del ácaro del polvo se debía a la tropomiosina y enolasa de *Ascaris* como los dos mayores homólogos de antígenos de ácaro. La exposición a tropomiosina de helminto puede desencadenar inflamación pulmonar tipo 2 posterior a la sensibilización a la tropomiosina del ácaro del polvo.[15]

Mecanismos de inmunomodulación

La respuesta tipo Th2 se caracteriza por la producción elevada de IL-4, IL-5, IL-9, IL-10, IL-13, IL-21 e IL-33. Estas citocinas orquestan una hipersensibilidad inmediata que involucra el cambio de clase del linfocito B a IgG4 e IgE, eosinofilia, mastocitosis, activación de macrófagos y reclutamiento de eosinófilos, lo que contribuye a suprimir o evadir las respuestas antiparasitarias del hospedero. La estrategia más importante de evasión es la modulación a la baja del sistema inmune, dirigiéndolo a una forma de tolerancia inmunológica que afecta las respuestas del hospedero a otras infecciones y alergia. Las células que regulan este efecto son los linfocitos T-reguladores CD4+ que producen citocinas inmunomoduladoras como IL-10 y TGF-β.[7] Se ha sugerido que niveles elevados de IgE policlonal pueden reducir la respuesta de hipersensibilidad inmediata al saturar el receptor de alta afinidad de IgE en los mastocitos. También se ha observado una relación a la inversa entre las pruebas cutáneas y la presencia de IgG4 anti-*Ascaris*.[3]

Trabajos en investigación básica han descubierto numerosas moléculas de helmintos con propiedades antiinflamatorias que actualmente están en investigación como tratamiento para diversas patologías inflamatorias o autoinmunes. Estas moléculas son parte de una variedad de mecanismos de evasión parasitaria de la inmunidad del hospedero, resultado de un largo proceso de adaptación durante la coevolución con vertebrados. De acuerdo con el genoma de *Ascaris*, esta especie cuenta con más de 15 moléculas inmunomoduladoras

potenciales. En un modelo murino de respuesta inflamatoria inducida por lipopolisacáridos se encontró que la infección por helmintos (*Ascaris*) suprimió la secreción de citocinas proinflamatorias (IL-1β, TNF-α e IL-6) e indujo niveles elevados de IL-10, TGF-β, linfocitos T CD4+, CD25HI y FOXP3+ en los nódulos linfoides mesentéricos.[2]

Por lo tanto, el hospedero puede beneficiarse de la supresión de daño colateral durante la infección parasitaria, ocasionada por reacciones alérgicas, autoinmunes e inflamatorias. Sin embargo, la modulación inmune inducida secundaria a la infección por helmintos puede ser nociva al reducir la respuesta vacunal, incrementar la susceptibilidad a coinfecciones y reducir la inmunovigilancia tumoral.[16]

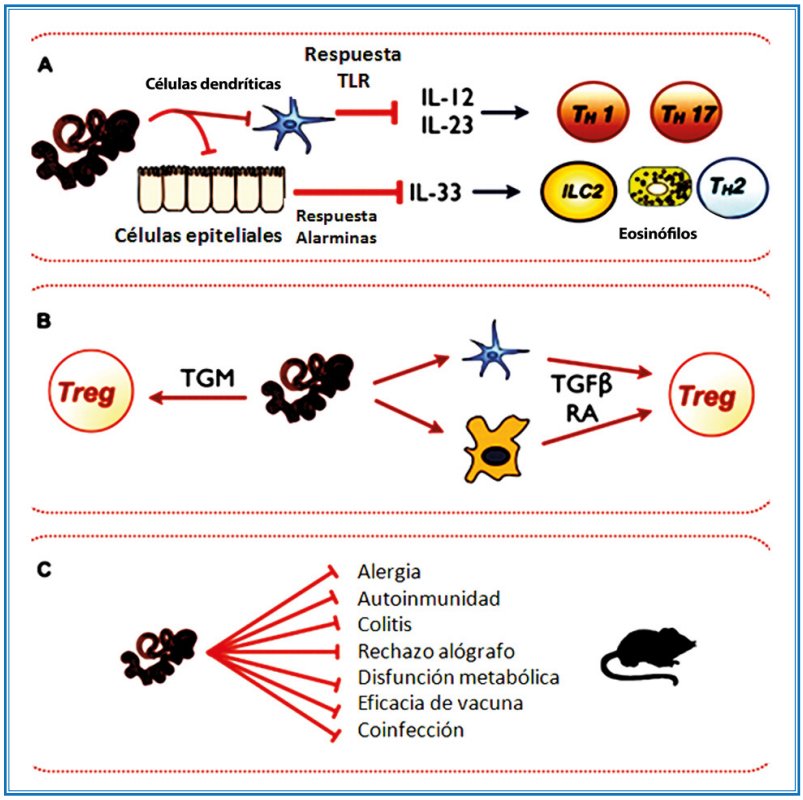


Figura 2. Interacciones parásito-sistema inmune durante la infección por helmintos. A. Bloqueo de la producción de alarminas e inhibición de respuestas del receptor tipo Toll de células dendríticas que altera tanto el desarrollo de linfocitos Th1/Th17 inflamatorios como la producción celular epitelial de IL-33 bloqueando la respuesta tipo 2. B. Modulación de la respuesta inmune adaptativa al promover la diferenciación del linfocito T regulador, directa o indirectamente. C. Modificación de la respuesta inmune del hospedero.
Fuente: modificado de Maizels et al., 2016.[16]

Cuadro clínico

En la mayoría de los casos, la presentación clínica de las parasitosis depende de la carga de la infección por helmintos.

En el **Cuadro 1** se muestran las principales respuestas alérgicas e inflamatorias asociadas con las parasitosis por geohelmintos.

- *A. lumbricoides.* Los pacientes pueden tener una presentación abdominal aguda como hemorragia digestiva alta, colecistitis aguda, pancreatitis aguda, cólico biliar, colangitis aguda y absceso hepático, por lo que el paciente llega a padecer anemia, fiebre, ictericia, dolor abdominal e, incluso, oclusión intestinal. Puede haber desnutrición por deficiencia de vitamina A, zinc y hierro. La neumonía eosinofílica (síndrome de Löffler)

Cuadro 1. Ejemplos de infección por helmintos y respuestas inflamatorias/alérgicas asociadas

Geohelminto	Reacción alérgica y síndromes
Helmintiasis intestinal *Ascaris lumbricoides* *Trichuris trichiura* *Ancylostoma* *Strongyloides stercoralis* *Enterobius vermicularis*	Síndrome semejante al asma Síndrome disentérico tropical Enteritis alérgica Urticaria/síndrome semejante al asma Prurito anal
Schistosomiasis *S. mansoni* *S. haematobium* *S. japonicum*	Dermatitis/esquistosomiasis aguda/urticaria/síndrome semejante al asma
Filariasis *Wuchereria bancrofti* *Onchocerca volvulus* *Loa loa*	Eosinofilia pulmonar tropical/linfangitis aguda Oncodermatitis liquenificada (Sowda)/oncodermatitis popular aguda/queratitis punteada Hinchazón de Calabar
Otros *Toxocara* sp. *Anisakis* sp. *Paragonimus* sp. *Trichinella spiralis* *E. granulosus* *A. brazilense*	“Larva migrans” visceral/síndrome semejante al asma Gastro-alergia/síndrome semejante al asma/urticaria/anafilaxis Síndrome semejante al asma Triquinosis aguda Anafilaxia aguda asociada con ruptura quística “Larva migrans” cutánea

Fuente: modificado de Maizels et al., 2016.[16]

se manifiesta con urticaria, tos, disnea, hemoptisis y ruidos respiratorios anormales a la auscultación.

- *A. duodenale* y *N. americanus.* Los pacientes suelen permanecer asintomáticos. Después de penetrar la piel, las larvas migratorias pueden generar lesiones vesiculares, tortuosas y pruriginosas intensas. Estos gusanos también pueden causar neumonía eosinofílica con tos, dificultad respiratoria y hemoptisis.
- *S. stercoralis.* La infección suele ser asintomática, aunque puede presentarse neumonía eosinofílica. En la estrongiloidiasis crónica hay anorexia, náuseas, debilidad, dolor abdominal, sensibilidad y diarrea.
- *T. trichiura.* A la infección por este parásito se le conoce como síndrome de disentería por *Trichuris.* Aunque la mayoría de los casos son asintomáticos, puede haber debilidad, anemia por deficiencia de hierro, dedos en palillo de tambor, dolor abdominal, diarrea mucoide, sangrado y prolapso rectales. Los niños con infección severa pueden presentar retraso mental y del crecimiento.
- *Schistosomas.* Se presenta como una infección aguda (Katayama) o crónica. La esquistosomiasis aguda se acompaña de fiebre, fatiga, malestar, mialgia, urticaria, sibilancias, cefalea, dolor abdominal, eosinofilia y hepatoesplenomegalia.
- *Taenia* spp. La teniasis es asintomática en la mayoría de los casos, pero puede haber dolor y distensión abdominal. La neurocisticercosis suele presentarse con convulsiones recurrentes, paresia, hidrocefalia obstructiva, cefalea, datos de hipertensión intracraneal, accidente cerebrovascular, deterioro cognitivo y depresión.[17]

Diagnóstico

El diagnóstico de la helmintiasis requiere el conocimiento de las distribuciones geográficas de los parásitos y la comprensión del cuadro clínico tan variado y, a menudo, sobrepuesto con otros cuadros. Además de la microscopía de heces ampliamente utilizada, la determinación de anticuerpos séricos es de utilidad para el diagnóstico.[18]

Las técnicas moleculares y de PCR son sensibles y específicas, pero son caras y precisan personal cualificado. La radiografía de tórax puede mostrar infiltrados pulmonares y la broncoscopia evidencia de bronquitis. También pueden encontrarse larvas filariformes en el esputo. La ecografía es útil para la ascariasis hepatobiliar y pancreática, también pueden utilizarse la colangiopancreatografía retrógrada endoscópica y la duodenoscopia.

Para el diagnóstico de la trichuriasis en casos no complicados es suficiente la microscopía de heces.[12, 17] En la esquistosomiasis, el método para el diagnóstico es el examen microscópico de óvulos en orina (*S. haematobium*) o heces, o en muestras de biopsia de tejido (recto, vejiga, intestino e hígado). La técnica de Kato Katz también ayuda a evaluar la intensidad de la infección. Pueden presentarse otros hallazgos inespecíficos como eosinofilia, anemia y trombocitopenia (por secuestro esplénico). La esquistosomiasis hepatoesplénica puede diagnosticarse mediante ecografía abdominal.

Para el diagnóstico de teniasis intestinal, pueden utilizarse el método de inmunoelectrotransferencia de enzimas (EITB) para la detección de antígenos excretores-secretores y los ensayos de inmunoabsorción ligados a enzimas (ELISA) para coproantígeno, que se utiliza como

prueba serológica para detectar el antígeno parásito en el suero y el anticuerpo anticisticerco en el líquido cefalorraquídeo.[17] Para la neurocisticercosis, la tomografía computada y la resonancia magnética del cerebro son las principales modalidades de las pruebas de neuroimagen.

Tratamiento

Existen tres políticas de tratamiento para desparasitación recomendadas por la OMS:

1. Selectiva. Consiste en la desparasitación individual basada en un diagnóstico de infección.
2. Dirigida. Desparasitación de un grupo de riesgo específico sin diagnóstico previo.
3. Universal. Desparasitación de toda la comunidad, independientemente del estado de infección.[19]

Complicaciones

Pueden ocurrir muchas complicaciones en la infección por helmintos, entre las que se incluyen anemia, desnutrición, retraso del crecimiento y del desarrollo, oclusión intestinal, hemorragia gastrointestinal, cor pulmonale, hipertensión portal, carcinoma de vejiga urinaria, convulsiones, mielopatía, infertilidad primaria y secundaria, embarazo ectópico y tubárico, hipogonadismo, cisticercosis sistémica, colangitis, colecistitis, pancreatitis, ruptura de quiste o quiste hidatídico, daño linfático crónico, ceguera.[17]

Prevención

Tanto la Organización Panamericana de la Salud (OPS) como la OMS recomiendan la quimioterapia preventiva mediante la administración masiva de antiparasitarios con albendazol 400 mg y mebendazol 500 mg a preescolares y escolares, niñas adolescentes, mujeres en edad reproductiva y embarazadas después del primer trimestre de embarazo, personas con coinfección de VIH y agricultores o mineros en áreas de riesgo. Se sugiere la administración del tratamiento cada año en los casos en que la prevalencia de infecciones por geohelmintos en el área sea mayor del 20% y cada seis meses cuando sea mayor del 50%.

Otras medidas implican la educación en salud, buenas prácticas de higiene, la mejora y el acceso a instalaciones de saneamiento básico como letrinas de pozo ventilado y pozos sépticos para la eliminación adecuada de heces.[8]

Fuentes consultadas

1.- Centers for Disease Control and Prevention. Parasites, < https://www.cdc.gov/parasites/>.
2.- Caraballo L. The tropics, helminth infections and hygiene hypotheses. Expert Rev Clin Immunol 2018;14(2):99-102.
3.- Chico ME, Vaca MG, Rodriguez A, Cooper PJ. Soil-transmitted helminth parasites and allergy: Observations from Ecuador. Parasite Immunol 2019;41(6):e12590.
4.- Lobo DA, Velayudhan R, Chatterjee, Kohli H, Hotez PJ. The neglected tropical diseases of India and South Asia: review of their prevalence, distribution, and control or elimination. PLoS Negl Trop Dis 2011:5(10):e1222.
5.- Salam N, Azam S. Prevalence and distribution of soil-transmitted helminth infections in India. BMC Public Health 2017;17(1):201.

6.- Karshima SN. Prevalence and distribution of soil-transmitted helminth infections in Nigerian children: a systematic review and meta-analysis. Infect Dis Poverty 2018;7(1):69.
7.- Cruz AA, Cooper PJ, Figueiredo CA et al. Global issues in allergy and immunology: parasitic infections and allergy. J Allergy Clin 2017;140(5):1217-1228.
8.- Organización Panamericana de la salud/Organización Mundial de la Salud. Geohelmintiasis, 2020, <https://www.paho.org/es/temas/geohelmintiasis>.
9.- Galván-Ramírez ML, Madriz-Elisondo AL, Temores-Ramírez CG et al. Enteroparasitism and risk factors associated with clinical manifestations in children and adults of Jalisco State in Western Mexico. Osong Public Health Res Perspect 2019;10(1):39-48.
10.- Gutierrez-Jimenez J, Torres-Sanchez MGC, Fajardo-Martinez LP et al. Malnutrition and the presence of intestinal parasites in children from the poorest municipalities of Mexico. J Infet Dev Ctries 2013;7(10):741-747.
11.- De Górgolas Fernandez-Chacón M. Parásitos y alergia. Universidad Complutense, Madrid, 2016.
12.- Prieto-Pérez L, Pérez-Tanoira R, Cabello-Úbedaa A, Petkova-Saiz E, Górgolas-Hernández-Mora M. Geohelmintos. Enferm Infecc Microbiol Clin 2016;34(6): 384-389.
13.- Caraballo L, Zakzuk J. Evolución de la respuesta Th2. Consideraciones sobre la evolución de la respuesta inmunitaria Th2 y sus posibles relaciones con parasitosis y alergia. Biomédica 2012;32:145-157.
14.- Mpairwe H, Amoah AS. Parasites and allergy: Observations from Africa. Parasite Immunology 2019;41:e12589.
15.- Gazzinelli-Guimaraes PH, Bennuru S, de Queiroz Prado R et al. House dust mite sensitization drives cross-reactive immune responses to homologous helminth proteins. PLOS Pathogens 2021;17(3):e1009337.
16.- Maizels RM, McSorley HJ. Regulation of the host immune system by helminth parasites. J Allergy Clin Immunol 2016; 138(3):666-675.
17.- Amin ASMA Wadhwa R. Helminthiasis. StatPearls, Treasure Island, 2021.
18.- Jourdan PM, Lamberton PH, Fenwick A, Addiss DG. Soil-transmitted helminth infections. Lancet 2018;391(10117):252-265.
19.- Conterno LO, Turchi MD, Corrêa I, Monteiro RA. Anthelmintic drugs for treating ascariasis. Cochrane database Syst Rev 2020;4(4):CD010599.

Capítulo 18

Hongos intra y extradomiciliarios y alergia

Laura Erika García Carrillo
Jorge Eduardo Macías Garza
Enrique López Hernández
María de Lourdes Patricia Ramírez Sandoval

Introducción

Los hongos o Eumycota son una clase definida de microorganismos eucariotas que no producen clorofila, su reproducción es sexual o asexual y se distribuyen ampliamente en cualquier época del año.[1] La mayor parte de ellos son heterótrofos; es decir, que actúan como putrefactores en el ciclo energético.

Algunos hongos son unicelulares, como las levaduras, pero la mayoría presenta un talo (cuerpo del hongo) multicelular, por lo cual se forma una red de filamentos llamados hifas que, a su vez forman una masa entretejida y algodonosa conocida como micelios o mohos.[2] Los fenotipos de los mohos abarcan desde estructuras unicelulares, hasta dismórficas o filamentosas (pleomórficas).[3]

De las más de 90 mil especies de hongos conocidas, menos de 200 han sido reportadas como causantes de enfermedades en humanos. Estos trastornos tienen características clínicas y microbiológicas singulares.[4,5] La inhalación, ingestión o contacto con mohos puede causar diversas respuestas, entre ellas reacciones de hipersensibilidad y toxicas o infecciones superficiales y oportunistas graves.[6]

Historia

Desde hace más de 300 años se han descrito reacciones hacia a los hongos. A principios del siglo XVIII, mucho antes de que Clemens von Pirquet acuñara el término “alergia”, ya se reconocía

a la exposición a hongos como causa de síntomas respiratorios.[7] La primera descripción de alergia y mohos fue en 1726, descrita por Sir John Floyer, quien observó síntomas de rinitis y fatiga en pacientes que visitaron unas bodegas de vino.[8] En 1880, Charles Blackley describió "catarro bronquial" y dificultad respiratoria por inhalar esporas de *Penicillium* spp.[9] En 1924, W. Storm van Leeuwen relacionó la aparición de síntomas asmáticos en la población con la presencia de esporas fúngicas.[10]

En la década de 1930, Prince y Feinberg observaron que en el aire había una gran cantidad de esporas fúngicas y demostraron que muchos de sus pacientes asmáticos presentaban pruebas cutáneas positivas con los extractos de hongos. También se demostró que la inhalación de esporas de determinados hongos (*Alternaria* o *Penicillium*) en concentraciones similares a las existentes en el medio ambiente podía provocar asma en pacientes sensibilizados.[10]

La exposición a los alérgenos fúngicos (esporas) se produce tanto en espacios abiertos como cerrados y es permanente durante todo el año. La cantidad de esporas varía según el momento del día, la estación del año y localización geográfica, aunque los hongos ambientales predominan en verano y otoño (**Figura 1**).[5,9,11]

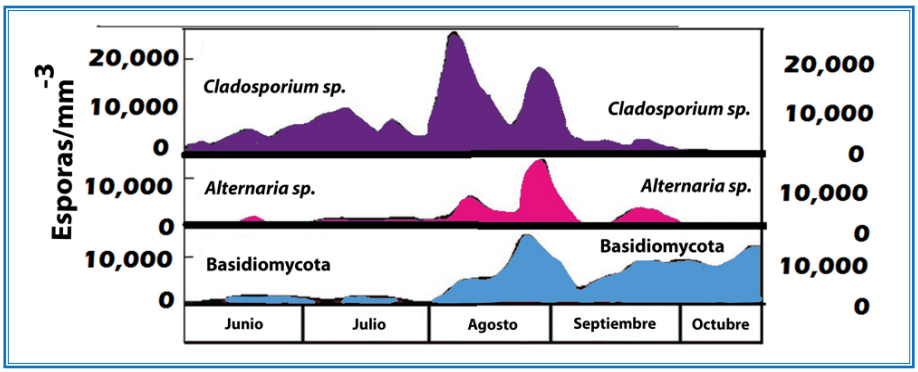


Figura 1. Variación estacional de hongos
Fuente: modificado de Twaroch et al., 2015.[6]

Las fuentes de esporas fúngicas pueden ser extradomiciliarias o intradomiciliarias y se encuentran predominantemente en áreas húmedas (**Cuadro 1**).[12]

Los hongos que crecen en los humidificadores o filtros de los sistemas de aire acondicionado pueden diseminarse con facilidad por toda la vivienda y los edificios. Se ha demostrado que más de 80 géneros de mohos producen reacciones alérgicas tipo I en personas susceptibles; sólo se han identificado proteínas alergénicas en 23 géneros.[8] Los principales hongos alergénicos pertenecen a menos de una docena de géneros: *Alternaria, Aspergillus, Cladosporium, Penicillium, Helminthosporium, Epicoccum, Fusarium, Rhizopus* y *Mucor.* Los principales hongos causantes de alergias se presentan en el **Cuadro 2**.

Cuadro 1. Fuentes de esporas fúngicas

Extradomiciliarias	Intradomiciliarias
Hojas en descomposición (bosques, invernaderos, pilas de composta) Pastos, césped, heno, paja, granos y harinas (cortar el césped, segar, cosechar, y trabajar en graneros, establos, molinos, panaderías) Tormentas de aire con polvareda (reflotan las esporas)	Casas de veraneo, cerradas gran parte del año Sótanos o bodegas húmedas Cuartos de baño con ventilación insuficiente Papeles pintados y frisos sobre paredes húmedas Manchas de humedad (manchas negras) en las paredes Marcos de ventanas con condensación importante Materiales textiles con humedad Alimentos almacenados Humidificadores y sistemas de aire acondicionado

Fuente: modificado de Baxi et al., 2016,[3], Senent et al., 2012[10] y Mattos et al., 2016.[12]

Cuadro 2. Clasificación de hongos intra y extradomiciliarios causantes de alergias

Tipo de hongo	Nombre
Extradomiciliarios	Alternaria Cladosporium
Intradomiciliarios	Aspergillus Penicillium

Fuente: modificado de de Mattos et al., 2016[12] y Zukiewicz-Sobczak, 2013.[13]

La mayor diferencia con otros alérgenos (pólenes y ácaros) es que pueden colonizar el cuerpo humano y dañar las vías respiratorias por la producción de toxinas, proteasas, enzimas y compuestos volátiles, causando un mayor impacto en el sistema inmunológico. La amplia mayoría de mohos que causan alergia pertenecen a las divisiones de *Ascomycota* o *Basidiomycota*[3,13] y se presentan en el **Cuadro 3.**

La concentración de esporas al aire libre es de 230 a 106 esporas /m^3 (concentración media de polen de cien a mil veces), pero varía sustancialmente por factores climáticos como la

Cuadro 3. Características de mohos que producen alergias

Ascomycota	Basidiomycota
Reproducción sexual	Reproducción asexual
Son hifas septadas y esporangios tipo ascos	Son hifas septadas y esporangios tipo basidios
Se han descrito alrededor de 30 mil especies	Existen alrededor de 25 mil especies

Fuente: modificado de De Lucca, 2007[1] y Horner et al., 1995.[2]

temperatura, viento y humedad. Las especies de exteriores más frecuentes son *Alternaria, Cladosporium, Epicoccum* y *Ganoderma*. Por su parte, la concentración de esporas de hongos de interiores es inferior a la mitad del recuento al aire libre (a no ser que exista crecimiento de mohos de interior), variando de cien a mil esporas/m^3.[13,14]

Manifestaciones clínicas

Se estima que entre el 2 y el 6% de la población general de países en vías de desarrollo es alérgica a hongos, sobre todo a los géneros *Alternaria, Cladosporium, Aspergillus, Penicillium* y *Fusarium*. Esta alergia aparece con frecuencia como hipersensibilidad tipo I, mediada por IgE. En el caso de sensibilización atópica, puede manifestarse como asma, rinitis, conjuntivitis, urticaria o dermatitis atópica y en ocasiones llega a presentarse una reacción de hipersensibilidad tipo II, como en el caso de la respuesta a mananos, polisacárido de la pared celular de *Candida* y *Aspergillus*.

La alveolitis alérgica y aspergilosis broncopulmonar alérgica (ABPA) son ejemplos de hipersensibilidad tipo III. Estas enfermedades pulmonares son respuesta a la hipersensibilidad Th2 a *Aspergillus fumigatus* que afecta a pacientes asmáticos o con fibrosis quística. La aspergilosis broncopulmonar se caracteriza por sibilancias e infiltrados pulmonares que pueden conducir a fibrosis, bronquitis o ambas.[15]

En gran parte de la población la alergia ocurre como rinitis, acompañada de signos oculares. El pequeño tamaño de las esporas, que por lo común no excede las 10 µm (por ejemplo, *Aspergillus fumigatus* 3.5-5.0 µm, *Aspergillus niger* 3.0-4.5 µm, *Penicillium brevicompactum* 7-17 µm, *Cladosporium macrocarpum* 5-8 µm, *Epicoccum nigrum* 15.0-25 µm o *Trichoderma harizanum* 2.8-3.2 µm), permite la penetración al bronquio, lo que ocasiona reacciones alérgicas del epitelio respiratorio, como asma y alveolitis alérgica. *Alternaria* y *Aspergillus* son los responsables de la mayoría de los casos de rinitis y asma, tanto severa como de difícil control, lo que constituye del 5 al 10% de los casos de asma. Los hongos del género *Alternaria* son los principales responsables de los casos de asma e incrementan su severidad y mortalidad, además de que predisponen a infecciones respiratorias.[2,12,15] Recientemente, se identificó que la quitina presente en la pared de los hongos exacerba la respuesta alérgica.

Los síntomas respiratorios secundarios a la exposición a hongos son más severos que en la exposición a otros alérgenos ambientales. Una probable razón es que los hongos producen proteínas y tienen la capacidad de multiplicarse e infectar la piel, así como de colonizar el tracto respiratorio.

Los hongos responsables de infecciones cutáneas son dermatofitos, e incluyen *Aspergillus niger*. Los dermatofitos tienen afinidad por la queratina, una proteína que se encuentra en la epidermis. Estos hongos usan la queratina como alimento, y el micelio se desarrolla y destruye las estructuras anatómicas de la piel ocasionando inflamación, que es una respuesta a los antígenos. Otro problema es la respuesta cruzada a la reacción inmunológica de antígenos fúngicos por ser similares a las proteínas humanas, lo que ocurre particularmente en pacientes con asma.[16,17] Aún existen muchos aspectos a investigar en cuanto a los hongos y las alergias, su relación con la exacerbación y el papel que desempeñan las diferentes toxinas.[17]

Respuesta inmunológica a hongos

La primera línea de defensa contra los hongos son los epitelios y mucosas, el moco que producen provee de una capa de protección y, en conjunto con los cilios, remueven físicamente a los patógenos.[18] En la células epiteliales hay receptores de reconocimiento de patrones (PRR) que reconocen a los hongos y desencadenan la respuesta inmunológica; dentro de éstos se encuentra los receptores tipo Toll (TLR), que reconocen productos fúngicos como glucanos, mananos, fosfolipomananos, ADN no metilado rico en CpG y ARN de doble cadena.[19,20]

Los receptores TLR1, TLR2, TLR3, TLR4, TLR6 y TLR9 son los implicados en el reconocimiento de estos productos,[21] el heterodímero de TLR1/TLR2 reconoce el β-glucano, TLR2 interactúa con fosfolipomananos y TLR4 con mananos, mientras que TLR3 y TLR9, al ser intracelulares, son activados por ARN de doble cadena y ADN no metilado rico en CpG, respectivamente.[22] TLR2 activa las vías oxidativas en los neutrofilos, pero al mismo tiempo promueve la proliferación de céluas T reguladoras (Treg), mediando el daño.[23] TLR4 activa las vías oxidativas y aumenta la producción de factor de necrosis tumoral α (TNF-α).[24] TLR6 está involucrado en la producción de IL-23 e IL-17A promoviendo una respuesta Th17.[25] En general los TLR activan el factor nuclear kappa b (NF-κB) y cinasas activadas por mitógenos, que regulan la transcripción y expresión de genes proinflamatorios.[26] Existen otros receptores, como la lectina tipo C (CLR), que reconocen β-glucano y manosas y aumentan la respuesta proinflamatoria.[27]

Una vez activado el epitelio, éste secreta citocinas conocidas como alarminas, IL-25, IL-33 y linfoproteína estromal tímica (TSLP) que, en consecuencia, activarán a las células inmunes innatas (macrófagos, células dendríticas y linfoides innatas tipo 2).[28] Según el estímulo será el tipo de respuesta; por ejemplo, TLR9 promoverá la secreción de interferon tipo 1 (INF) al reconocer a *Candida, Aspergilus* y *Cryptococcus*;[29,30] la activación de CLR por medio de la vía de NF□B promueve la respuesta tipo Th1 y Th17,[31] mientras que los hongos productores de proteasas como *Alternaria, Aspergillus* y *Cladosporium* son capaces de inducir respuestas alérgicas de tipo Th2.[32,33]

La primera línea celular en atacar a los hongos son los macrófagos, que fagocitan y destruyen, mediante radicales libres en el fagolisosoma, las formas iniciales de los hongos (conidios) que, al ser activados, secretan citocinas y quimiocinas para atraer más monocitos y neutrófilos al sitio de infección.[34] Las células dendríticas, presentadoras de antígeno profesionales, son menos eficientes para destruir al patógeno, pero son el enlace entre la inmunidad innata y la inmunidad adaptativa al activar a los linfocitos T vírgenes hacia una respuesta Th1, Th2 y Th17.[35] Mientras los neutrófilos pueden ser específicos para *Candida albicans* (pues no responden igual a *C. Glabrata*),[36] las levaduras son fáciles de fagocitar por su tamaño, las hifas son más complejas y los neutrófilos tienen la capacidad de producir trampas extracelulares (NET o NETosis) que se encargan de la destrucción de las hifas.[37] En estudios recientes *in vitro* se ha observado que las células NK tienen capacidad fagocítica, principalmente contra *Candida* y *Aspergillus*, e incluso pueden generar memoria.[38,39]

La inmunidad adaptativa hacia hongos está mediada principalmente por los linfocitos T cooperadores CD4+ y según la variante será el tipo de respuesta: la respuesta Th1 es proinflamatoria y secreta citocinas como IFN-γ, IL-2, IL-12, TNF-α[40] que tienen actividad contra Candida, Aspergillus y Cryptococcus, promueven la fagocitocis por medio de la producción de IFN-γ y activan a los linfocitos B, que a su vez estimulan la producción de anticuerpos que opsonizan al hongo.[41] Th17 es la respuesta principal hacia *Candida*, pero se ha visto que participa en contra de otros hongos, al secretar IL-17 promueve el reclutamiento y activación de neutrófilos, pero al estar ausente se encuentra susceptibilidad a candidiasis invasiva.[42] La respuesta Th2 tiene un efecto en la alergia a hongos, ya que su efecto es frenar la respuesta inmunológica para evitar daño al tejido mediado por la respuesta proinflamatoria; las citocinas que produce (IL-4 e IL-13) estimulan a una subclase de macrófagos (M2) que son menos eficientes en destruir al hongo, lo que permite a las diferentes proteínas del hongo estar expuestas por más tiempo y producir una respuesta alérgica cuando se asocia con otros alérgenos.[43,44]

Recientemente han sido estudiadas las respuestas Th9 y Th22, cuya relevancia tiene que ver con la protección de infecciones por hongos en piel y mucocutáneas, respectivamente.[45,46] Las Treg son las encargadas de limitar el daño por inflamación, en primera instancia esto se había asociado con el mantenimiento del hongo en el sitio de infección, pero se ha visto que una sobreexpresión de Foxp3 (Treg), estimula una respuesta Th17 en candidiasis sistémica.[47-49] Las células CD8+ desempeñan un papel en la inmunidad contra hongos, ya que activan y estimulan a células innatas, destruyen células infectadas y matan directamente al hongo.[50] Por último, los anticuerpos generados por los linfocito B, como ya se mencionó, ayudan a la opsonización y producción de IgE específicas para las proteasas que estimulan las respuesta Th2.[51-52]

Tratamiento

Los hongos están ampliamente distribuidos en la naturaleza, por lo que es muy difícil, si no imposible, evitarlos por completo. Sin embargo, hay algunas precauciones que pueden tomarse para minimizar el contacto con ellos. La profilaxis se dirige a disminuir la concentración de alérgenos mediante sencillas medidas higiénicas, lo que se considera

la primera fase en el tratamiento de un paciente alérgico. Dado que el crecimiento de los hongos se ve favorecido por la humedad elevada, la oscuridad y la acumulación de polvo y materiales orgánicos, las principales medidas ambientales a tener en cuenta se exponen en el **Cuadro 4**.[17,53]

Cuadro 4. Medidas ambientales para disminuir la exposición a hongos

Extradomiciliarias	Intradomiciliarias
En días de recuento elevado, evitar salir y mantener puertas y ventanas cerradas	Disminuir la humedad relativa por debajo del 50%: el aire acondicionado y la calefacción resecan el ambiente
Usar aire acondicionado y aspiradores con filtros HEPA	Evitar humidificadores
Evitar exposición en lugares donde existen altas concentraciones de hongos	Exponer la habitación al sol lo máximo posible
Evitar acercarse a vegetación muerta o en estado de descomposición y no mover montones de hojas caídas en el suelo	Revisar y reparar fugas de agua
Evitar tener vegetación densa cerca de la vivienda. Se deben eliminar las hojas muertas y evitar la acumulación de restos orgánicos cerca de la casa	Limpiar las superficies cubiertas con mohos con detergente o lejía y después secarlas por completo. Usar limpiadores y pinturas fungicidas
	Retirar alfombras o papel de las paredes que se encuentren contaminados con mohos
	Evitar plantas de interior y flores secas de adorno
	Evitar guardar ropa o zapatos en lugares con poca ventilación

Fuente: modificado de Bartemes et al.,2018[17] y Denning et al., 2006.[53]

El tratamiento antimicótico se encuentra indicado en algunos casos de asma severa inducida por hongos, con la finalidad de reducir la exposición antigénica, pero es complicado determinar si sólo existe colonización o realmente ameritan tratamiento. En casos de aspergilosis pulmonar invasiva, hay que iniciar tratamiento con azoles.[17,54]

Actualmente, están estudiándose cuatro antifúngicos inhalados para el tratamiento de aspergilosis pulmonar invasiva, asma severa o aspergilosis bronquial. El PUR1900 (Pulmatrix Inc) es un polvo seco de itraconazol que ha sido propuesto para el tratamiento de ABPA. El ZP-059 (Zambon Company SPA) y el TFF-VORI (TFF pharmaceuticals) son formas inhaladas de voriconazol y ambas completaron la fase 1 de estudio. El PC945 es un nuevo compuesto de azol diseñado para administración tópica, pero al haber demostrado un tiempo prolongado de acción, se está estudiando en asmáticos.[55]

Fuentes consultadas

1.- De Lucca AJ. Harmful fungi in both agriculture and medicine. Rev Iberoam Micol 2007;24(1):3-13.

2.- Horner WE, Helbling A, Salvaggio JE, Lehrer SB. Fungal allergens. Clin Microbiol Rev 1995;8(2):161-179.

3.- Baxi SN, Portnoy JM, Larenas-Linnemann D et al. Exposure and health effects of fungi on humans. J Allergy Clin Immunol Pract 2016;4(3):396-404.

4.- Li L, Guan K, Zheng SG. Biochemical characteristics and allergenic activity of common fungus allergens. Curr Protein Pept Sci 2020;21(2):170-185.

5.- Murray PR, Rosenthal KS, Pfaller MA. "Clasificación, estructura y replicación de los hongos", en Microbiología médica. 8a edición. Elsevier, España, 2017.

6.- Twaroch TE, Curin M, Valenta R, Swoboda I. Mold allergens in respiratory allergy: from structure to therapy. Allergy Asthma Immunol Res 2015;7(3):205-220.

7.- Shulman ST. Clemens von Pirquet: a remarkable life and career. J Pediatric Infect Dis Soc. 2017;6(4):376-379.

8.- Moreno A, Pineda F, Alcover J et al. Orthologous allergens and diagnostic utility of major allergern Alt a 1. Allergy Asthma Immunol Res 2016;8(5):428-437.

9.- Mendoza-Gertrudis ML, Rosas-Alvarado A, Velasco-Medina AA et al. Prevalencia de sensibilización a cucaracha. Experiencia de un servicio de alergia. Rev Alerg Mex 2020;67(3):224-236.

10.- Senent Sánchez CJ. "Alergia a la humedad: ¿qué son los hongos y cómo evitarlos?" en Zubeldia JM, Baez ML, Jaúregui I, Senent CJ (dirs.), Libro de las enfermedades alérgicas de la Fundación BBVA. Fundación BBVA, Bilbao, 2012.

11.- Hu J, Li N, Lv Y, Liu J, Xie J, Zhang H. Investigation on indoor air pollution and childhood allergies in households in six Chinese cities by subjective survey and field measurements. Int J Environ Res Public Health 2017;14(9):979.

12.- de Mattos-Shipley KM, Ford KL, Alberti F et al. The good, the bad and the tasty: the many roles of mushrooms. Stud Mycol 2016;85:125-157.

13.- Zukiewicz-Sobczak WA. The role of fungi in allergic diseases. Postepy Dermatol Alergol 2013;30(1):42-45.

14.- Crameri R, Garbani M, Rhyner C, Huitema C. Fungi: the neglected allergenic sources. Allergy 2014;69(2):176-185.

15.- van Tilburg Bernardes E, Gutierrez MW, Arrieta MC. The fungal microbiome and asthma. Front Cell Infect Microbiol 2020;10:583418.

16.- Schommer NN, Gallo RL. Structure and function of the human skin microbiome. Trends Microbiol 2013;21(12):660-668.

17.- Bartemes KR, Kita H. Innate and adaptive immune responses to fungi in the airway. J Allergy Clin Immunol. 2018;142(2):353-363.

18.- Crameri R, Blaser K. Allergy and immunity to fungal infections and colonization. Eur Respir J 2002;19(1):151-157.

19.- Williams PB, Barnes CS, Portnoy JM et al. Innate and adaptive immune response to fungal products and allergens. J Allergy Clin Immunol Pract 2016;4(3):386-395.

20.- Taghavi M, Khosravi A, Mortaz E, Nikaein D, Athari SS. Role of pathogen-associated molecular patterns (PAMPS) in immune responses to fungal infections. Eur J Pharmacol 2017;808:8-13.

21.- Kawasaki T, Kawai T. Toll-like receptor signaling pathways. Front Immunol 2014;5:461.

22.- Portnoy JM, Williams PB, Barnes CS. Innate immune responses to fungal allergens. Curr Allergy Asthma Rep 2016;16:62.

23.- Loures FV, Pina A, Felonato M, Araujo EF, Leite KR, Calich VL. Toll-like receptor 4 signaling leads to severe fungal infection associated with enhanced proinflammatory immunity and impaired expansion of regulatory T cells. Infect Immun 2010;78(3):1078-1088.

24.- Tada H, Nemoto E, Shimauchi H et al. Saccharomyces cerevisiae- and Candida albicans-derived mannan induced production of tumor necrosis factor alpha by human monocytes in a CD14- and Toll-like receptor 4-dependent manner. Microbiol Immunol 2002;46(7):503-512.

25.- Moreira AP, Cavassani KA, Ismailoglu UB et al. The protective role of TLR6 in a mouse model of asthma is mediated by IL-23 and IL-17A. J Clin Investig 2011;121(11):4420-4432.

26.- Dennehy KM, Ferwerda G, Faro-Trindade I et al. Syk kinase is required for collaborative cytokine production induced through Dectin-1 and Toll-like receptors. Eur J Immunol 2008;38(2):500-506.

27.- Hardison SE, Brown GD. C-type lectin receptors orchestrate antifungal immunity. Nat Immunol 2012;13(9):817-822.

28.- Liu B, Lee JB, Chen CY, Hershey GKK, Wang YH. Collaborative interactions between type 2 innate lymphoid cells and antigen-specific CD4þ Th2 cells exacerbate murine allergic airway diseases with prominent eosinophilia. J Immunol 2015;194(8):3583-3593.

29.- Miyazato K, Nakamura N, Yamamoto N et al. Toll-like receptor 9-dependent activation of myeloid dendritic cells by deoxynucleic acids from Candida albicans, Infect Immun 2009;77(7):3056-3064.

30.- Ramirez-Ortiz ZG, Specht CA, Wang JP et al. Toll-like receptor 9-dependent immune activation by unmethylated CpG motifs in Aspergillus fumigatus DNA. Infect Immun 2008;76(5):2123–2129.

31.- Brown GD, Gordon S. Immune recognition. A new receptor for beta-glucans. Nature 2001;413(6851):36-37.

32.- Reed CE, Kita H. The role of protease activation of inflammation in allergic res- piratory diseases. J Allergy Clin Immunol 2004;114(5):997-1009.

33.- Ossovskaya VS, Bunnett NW. Protease-activated receptors: contribution to physiology and disease. Physiol Rev 2004;84:579-621.

34.- Gordon S, Martinez FO. Alternative activation of macrophages: mechanism and functions. Immunity 2010;32(5):593-604.

35.- Netea MG, Gijzen K, Coolen N. Human dendritic cells are less potent at killing Candida albicans than both monocytes and macrophages. Microb Infect 2004;6(11):985-989.
36.- Duggan S, Leonhardt I, Hünniger K, Kurzai O. Host response to Candida albicans bloodstream infection and sepsis. Virulence 2015;6(4):316-326.
37.- Urban CF, Reichard U, Brinkmann V, Zychlinsky A. Neutrophil extracellular traps capture and kill Candida albicans yeast and hyphal forms. Cell Microbiol 2006;8(4): 668-676.
38.- Sun J, Lopez-Verges S, Kim CC, DeRisi J, Lanier LL. NK cells and immune "memory". J Immunol 2011;186(4):1891-1897.
39.- Voigt J, Hünniger K, Bouzani M et al. Human natural killer cells acting as phagocytes against Candida albicans and mounting an inflammatory response that modulates neutrophil antifungal activity. J Infect Dis 2014;209(4):616-626
40.- Herring AC, Lee J, McDonald RA, Toews GB, Huffnagle GB. Induction of interleukin-12 and gamma interferon requires tumor necrosis factor alpha for protective T1-cell-mediated immunity to pulmonary Cryptococcus neoformans infection. Infect Immun 2002;70(6):2959-2964.
41.- Romani L. Immunity to fungal infections. Nat Rev Immunol 2011;11(4):275-288.
42.- Huang W, Na L, Fidel PL, Schwarzenberger P. Requirement of interleukin-17A for systemic anti-Candida albicans host defense in mice. J Infect Dis 2004;190(3):624-631.
43.- Hogaboam CM, Blease K, Mehrad B et al. Chronic airway hyperreactivity, goblet cell hyperplasia, and peribronchial fibrosis during allergic airway disease induced by Aspergillus fumigatus. Am J Pathol 2000;156:723-732.
44.- Wüthric M, Deepe GS, Klein B. Adaptive immunity to fungi. Annu Rev Immunol 2012;30:115-148.
45.- Clark RA, Schlapbach C. TH9 cells in skin disorders. Semin Immunopathol 2016;39:47-54.
46.- De Luca A, Zelante T, D'Angelo C et al. IL-22 defines a novel immune pathway of antifungal resistance. Mucosal Immunol. 2010;3(4):361-373.
47.- Romani L, Puccetti P. Controlling pathogenic inflammation to fungi. Expert Rev Anti Infect Ther 2007;5(6):1007-1017.
48.- Whibley N, Maccallum DM, Vickers MA et al. Expansion of Foxp3(+) T-cell po- pulations by Candida albicans enhances both Th17-cell responses and fungal dissemination after intravenous challenge. Eur J Immunol 2014;44(4):1069-1083.
49.- Pandiyan P, Conti HR, Zheng L et al. CD4(+)CD25(+) Foxp3(+) regulatory T cells promote Th17 cells in vitro and enhance host resistance in mouse Candida albicans Th17 cell infection model. Immunity 2011;34(3):422-434.
50.- Pathakumari B, Liang G, Liu W. Immune defence to invasive fungal infections: A comprehensive review. Biomed Pharmacother 2020;130:110550.
51.- Torosantucci A, Chiani P, Bromuro C et al. Protection by anti-β-glucan antibodies is associated with restricted β-1,3 glucan binding specificity and inhibition of fungal growth and adherence. PLoS One 2009;4(4):e5392.
52.- López-Ribot J, Casanova M, Murgui A, Martínez JP. Antibody response to Candida albicans cell wall antigens. FEMS Immunol Med Microbiol 2004;41(3):187-196.
53.- Denning DW, O'Driscoll BR, Hogaboam CM, Bowyer P, Niven RM. The link between fungi and severe asthma: a summary of the evidence. Eur Respir J 2006;27(3):615-626.
54.- Pasqualotto AC, Powell G, Niven R, Denning DW. The effects of antifungal therapy on severe asthma with fungal sensitization and allergic bronchopulmonary aspergillosis. Respirology 2009,14(8):1121-1127.
55.- Rapeport WG, Ito K, Denning DW. The role of antifungals in the management of patients with severe asthma. Clin Transl Allergy 2020;10(1):46.

Capítulo 19

Evaluación integral del paciente con infección respiratoria recurrente

Rubén Humberto Meyer Gómez
Gerardo T. López Pérez

Generalidades

Las infecciones del tracto respiratorio superior (ITR) comprenden el 88% del total de las infecciones respiratorias e incluyen rinitis, nasofaringitis, amigdalitis y otitis media. Su etiología es principalmente viral causada por rinovirus (RV), parainfluenza, virus respiratorio sincitial (VRS), influenza, adenovirus o coronavirus. En Europa y América del Norte, las infecciones del tracto respiratorio superior son más comunes durante el otoño y el invierno, mientras que en países tropicales en temporada de lluvias.[1]

Los niños son más propensos a desarrollar ITR porque su sistema inmunológico aún no ha madurado por completo; además, una mayor exposición a infecciones virales durante la asistencia a la guardería, entre otros factores sociales y ambientales, aumentan el riesgo de contraer alguna ITR. El sistema respiratorio es el blanco de los principales contaminantes del aire, que incrementan el riesgo de padecer ITR agudas y recurrentes al interrumpir los mecanismos de inmunidad innata de la mucosa local y aumentar la permeabilidad a cualquier alérgeno.[2]

Las condiciones respiratorias que más afectan a la humanidad, además de las ITR, son la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), asma, tuberculosis y cáncer de pulmón. La neumonía causa casi 1.3 millones de muertes cada año, la mayoría de las cuales podrían prevenirse, en tanto que el asma es la enfermedad no transmisible más común en los niños y la tuberculosis pediátrica constituye hasta el 20% de la carga de casos de esta enfermedad en los países con alta incidencia. La exposición ambiental al humo de tabaco, la contaminación y la malnutrición son factores de riesgo comunes para las enfermedades respiratorias agudas, crónicas y recurrentes.[3]

Las infecciones respiratorias agudas, en particular la neumonía, son una de las causas más importantes de muerte en el mundo, tanto en adultos como en niños, en 2008 se estimaron 3.5 millones de muertes. Se observan picos agudos de mortalidad por infecciones respiratorias durante la infancia y la edad adulta tardía. Con entre 1.4 millones y 1.8 millones de casos mortales por año en niños menores de 5 años, la neumonía causa más muertes que el SIDA, la malaria y el sarampión combinados.

Las infecciones agudas del oído medio también suponen una carga importante para la salud mundial. Hasta el 80% de los niños mayores de 3 años ya sufrió al menos un episodio de otitis media aguda, mientras que a los 7 años más del 40% ha experimentado seis o más recurrencias, incluso en países de ingresos altos. Las secuelas asociadas y los costos directos e indirectos tienen importantes consecuencias socioeconómicas para la atención de la salud pública.[4-6]

Los niños con infecciones respiratorias recurrentes (IRR) o crónicas pueden clasificarse en cuatro categorías:

1. El niño probablemente sano: corresponde al 50%
2. El niño alérgico: corresponde al 30%
3. El niño crónicamente enfermo con trastorno no inmunológico: 10%
4. El niño inmunodeficiente: 10%

La evaluación de un proceso infeccioso requiere de la interacción de tres componentes: microorganismo, hospedero y ambiente. También es importante considerar que existen otros órganos que pueden compartir daño con el aparato respiratorio, sobre todo el tubo digestivo, aparato urinario, piel y sistema nervioso central.

El aparato respiratorio tiene una importancia fundamental por su extensión, pues su superficie alcanza los 100 m^2 en el adulto, al estar en contacto a diario con 10 mil litros de aire que contiene diversas partículas potencialmente lesivas, como virus, bacterias y hongos. Y el riesgo de colonización e infección es muy alto. En la **Tabla 1** se observa la incidencia de infecciones en un niño normal.

Por lo tanto, el niño que sobrepase este número de infecciones debe ser considerado como candidato de mayor investigación. De acuerdo con estudios epidemiológicos, se estimó que alrededor del 6% de los niños menores de 6 años presenta IRR. En los países desarrollados, hasta el 25% de los niños menores de 1 año y el 18% de los niños de 1 a 4 años experimentan IRR. Además, las infecciones otorrinolaringológicas representan las patologías más frecuentes en niños de 6 meses a 6 años.[7] A pesar de la disponibilidad de asistencia sanitaria en los países desarrollados, estas infecciones presentan una tremenda carga clínica y económica. De manera global, las IRR plantean dificultades para las familias de los pacientes y un desafío clínico para el diagnóstico, tratamiento y seguimiento por parte de los médicos (**Figura 1**).

Hay dos picos de la incidencia de IRR:[8]

- Primero, entre los 6 y los 12 meses de edad, después de agotar la reserva de inmunoglobulinas transferidas pasivamente de la madre y compensarlas con la síntesis concomitante de anticuerpos propios.
- Segundo: durante la época en la que el niño asiste a la guardería o la escuela.

Tabla 1. Incidencia de infecciones en un niño normal de acuerdo con la edad

Edad	Número de infecciones
0 a 2 años	De 6 a 8 infecciones por año
3 a 4 años	5 infecciones por año
5 a 9 años	4 infecciones por año
10 a 14 años	3 infecciones por año

Fuente: elaboración propia.

Figura 1. Repercusiones de las infecciones respiratorias recurrentes
Fuente: elaboración propia.

Al evaluar a los pacientes con infecciones recurrentes, es razonable utilizar el acrónimo SPUR (grave, persistente, inusual, recurrente) para impulsar las investigaciones apropiadas de las causas subyacentes. Los niños con IRR tienen el curso de las infecciones de las vías respiratorias (característica, gravedad y duración) similar a las presentadas por niños con incidencia "normal" de infecciones respiratorias.

La frecuencia de ITR en niños con IRR muestra la estacionalidad típica con tasas más altas durante el otoño e invierno. Por lo general, estos niños no se ven afectados por las infecciones recurrentes de otros sistemas (tracto gastrointestinal, sistema nervioso central, tracto urogenital o piel). Mientras que la mayoría tiene una inmunidad normal, es importante reconocer la posibilidad de que el niño curse con una inmunodeficiencia primaria subyacente que debe investigarse y tratarse adecuadamente, sin caer en la sobreinvestigación de niños sanos.[9] Las IRR son un problema común en la edad preescolar, debido por lo general a la presencia de condiciones ambientales desfavorables, incluida la socialización temprana, así como la inmadurez e inexperiencia del sistema inmunológico.[10]

Clasificación y factores de riesgo

La definición de IRR es problemática y no existe un consenso claro. En caso de otitis media, un estándar de referencia es la ocurrencia de tres episodios en seis meses o cuatro episodios en un año. La rinitis infecciosa recurrente presenta más de cinco episodios por año y la faringitis o amigdalitis recurrentes más de tres episodios en el mismo lapso.[11]

Sin embargo, en lugar de contabilizar las infecciones recurrentes, es mejor centrarse en los siguientes aspectos:

- Si el niño se siente bien en general.
- Si existen afecciones que podrían diagnosticarse y tratarse como una verdadera enfermedad.
- Si los hallazgos en la historia y el examen físico sugieren alguna inmunodeficiencia.
- Se ha propuesto que, para diagnosticar IRR debe estar presente al menos uno de los siguientes criterios:
  ≥6 infecciones respiratorias por año.
  ≥1 infección respiratoria por mes que afecte las vías respiratorias superiores entre septiembre y abril.
  ≥3 infecciones respiratorias por año que afecten las vías respiratorias inferiores.[12]

Se considera normal una frecuencia de entre seis y ocho episodios de infecciones del tracto respiratorio durante el otoño y el invierno en infantes (1 a 5 años), y de dos a cuatro episodios en niños mayores (de 6 a 12 años). La recurrencia de las infecciones respiratorias puede ser motivo de preocupación para los padres y pediatras, pero la mayoría de los niños con IRR prácticamente no están enfermos y no es necesario buscar alguna enfermedad subyacente grave o alteración del sistema inmunológico.[13] Deberá considerarse una inmunodeficiencia cuando aparezca como síntoma o signo alguna de las siguientes "advertencias":

- Ocho o más infecciones nuevas del oído (otitis media) en 12 meses.
- Dos o más infecciones graves de los senos nasales en 12 meses.

- Dos o más episodios de neumonía en 12 meses.
- Dos o más infecciones invasivas en la historia (meningitis, celulitis, osteomielitis,
- septicemia).
- Incapacidad de un bebé para aumentar de peso o crecer normalmente, así como presencia de diarrea crónica.
- Abscesos profundos recurrentes de piel u órganos.
- Candidiasis superficial persistente después del año de edad.
- Dos o más meses con antibióticos con poco o ningún efecto.
- Necesidad de antibióticos intravenosos para eliminar las infecciones.
- Antecedentes familiares de inmunodeficiencia primaria.[14]

La mayor prevalencia de IRR en niños más pequeños podría atribuirse a diversos factores, entre ellos los siguientes:

- Género masculino.
- Prematurez.
- Bajo peso al nacer.
- Malas condiciones socioeconómicas con desnutrición.
- Inmadurez general del sistema inmunológico de los niños más pequeños.
- Vacunación omitida.
- Reducción de la lactancia materna.
- Antecedentes familiares de enfermedades atópicas.
- Factores sociales y ambientales, por ejemplo, asistencia a guarderías, tamaño de la familia, contaminación del aire, tabaquismo de los padres, humedad y hacinamiento en el hogar.
- Hermanos en edad escolar.
- Factores climáticos y ambientales (exposición a contaminación en interiores y exteriores)
- Alteraciones anatómicas o funcionales de las vías respiratorias superiores o inferiores.
- Reflujo gastroesofágico
- Entrenamiento intenso y estrés físico.[15]

Un 70% de los niños con IRR asiste a guarderías y alrededor del 75% de ellos comienza a sufrir IRR durante el primer año en una guardería. Las infecciones recurrentes tempranas en la vida se asocian con asma y funciones pulmonares reducidas, aunque también se ha sugerido que pueden tener un efecto protector sobre el asma posterior.

Se demostró la relación dosis-respuesta entre el número de cigarrillos fumados en el hogar y la IRR en los niños, también que el tabaquismo materno durante el embarazo puede influir en el desarrollo del sistema inmunológico de los bebés; por lo tanto, el tabaquismo pasivo, la inflamación alérgica y las variantes anatómicas predisponentes desempeñan un papel importante en IRR.[16] Durante el estrés físico extremo se ha detectado deterioro del sistema inmunológico, por ejemplo, disminución transitoria de los niveles séricos de IgA, de fagocitosis y de células NK.[17]

Se ha observado que los niños infectados con rinovirus humano (RV) presentan cuatro veces más riesgo de desarrollar asma que los no infectados. Los niños atópicos son más susceptibles a la infección por RV debido al desequilibrio de Th1/Th2; la dominancia Th1 implica una

expresión regulada a la baja de citocinas asociadas con la replicación viral, que incluyen IL-12, IFN-α, IFN-γ e IFN-λ.

La infección temprana por VRS es un factor de riesgo para presentar sibilancias posteriores e incluso asma en la infancia, probablemente, este virus sirve como "inductor" en lugar de "desencadenante" en personas sanas, pero en individuos predispuestos más bien actúa como "desencadenante" en vez de "inductor".[18]

La Estrategia Global para el Manejo y la Prevención del Asma actualizada 2018 (GINA 2018) encontró que, en preescolares con infección de tracto respiratorio inferior y que exhiben tos y sibilancias recurrentes, la prueba de Fracción Espiratoria de Óxido Nítrico (FeNO) continúa aumentando durante más de cuatro semanas, incremento que podría ayudar a predecir la aparición de asma. Por lo tanto, la monitorización dinámica continua de los cambios de FeNO tiene cierto valor para la predicción temprana del asma infantil.[19]

Diagnóstico

El algoritmo de diagnóstico describe las posibles causas de IRR que deben considerarse en el interrogatorio, como alergia, asma, deficiencia de 1-antitripsina, discinesias ciliares primarias o secundarias, anomalías congénitas, reflujo gastroesofágico recurrente, aspiración pulmonar y síndrome de goteo postnasal (la causa más frecuente de tos en niños).[20]

Cuando existe recurrencia de infecciones en un sitio específico, la atención debe dirigirse a la posibilidad del desarrollo congénito de anomalías del tracto respiratorio o, incluso, la presencia de un cuerpo extraño aspirado. Las infecciones crónicas o recurrentes pueden asociarse con defectos anatómicos que característicamente involucran a uno o varios sistemas u órganos.

Debe considerarse la presencia de un cuerpo extraño cuando las infecciones sean crónicas y estén localizadas en una sola estructura anatómica, por ejemplo, un canal auditivo o una fosa nasal. Además, es importante evaluar el curso y la duración de las infecciones, la alteración del estado general de salud, la presencia de fiebre, la evidencia de posibles complicaciones, la respuesta a la terapia sintomática estándar y al tratamiento antibiótico empírico, así como la posibilidad de que exista un patógeno causal aislado.

El algoritmo de diagnóstico para niños con IRR propuesto debe incluir:

- Radiografía de tórax.
- Determinación de IgE específica o la realización de una prueba de punción cutánea con alérgenos inhalantes y alimentarios.
- Medición de los niveles de IgE total en suero.
- Determinación de los niveles de IgG, IgA e IgM en suero.
- Recuento de células sanguíneas junto con el recuento absoluto de linfocitos, neutrófilos y granulocitos eosinófilos.
- Cultivo bacteriológico y pruebas serológicas.
- Pruebas serológicas virales.

Además, en pacientes seleccionados se debe estudiar:

- Niveles de subclases de IgG
- Producción de anticuerpos específicos posteriores a la vacunación frente a *Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae* tipo b, toxoides tetánicos y diftérico tomados cuatro semanas después de la vacunación.

Y de los no expuestos previamente a antígenos de la vacuna:

- Niveles de componentes C3 y C4 del complemento, lectina de unión a manosa.
- Pruebas funcionales del sistema del complemento (CH50, AP50)

Tratamiento y prevención

Los niños con IRR representan un gran reto para los pediatras. Es necesario determinar si estas IRR se deben a factores derivados del hospedero o son el resultado de una mayor exposición ambiental e, incluso, si está involucrado algún germen que presente una mayor virulencia y patogenicidad.

Fuentes consultadas

1.- Grief SN. Upper respiratory infections. Prim Care 2013;40:757-770.

2.- Jesenak M, Ciljakova M, Rennerova Z, Babusikova E, Banovcin P. "Recurrent respiratory infections in children. Definition, diagnostic approach, treatment, and prevention" en MArtAn-Loeches I (ed.), *Bronchitis*. Intech, Rijeka, 2011;119-148.

3.- Zar HJ, Ferkol TW. The global burden of respiratory disease-impact on child health. Pediatr Pulmonol 2014;49 (5):430-434.

4.- Organización Mundial de la Salud, "Mortalidad y morbilidad por causas específicas", en *Estadísticas Sanitarias Mundiales 2011*, OMS, Francia, 2011:57-76.

5.- Black RE, Cousens S, Johnson HL et al. Global, regional, and national causes of infant mortality in 2008: a systematic analysis. Lancet 2010;375(9730)1969-1987.

6.- Vergison A, Dagan R, Arguedas A et al. Otitis media and its consequences: beyond the earache. Lancet Infect Dis 2010;10(3):195-203.

7.- Bellanti JA. Recurrent respiratory tract infections in paediatric patients. Drugs. 1997;54(Suppl1):1-4.

8.- Couriel J. Assessment of the child with recurrent chest infections. Br Med Bull 2002;61:115-132.

9.- Slatter MA, Gennery AR. Clinical immunology review series: an approach to the patient with recurrent infections in childhood. Clin Exp Immunol 2008;152(3):389-396.

10.- Dellepiane RM, Pavesi P, Patria MF, Laicini E, Di Landro G, Pietrogrande MC. Atopy in preschool Italian children with recurrent respiratory infections. Pediatr Med Chir 2009;31(4): 161-164.

11.- Graham NMH. The epidemiology of acute respiratory infections in children and adults: a global perspective. Epidemiol Rev 1990;12(1):149-178.

12.- Don M, Fasoli L, Gregorutti V, Pisa F et al. Recurrent respiratory infections and phagocytosis in childhood. Pediatr Int 2007;49(1):40-47.

13.- de Vries, E. Immunological investigations in children with recurrent respiratory infections. Paediatr Respir Rev 2001;2(1):32-36.

14.- Slatter MA, Gennery AR. Clinical immunology review series: an approach to the patient with recurrent infections in childhood. Clin Exp Immunol 2008;152(3):389-396.

15.- Bloomberg GR. The influence of environment, as represented by diet and air pollution, upon incidence and prevalence of wheezing illnesses in young children. Curr Opin Allergy Clin Immunol 2011;11(2):144-149.

16.- Strzelak A, Ratajczak A, Adamiec A, Feleszko W. Tobacco smoke induces and alters immune responses in the lung triggering inflammation, allergy, asthma and other lung diseases: a mechanistic review. Int J Environ Res Public Health 2018;15(5):1033.

17.- Moncada-Jiménez José. Inmunología del ejercicio. Rev Costarric salud pública 2000;9(16):39-46.

18.- Wang T, Dong H, Jiang W et al. Viral etiology and atopic characteristics in high-risk asthmatic children hospitalized for lower respiratory tract infection. Transl Pediatr 2020;9(4):5 41-550.

19.- Lin J, Xing B, Chen P et al. Chinese expert consensus-based guideline on assessment and management of asthma exacerbation. J Thorac Dis 2019;11(12): 4918-4935.

20.- Méndez Echevarría A. El niño con infecciones de repetición A. Pediatr Integral 2018; XXII(5):219-228.

Capítulo 20

Asma e infección

Francisco Adán Ibarra Enríquez
Gerardo T. López Pérez

Introducción

El asma es una de las enfermedades crónicas más frecuentes en el mundo, se calcula que aproximadamente 339 millones de personas la padecen;[1] en cuanto a México, se estima que entre el 5 y el 12% de las personas tienen asma, de acuerdo con datos del estudio ISSAC.[2] Es la enfermedad crónica más frecuente en la niñez, cuyas exacerbaciones constituyen el mayor número de ingresos a los servicios de urgencias en nuestro país.

Las exacerbaciones o crisis asmáticas se caracterizan por el empeoramiento agudo o subagudo de los síntomas, como tos, sibilancias, disnea y opresión torácica, así como la disminución de la función pulmonar con respecto al estado habitual del paciente.[3] La mayoría de los pacientes asmáticos requieren tratamiento con corticoesteroides y broncodilatadores inhalados para controlar la enfermedad.

A continuación, se aborda la relación entre las infecciones respiratorias y las crisis asmáticas o exacerbaciones, así como los factores asociados y las medidas que pueden influir para controlar mejor a los pacientes y evitar la gravedad de las agudizaciones.

Infecciones virales

Durante las últimas décadas se ha estudiado la relación que existe entre las infecciones respiratorias virales y las crisis asmáticas incluso en pacientes controlados. En los años setenta,

Minor y Baker[4] demostraron por cultivos y serología la presencia de rinovirus (RV) como la etiología viral principal, seguida de influenza A y parainflueza tipos 1 y 3; más recientemente, y con la aparición de nuevas técnicas de detección viral, ha sido posible identificar otros virus y cepas involucradas, aunque los RV se mantienen a la cabeza como responsables del 76% de las crisis en niños y del 80% en adultos.[5,6]

También se han identificado otros agentes, como el virus sincitial respiratorio (VSR), metapneumovirus humano, adenovirus y diversas variedades de coronavirus (SARS-CoV, MERS-CoV y SARS-CoV-2),[6,7] aunque en menor incidencia. El virus de la influenza puede causar crisis importantes, sobre todo en adultos, por lo que la vacunación contra esta enfermedad ha permitido disminuir de manera importante su incidencia.[8]

Durante los últimos años, la tecnología de detección por reacción en cadena de polimerasa (PCR) ha permitido identificar tres especies de rinovirus (A, B y C) y sus diferentes genotipos (80 del RV-A, 32 del RV-B y 65 del RV-C, este último descubierto en 2006), siendo las especies RV-A y RV-C las que ocasionan cuadros más severos,[9] pero sin causar enfermedad crónica ni colonización en individuos sanos.

Fisiopatogenia en la infección viral

Los RV, el VSR y los metapneumovirus están conformados por una cadena simple de RNA. La infección respiratoria viral desencadena la respuesta inmunológica primaria en las células epiteliales nasales que a su vez activan los mecanismos antivirales.

Estos mecanismos se inician cuando los TLR (receptores tipo Toll) y los PRR (receptores de reconocimiento de patrones) reconocen el ARN viral y activan factores de transcripción (IRF-3, IRF-7, NF-kB) que conducen a la producción y secreción de interferón tipo I (IFNα y IFNβ) y tipo III (IFNλ), produciendo ISG (genes estimulados por interferón) que codifican proteínas antivirales para amplificar la respuesta, combatir la infección[10-12] y establecer un "estado antiviral" en las células infectadas y en las células vecinas. Todos estos mecanismos inmunológicos permiten evitar la replicación viral, limitando y eliminando el proceso infeccioso.

Estacionalidad y crisis asmáticas

Los pacientes con asma suelen experimentar exacerbaciones durante el otoño, en esta misma época es cuando aparecen síntomas en personas sanas; el mayor incremento de casos e ingresos al servicio de urgencias en México se observa entre septiembre y octubre,[13] con otro pequeño pico durante la primavera.

También se ha detectado un incremento de las exacerbaciones unos 10 días después de iniciar la escuela y poco después del regreso de vacaciones, lo que ha permitido establecer una relación directa entre el contagio escolar de cuadros gripales y el desarrollo de las crisis asmáticas.[14]

Genética del asma y su relación con las infecciones virales

Son notables los avances en los últimos años en medicina genómica, entre ellos la creación de los estudios de asociación con rastreos genómicos (GWA), que permiten investigar numerosas regiones del genoma e identificar más de 100 genes asociados con el asma,[15] el gen 17q21 es el más relacionado con el asma de inicio en la niñez[16] y con exacerbaciones severas,[17] también se relaciona con la presencia de sibilancias en lactantes con infección respiratoria viral, incluyendo RV, y con la presencia tardía de asma.[18]

Otro gen identificado para riesgo de asma es el CDHR3,[19] el cual se asocia específicamente con la infección por RV-C, ya que se ha encontrado una mayor expresión de receptores a RV-C en las células epiteliales bronquiales,[20] estos hallazgos permitirán esclarecer algunas interrogantes en la dinámica de la genómica del asma y su relación con las infecciones virales.

Respuesta a la infección viral en pacientes asmáticos

Se ha observado que en algunos pacientes asmáticos existe una respuesta inmunológica deficiente, con disminución en la producción de IFNβ e IFNλ, volviéndolos potencialmente susceptibles a la infección viral. Esta deficiencia ha sido detectada en la infección por VSR, RV y virus de la influenza A.[10,11] La deficiencia del interferón en las células mononucleares periféricas y dendríticas incrementa el riesgo de infección respiratoria viral, sobre todo en niños asmáticos, con el consecuente descontrol y exacerbaciones.

Factores de riesgo y comorbilidades

Ciertos factores aumentan las probabilidades de crisis asmáticas, entre ellos la poca adherencia o ausencia de tratamiento de control, lo que se relaciona con la gravedad de los síntomas. El tabaquismo en el hogar es otro factor que compromete el control e incrementa las recaídas frecuentes a pesar del tratamiento.

Las comorbilidades, como la sensibilidad a aeroalérgenos (ácaros o caspa de animales),[14] rinosinusitis, reflujo gastroesofágico y obesidad, pueden desencadenar o hacer más severas las crisis, aunque el principal causante de las exacerbaciones son las infecciones virales que, en conjunto con los factores mencionados, agravan el cuadro clínico.

Tratamiento del asma

Corticoesteroides inhalados

La evidencia demuestra que el tratamiento para el control del asma con corticoesteroides inhalados (CEI) ha disminuido la mortalidad durante las últimas décadas.[22] Cuando se incluye un broncodilatador β2 adrenérgico de acción prolongada se reducen la duración, frecuencia y severidad de las exacerbaciones.[23,24] Sin embargo, las exacerbaciones por infecciones respiratorias virales pueden ocurrir a pesar de que el paciente se encuentre bajo control con

CEI, por lo que la combinación con broncodilatadores de acción prolongada inhibe ciertas citocinas (CXCL8, CCL5 y CXCL10) y factores de crecimiento responsables de la remodelación por la infección.[34]

Por otro lado, algunos estudios muestran un mecanismo molecular de resistencia a corticoesteroides inhalados durante la infección viral por RV,[25] por lo que para contrarrestar esta resistencia sería necesario duplicar la dosis del corticoesteroide inhalado.[26]

Brocondilatadores β2 agonistas

El conjunto de broncodilatadores β2 agonistas inhalados y CEI son clave para controlar el asma, ya sea para revertir el broncoespasmo o como tratamiento combinado con corticoesteroides. La eficacia de estos medicamentos puede reducirse en algunos pacientes como consecuencia de la infección viral[27] a través de tres mecanismos: 1) incremento en la producción de moco,[28] 2) desarrollo de tolerancia[29] y 3) inflamación de la vía aérea.[30] Estos eventos fisiopatológicos inducidos por virus pueden bloquear la respuesta a los β2 agonistas en diversa intensidad, por lo que deberá utilizarse la vía anticolinérgica (bromuro de ipratropio) para mejorar el broncoespasmo.

Antagonistas de leucotrienos

Los antagonistas de receptores de leucotrienos (montelukast) causaron expectación cuando aparecieron, ya que las infecciones virales elevan la 5-lipoxigenasa, enzima precursora en la producción de los leucotrienos. Entre los eventos fisiopatológicos que ocurren durante una crisis asmática destaca la elevación de los cisteinil-leucotrienos (LTC4, LTD4, LTE4), potentes mediadores de la broncoconstricción, la extravasación plasmática y la secreción de moco, lo que agrava la intensidad de la crisis; el montelukast inhibe la acción de estos leucotrienos.

Durante la infección por RV, VSR e influenza se eleva el leucotrieno C4 en los lavados nasales, lo que muestra un efecto importante en la aparición de las exacerbaciones; el tratamiento con montelukast como monoterapia demostró una eficacia muy similar a los corticoesteroides en la crisis e infección viral;[31,32] sin embargo, otros estudios no han podido demostrar el efecto de ese fármaco sobre los síntomas de asma en infección por RV;[33] por lo tanto, es controversial el efecto de los leucotrienos en la infección viral y el descontrol del asma.

Anticuerpos monoclonales

El tratamiento con anticuerpos monoclonales humanizados obtenidos mediante tecnología de ADN recombinante (omalizumab) durante un año ha mostrado resultados muy convincentes al disminuir de manera notable las exacerbaciones asociadas a infección por RV, observándose un incremento de respuesta de interferón,[21,35] lo que podría considerarse una opción para el manejo de las crisis a explorarse en los pacientes con fenotipo eosinofílico, asma de difícil control y crisis graves.

Abordaje preventivo y terapéutico

Para establecer un plan de manejo de la crisis asmática, deben analizarse las variables que están implicadas en su etiología, comorbilidades y tratamiento previo con la finalidad de tomar medidas de prevención y tratamiento.

Alrededor del 80% de las crisis son ocasionadas por infección viral, en particular por RV, sin existir al momento alguna terapéutica antiviral efectiva, por lo que las medidas para evitar el contagio han demostrado ser la mejor arma para reducir las exacerbaciones. Durante la pandemia por la covid-19, estas medidas han demostrado su eficacia para evitar la propagación viral, por lo que deben extenderse y llevarse a cabo ante cualquier proceso viral respiratorio:

a) Lavar frecuentemente las manos con agua y jabón.
b) Utilizar alcohol en gel para aseo de manos cuando no estén disponibles el agua y jabón.
c) El paciente infectado deberá portar mascarilla.
d) Evitar el contacto con humo de tabaco.
e) Los niveles bajos de vitamina D pueden incrementar la susceptibilidad a la infección viral respiratoria,[10] por lo que se recomienda una alimentación saludable, ejercicio, actividades al aire libre y, en los casos de deficiencia, suplementación de vitamina D.
f) Todos los pacientes deben tener al corriente sus esquemas de inmunización, ya que la probabilidad de superposición de la infección bacteriana a la viral es mayor debido a los mecanismos patológicos que ocasionan los virus, como son el daño epitelial y la modificación de la respuesta inmunológica. Hay evidencia de la relación de infección por RV y la detección de Moraxella catarrhalis, Streptococcus pneumoniae y Haemophillus Influenzae en niños, así como la severidad de los síntomas respiratorios y la crisis asmática.[36,37]

Control farmacológico de la crisis

La meta de lograr el control del asma con corticoesteroides inhalados como monoterapia o en combinación de un broncodilatador de acción prolongada constituye la mejor manera de disminuir la severidad de una crisis asmática. Como hemos analizado, la presencia de una infección respiratoria viral puede desencadenar las exacerbaciones a pesar de que el paciente esté bajo tratamiento.

Para lograr el control de la exacerbación y la mejoría de la función pulmonar será necesario incrementar la dosis del corticoesteroide inhalado. Ante una mala respuesta con el β2 agonista inhalado, la combinación con un anticolinérgico (ipratropio) será la mejor opción para lograr broncodilatación.

Lisados bacterianos e inmunomoduladores para prevenir crisis asmáticas

Diversos estudios han demostrado la acción de los lisados bacterianos en la reducción de las crisis asmáticas,[38] pero la falta de consistencia no permite indicarlos como una forma preventiva de crisis. Sin embargo, un nuevo estudio, el Oral bacterial extracts for the prevention of whezzing lower respiratory illness (ORBEX),[39] cuyos primeros resultados estarán disponibles en 2022, ayudará

a entender el papel que desempeñan los lisados bacterianos en la prevención de infecciones respiratorias.

La búsqueda de compuestos que lograrán modificar la respuesta inmune ante los procesos infeccioso respiratorios y su impacto en el asma han mostrado que el pidotimod, un dipéptido tímico sintético, posee mecanismos por los que, a través de la estimulación de receptores tipo Toll (TLR-2 y TLR-4), se inducen respuestas contra procesos infecciosos, los resultados muestran que reduce la infección respiratoria en niños atópicos, no atópicos y con asma,[40] lo que constituye una buena alternativa en combinación con la terapia para el control del asma.

Asma y covid-19

La infección ocasionada por el SARS-CoV2, denominada por la Organización Mundial de la Salud (OMS) como covid-19 (enfermedad por coronavirus-19), fue notificada desde marzo de 2020 como pandemia y ha cobrado más de 115 millones de infectados y dos millones y medio de muertes en todo el mundo. Específicamente en México, se ha observado una letalidad de 8.7 muertes por cada 100 infectados.[41] La mortalidad por covid-19 aumenta en pacientes con comorbilidades como diabetes mellitus, hipertensión, obesidad y enfermedades cardiacas y pulmonares.[42]

El SARS-CoV2 es un virus de cadena simple de RNA, la tercera parte de su codificación se encuentra en cuatro proteínas esenciales (S, E, M, N), siendo la S (Spike) la que se une al receptor celular del hospedero; la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2),[43] se expresa tanto en células del epitelio alveolar tipo III como en células renales, cardiacas, endoteliales e intestinales. Una vez desencadenada la viremia, la presentación de la covid-19 puede ser desde una infección asintomática hasta una enfermedad fatal.

En pacientes con asma bajo tratamiento de corticoesteroides para controlarla, la infección por covid-19 supondría una mayor probabilidad de presentar síntomas severos; sin embargo, se ha observado que en estos pacientes se encuentra reducida la expresión del gen ACE2 debido a una correlación negativa entre los niveles de citocinas Th2 (IL-4, IL-5, IL-13) en la células epiteliales de las vías respiratorias,[44] además de que los corticoesteroides inhalados podrían tener un efecto protector al disminuir la expresión del receptor de ACE2 y de la proteína TMPRSS2, la cual promueve la adhesión de la proteína S del virus y la membrana celular.[45] Por lo anterior, la indicación es que los pacientes asmáticos no interrumpan su tratamiento de control, aunque durante los siguientes meses se tendrá más evidencia para evaluar el curso del asma en la covid-19.

Fuentes consultadas

1.- GBD 2016 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 328 diseases and injuries for 195 countries, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. Lancet 2017;390:1211-1259.

2.- Ocampo J, Gaviria R, Sánchez J. Prevalencia del asma en América Latina. Mirada crítica a partir del ISAAC y otros estudios. Rev Alerg Mex 2017;64(2):188-197.

3.- Global Initiative for Asthma (GINA), 2019, <https://ginasthma.org/>.

4.- Minor TE, Baker JW, Dick EC et al. Greater frequency of

viral respiratory infections in asthmatic children as compared with their non-asthmatic siblings. J Pediatr 1974;85(4):472-477.
5.- Papadopoulos NG, Christodoulou I, Rhode G et al. Viruses and bacteria in acute asthma exacerbations, systematic review. Allergy 2010;66(4):58-468.
6.- Turunen R, Koistinen A, Vuorinen T et al. The first wheezing episode: respiratory virus etiology, atopic characteristics, and illness severity. Pediatr Allergy Immunol 2014;25(8):796-803.
7.- Jartti T, Gern JE. Role of viral infections in the development and exacerbation of asthma in children. J Allergy Clin Immunol 2017;140(4):895-906.
8.- Vasieleiou E, Sheikh A, Butler C et al. Effectiveness of influenza vaccines in asthma: a systematic review and meta-analysis. Clin Infect Dis 2017;65(8):1388-1395.
9.- Lee WM, Lemanske RF Jr, Evans MD et al. Human rhinovirus species and season of infection determine illness severity. Am J Respir Crit Care Ned 2012;186(9):886-891.
10.- Ahanchian H, Jones CM, Chen Y, Sly PD. Respiratory viral infections in children with asthma: do they matter and can we prevent them. BMC Pediatrics 2012,12:147.
11.- Holtzman MJ, Byers DE, Benoit LA et al. Immune pathways for translating viral infection into chronic airway disease. Adv Immunol 2009;102:245-276.
12.- Jartti T, Lehtinen P, Vourinen T et al. Respiratory picornaviruses, and respiratory syncytial virus as causative agents of acute expiratory wheezing in children. Emerg Infect Dis 2004;10(6):1095-1101.
13.- Vargas BM. Epidemiología del asma. Neumol Cir Torax 2009;68(S2): S91-S97.
14.- Dougherty R, Fahy JV. Acute exacerbations of asthma: Epidemiology, biology and the exacerbations prone phenotype. Clin Exp Allergy 2009;39(2):193-202.
15.- Pividori M, Schoettler N, Nicolae DL, Ober C, Im HK. Shared and distinct genetic risk factors for childhood-onset and adult-onset asthma: genome-wide and transcriptions-wide studies. Lancet Respir Med 2019;7(6):509-522.
16.- Moffat MF, Kabesch M, Lian I et al. Genetic variants regulating ORMDL3 expression contribute to the risk of childhood asthma. Nature 2007;448(7152):470-473.
17.- Stein MM, Thompson EE, Schoettler N et al. A decade of research on the 17q12-21 asthma locus, piecing together the puzzle. J Allergy Clin Immunol 2018; 142(3):749-764.e3.
18.- Caliskan M, Bochkov YA, Kreiner Moller E et al. Rhinovirs wheezing illness and genetic risk of childhood onset asthma. N Engl J Med 2013: 368(15):1398-1407.
19.- Bonnelykke K, Sleiman P, Nielsen K et al. A genome-wide association study identifies CDHR3 as a susceptibility locus for early childhood asthma with severe exacerbations. Nat Genet 2014;46(1):51-55.
20.- Bochkov YA, Watters K, Ashraf S et al. Cadherin-related family member 3, a childhood asthma susceptibility gene product mediates rhinovirus C binding and replication. Proc Natl Acad Sci 2015;112(17):5485-5490.
21.- Esquivel A, Busse WW, Calatroni A et al. Effects of omalizumab on rhinovirus infections, illnesses, and exacerbations of asthma. Am J Respir Cirt Care Med 2017: 196(8):985-992.
22.- Suissa S, Ernst P, Bernayoun S et al. Low-dose inhaled corticosteroids and the prevention of death from asthma. N Engl J Med 2000;343:332-336.
23.- Pauwels RA, Lofdahl CG, Postma DS et al. Effect of inhalded formoterol and budesonide on exacerbations of asthma. Formoterol and Corticosteroids Establishing Therapy (FACET) International Study Group. N Engl J Med 1997;337:1405-1411.
24.- Matz J, Emmet A, Rickard K et al. Addition of salmeterol to low dose fluticasone versus higher dose fluticasone and analysis of asthma exacerbations. J Allergy Clin Immunol 2001;107:783-789.
25.- Papi A, Contoli M, Adcock I et al, Rhinovirus infections cause steroid resistance in airway epithelium through nuclear factor kB and c-Jun N terminal kinase activation. J Allergy Clin Immmunol 2013;132:1075-1085.
26.- Kew KM, Quinn M, Quon BS, Ducharme FM. Increased versus stable dose of inhaled corticosteroids for exacerbations of chronic asthma in adults and children. Cochrane Database Syst Rev 2016;12:CD007524.
27.- Reddel H, Ware S, Marks G et al, Differences between asthma exacerbations and poor asthma control. Lancet 1999;353(9150):364-369.
28.- Furukawa E, Ohrui T, Yamaya M et al Human airway submucosal glands augment eosinophil chemotaxis during rhinovirus infections. Clin Exp Allergy 2004;34(5):704-711.
29.- Haney S, Hancox RJ. Tolerance to bronchodilatation during treatment with long-acting beta-agonists, a randomized controlled trial. Respir Res 2005;6(1):107.
30.- Khor YH, Teoh AKY, Lam SM et al. Increased vascular permeability precedes cellular inflammation as asthma control deteriorates. Clin Exp Allergy 2009;39:1659-1667.
31.- Oliver BG, Robinson P, Peters M, Black J. Viral infections, and asthma: an inflammatory interface? Eur Respir J 2014;44:1666-1681.
32.- Bacharier LB, Phillips BR, Zeiger RS et al. Episodic use of an inhaled corticosteroid or leukotriene receptor antagonist in preschool children with moderate-to-severe intermittent wheezing. J Allergy Clin Immunol 2008;122(6):1127-1135.
33.- Kloepfer KM, DeMore JP, Vrtis RF et al. Effects of montelukast in patients with asthma after experimental inoculation with human rhinovirus 16. Ann Allergy Asthma Immunol 2011;106(3):252-257.
34.- Jackson DJ, Johnston SL. The role of viruses in acute exacerbation of asthma. J Allergy Clin Immunol 2010;125(6): 1178-1187.
35.- Busse WW, Morgan WJ, Gergen PJ et al. Randomized trial of omalizumab (anti-IgE) for asthma in inner city children. N Eng J Med 2011,364(11):1005-1015.
36.- Bisgaard H, Hermasen MN, Bonnelykke K et al. Association of bacteria and viruses with wheezy episodes

in young children: prospective birth cohort study. BMJ 2010;341:c4978.
37.- Kloepfer KM, Lee Wm, Pappas TE et al. Detection of pathogenic bacteria during rhinovirus infection is associated with increased respiratory symptoms and asthma exacerbations. J Allergy Clin Immunol 2014;133(5):1301-1307.
38.- Esposito S, Soto-Martínez ME, Feleszko W et al. Nonspecific immunomodulators for recurrent respiratory tract infections, wheezing and asthma in children: a systematic review of mechanistic and clinical evidence. Curr Opin Allergy Clin Immunol 2018;18(3): 198-209.
39.- Randomized placebo-controlled, multicenter study to assess efficacy, safety and tolerability of oral bacterial extract to the prevention of wheezing lower respiratory tract illness (ORBEX) NCT 02148796 < https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02148796>.
40.- Namazova-Barona LS, Alekseeva AA, Kharit SM et al. Efficacy and safety of pidotimod in the prevention of recurrent respiratory infections in children: a multicenter study. Int J Immunopathol Pharmacol 2014;27(3):413-419.
41.- Coronavirus Resources Center, Johns Hopkins University of Medicine, March 2021
42.- Covid-19 Treatment Guidelines Panel. Coronavirus Disease 2019 (covid-19) Treatment Guidelines. National Institutes of Health, <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>.
43.- López-Perez GT, Ramírez-Sandoval MLP, Altamirano-Torres MS. Evaluation of Immune Response. Comorbidities and Immunomodulation in SARS-CoV2 Pandemic. EC Paediatrics 2020;9(6):70-90.
44.- Wakabayashi M, Pawankar R, Narazaki H, Ueda T, Itabashi T. Coronavirus disease 2019 and asthma, allergic rhinitis: molecular mechanisms and host-environmental interactions. Curr Opin Allergy Clin Immunol 2021;21(1):1-7.
45.- Lemus-Calderón JA, Beneyto-Martin P, Guzmán-Rodríguez R, Caligaris Caldati HS, Senent-Sánchez C. Differentiating characteristics of patients with asthma in the severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection. Ann Allergy Asthma Immunol 2021;126(1):89-104.

Capítulo 21

Otitis media en pacientes alérgicos

César Trujillo Estrada
Gerardo T. López Pérez

Introducción

La otitis media (OM) es un término general que comprende tres afecciones distintas: la aguda (OMA), con derrame (OME) y crónica supurativa (OMCS) que están estrechamente relacionadas entre sí y pueden coincidir,[1,2] también son las enfermedades de oído más frecuentes en niños pequeños y una de las principales causas de consulta médica, prescripción de antibióticos y cirugía en la infancia. La OM supone una carga relevante para los recursos sanitarios de las sociedades y un impacto negativo en la calidad de vida del paciente y de las familias.[3,4] La relación entre alergia y OM, reconocida desde hace un siglo, también ha sido muy controvertida y debatida; sin embargo, a lo largo de los últimos 20 años han ido acumulándose evidencias cada vez más contundentes, principalmente con OME.[5]

Definiciones y características

La OMA es la inflamación aguda sintomática del oído medio con o sin exudado de etiología infecciosa (predominantemente bacteriana, mientras que los virus causan un tercio de los casos).[6,7] Esta enfermedad, precedida por lo general de una infección respiratoria, es preponderante en la infancia, ya que sus factores de riesgo más importantes son la edad temprana y la asistencia a guarderías o jardines de niños. La fiebre y otalgia son sus principales síntomas y la historia natural de la OMA no tratada suele caracterizarse por una resolución espontánea y autolimitada, entre el 80 y el 90% de los niños presentan recuperación completa a los siete días y las complicaciones son poco frecuentes; cuando existe derrame, se ha observado que éste puede persistir durante tres meses hasta en un 10% de los niños.[8-10]

La OME se caracteriza por la presencia de líquido en el oído medio detrás de una membrana timpánica íntegra, sin signos ni síntomas de una infección aguda y que persiste en forma continua por más de tres meses; la OME se considera un padecimiento común con frecuencia elevada en niños menores de 2 años con disminución paulatina en la edad escolar y adolescencia. El síntoma principal es la pérdida de la audición conductiva causada por alteración de la transducción de las ondas sonoras en el oído medio debido a la presencia de líquido, disfunción de la trompa de Eustaquio e inflamación. La repetición o persistencia de estos cuadros ocasiona daños severos en el área del lenguaje y cognitiva, sobre todo en niños pequeños. [11] La OME puede aparecer de nuevo tras una infección vírica o una OMA, cuando el proceso inflamatorio remite y los exudados persisten.[12] (**Cuadro 1**).

Cuadro 1. Definiciones

Término	Definición	Aspectos particulares
Otitis media (OM)	Inflamación de oído medio	Inflamación del oído medio independientemente de la causa
Derrame del oído medio	Presencia de líquido en el oído medio	El líquido está presente en todas las formas de oído medio y puede persistir después de la remisión clínica
Otitis media aguda (OMA)	Inflamación del oído medio de instauración rápida	Suele ser causada por infección (sobre todo bacteriana y, con menor frecuencia, viral) tras la infección de vías aéreas superiores
Otitis media aguda recurrente (OMAR)	> 3 episodios de OMA en los últimos 6 meses o > 4 en el año anterior	Se han identificado dos fenotipos: OMAR sola y OMAR asociada a OME
Otitis media con derrame (OME)	OME que persiste > 3 meses	Deben investigarse factores predisponentes
Otitis media crónica supurativa	Inflamación crónica del oído medio y mastoides con perforación timpánica (otorrea)	Los criterios de duración son debatidos
Otitis media con eosinofilia	Forma intratable de otitis media con exudado amarillo viscoso con eosinófilos	Se asocia con frecuencia al asma, puede equipararse a los pólipos nasales dentro de los trastornos inflamatorios tipo 2.
Alergia	Manifestaciones clínicas de un sujeto sensibilizado	Recurrencia de los síntomas posterior a la exposición a un aeroalérgeno sensibilizado
Rinitis alérgica	Inflamación de la nariz mediada por IgE	Enfermedad alérgica más frecuente

Fuente: modificado de Ciprandi et al., 2020.[5]

La OMCS es la inflamación crónica del oído medio y de la cavidad mastoidea, el síntoma más destacado es la otorrea por perforación espontánea o terapéutica de la membrana timpánica. Se asocia con la pérdida de la audición conductiva y con un mayor riesgo de complicaciones locales y generales. Es más frecuente en población adulta y en países de ingresos bajos y medios, también presenta asociación con patología alérgica.[13-15]

Incidencia y epidemiología

La OMA tiene una baja prevalencia en recién nacidos, pero es más frecuente en niños de 2 años, aproximadamente. De acuerdo con estudios epidemiológicos realizados en diferentes poblaciones, se estima que alrededor del 60% de los niños de 3 años ya experimentaron al menos un episodio de OMA y alrededor del 90% a los 9 años; la prevalencia disminuye en la edad escolar y adolescencia, encontrándose que en niños menores de 14 años oscilaba entre el 3.7 y el 8.7% y este porcentaje se incrementa en países en vías de desarrollo.[16]

La OME es un padecimiento globalmente común que se identifica con cada vez más frecuencia en niños menores de 5 años, en quienes se ha observado una prevalencia del 13% con un pico de incidencia en el primer año de vida; así mismo, se ha visto en niños menores de 9 años que acuden a la consulta externa con evaluación otoscópica una prevalencia del 25% de OME con disfunción de la trompa de Eustaquio (DTE) y retracción uni o bilateral de la membrana timpánica (RMT).[17]

Factores genéticos y ambientales han favorecido el incremento en la frecuencia de las enfermedades alérgicas; la rinitis alérgica es el padecimiento crónico más común en Estados Unidos, que afecta a una de cada seis personas. La prevalencia observada de la rinitis alérgica en los pacientes con OME crónica puede ser mayor que la de la población general, pero varía ampliamente, oscilando entre el 16.3 y el 89%.[18,19] De igual modo, se ha observado un incremento de OME en pacientes asmáticos e, inclusive, se ha considerado a la OM como un predictor de asma alérgica.[20] Se calcula que la alergia multiplica entre dos y 4.5 veces la incidencia de la OME en comparación con personas no sensibilizadas.[21] No existen reportes epidemiológicos en nuestro país sobre la frecuencia de esta asociación.

Factores de riesgo

Entre los factores de riesgo para presentar otitis media destacan prematurez y bajo peso al nacer, edad temprana, género masculino, infecciones respiratorias de repetición, historia familiar, etnicidad, inmunidad alterada, defectos anatómicos craneofaciales, síndrome de Down, enfermedad neuromuscular, reflujo gastroesofágico, acudir a guarderías, alergias, condiciones de vida hacinadas, nivel socioeconómico bajo, exposición al humo de tabaco y a contaminantes ambientales, uso de chupón, posición para dormir boca abajo, temporada de otoño o invierno, ausencia de lactancia materna y uso prolongado del biberón.[22]

Fisiopatología

El oído medio es una cavidad ubicada en el hueso temporal y que anatómicamente se comunica con la nasofaringe a través de la trompa faringotimpánica o de Eustaquio, que

desempeña un papel central en la patogenia de todas las modalidades de otitis media: su función es mantener el equilibrio de la presión atmosférica, evitar el reflujo nasofaríngeo hacia el oído y eliminar secreciones del oído medio mediante el movimiento mucociliar. La obstrucción anatómica o funcional de esta estructura alterará sus funciones e intervendrá en la patogenia de todos los tipos de otitis media. En los niños, la inmadurez de la trompa de Eustaquio está condicionada por la edad y las alteraciones en el ángulo, longitud y capacidad de cierre de esta tuba.[23]

La patogenia de la OME es multifactorial, resultado de una compleja serie de interacciones entre factores del hospedero, tanto genéticos como anatómicos, ambientales, microbianos e inmunológicos. En su mayoría, los casos inician como una OMA en la que, en pacientes con factores de riesgo, el derrame no se resuelve en el tiempo esperado, iniciándose entonces la respuesta inmunitaria innata del hospedero[24] con la activación de la vía TLR4/MyD88 y la del factor de crecimiento transformante-b que ayuda a equilibrar el resultado adverso de la reacción proinflamatoria exagerada.[25] La inflamación condiciona la elevación de citocinas inflamatorias, como IL-6, IL-1b e IL-8, esta última relacionada con el desarrollo de la cronicidad de la OM y con el crecimiento bacteriano. Se ha encontrado un aumento de los niveles de ARNm y de proteínas TNF-a, IL-6, IL-1b e IFN-g en la mucosa del oído medio de los pacientes con OMSC en comparación con los individuos sanos.[26,27] El papel que desempeñan las citocinas se resume en el **Cuadro 2**.

Cuadro 2. Mediadores inflamatorios generados en el oído medio en respuesta a una infección microbiana

Mediadores inflamatorios	Posible mecanismo de acción
Óxido nítrico	Destrucción de células ciliadas
Prostaglandinas/leucotrienos	Cambios morfológicos como la ruptura de la membrana celular, sangrado y acortamiento del cuerpo celular
Histamina	Interfiere con las inervaciones eferentes de las células ciliadas externas
Citocinas	Daño a células ciliadas

Fuente: Mittal et al., 2015.[26]

Otro componente, encontrado hasta en el 65% de los pacientes con otitis crónica, son las biopelículas, constituidas en un 85% por polisacáridos, ácidos nucleicos y proteínas y en un 15% por bacterias. Se les considera verdaderos ecosistemas que brindan protección a estas últimas contra los mecanismos inmunitarios del hospedero y la resistencia a antibióticos.[28]

La inflamación alérgica, como promotora de la invasión de patógenos y del aumento de la susceptibilidad a las infecciones de las vías respiratorias superiores, puede afectar la fisiología de la TE mediante la inflamación de la mucosa y la hiperproducción de moco. La alergia se caracteriza por una activación de los linfocitos TH2 con expresión de IL-4, IL-5 y eosinófilos con el consiguiente defecto de la respuesta inmunitaria de tipo TH1 que participa en la lucha contra las infecciones por medio de la producción de interferón y las células epiteliales de los pacientes alérgicos expuestos al alérgeno causal sobreexpresan la molécula de adhesión ICAM-1. Además, la inmunidad innata también está alterada, ya que los receptores tipo Toll que participan en la defensa del hospedero son defectuosos. Por la asociación de todos estos eventos, los sujetos alérgicos padecen más infecciones que las personas sanas.

La relación entre la alergia y la recurrencia de la OMA pueden ser explicados por los mecanismos fisiopatológicos que se resumen en la **Figura 1**.

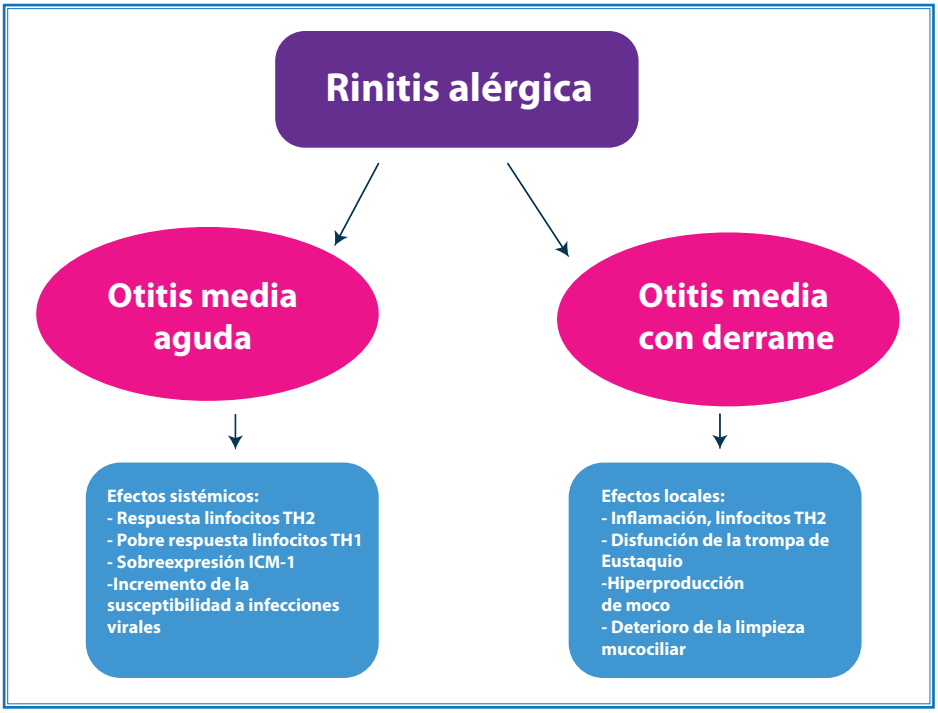


Figura 1. Vías fisiopatológicas esquemáticas en la otitis media aguda (OMA) y en la otitis media con derrame (OME)
Fuente: Ciprandi et al., 2020.[6]

Cuadro clínico y diagnóstico

Es muy importante la sospecha diagnóstica, ya que estos niños pueden presentar únicamente sensación de plenitud ótica, alteraciones del sueño y en ocasiones vértigo, siendo el motivo más frecuente de consulta la pérdida progresiva de la audición que puede asociarse a un retraso en el desarrollo del lenguaje, así como alteraciones en el comportamiento y rendimiento escolar; los casos crónicos llegan a ocasionar daños permanentes en el oído medio por cambios en la mucosa y la membrana timpánica.[29]

El diagnóstico de la OM es clínico, el interrogatorio debe estar encaminado a identificar factores de riesgo congénitos o anatómicos, inmunodeficiencias, tiempo de lactancia materna, uso del biberón, infecciones auditivas previas, hipertrofia adenoidea o atopia familiar y buscar de forma dirigida sintomatología alérgica específica. El examen físico es completo, con predominio de la vía respiratoria. La otoscopia, específicamente la neumática, se considera el método diagnóstico de elección, mientras que la timpanometría, audiometría, endoscopia con equipo flexible o rígido son estudios complementarios muy importantes. Actualmente se han incorporado nuevas técnicas ópticas útiles de diagnóstico, las cuales se enlistan en la **Tabla 1**.[30]

Tabla 1. Técnicas para la detección de otitis media

Técnica	Sensibilidad	Especificidad
Otoscopia	61-70%	61-70%
Reflectometría acústica	63.6-96%	79.7-87%
Timpanometría	70-91%	71.7-98%
Otoscopia neumática	74-94%	79-80%
Espectrómetro Raman	95.48%	99.06%
Otoscopio de fluorescencia	96.7%	91.7%
Microscopía de barrido láser con focal (CLSM)	85.19-98.15%	97.6-99.26%
Otoscopio SWIR (infrarrojo de longitud de onda corta)	67-100%	89-100%

Fuente: Prasad et al., 2020.[30]

Cada vez se acumula más evidencia sobre el papel que desempeña la alergia en el desarrollo de la OME, principalmente la rinitis alérgica y el asma alérgica.[31,32] Norhafizah y cols. reportaron una asociación del 80.3% entre rinitis alérgica y otitis media con derrame

persistente con sensibilización a ácaros del polvo hasta en un 87.7% de los pacientes.[33] En el estudio realizado por Mohammed y cols. se analizó la utilidad de medición de la IgE sérica total analizando 80 pacientes donde observaron niveles más elevados de IgE en los pacientes con otitis media crónica con derrame que el grupo control y notando una correlación positiva significativa entre la IgE total en el suero y la del derrame del oído medio de los pacientes con otitis media crónica con derrame.[34] Actualmente, se considera que la determinación de los niveles séricos de IgE son de utilidad para el cribado en este grupo de pacientes, pero es importante mencionar que es poco específica, ya que puede elevarse por otras patologías y por eso es necesaria su correlación con la clínica del paciente.[35-36]

La recomendación actual es que todo paciente con otitis media con derrame u otitis recurrente debe ser sometido a valoración por el médico alergólogo para la realización de pruebas cutáneas (SPT).

Tratamiento

El tratamiento es multidisciplinario e incluye la participación del pediatra, alergólogo, otorrinolaringólogo, audiólogo y terapeuta. El objetivo es limitar la inflamación crónica del oído medio, eliminar el derrame, mejorar la audición y disminuir la recurrencia de nuevos cuadros hasta que el crecimiento del niño facilite el funcionamiento correcto de las trompas de Eustaquio. Los medicamentos utilizados incluyen esteroides orales o nasales, antibióticos, antihistamínicos, descongestionantes, mucolíticos y técnicas de autoinsuflado.[37-39]

Los esteroides orales y nasales son de utilidad para reducir los factores inflamatorios en la trompa de Eustaquio y el oído medio.[40] Una revisión que comparó 12 estudios con 945 pacientes no mostró ninguna mejoría de los síntomas clínicos de la OME a largo plazo, aunque sí se encontró cierta mejoría de la OME en el corto plazo con el uso de esteroides orales.[41]

Análisis sobre el uso de antibióticos a largo plazo han arrojado resultados contradictorios. Una revisión Cochrane reciente que incluyó 23 estudios y 3,258 pacientes comparó el tratamiento con antibióticos entre 10 días a seis meses sin encontrar mejoría de la audición, la tasa de inserción de tubos de timpanostomía o el desarrollo del lenguaje, aunque sí demostró una reducción estadísticamente significativa del número de episodios de repetición de OMA en comparación con el placebo. Los antibióticos profilácticos usados con mayor frecuencia son trimetoprim-sulfametoxazol (12 mg/kg/día), amoxicilina (20-50 mg/kg/día) y penicilina V (25 mg/kg/día) durante tres a seis meses, administrados en una o dos tomas diarias.[42]

Los descongestionantes y los antihistamínicos pueden inducir efectos secundarios; si bien su uso en OME ha demostrado beneficios en el corto plazo, no se ha evidenciado en el largo plazo ningún beneficio clínico o estadístico.[43-44] Varios estudios a pacientes con OME y alergias señalan que los antihistamínicos pueden tener un efecto positivo cuando se asocia a rinitis alérgica.[18]

Un estudio realizado a 21 pacientes de 2 a 8 años demostró la resolución completa o el drenaje en el 85% de los casos con el uso de inmunoterapia (AIT). Por este motivo, los niños

con OME y RA grave asociada podrían ser tratados de forma fructífera con AIT; sin embargo, deben realizarse más ensayos clínicos y aleatorizados para comprobar su efectividad.[45-47]

El manejo quirúrgico debe ser evaluado por el otorrinolaringólogo y consiste en la miringotomía y la colocación de tubos de drenaje, siendo estos últimos un recurso de tratamiento que permite una mejoría del 60 al 80% en la inflamación, derrame y eliminación de la biopelícula en un lapso de dos a tres meses.[48]

Fuentes consultadas

1.- Haidar H, Shawabkeh MA, Larem A et al. Acute otitis media- An update. J Otolaryngol-ENT Res 2017;8(4):2-6.

2.- Worrall G. Acute otitis media. Can Fam Physician 2007; 53(12):2147-2148.

3.- Rosenfeld RM, Kay D. Natural history of untreated otitis media. Laryngoscope 2003;113(10):1645-1657.

4.- Monasta L, Ronfani L, Marchetti F et al. Burden of disease caused by otitis media: systematic review and global estimates. Plos One 2012;7(4):e36226.

5.- Hurst DS. The role of allergy in otitis media with effusion. Otolaryngol Clin North Am 2011;44(3):637-654.

6.- Ciprandi G, Torretta S, Marseglia GL et al. Allergy and otitis media in clinical practice. Curr Allergy Asthma Rep 2020;20(8):33.

7.- Schilder AGM, Marom T, Bhutta MF et al. Panel 7: otitis media: treatment and complications. Otolaryngol Head Neck Surg. 2017;19(Suppl1):S88-S105.

8.- Kaur R, Morris M, Pichichero ME. Epidemiology of acute otitis media in the postpneumococcal conjugate vaccine era. Pediatrics 2017;140(3):e20170181.

9.- Cabrera-Gaytán DA, Valle-Alvarado G, Krug-Llamas E, Grajales-Muñiz C. Otitis media aguda: ¿indicador centinela de la salud? Rev Med Inst Mex Seguro Soc 2014;52(2):150-155.

10.- Schilder AGM, Chonmailtree T, Cripps AW et al. Otitis media. Nat Rev Dis Primers 2016;2(1):16063.

11.- Bennett KE, Haggard MP, Silva PA, Steward IA. Behaviour and developmental effects of otitis media with effusion into the teens. Clin Infect Dis. 2001;85:91-95.

12.- Hassooni HR, Fadhil SF, Hameed RM et al. Upper respiratory infection and otitis media are clinically and microbiologically associated. J Ideas Health 2018;1(1):29-33.

13.- Verhoeff M, van der Veen EL, Rovers MM, Sanders EAM, Schilder AGM. Chronic suppurative otitis media: a review. Int J Pediatr Otorhinolaryngol 2006;70(1):1-12.

14.- Ayaz Z, Taj B, Yaseen MS et al. Causality of chronic suppurative otitis media: An observational study. Cureus 2020;12(8):1-5.

15.- Daud MkM, Shahrjerdi B, Ramiza RR, Normastura R. The association of allergy and chronic suppurative otitis media: A study in a tropical country. Med J Malaysia 2019;74(3):205-208.

16.- Kaur R, Morris M, Pichichero ME. Epidemiology of acute otitis media in the postpneumococcal conjugate vaccine era. Pediatrics 2017;140(3):e20170181.

17.- Mandel EM, Doyle WJ, Winther B, Alper CM. The incidence, prevalence, and burden of OM in unselected children aged 1-8 years followed by weekly otoscopy through the "common cold" season. Int J Pediatr Othorhinolaryngol. 2008; 72(4):491-499.

18.- Cheng X, Sheng H, Ma R et al. Allergic rhinitis, and allergy are risk factors for otitis media with effusion: A meta-analysis. Allergol Immunopathol (Madr) 2016;45(1):25-32.

19.- Roditi RE, Veling M, Shin JJ. Age: an effect modifier of the association between allergic rhinitis and otitis media with effusion. Laryngoscope 2015;126(7):1687-1692.

20.- Kim SY, Kim HR, Min C, Choi HG. Bidirectional association between asthma and otitis media in children. Allergy Asthma Clin Immunol 2021;17(1):7.

21.- Yang B, Brook C. The role of allergy in otologic disease. Otolaryngol Clin North Am. 2017;50(6):1091-1101.

22.- Dhooge IJM. Risk factors for the development of otitis media. Curr Allergy Asthma Rep 2003;3(4):321-325.

23.- Fireman P. Otitis media and Eustachian tube dysfunction: connection to allergic rhinitis. J Allery Immunol 1997; 99(2):787-797.

24.- Oh JH, Kim WJ. Interaction between allergy and middle ear infection. Curr Allergy Asthma Rep 2016;16(9):66.

25.- Salpietro C, Rigoli L, Miraglia del Giudice M et al. TLR2 and TLR4 gene polymorphisms and atopic dermatitis in Italian children: a multicenter study. Int J Immunopathol Pharmacol 2011;24(4Suppl):33-40.

26.- Mittal R, Lisi C V, Gerring R et al. Current concepts in the pathogenesis and treatment of chronic suppurative otitis media. J Med Microbiol 2015;64(10):1103-1116.

27.- Annunziato F, Romagnani C, Romagnani C. The 3 major types of innate and adaptive cell-mediated effector immunity. J Allergy Clin Immunol 2015;135(3):626-635.

28.- Tocornal F, Labatut T. Otitis media con efusión: diagnóstico y manejo práctico. Rev Med Clin Condes 2016;27(6):905-914.

29.- Vanneste P, Page C. Otitis media with effusion in children: pathophysiology, diagnosis, and treatment. A review. J Otol 2019;14(2):33-39.

30.- Prasad A, Hasan SMA, Gartia MR. Optical identification of middle ear infection. Molecules 2020;25(9):2239.
31.- Kwon C, Lee H, Kim MG, Boo SH, Yeo SG. Allergic diseases in children with otitis media with effusion. Int J Pediatr Otorhinolaryngol 2013;77(2):158-161.
32.- Byeon H. The association between allergic rhinitis and otitis media: A national representative sample of in South Korean children. Sci Rep 2019;9(1):1610.
33.- Norhafizah S, Salina H, Goh BS. Prevalence of allergic rhinitis in children with otitis media with effusion. Eur Ann Allergy Clin Immunol 2020;52(3):121-130.
34.- El-Sharnoby MKM, Ali AAAE, Omar HAH, Habib MSE, Salama HAH. Study of the role of allergy diagnosed by immunoglobulin E in the etiology of pediatric otitis media with effusion. Menoufia Med J 2017;30(1):151-155.
35.- Zernotti ME, Pawankar R, Ansotegui I et al. Otitis media with effusion and atopy: is there a causal relationship? World Allergy Organ J 2017;10(1):37.
36.- Rosenfeld RM, Shin JJ, Schwartz SR et al. Clinical practice guideline: otitis media with effusion (update). Otolaryngol Head Neck Surg 2016;154(1Suppl):S1-S41.
37.- Simon F, Haggard M, Rosenfeld RM et al. International consensus (ICON) on management of otitis media with effusion in children. Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis 2018;135(1S):S33-S39.
38.- Núñez-Batalla F, Jáudenes-Casaubón C, Sequí-Canet JM et al. Diagnosis and treatment of otitis media with effusion: CODEPEH recommendations. Acta Otorrinolaringol Esp 2017;70(1):36-46.
39.- Roditi RE, Caradonna DS, Shin JJ. The proposed usage of intranasal steroids and antihistamines for otitis media with effusion. Curr Allergy Asthma Rep 2019;19(10):47.
40.- Wang DE, Lam DJ, Bellmunt AM et al. Intranasal steroid use for otitis media with effusion: ongoing opportunities for quality improvement. Otolaryngol Head Neck Surg 2017;157(2):289-296.
41.- Francis NA, Cannings-John R, Waldron CA et al. Oral steroids for resolution of otitis media with effusion in children (OSTRICH): a double-blinded, placebo-controlled randomised trial. Lancet 2018;392(10147):557-568.
42.- Venekamp RP, Burton MJ, van Dongen TMA et al. Antibiotics for otitis media with effusion in children. Cochrane Database Syst Rev 2016;2016(6):CD009163.
43.- Griffin GH, Flynn C, Bailey RE, Schultz JK. Antihistamines and/or decongestants for otitis media with effusion (OME) in children (review). Cochrane Database Syst Rev 2011;2011 (9):CD003423.
44.- La Mantia I, Varrichio A, Ciprandi G. Allergen immunotherapy in children with otitis media with effusion: a preliminary experience. Eur Ann Allergy Clin Immunol 2020.
45.- Hurst DS. Efficacy of allergy immunotherapy as a treatment for patients with chronic otitis media with effusion. Int J Pediatr Otorhinolaryngol 2008;72(8):1215-1223.
46.- Hurst DS, Gordon BR, McDaniel AB, Poe DS. Intradermal testing doubles identification of allergy among 110 immunotherapy-responsive patients with eustachian tube dysfunction. Diagnostics (Basel) 2021;11(5):763.
47.- Durón Tábora I, Durón Tábora JA, Durón Martínez JA. Tubos de timpanostomía en niños. Rev Med Hondur 2016;84(3y4):133-136.
48.- Hurst D, Denne CM. The relation of allergy to Eustachian tube dysfunction and the subsequent need for insertion of pressure equalization tubes. Ear Nose Throat J 2020; 99(1Suppl):39S-47S.

Capítulo 22

Conjuntivitis alérgica e infección

José Luis Rivera Pérez

Generalidades

La conjuntiva es una capa mucosa delgada y transparente que recubre la porción externa del globo ocular y la cara interna de los párpados, inicia en el limbo esclerocorneal y termina en el borde libre del párpado, donde nacen las pestañas. Se divide en tres regiones: conjuntiva bulbar, fondo de saco y palpebral. Su función es protectora y lubricante.

Histologicamente, está formada por dos capas: la superficial, el epitelio, con células cuboideas que se hacen poliédricas a medida que alcanzan la superficie, además de células caliciformes y la profunda, corion o lámina propia, que a su vez se divide en una capa linfoide, en donde están contenidos linfocitos, mastocitos, células presentadoras de antígeno, células plasmáticas y neutrófilos y una capa fibrosa, en donde se ubican los vasos, nervios y las glándulas de Krause y Wolfring (productoras de lágrimas) así como las células caliciformes, de Henle y de Manz (productoras de mucina).

La conjuntivitis se define como la inflamación del tejido conjuntival, caracterizada por edema de la conjuntiva, congestión de los vasos sanguíneos, secreción ocular, prurito y dolor. Sus causas pueden ser o no infecciosas, pero en ocasiones pueden verse involucradas ambas condiciones.

Las conjuntivitis infecciosas más comunes son de origen viral, con mayor prevalencia en verano, seguidas por las de origen bacteriano, más frecuentes de diciembre a abril. En los niños son más comunes las de origen bacteriano (del 50 al 75%), mientras que en los adultos las virales.[1] En cuanto a las no infecciosas, las de origen alérgico y las tóxicas suelen ser las más recurrentes.[1] Las conjuntivitis alérgicas afectan alrededor del 10 al 15% de la población mundial; sin embargo, algunos países superan el 40%.[1-5]

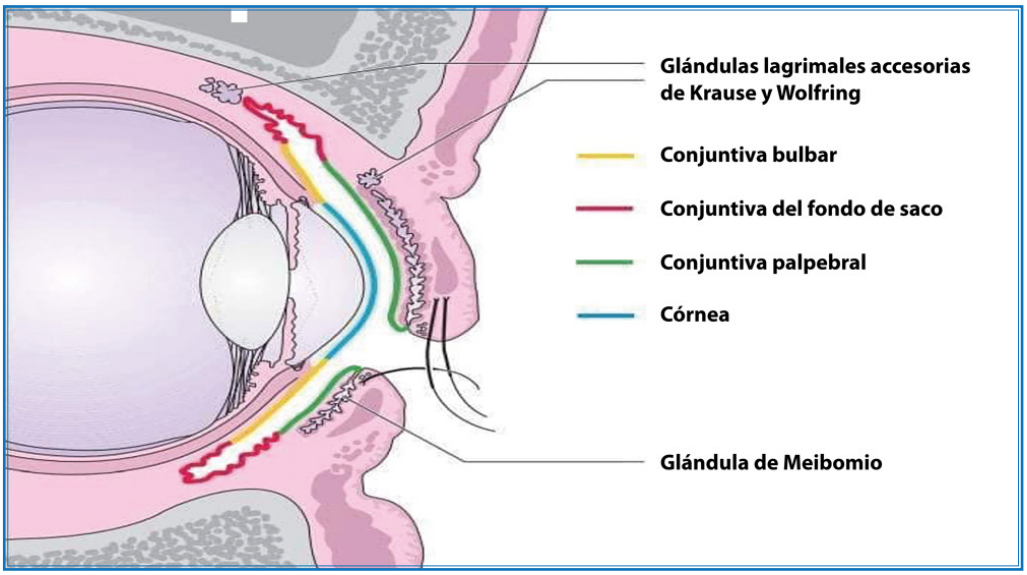


Figura 1. Partes de la conjuntiva
Fuente: http://conjuntivi.blogspot.com/2016/09/conjuntivapalpebralbulbar-y-fornix.html

Los mecanismos de hipersensibilidad involucrados pueden clasificarse principalmente en tres categorías:

1. Reacciones mediadas por inmunoglobulina E (IgE), en las que se incluyen la conjuntivitis alérgica estacional (CAE) y la perene (CAP).
2. Las no mediadas por IgE, como la queratoconjuntivitis vernal (QCV) y la queratoconjuntivitis atópica (QCA).
3. Las que resultan de la combinación de ambas, como la conjuntivitis de papilas gigantes (CPG) y la dermatoconjuntivitis de contacto (DCC).

Independientemente de cuál sea su origen, las conjuntivitis tienen como común denominador cursar con un proceso inflamatorio, ya sea agudo o crónico, que puede llevar en menor o mayor grado a la lesión de las membranas mucosas, generando un terreno fértil para el asentamiento y desarrollo de diferentes patologías, como la alergia y la infección entre las más frecuentes. De ahí la importancia de poder establecer una relación entre ellas.

Inmunología del ojo

En la inmunología del ojo participa una amplia variedad de mecanismos de defensa que forman una barrera eficaz para evitar la entrada de elementos y microorganismos potencialmente patógenos. Estos mecanismos inician en la piel y la superficie del ojo, y van desde los procesos más sencillos, hasta los más elaborados mediante sustancias, moléculas y células que tejen múltiples redes de señalización y comunicación y cuyo fin es, por un lado, defender al ojo de la invasión de patógenos y, por el otro, promover la tolerancia contra los microorganismos no patógenos, manteniendo así una homeostasis inmune. Sin embargo, no debemos olvidar que existen condiciones especiales de tipo genético y ambiental que pueden modificar esta condición.

Con el fin de limitar los espacios de acción del sistema inmune, podemos dividir arbitrariamente al ojo en dos compartimentos: uno interno compuesto por la cámara anterior y posterior, humor acuoso, iris, cristalino, cuerpo vítreo, retina, cuerpo ciliar, coroides y mácula y otro externo conformado por la córnea, conjuntiva, esclerótica y aparato lagrimal (productor de lágrima y película lagrimal). El compartimento interno se mantiene en un ambiente estéril, mientras que el externo se encuentra expuesto a los componentes del medio ambiente (microorganismos y alérgenos, entre otros) y se encarga de mantener una adecuada inmunidad. Como es sabido, la respuesta inmune puede ser de dos tipos: innata y adaptativa, tal como se describe a continuación.

Respuesta inmune innata ocular

La respuesta innata en el ojo depende de varios elementos y estructuras organizadas, las cuales son:

Barreras anatómicas y físicas. Mediante el parpadeo, las pestañas y los párpados limitan el acceso de partículas, polvo o contaminación microbiana al ojo. A este respecto, vale la pena mencionar que en algunas patologías en donde el reflejo del parpadeo se ha perdido (parálisis facial), la conjuntivitis bacteriana se desarrolla con mayor frecuencia.

Película lagrimal. Cubre toda la superficie externa del ojo y, por ser la de mayor contacto con el medio externo, tiene múltiples funciones muy importantes. Posee tres capas: 1) la externa o lipídica, que forma una barrera que lubrica, evita la evaporación y el derrame lagrimal; 2) la capa acuosa, que contiene enzimas e inmunoglobulinas (principalmente IgA) como antibacteriales, nutrientes (proteínas acuosas), glucosa y glucoproteínas, así como sales inorgánicas, urea, metabolitos, electrolitos y biopolímeros superficiales activos y 3) la interna, compuesta por mucina, que mantiene hidratadas las superficies corneal y conjuntival. Gracias a lo anterior, la película lagrimal cumple con funciones primordiales: capta el oxígeno, esencial para el metabolismo de la córnea, favorece el parpadeo, conserva la integridad del epitelio, limpia de restos celulares o sustancias extrañas y mantiene una visión ópticamente estable.[6]

Componentes químicos. En la lágrima y la película lagrimal están contenidas mucinas, péptidos antimicrobianos como lisozimas, lactoferrina, lipocaina A, fosfolipasa A2, catelicidina,

defensinas y bacteriocinas que, además de actuar como elementos antimicrobianos,[7] permiten que la microbiota se mantenga en una cantidad muy baja y limitada en su especie. Otro factor es el complemento, el cual posee diferentes actividades que contribuyen también a la eliminación de microorganismos, muy probablemente con mayor frecuencia a través de la vía alterna.

Células y otros elementos inmunes. En la conjuntiva, glándula y aparato lagrimales se encuentran células epiteliales, dendríticas, macrófagos, células Natural Killers (NK), neutrófilos, eosinófilos e inmunoglobulinas tipo IgM, IgG e IgA, esta última, la más abundante en la lágrima, es producida en la lámina de la conjuntiva y el espacio estromal de las glándulas lagrimales.

En la película lagrimal, la IgA ejerce su función protectora neutralizando, agregando e inmovilizando patógenos para facilitar su eliminación durante el parpadeo. Otras funciones de la IgA en la homeostasis inmunológica incluyen el transporte de antígenos a las células presentadoras de antígenos (CPA) en el espacio subepitelial y la regulación a la baja de las respuestas inflamatorias. En cuanto a la IgG, ésta se produce y reside en los órganos linfoides secundarios y la médula, pero viaja a través de la circulación y es capaz de difundirse hasta las lágrimas (sobre todo en los procesos inflamatorios) para ejercer su acción, también favorece la fagocitosis y es capaz de neutralizar y provocar la muerte de los microorganismos mediante la activación de lisis celular.

Las células epiteliales, además de ser constitutivas en la superficie del ojo, tienen varias características. Una de ellas es que las que se encuentran más hacia la superficie de la conjuntiva y la córnea tienen uniones tan estrechas que se sellan, formando una barrera en contra de la invasión microbiana. Otra característica es que poseen receptores de patrones de reconocimiento (PRR), principalmente tipo Toll (TLR) que les permite reconocer patrones moleculares asociados a patógenos (PAMP) o patrones de secuencias conservadas, compartidos por muchos microbios.

La estimulación de los TLR inicia los eventos más tempranos en la inflamación mediante la liberación de mediadores inflamatorios, quimiotaxis de células inmunes y expresión de moléculas de adhesión que inducen la migración de células inmunes hacia los tejidos infectados, desencadenando una respuesta inmune innata inmediata y activando la inmunidad adaptativa en caso necesario.

Respuesta inmune adaptativa de la superficie ocular

Los elementos del sistema inmune ocular son similares al de otras mucosas, se encuentran dispuestos como tejido linfoide asociado al ojo (EALT, por sus siglas en inglés). Sus células linfoides se encuentran organizadas en centros germinativos, pero también se les ve dispuestas en forma difusa. De acuerdo con su ubicación hay LGALT dentro de las glándulas lagrimales, CALT en la conjuntiva y LDALT en el sistema de drenaje lagrimal.

Es un sistema de defensa que no sólo actúa contra infecciones patógenas, sino que también se asocia con microorganismos comensales en los fenómenos de tolerancia y supresión celular para beneficiar al hospedero. Su acción inicia cuando las barreras de la inmunidad innata

fallan o han sido superadas por una invasión patógena en la superficie ocular. Sin embargo, en ocasiones su respuesta puede ser tan intensa, que llega a dejar secuelas permanentes.

La inmunidad adaptativa empieza cuando los microorganismos son captados en la superficie ocular por las células presentadoras de antígeno o CPA (macrófagos, células dendríticas, de Langerhans), las cuales fagocitan y procesan el antígeno para después expresarlo en su superficie en el complejo mayor de histocompatibilidad (MHC), posteriormente interaccionan con los linfocitos T de la áreas interfoliculares o viajan a los ganglios linfáticos periauriculares y submandibulares, en donde activan linfocitos T y B, los cuales se diferencian en varias estirpes, principalmente linfocitos TCD4 que cooperarán con linfocitos B precursores de células plasmáticas productoras de inmunoglobulinas, los linfocitos TCD8 citotóxicos y los T reguladores. Una vez activados, se reubicarán en las glándulas lagrimales, conjuntiva y aparato lagrimal.

Por otro lado, las células B se trasladarán y se establecerán en la glándula lagrimal, en donde madurarán a células plasmáticas y producirán anticuerpos IgA. En cuanto a las células T, se reubicarán en mayor número en el epitelio conjuntival. De éstos, las TCD8+ reguladores se ubicarán en el estrato conjuntival, mientras que las TCD4+ cooperadoras en la lámina propia. Las células T reguladoras de la conjuntiva contribuyen tanto a la tolerancia de la flora comensal como a la supresión de linfocitos autorreactivos.

Finalmente, es importante comentar que en el epitelio conjuntival también se encuentran células dendríticas intercaladas, las cuales estiran sus dendritas para alcanzar la superficie y tomar continuamente material antigénico.

Inmunoprivilegio de la córnea

Para mantener una buena visión es esencial la transparencia de la córnea. Esta condición obedece a una serie de características y propiedades anatómicas, fisiológicas e inmunológicas que interactúan para mantener ese estado de transparencia.

Aunque la conjuntiva y la córnea son anatómicamente próximas y comparten la misma película lagrimal, su homeostasis es diferente, pues dentro de la córnea existen varios tejidos cuya respuesta inmune se encuentra restringida por diferentes mecanismos de regulación inmunitaria específicos que interactúan para prevenir o modular reacciones inflamatorias y respuestas inmunes potencialmente destructivas. Al conjunto de estos fenómenos, capaces de mantener indemne a la córnea por una restricción inmune, se le llama inmunoprivilegio, y por el sitio en donde se llevan a cabo se han dividido en privilegio inmunológico corneal y angiogénico.

Inmunoprivilegio corneal. Varios mecanismos operan en forma conjunta dentro de la córnea para reducir las reacciones inflamatorias potenciales y se resumen en: 1) antigenicidad baja general del tejido corneal, 2) escasez y baja reactividad de las CPA residentes localmente, 3) inmunosupresión local y 4) desviación inmunitaria sistémica.

La córnea posee poca antigenicidad en comparación con otros tejidos, pues sus células expresan pocas moléculas de histocompatibilidad tipo I (MHCI). Además, en el endotelio corneal hay expresión de una serie de moléculas que inducen la apoptosis de las células T e inhiben la actividad de las células NK.[8,9]

En la conjuntiva, las CPA se mantienen en un número reducido y normalmente en un estado inactivo, en ocasiones como subconjuntos y preferentemente en su periferia, algunas de ellas pueden conectarse entre sí a través de sus dendritas para el caso de un evento inflamatorio.[10] En la córnea central, sin embargo, las CPA son escasas y poseen un fenotipo inmaduro, lo que disminuye su reactividad y facilita su tolerancia local a los antígenos.[11]

Como se mencionó, las moléculas que se expresan en la córnea capaces de modificar la actividad de las células inmunes invasoras son las FasL, que induce apoptosis en células T activadas y neutrófilos;[12] PDL1, el ligando de muerte programada, que puede inhibir la proliferación de células T, secreción de citocinas proinflamatorias e inducción de apoptosis;[13] las MHC Ib no clásica y el factor inhibidor de macrófagos (MIF) que inhiben la actividad de las células NK.[8,9,14]

Por su parte, las proteínas reguladoras del complemento en la córnea y en el humor acuoso protegen a la córnea de la lisis celular mediada por el complemento. Además, existen una multitud de inmunomoduladores en el humor acuoso con propiedades inmunosupresoras y antiinflamatorias que modifican el comportamiento de las células inmunes que ingresan al ojo.

Inmunoprivilegio angiogénico. La inhibición del crecimiento de los vasos sanguíneos y linfáticos inicia desde la embriogénesis y se mantiene a lo largo de la vida gracias a la producción de factores angiogénicos que la inhiben. Estos incluyen la angiostatina, endostatina, trombospondinas, factor derivado del epitelio pigmentario (PEDF) y receptores solubles del factor de crecimiento endotelial vascular (sVEGFR1-3).[15,16] En contraparte, están los factores de crecimiento angiogénico (VEGF), factores de crecimiento de fibroblastos básicos (bFGF) y metaloproteinasas de la matriz (MMP) que la estimulan.

Condiciones patológicas como pérdida epitelial, hipoxia o inflamación severa (fenómenos que suceden en la alergia e infección) pueden modificar el equilibrio entre factores pro y antiangiogénicos a favor de la vascularización. Así, el VEGF-A también puede quimioatraer macrófagos hacia la córnea y liberar en ella isoformas de VEGF que activan el estímulo del crecimiento de vasos y de reclutamiento de macrófagos adicionales. Los macrófagos pueden alinearse y formar estructuras tubulares que participan en la formación de nuevos vasos linfáticos. Estos eventos de vascularización corneal no sólo perjudican la claridad óptica y la visión, sino que también inducen a la respuesta inmune adaptativa contra antígenos corneales.

Durante la inflamación, las CPA puede madurar y escapar de la córnea por migración a través de la cámara anterior gracias a factores inmunomoduladores como TGF-b2, hormona estimulante de los melanocitos alfa (aMSH) y péptido vasointestinal (VIP) que ahí se encuentran. Posterior al reconocimiento y al procesamiento antigénico, la CPA migra a los ganglios linfáticos regionales, donde induce una respuesta inmune para esos antígenos

corneales. Finalmente, los vasos sanguíneos y linfáticos neoformados en la córnea favorecerán la circulación de más linfocitos activados y CPA, iniciando así el fin del privilegio inmunológico.

Microbiota del ojo

En la córnea y la conjuntiva, componentes de la superficie externa del ojo, se encuentra alojada la mayor parte de su microbiota. Sin embargo, la contenida en los párpados y las pestañas son consideradas parte de la microbiota de la piel y no del ojo.

Los primeros estudios para determinar la presencia de microorganismos en la superficie ocular fueron realizados a través de cultivos tomados generalmente de la conjuntiva. Los resultados mostraron una escasa presencia bacteriana. En dichos cultivos se observó la presencia de bacterias grammpositivas, siendo las más frecuentes los estafilococos coagulasa negativa, así como el *Staphylococcus epidermidis*, seguido de *Cutibacterium* spp. y *Corynebacterium* spp., también se encontraron *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus* spp. y *Micrococcus* spp. Las bacterias gramnegativas resultaron mucho menos frecuentes, pudiéndose detectar *Pseudomonas* spp., *Haemophilus* spp. y algunas enterobacterias.[17,18]

Es posible que la escasa flora se explique por varias razones, siendo las más importantes el parpadeo, el arrastre mecánico y las sustancias antimicrobianas que poseen las lágrimas, aunque las dificultades en las técnicas del manejo de los cultivos fue otro factor.

Estudios recientes, realizados en pacientes sanos con las técnicas moleculares actuales de ARNr 16S[18] en personas sanas, han permitido mejores resultados y se ha identificado una gama más amplia de microorganismos capaces de colonizar la superficie del ojo, aunque todavía es menos diversa que en otras superficies. Los estudios reportan que en promedio se han encontrado 221 especies de bacterias que pertenecen a 59 géneros y cinco *phyla* distintos,[18] siendo nuevamente *Staphylococcus* spp. el más prevalente en el ojo, con porcentajes de entre 32.6 y 81.5%. De las cinco *phyla* bacterianas, *Proteobacteria, Actinobacteria* (*propionibacterium*) y *Firmicutes* o *Endobacteria* han sido consistentemente identificados.[19]

Aunque se piensa que la microbiota comensal ha coevolucionado con los humanos, actualmente se sabe que más del 98% de la microbiota ocular está conformada por bacterias y sólo el 2% restante lo conforman virus y hongos. En cuanto a los virus encontrados, se incluyen al herpes simple tipo I, hepatitis B, hepatitis C, el Torque Teno Virus (TTV), (asociado a la inflamación intraocular)[17] y bacteriófagos. Finalmente, en lo que se refiere a hongos, se han identificado tres phyla y 65 géneros en personas sanas, los más comunes son *Candida, Aspergillus, Malassezia* y *Fusarium* en más del 50% de los identificados como microbiota normal. Resulta interesante ver algunos hongos patógenos como *Acremonium, Candida, Rhodotorula, Aspergillus, Penicillium, Paecilomyces, Saccharomyces, Trichoderma, Malassezia, Fusarium, Cryptococcus, Ustilago, Pichia* y *Arthrinium* (**Cuadro 1**).[20]

Se cuenta con evidencia que sugiere que en la superficie ocular existe una microbiota residente relativamente estable y consistente y otra que es meramente transitoria,[21,22] pero que en conjunto

"educa" al sistema inmunológico durante su maduración e induce células dendríticas "tolerogénicas" y macrófagos "atenuados" que mantienen estable la superficie ocular.

La microbiota, como ya se mencionó, participa activamente en la modulación de la respuesta inmune y previene la invasión de microorganismos potencialmente patógenos, su afectación podría influir en la patogénesis de enfermedades oftálmicas, ya que algunos de los virus, bacterias y hongos, incluso transitorios en la superficie ocular podrían conducir a enfermedades conjuntivales o de la retina.

Cuadro 1. Microbiota del ojo

Microbiota principal	Microbiota menos frecuente
Bacterias grammpositivas (en orden de frecuencia): *Staphylococcus epidermidis*, *Cutibacterium* spp., *Corynebacterium* spp., *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus* spp. y *Micrococcus* spp.	Bacterias gramnegativas, *Pseudomonas* spp., *Haemophilus* spp., algunas enterobacterias, virus y hongos sólo el 2%

Fuente: elaboración propia.

Por último, vale la pena mencionar que se ha sugerido que la edad y el sexo pueden modelar el microbioma conjuntival y cambiar la homeostasia inmune de la superficie ocular,[17] por lo que es importante conocer el papel que desempeña la microbiota del ojo en el desarrollo de los procesos de salud y enfermedad, para entender la relación que existe entre la microbiota y el desarrollo de enfermedades inflamatorias alérgicas o infecciosas y, dicho sea de paso, qué impacto tendría en relación con el uso de lentes de contacto.

Inflamación, común denominador de alergia e infección

Se ha descrito que en la respuesta inmune hay fenómenos y eventos que permiten pensar que exista una relación entre la enfermedad alérgica e infección. Otro hecho es que tanto en las conjuntivitis alérgicas como en las infecciosas el común denominador es la inflamación. Estudios e investigaciones apoyan lo antes descrito, por ejemplo, se ha demostrado que en las conjuntivitis crónicas recurrentes las bacterias no sólo incrementan la cantidad de los eosinófilos, sino que también inducen su activación, perpetuando la reacción inflamatoria.[23]

En un estudio sobre infecciones oculares recurrentes se observó que las conjuntivitis virales por adenovirus fueron las más frecuentes, seguidas de las bacterianas. En casos como éste, los gérmenes más comúnmente encontrados han sido *Staphylococcus*, *Streptococcus pneumonie* y *Haemophilus influenzae*, y que este último, junto con *Moraxella catharralis* son los más comunes en niños; además de que la alergia más asociada fue la conjuntivitis alérgica estacional (CAE).[2]

Otros estudios reportan que en los casos de queratoconjuntivitis vernal y atópica se han descrito úlceras corneales graves y queratitis, secundarias a infecciones por hongos y bacterias.[24,25]

Por otro lado, *Staphylococcus* aureus ha sido aislado en los márgenes palpebrales de pacientes con queratoconjutivitis atópica.[26] Y en el caso de *S. epidermidis*, aunque se le considera un habitante común no patógeno, su presencia junto con un recuento elevado de neutrófilos en la mucosa conjuntival sugiere su participación en una infección activa.[27] *Clamydia trachomatis* es un patógeno intracelular que infecta las superficies de las mucosas, capaz de provocar daño al inducir una respuesta inmune celular magnificada, secundaria a la infección recurrente, en la conjuntivitis atópica.[28]

Otro estudio[29] menciona que, en pacientes con queratoconjuntivitis vernal, los patrones moleculares asociados a patógenos o PAMP implican cambios patológicos en la comunidad microbiana autóctona, porque pueden causar una sobreexpresión dramática en los receptores TLR y modificar su regulación positiva o negativamente.

Se sabe que factores derivados de la inflamación, como la quemosis conjuntival en el limbo, dañan la estabilidad de la película lagrimal y que el daño por abrasión mecánica ejercida por papilas gigantes o queratitis superficial punteada en el epitelio de la córnea puede incrementar el riesgo de infección.[30]

Es interesante observar cómo otros padecimientos alérgicos también se relacionan con la infección. El ambiente y los agentes patógenos pueden producir daño en las células epiteliales de las vías respiratorias, provocando inflamación por quimiotaxis de células inflamatorias (eosinófilos) y liberación de citocinas, así como edema de mucosas y daño al endotelio, factores que favorecen la sensibilización local.[31]

Un estudio realizado en pacientes escolares con asma[32] reveló que el 60% de las exacerbaciones estaban relacionadas con infecciones por rinovirus, otra investigación en adultos[33] señaló que la relación alergia-infección fue del 38% y uno más refiere que existen diversos virus involucrados, entre ellos el coronavirus, el de la influenza y el adenovirus.[34] Los mecanismos propuestos fueron inflamación, daño epitelial, reclutamiento y generación de células y de citocinas inflamatorias, respectivamente, así como producción de IgE específica para virus. Los rinovirus también pueden activar linfocitos, macrófagos y células epiteliales, además de generar citocinas inflamatorias e incrementar moléculas de adhesión.[35]

Otro estudio menciona que, en personas con enfermedad alérgica y asma, la IL-10, una citocina con actividad reguladora y secretada tanto en células del sistema inmune innato como adaptativo se encuentra en menores cantidades (quizá por el polimorfismo encontrado en su promotor) y se ha asociado con cuadros sintomáticos de mayor severidad, lo que sugiere que probablemente exista un desbalance en las células secretoras de IL-10 y las que tienen perfil Th2.[31-36]

Vale la pena mencionar que otros factores implicados en el desarrollo de infección bacteriana en pacientes alérgicos son el uso prolongado de medicamentos como los esteroides, que

incrementan la frecuencia de infecciones bacterianas y micóticas en un alto porcentaje [1] y el uso de antihistamínicos que disminuyen la secreción de la lágrima y debilita los mecanismos de defensa contra microorganismos patógenos, ejemplos de esto son la disminución del efecto antimicrobiano de la película lagrimal por alteraciones en la composición de las inmunoglobulinas y la reducción de los niveles de lactoferrina (bacteriostático), entre otros.

Otras evidencias sobre alergia e infección

La teoría de la higiene menciona que algunas infecciones protegen contra el desarrollo de la alergia. El paradigma Th1/Th2 establece que los linfocitos Th1 median una respuesta protectora que protege contra el riesgo de alergia, mientras que la repuesta mediada por los Th2 proporciona un riesgo suplementario, por lo menos en niños genéticamente predispuestos. Los patógenos extracelulares estimulan la respuesta Th2, mientras que los intracelulares, preferentemente virus y parásitos, estimulan el patrón de citocinas Th1, por lo que las infecciones de este último podrían, teóricamente, proteger de la enfermedad alérgica. En otras palabras, al estimular la respuesta inmune con patrón Th1 se favorecería el equilibrio con la respuesta laTh2 (predominante al nacimiento).

La hipótesis propone que un patrón inmaduro de la respuesta inmune en el niño, un decremento general en la carga de infecciones en la vida temprana y variaciones en la flora gastrointestinal podrían ser las responsables del aumento de las enfermedades alérgicas en todo el mundo, propuesta actualmente muy discutida.[37]

Varios estudios[31] apoyan el concepto de que una historia familiar de asma y alergia, IgE total sérica elevada, sensibilización temprana a alérgenos e infecciones respiratorias frecuentes son factores predictivos de enfermedad alérgica. Por lo anterior, es posible que una infección ocular recurrente predisponga el desarrollo de una conjuntivitis alérgica y viceversa; es decir, que la conjuntivitis alérgica, por el mismo proceso inflamatorio crónico, promueva infecciones activas o latentes e incremente los síntomas y las complicaciones. Sin olvidar la posibilidad de que ambos padecimientos se presenten al mismo tiempo, lo que ocurre con frecuencia.

En resumen, el ambiente, la genética y la influencia de los eventos que se suceden en el momento de la inflamación y el daño, aunado al pleiotropismo y la comunicación celular, predispongan posiblemente a otros grupos celulares, moléculas o sustancias para que un evento desencadene al otro y faciliten un cambio que favorezca el desarrollo de dichas enfermedades.

Fuentes consultadas

1.- Azari AA, Arabi A. Conjunctivitis: a systematic review. J Ophthalmic Vis Res 2020;15(3):372-395.

2.- Monge Paladines FL, Ordóñez Sánchez JL, Cando Herrera JV. Epidemiologia y tratamiento de la conjuntivitis. RECIAMUC 2021;5(1):170-179.

3.- Leonardi A, Castegnaro A, Valerio ALG, Lazzarini D. Epidemiology of allergic conjunctivitis: clinical appearance and treatment patterns in a population-based study. Cur Opin Allergy Clin Immunol 2015;15(5):482-488.

4.- Rosario N, Bielory L. Epidemiology of allergic conjunctivitis. Curr Opin Allergy Clin Immunol 2011,11(5):471-476.

5.- Dupuis P, Prokopich C, Hynes A, Kim H. A contemporary look at allergic conjunctivitis. Allergy, Asthma Clin Immunol 2020;16:5.

6.- Garg A, Sheppard JD, Donnenfeld ED, Meyer D, Mehta CK. *Ojo seco y otros trastornos de la superficie ocular. Diagnóstico y tratamiento en Xerodacriología.* Panamericana, 2008.
7.- Castañeda-Casimiro J, Ortega-Roque JA, Venegas-Medina AM et al. Péptidos antimicrobianos: péptidos con múltiples funciones. Alergia Asma e Inmunol 2009;18(1):16-29.
8.- Niederkorn JY, Chiang EY, Ungchusri T, Stroynowski I. Expression of a nonclassical MHC class Ib molecule in the eye. Transplantation 1999;68(11):1790-1799.
9.- Apte RS, Sinha D, Mayhew E, Wistow GJ, Niederkorn JY. Cutting edge: role of macrophage migration inhibitory factor in inhibiting NK cell activity and reserving immune privilege. J Immunol 1998;160(12):5693-5696.
10.- Chinnery HR, Pearlman E, McMenamin PG. Cutting edge: Membrane nanotubes in vivo: a feature of MHC class II+ cells in the mouse cornea. J Immunol 2008;180 (9):5779-5783.
11.- Hamrah P, Dana R. "Antigen-presenting cells in the eye and ocular surface", en Dartt DA, Dana R, D'Amore P, Niederkorn J (eds.), *Immunology, inflammation and diseases of the eye*, Elsevier, 2011.
12.- Stuart PM, Griffith TS, Usui N et al. CD95 ligand (FasL)-induced apoptosis is necessary for corneal allograft survival. J Clin Invest 1997;99(3):396-402.
13.- Hori J, Wang M, Miyashita M et al. B7-H1-induced apoptosis as a mechanism of immune privilege of corneal allografts. J Immunol 2006;177(9):5928-5935.
14.- Le Discorde M, Moreau P, Sabatier P, Legeais J-M, Carosella ED. Expression of HLA-G in human cornea, an immune-privileged tissue. Hum Immunol 2003;64(11):1039-1044.
15.- Ambati BK, Nozaki M, Singh N et al. Corneal avascularity is due to soluble VEGF receptor-1. Nature 2006;443(7114):993-997.
16.- Regenfuss B, Cursiefen C. "Concept of angiogenic privilege" en Dartt DA, Dana R, D'Amore P, Niederkorn J (eds.), *Immunology, inflammation and diseases of the eye*, Elsevier, 2011.
17.- Cercenado Mansilla E, Cantón Moreno R (eds.), *Diagnóstico microbiológico de las infecciones oculares.* Seimc, 2019.
18.- Dong Q, Brulc JM, Iovieno A et al. Diversity of bacteria at healthy human conjunctiva. Invest Ophthalmol Vis Sci 2011;52(8):5408-5413.
19.- Ozkan J, Nielsen S, Díez-Vives C et al. Temporal stability and composition of the ocular surface microbiome. Sci Rep 2017;7(1):9880.
20.- Zhou Y, Holland MJ, Mkalo P et al. The conjunctival microbiome in health and trachomatous disease: a case control study. Genome Me 2014;6(11):99.
21.- Huang Y, Yang B, Li Y. Defining the normal core microbiome of conjunctival microbial communities. Clin Microbiol Infect 2016;22(7):643.e7-643.e12.
22.- Shivaji S, Jayasudha R, Prashanthi GS et al. The human ocular surface fungal microbiome. Invest Ophthalmol Vis Sci 2019;60(1):451-459.
23.- Forte R, Cennamo G, Del Prete S, Napolitano N, Farese E, Del Prete A. Allergic conjunctivitis and latent infections. Cornea 2009;28(8):839-842.
24.- Gedik S, Akova YA, Gür S. Secondary bacterial keratitis associated with shield ulcer caused by vernal conjunctivitis. Cornea 2006;25(8):974-976.
25.- Tuft SJ, Kemeny DM, Dart JK, Buckley RJ. Clinical features of atopic keratoconjunctivitis. Ophthalmology 1991;98(2):150-158.
26.- Mondino BJ. Inflammatory diseases of the peripheral cornea. Ophthalmology 1988;95(4):463-472.
27.- Cvenkel B, Globocnik M. Conjunctival scrapings and impression cytology in chronic conjunctivitis. Correlation with microbiology. Eur J Ophthalmol 1997;7(1):19-23.
28.- Verin P, Gendre P, Aouizerate F Gauthier L. Frequency of Chlamydia in patients with vernal keratoconjunctivitis. Rev Int Trach Pathol Ocul Trop Subtrop Sante Publique. 1989; 66(3-4):111-118.
29.- Bonini S, Micera A, Iovieno A, Lambiase A. Expression of Toll-like receptors in healthy and allergic conjunctiva. Ophthalmology 2005;112(9):1528;discussion 1548-1549.
30.- Wakefield D, McCluskey PJ. Vernal keratoconjunctivitis. Med J Aust 2006;185(9):523.
31.- Barzuna L, Abdelnour, Alfaro-Bourrouet W, Porras O. Prevalencia de alergia en niños con infección recurrente. Alergia, Asma Inmunol 2008;17(1):1:5-13.
32.- Jhonston SL, Pattermore PK, Sanderson G et al. Community study of role of viral infections in exacerbations of Asthma in 9-11 year old children. Brit Med J 1995;310(6989):1225-1228.
33.- Nicholson KG, Kent J, Ireland D. Respiratory viruses and exacerbations of asthma in adults. Brit Med J 1993;307 (6910):982-986.
34.- Pattemore PK, Johnston SL, Bardin PG. Viruses as precipitans of asthma symptons I. Epidemiology. Clin Exp Allergy 1992;22(3):325-336.
35.- Boquete M, Carballada F. Alergia e infección. Asma, moléculas de adhesión e infección vírica: interacciones y posibilidades terapéuticas. Alergol Inmunol Clin 2000;15 (extraordinario núm2):98-112.
36.- Hawrylowicz CM, O'Garra A. Potential role of interleukin-10-secreting regulatory T cells in allergy and asthma. Nature Rev Immunol 2005;5(4):271-283.
37.- Blanco-Quiros A, Arranz Sanz E. Early infections and later allergic diseases Allergol Immunopathol (Madr) 2009;37 (6):279-280.

Capítulo 23

Infecciones asociadas a dermatitis atópica y urticaria

Gibert Maza Ramos
Eduardo Liquidano Pérez
Rosa Arcelia Cano de la Vega
Francisco Alberto Contreras Verduzco

Dermatitis atópica

La dermatitis atópica (DA), antes conocida como neurodermatitis diseminada infantil, prurigo de Besnier, eczema del lactante, atópico o endógeno, es una enfermedad reaccional de la piel de curso crónico y recidivante, cuyos síntomas son prurito intenso, piel seca, inflamación y, ocasionalmente, inflamación de la piel (eczema).[1]

La DA se debe a la función anormal de la barrera de la piel y la inflamación crónica de ésta. Algunas alteraciones relacionadas con el desarrollo de la DA, como la pérdida de la función de la mutación de la filagrina, la modificación del pH de la piel y los cambios en el microbioma vuelven a los pacientes con DA más susceptibles a la colonización e infección patógenas.[2]

También se ha descrito que los pacientes con DA son más vulnerables a infecciones extracutáneas; una revisión sistemática de siete estudios encontró un aumento de las probabilidades de al menos una infección extracutánea como endocarditis, meningitis, encefalitis, osteomielitis, artritis séptica y sepsis. En el metaanálisis de esta revisión se encontró que la DA en niños y adultos se asoció con mayores probabilidades de otitis (razón de momios [OR] 1.29; intervalo de confianza del 95% [IC95%]: 1.16-1.43), faringitis estreptocócica (OR 2.31; IC95%: 1.66-3.22) e infección del tracto urinario (OR 2.31; IC95%: 1.66-3.22), pero no de neumonía (OR 1.72; IC95%: 0.75-3.98). La revisión concluyó entonces que los pacientes con DA tienen mayores probabilidades de infecciones extracutáneas.[3]

Infecciones bacterianas

La infección por *Staphylococcus aureus* es la infección cutánea más común en pacientes con DA. Hasta el 90% de las placas de eczema están colonizadas por esta bacteria y su densidad se correlaciona positivamente con la gravedad de la enfermedad. Una vez colonizada la piel, *S. aureus* puede formar una biopelícula que le permite optimizar su adhesión y supervivencia; sumado a todo esto, el deterioro de la barrera cutánea resultado del rascado también ayuda a la adherencia bacteriana.[4] La DA clínicamente infectada se caracteriza por la presencia de vesículas o vesículo-pústulas frágiles, de 1 a 2 mm de diámetro que, al romperse, son superadas por exulceraciones superficiales y costras melicéricas.[5]

Además del agravamiento de la DA relacionado con la sobreinfección por *S. aureus*, se ha descrito que en el contexto de la DA existe mayor prevalencia de anticuerpos IgE contra las enterotoxinas A, B y la toxina del síndrome de choque tóxico, aunque la relevancia clínica de este hallazgo aún es imprecisa.[3]

Además de las infecciones por *S. aureus*, los estreptococos β-hemolíticos también tienen la capacidad de sobreinfectar la DA. Aunque es menos común y poco descrito, *Streptococcus pyogenes* puede provocar infecciones sistémicas en pacientes con DA moderada a grave.[4]

Infecciones virales

Si bien las infecciones virales no son tan comunes como las bacterianas, los pacientes con DA son más susceptibles a las infecciones cutáneas virales, las cuales pueden deberse a la disfunción inmune innata y adaptativa, con muchos mecanismos contribuyentes similares a los que predisponen a los pacientes con DA a las infecciones bacterianas. De forma similar a las infecciones bacterianas, el defecto de barrera, las alteraciones inmunes y el rascado promueven la inoculación viral.[5]

En pacientes con DA, el virus del herpes simple tipo 1 (VHS 1) puede provocar eczema herpético (EH). Mientras que sólo el 3% de los pacientes con DA presentan EH, se han identificado algunos factores predisponentes para su desarrollo: disminución de la producción de catelicidina (regulada negativamente por la respuesta inflamatoria Th2) e inicio temprano de la DA y la DA grave. Estudios recientes sugieren una asociación con mutaciones de filagrina. Clínicamente, se presenta como vesículo-pústulas umbilicadas agrupadas o diseminadas y vesículas erosionadas.[6]

Estudios transversales han informado mayor prevalencia de molusco contagioso en pacientes con DA con respecto a la población general. Un reciente estudio de este tipo mostró que el 24% de los niños con molusco contagioso de un centro terciario tenía DA.[6]

Infecciones fúngicas

Las infecciones por *Trichophyton rubrum* y *Epidermophyton* son más probables en pacientes con DA, particularmente en pacientes con afectación de cabeza y piel cabelluda.[4]

Infecciones parasitarias

Un metaanálisis de 21 estudios mostró que la infección parasitaria se asoció con un riesgo reducido de sensibilización cutánea por alérgenos con un OR de 0.69 (IC95%: 0.60-0.79). Cuando se restringió el análisis a la infección por geohelmintos, el tamaño del efecto se mantuvo similar, con un OR de 0.68 (IC95%: 0.60-0.76;). En el análisis específico de especies se encontró un efecto protector consistente para la infección por *Ascaris lumbricoides*, *Trichuris trichiura*, anquilostomas y esquistosomiasis.[3]

Urticaria

La urticaria es un trastorno común, con una prevalencia de aproximadamente el 20% en la población general.[7]

Por lo común, la urticaria se clasifica por su cronicidad en aguda, cuando ha estado presente durante menos de seis semanas y crónica, cuando dura seis semanas o más. El periodo de seis semanas es algo arbitrario, simplemente representa un lapso en el que generalmente se resuelven los casos nuevos de urticaria.[8]

Las lesiones de la urticaria aguda y crónica son idénticas en apariencia, por lo que cuando el problema se desarrolla por primera vez, no es posible diferenciar ambos trastornos. Una lesión típica de urticaria es una placa edematosa, eritematosa y pruriginosa intensa (**Figura 1**).

Figura 1. Placa eritematosa, edematosa con aspecto de piel de naranja, característica de la urticaria
Fuente: Cortesía Dr. Gibert Maza Ramos.

En ciertos grupos de pacientes puede identificarse un desencadenante claro, como un fármaco, alimento, picadura de insectos o infecciones; sin embargo, en muchos casos no se encuentra una causa específica. Las infecciones virales, bacterianas y parasitarias se han asociado con el desarrollo de urticaria.[8]

Infecciones virales

La urticaria aguda puede desarrollarse durante o después de una infección viral o bacteriana, particularmente en niños. Las infecciones se asocian con más del 80% de los casos de urticaria aguda en algunas series pediátricas. Se ha propuesto como mecanismo la activación inmunitaria, que implica la formación de complejos inmunitarios y la activación del complemento, aunque la patogenia exacta no está aún clara.[8-12]

En un estudio a 57 niños de entre 1 y 3 años, atendidos en urgencias, las enfermedades virales comunes y las infecciones bacterianas fueron el principal desencadenante identificable de la urticaria aguda.[9] Otro estudio evaluó a 88 niños en un servicio de urgencias con reacciones cutáneas mientras tomaban antibióticos betalactámicos. Dos tercios tuvieron uno o más estudios virales positivos, que demostraron infecciones por picornavirus (el más común), coronavirus y virus sincitial respiratorio, entre otros. Cuando los niños fueron desafiados más tarde con el antibiótico culpable, sólo cuatro presentaron urticaria recurrente, demostrándose así que la urticaria estaba relacionada con la infección viral o la combinación de ésta y el antibiótico, y sólo cuatro de 88 tenían alergia a medicamentos.[13]

Se han descrito casos de urticaria asociada a la fase preictérica prodrómica de la infección por hepatitis A o B y con menos frecuencia la C, y como manifestación inicial de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH).[14,15]

La pandemia mundial por la covid-19 ha provocado morbilidad, mortalidad y aumento de la demanda de atención médica en todo el mundo. Actualmente hay evidencia emergente de pacientes que experimentan urticaria: una revisión sistemática de 25 artículos sobre 26 pacientes (69% de ellos tenía más de 50 años) con urticaria o angioedema e infección por covid-19 que informaron sobre su tratamiento y respuesta. Sin embargo, la urticaria en edades más tempranas no fue tan infrecuente, incluso existe un caso informado de un lactante de 2 meses. La urticaria tuvo una duración muy variable, desde menos de 24 horas hasta dos semanas después del tratamiento con antihistamínicos, esteroides o ambos. No ha habido casos de urticaria recurrente o casos que no respondan a los esteroides. El manejo de la urticaria en pacientes con covid-19 debe incluir antihistamínicos y debe considerarse la prednisolona a dosis bajas de forma individualizada. Claramente, dada la escasez y poca calidad de la información, se requieren más investigaciones para comprender la patogénesis de la urticaria en la covid-19.[16]

Infecciones bacterianas

Dentro de las infecciones bacterianas se ha descrito una variedad de urticaria aguda refractaria a antihistamínicos que responde a azitromicina en el contexto de una infección documentada por *Mycoplasma pneumoniae*.[17-18]

Un metaanálisis de 22 estudios con 1,385 pacientes muestra que *Helicobacter pylori* podría estar asociado con la aparición y persistencia de la urticaria crónica espontánea (UCE). La eficacia de la terapia de erradicación de *H. pylori* para suprimir los síntomas de la UCE fue significativa. De forma paradójica, se encontró que la resolución de la UCE no se asoció con la erradicación exitosa de la infección por *H. pylori*.[19]

Infecciones parasitarias

Las infecciones parasitarias causan generalmente urticaria aguda autolimitada en asociación con eosinofilia prominente. Las infecciones por *Ancylostoma, Strongyloides, Echinococcus, Trichinella, Toxocara, Fasciola, Schistosoma mansoni, Blastocystis hominis* y filaria se han relacionado con urticaria.[20]

Una forma poco frecuente de urticaria inducida por parásitos es la que sigue a la ingestión de pescado contaminado con el parásito *Anisakis simplex*, que puede transmitirse a través de la ingestión de sushi.[21]

Tratamiento

La piedra angular para el tratamiento de la urticaria inducible es evitar el agente causal. A diferencia de la urticaria física, en la que los factores coexistentes y potencialmente sostenibles de la enfermedad son muy claros, la urticaria espontánea se asocia a menudo con una variedad de enfermedades inflamatorias o infecciosas. Estas infecciones bacterianas, que deben tratarse de manera adecuada, incluyen las del tracto gastrointestinal (como la causada por H. pylori) y las de la nasofaringe. También deben eliminarse los parásitos intestinales, que son una causa poco común de urticaria crónica espontánea en los países industrializados desarrollados.[22-24]

Fuentes consultadas

1.- Eichenfield LF, Tom WL, Chamlin SL et al. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: section 1. Diagnosis and assessment of atopic dermatitis. J Am Acad Dermatol 2014;70(2):338-351.

2.- Sullivan M, Silverberg NB. Current and emerging concepts in atopic dermatitis pathogenesis. Clin Dermatol 2017; 35(4):349-353.

3.- Feary J, Britton J, Leonardi-Bee J. Atopy and current intestinal parasite infection: a systematic review and meta-analysis. Allergy 2011;66(4):569-578.

4.- Ashbaugh AG, Kwatra SG. Atopic dermatitis disease complications. Adv Exp Med Biol 2017;1027:47-55.

5.- Ong PY, Leung DYM. Bacterial and viral infections in atopic dermatitis: a comprehensive review. Clin Rev Allergy Immunol 2016;51(3):329-337.

6.- Langan SM, Williams HC. "Clinical features and diagnostic criteria of atopic dermatitis", en Irvine A, Hoeger P, Yan A (eds.), *Harper's Textbook of Pediatric Dermatology*, Willey-Blackwell Publishing, West Sussex, 2011:28.1-28.19.

7.- Saini SS. "Urticaria and angioedema", en Adkinson NF, Bochner BS, Busse WW, Holgate ST, Lemanske RF, Simons FER (eds.), *Middleton's Allergy: Principles and practice*, vol. 2. Adki Mosby, St Louis, 2009:1063.

8.- Sackesen C, Sekerel BE, Orhan F et al. The etiology of different forms of urticaria in childhood. Pediatr Dermatol 2004;21(2):102-108.

9.- Mortureux P, Léauté-Labrèze C, Legrain-Lifermann V et al. Acute urticaria in infancy and early childhood: a prospective study. Arch Dermatol 1998;134(3):319-323.

10.- Plumb J, Norlin C, Young PC et al. Exposures and outcomes of children with urticaria seen in a pediatric practice-based research network: a case-control study. Arch Pediatr Adolesc Med 2001;155(9):1017-1021.

11.- Imbalzano E, Casciaro M, Quartuccio S et al. Association between urticaria and virus infections: a systematic review. Allergy Asthma Proc 2016;37(1):18-22.

12.- Minciullo PL, Cascio A, Barberi G, Gangemi S. Urticaria and bacterial infections. Allergy Asthma Proc 2014;35(4):295-302.

13.- Caubet JC, Kaiser L, Lemaître B et al. The role of penicillin in benign skin rashes in childhood: a prospective study based on drug rechallenge. J Allergy Clin Immunol 2011;127(1):218-222.
14.- Cribier B. Urticaria and hepatitis. Clin Rev Allergy Immunol 2006;30(1):25-29.
15.- Gotua M, Kulumbegov B, Chanturidze N et al. Association between urticaria and infections (Review). Georgian Med News 2019;(288):97-101.
16.- Abuelgasim E, Dona ACM, Sondh RS, Karky A. Management of urticaria in covid-19 patients: a systematic review. Dermatol Ther 2021;34(1):e14328.
17.- Wu CC, Kuo HC, Yu HR et al. Association of acute urticaria with Mycoplasma pneumoniae infection in hospitalized children. Ann Allergy Asthma Immunol 2009;103(2):134-139.
18.- Shah KN, Honig PJ, Yan AC. "Urticaria multiforme": a case series and review of acute annular urticarial hypersensitivity syndromes in children. Pediatrics 2007;119(5):e1177.
19.- Kim HJ, Kim YJ, Lee HJ et al. Systematic review and meta-analysis: effect of Helicobacter pylori eradication on chronic spontaneous urticaria. Helicobacter. 2019;24(6):e12661.
20.- Di Campli C, Gasbarrini A, Nucera E et al. Beneficial effects of Helicobacter pylori eradication on idiopathic chronic urticaria. Dig Dis Sci 1998;43(6):1226-1229.
21.- Del Pozo MD, Audícana M, Diez JM et al. Anisakis simplex, a relevant etiologic factor in acute urticaria. Allergy 1997;52(5):576-579.
22.- Bahrami F, Babaei E, Badirzadeh A et al. Blastocystis, urticaria, and skin disorders: review of the current evidences. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2020;39(6):1027-1042.
23.- Zuberbier T, Asero R, Bindslev-Jensen C et al. EAACI/GA(2)LEN/EDF/WAO guideline: management of urticaria. Allergy 2009;64(10):1427-1443.
24.- Larenas-Linnemann D, Medina-Ávalos MA, Ortega-Martell JA et al. Guía mexicana para el diagnóstico y el tratamiento de la urticaria. Rev Alerg Mex 2014;61(Suppl2):S117-S193.

Capítulo 24

Uso de pre, sim y probióticos en enfermedades alérgicas e infecciosas

Beatriz Bayardo Gutiérrez
Gerardo T. López Pérez

Introducción

El microbioma consiste en una gran cantidad de microorganismos, incluyendo bacterias, hongos y virus, así como sus elementos genómicos.[1] Existe una creciente evidencia de que las comunidades microbianas que residen en el tracto gastrointestinal, las vías respiratorias y la piel contribuyen tanto a la salud como a la enfermedad.[2]

La evidencia emergente sugiere que el microbioma favorece el desarrollo y las manifestaciones de enfermedades atópicas. De acuerdo con la hipótesis de la higiene, los niños que crecen con hermanos mayores tienen una menor incidencia de enfermedades alérgicas, a comparación de aquellos niños con familias de pocos integrantes, debido a la exposición temprana a microbios en el hogar. Los estudios también han demostrado que la exposición ambiental (por ejemplo, las granjas) durante etapas tempranas de la vida se asocia al contacto con diversas bacterias y, por lo tanto, disminuye el riesgo a sufrir alguna sensibilización alérgica.[1]

Existen numerosos factores, incluyendo la genética, vía de nacimiento, alimentación por seno materno o fórmula y otros elementos ambientales, como el uso de medicamentos, que pueden influir en el desarrollo de la microbiota gastrointestinal durante las etapas tempranas de la vida.[3] Por ejemplo, la diversidad microbiana intestinal reducida y una relación elevada de *Enterobacteriaceae* y *Bacteroidaceae* en los primeros años de vida parece asociarse con un riesgo aumentado de desarrollar sensibilización a alimentos y eczema atópico.[4]

Una serie de estudios adicionales estableció que, además de los hallazgos mencionados anteriormente, la ausencia de exposición temprana a antibióticos, la lactancia materna exclusiva durante al menos los primeros cuatro meses de vida, el nacimiento vía vaginal, las mascotas en el hogar durante la infancia y no usar antibióticos durante el embarazo e infancia se asociaron con tasas más bajas de enfermedades alérgicas.[2]

La dieta es un factor clave para modular la composición y la función metabólica de la microbiota gastrointestinal. El beneficio biológico del efecto de la dieta en el microbioma se atribuye a los prebióticos que contiene.[3] Se han estudiado diversos compuestos para determinar su función como prebióticos. Los más comunes son los fructooligosacáridos (FOS), galactooligosacáridos (GOS) y transgalactooligosacáridos (TOS). La fermentación de prebióticos por la microbiota intestinal produce ácidos grasos de cadena corta, incluyendo ácidos láctico, butírico y propiónico. Estos productos tienen múltiples efectos en el cuerpo; por ejemplo, el propionato afecta a las células Th2 y a los macrófagos en la vía aérea, así como a las células dendríticas en la médula ósea. Los peptidoglicanos son otros productos de la fermentación de prebióticos por la microbiota intestinal capaces de estimular el sistema inmune innato contra microorganismos patogénicos.[5]

En la leche materna, estos componentes se ligan a la fracción de carbohidratos en la leche y se conocen como oligosacáridos de la leche materna (HMO, por sus siglas en inglés). Esta estructura compleja se basa en la lactosa a la que monosacáridos como fucosa, N-actil-

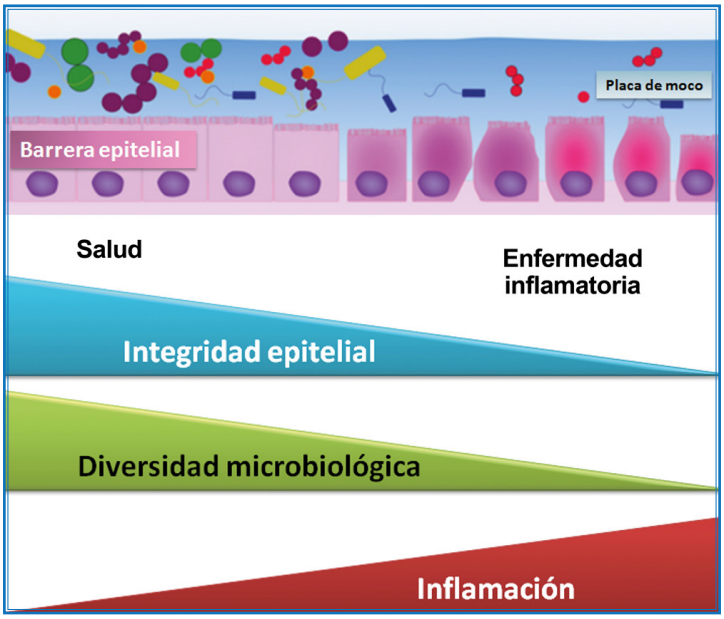


Figura 1. Probióticos y homeostasis epitelial
Fuente: modificada de Martens et al., 2018.[10]

glucosamina y ácido siálico se unen a sitios específicos. Hay un tercer constituyente de la leche materna tras lactosa y grasa, que ha mostrado ser, de manera selectiva, el crecimiento de bifidobacterias y lactobacilos en el intestino. Actualmente se han detectado más de 200 moléculas de oligosacáridos de leche materna en cantidad y composición muy variables, dependiendo de cada mujer y la fase de lactancia en la que se encuentre.[3]

También se considera cada vez más la participación de la microbiota en el desarrollo o exacerbación de enfermedades crónicas no infecciosas. El desequilibrio en la composición de la microbiota, también conocido como disbiosis, impacta de forma negativa en el estado de salud. Se han identificado tres subtipos de disbiosis: pérdida de agentes microbianos beneficiosos, expansión de microorganismos potencialmente dañinos y pérdida de la diversidad microbiana general. La disbiosis microbiana se ha identificado en diferentes enfermedades inflamatorias crónicas, incluida la rinosinusitis crónica (SRC), asma, enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa. En estas enfermedades crónicas también se ha demostrado una alteración de la permeabilidad y función de la barrera epitelial; sin embargo, no se sabe si la disbiosis de la microbiota podría ser la causa o sólo la consecuencia de la alteración de la barrera epitelial asociada[6-9] (**Figura 1**).

Clasificación

El concepto de prebióticos se introdujo por primera vez en 1995 como un ingrediente alimenticio no digerible que, al estimular de forma selectiva el crecimiento y la actividad de determinadas bacterias en el colon, mejora la salud del hospedero.[5] La Asociación Científica Internacional para Probióticos y Prebióticos emitió en 2010 la actualización de su definición de prebióticos como "un sustrato que es utilizado selectivamente por los microorganismos del hospedero y confiere un beneficio para la salud", esto incluye elementos no alimentarios y se aplica a tejidos extraintestinales.[3] Los criterios para clasificar los compuestos como prebióticos son los siguientes:

- Debe ser resistente al pH estomacal, no puede ser hidrolizado por enzimas de mamíferos y no debe absorberse en el tracto gastrointestinal.
- Puede ser fermentado por la microbiota intestinal.
- El crecimiento y la actividad de las bacterias intestinales pueden ser estimuladas de forma selectiva por este compuesto y mejorar la salud del hospedero.[6,11]

En cuanto a los probióticos, esta palabra se forma con las raíces griegas "pro", que significa adelante y "bio", que quiere decir vida; es decir, "a favor de la vida". Un grupo de trabajo de la OMS/FAO definió a los probióticos como "microorganismos vivos que, cuando se administran en cantidades adecuadas, confieren beneficios a la salud del hospedero".[6]

Los probióticos comunes incluyen, sin limitarse a, *Lactobacillus rhamnosus* GG, *L. reuteri, L. casei, L. paracasei, Bacillus coagulans, B. clausii, Bifidobacterium infantis, B. longum, Streptococcus thermophilus, Escherichia coli* cepa Nissle 1917, y levaduras, incluyendo *Saccharomyces boulardii* y *S. cerevisiae*.[7,12] A la combinación de probióticos y prebióticos se le denomina "simbióticos".[8,13]

Mecanismo de acción

En general, se postula que el mecanismo de acción de los prebióticos se debe, en gran parte, a efectos indirectos. Esto incluye que actúan como una fuente de energía para la fermentación selectiva por microorganismos residentes promotores de la salud del tracto GI, que se requieren para proteger contra patógenos, mejorar el desempeño de la barrera intestinal u orquestar vías inmunes e influir en la función cerebral.[3]

Los principales efectos benéficos de los probióticos se asocian sobre todo con el sistema inmune innato y algunos mecanismos involucrados de forma funcional en el desempeño de los probióticos, incluidos los siguientes:

- Promover la secreción de citocinas regulatorias por células inmunes.
- Mejorar la respuesta de la IgA.
- Interactuar con células intestinales y regular la permeabilidad del intestino y grosor de la capa de moco.
- Estimular la síntesis de IgA secretora y beta-defensinas.
- Regular la población y función de la microbiota en la producción de postbióticos (metabolitos no viables y subproductos).[14,22]

Interacción de probióticos, barrera epitelial y sistema inmunológico

Los probióticos promueven la salud a través de diferentes mecanismos. Estas bacterias son capaces de mejorar la función de la barrera epitelial mediante la modulación de las uniones intercelulares (TJ, AJ y desmosomas). Las TJ 0 uniones estrechas están ubicadas en los extremos y proporcionan al epitelio una barrera semipermeable de tamaño y iones específicos, lo que restringe la difusión de los componentes macromoleculares. Las AJ o uniones de adherencia se colocan inmediatamente debajo de los TJ y son esenciales para la adhesión célula-célula, la regulación del citoesqueleto de actina, la señalización intracelular y la regulación transcripcional en las células epiteliales. Los desmosomas forman el tercer complejo de unión intercelular y son importantes para mantener la integridad de la barrera y la adhesión celular mediante la interacción con los diferentes receptores de reconocimiento de patrones (PRR), presentes en la barrera epitelial.

Estos PRR (receptores tipo Toll [TLR], lectina [CLR] o Nod [NLR]) reconocen los patrones moleculares asociados a patógenos (MAMP), entre ellos el ácido lipoteicoico (LTA), polisacárido asociado a pared celular (CPS) y lipopolisacarido (LPS), presentes en la superficie de la célula probiótica. Los probióticos también pueden modular las respuestas inmunitarias locales y sistémicas, tienen la capacidad de interactuar con las células dendríticas (CD), presentes entre las células epiteliales o en la región submucosa. Esta interacción puede resultar en la activación de células T reguladoras (Treg). Además, se ha sugerido que las Treg desempeñan un papel en el mantenimiento de la barrera epitelial a través de la producción de TGF-β e IL-10. Finalmente, los probióticos son capaces de modular las respuestas Th1 y Th2, dando como resultado la restauración de la homeostasis inmunológica[15-18] (**Figura 2**).

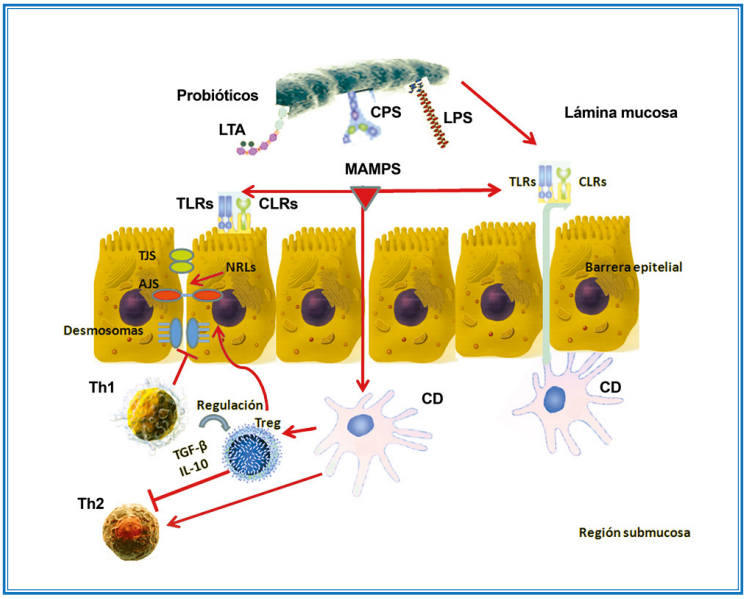


Figura 2. Probióticos, barrera epitelial y respuesta inmunológica
Fuente: modificada de Martens et al., 2018.[10]

Estudios y eficiencia en alergia

Las primeras investigaciones que estudiaron el papel de la microbiota intestinal para prevenir la alergia se enfocaron en los beneficios potenciales de los probióticos; los análisis más recientes en este contexto se centraron en los prebióticos y simbióticos.[4] Con la excepción de la dermatitis atópica, los datos de diversos metaanálisis han demostrado evidencia insuficiente en el uso de probióticos para prevenir el desarrollo de asma, rinitis alérgica o alergia alimentaria.[7,12]

Con respecto a la prevención o reducción de dermatitis atópica, la evidencia sugiere un beneficio con el uso de probióticos, pero este efecto es variable y no consistente entre estudios.[9-11,19-21] En un metaanálisis que examinó 17 estudios, los resultados demostraron que los infantes, tratados junto con sus madres con un probiótico, tuvieron una reducción significativa en el RR para desarrollo de eczema comparado con controles (RR, 0.78 [95%CI, 0.69-0.89]; $p<0.001$), en particular aquéllos que fueron suplementados con una mezcla de probióticos (RR, 0.54 [95%CI, 0.43-0.68]; $p<0.001$).[12,22]

La Organización Mundial de la Salud (OMS) condujo una revisión sistemática de ensayos aleatorizados y controlados de probióticos para prevenir la alergia. La OMS concluyó que la evidencia para soportar que la suplementación de probióticos puede reducir el riesgo de desarrollar enfermedades alérgicas en pacientes pediátricos es débil; sin embargo, se observó una pequeña reducción en la prevención de eczema con el uso de probióticos.[13,23]

Hasta ahora, el beneficio más intrigante de los probióticos es su potencial efecto adyuvante en inmunoterapia oral para tratar alergia alimentaria. En un estudio doble ciego controlado por placebo del probiótico *Lactobacillus rhamnosus* CG MCC 1.3724 en conjunto con inmunoterapia oral a cacahuate en 56 niños (de 1 a 10 años) con alergia a este "fruto seco", se encontró que el 82% logró una falta de respuesta sostenida al reto con cacahuate *vs.* el

Cuadro 1. Ejemplos de interacciones de los probióticos con el sistema inmunológico (relevantes para las alergias respiratorias)

Cepa	Mecanismo	Consecuencias
L. rhamnosus NutRes1 y *Bifidobacterium breve* M - 46	Reducción de la inflamación alérgica crónica al aumentar los niveles de expresión de ARNm de Tlr9 y Tlr3	Supresión de la inflamación de las vías respiratorias pulmonares, inducción de la remodelación de las vías respiratorias e inhibición de la desgranulación de los mastocitos
L. rhamnosus GG y *Bifidobacterium longum* ATCC	Atenuación de la infiltración de neutrófilos en los pulmones y disminución de la expresión de IL-6 y TNF-α a través de la reducción de la expresión génica de TLR2 y MyD88	Reducción de la respuesta inmune y daño pulmonar
L. reuteri ATCC 23272	La modulación de TLR9 resultó en niveles reducidos de citocinas proinflamatorias como IL-5 e IL-13	Atenuación de la afluencia de células inflamatorias a los pulmones y AHR
L. reuteri y *L. casei*	Modulación de la función de CD a través de la no integrina de agarre 3 de la molécula de adhesión intercelular específica de las células dendríticas *in vitro*	Inducción de Treg productores de IL-10 *in vitro*
L. rhamnosus GG y *B. lactis* Bb - 12	Inducción de Treg, asociada con una mayor expresión de TGF-β *in vivo*	Inhibición de la sensibilización alérgica y la enfermedad de las vías respiratorias en un modelo de ratón con asma
L. casei IBSO41 y *L. acidophilus* D031	Estimulación de células dendríticas *in vitro*	Mayor producción de TGF-β
L. plantarum NCIMB8826	Inhibición de la respuesta de IgE específica, altos niveles de IgG2a específica y aumento de la producción de IFN-γ	Inhibición del perfil alérgico Th2
L. rhamnosus GG	Disminución significativa de los niveles de eosinófilos, IL-13 e IL-5 en los pulmones e hiperactividad en vías respiratorias	Prevención del asma alérgica inducida por polen de abedul por LGG

Fuente: Martens et al., 2018.[10]

3.6% tratado con placebo (p<0.001). Sin embargo, no es posible establecer una conclusión definitiva sobre el efecto benéfico de los probióticos, porque el ensayo no tuvo un grupo control que recibiera inmunoterapia oral sin el probiótico.[14,24]

La Academia Europea de Alergia e Inmunología Clínica no ha emitido aún una recomendación a favor o en contra del uso de prebióticos, probióticos o simbióticos en mujeres que lactan e infantes, solos o combinados para prevenir alergia alimentaria en niños, pues en su revisión sistemática de nueve ensayos se encontró que puede o no tener algún efecto sobre la alergia alimentaria en niños, pero la evidencia es muy incierta.[15,25]

En el **Cuadro 1** se presentan algunas de las cepas de probióticos y los mecanismos de acción que han permitido vislumbrar efectos benéficos sobre la respuesta inmunológica en pacientes alérgicos.[10]

Utilidad de los probióticos en la covid-19

No se ha establecido el papel que desempeñan los probióticos en el alivio de la covid-19. Diversos estudios han demostrado evidencia indirecta y un enfoque basado en hipótesis para el uso de probióticos como terapia adjunta en la profilaxis y alivio de síntomas de esta enfermedad.[16,26]

En enero de 2020, las directrices de la Comisión Nacional de Salud de China y la Administración Nacional de Medicina Tradicional China recomendó el uso de probióticos junto con tratamiento convencional en pacientes con infección por covid-19 para mejorar el balance de la microbiota intestinal y prevenir infecciones bacterianas secundarias. El uso de probióticos también ha sugerido aplanar la curva de covid-19; sin embargo, la evidencia al respecto es actualmente escasa.[17,27]

El entender los procesos inmunológicos fundamentales subyacentes a las manifestaciones de la infección por SARS-CoV-2 es vital para identificar y diseñar tratamientos efectivos de forma racional.[18,28]

Algunos estudios han reportado el potencial de los probióticos para interactuar con el ECA2, que es el receptor del hospedero de entrada del virus SARS-CoV-2; por ejemplo, se ha reportado que algunos lactobacilos liberan péptidos de alta afinidad al ECA durante la fermentación de la leche.[19,29] Recientemente, se demostró que bacterias *Paenibacillus* producen carboxipeptidasas homólogas al ECA2 en estructura y función.[20,30]

No obstante, el que éstos y otros efectos inmunomoduladores, tras su administración local u oral sean efectivos en individuos infectados por SARS-CoV-2, sigue siendo desconocido. Se requieren más estudios para confirmar el papel que desempeñan los probióticos y poder determinar las cepas óptimas, dosis, tiempo y duración de intervención en infección por SARS-CoV-2.[18,28] Respecto a los prebióticos, ningún estudio ha demostrado que sean efectivos en el tratamiento o prevención de la covid-19.[21,31]

Fuentes consultadas

1.- Nance CL, Deniskin R, Diaz VC et al. The role of the microbiome in food allergy: a review. Children (Basel) 2020;7(6):50.

2.- Huang YJ, Marsland BJ, Bunyavanich S et al. The microbiome in allergic disease: current understanding and future opportunities - 2017 PRACTALL document of the American Academy of Allergy, Asthma & Immunology and the European Academy of Allergy and Clinical Immunology. J Allergy Clin Immunol 2018;139(4):1099-1110.

3.- Miqdady M, Mistarihi J Al, Azaz A, Rawat D. Prebiotics in the infant microbiome: the past, present, and future. Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr 2020;23(1):1-14.

4.- West CE, Dzidic M, Prescott SL, Jenmalm MC. Bugging allergy; role of pre-, pro- and synbiotics in allergy prevention. Allergol Int 2017;66(4):529-538.

5.- Davani-Davari D, Negahdaripour M, Karimzadeh I et al. Prebiotics: definition, types, sources, mechanisms, and clinical applications. Foods 2019;8(3):92.

6.- Petersen C, Round JL. Defining dysbiosis and its influence on host immunity and disease. Cell Microbiol 2014;16(7): 1024- 1033.

7.- Hoggard M, Biswas K, Zoing M et al. Evidence of microbiota dysbiosis in chronic rhinosinusitis. Int Forum Allergy Rhinol 2017;7(3):230-239.

8.- Smits HH, Hiemstra PS, Prazeres da Costa C et al. Microbes and asthma: opportunities for intervention. J Allergy Clin Immunol 2016;137(3):690-697.

9.- Georas SN, Rezaee F. Epithelial barrier function: at the front line of asthma immunology and allergic airway inflammation. J Allergy Clin Immunol 2014;134(3):509-520.

10.- Martens K, Pugin B, De Boeck I et al. Probiotics for the airways: potential to improve epithelial and immune homeostasis. Allergy 2018;73(10):1954-1963.

11.- Gibson GR, Scott KP, Rastall RA et al. Dietary prebiotics: current status and new definition. Food Sci Technol Bull Funct Foods 2010;7(1):1-19.

12.- Liu Y, Tran DQ, Rhoads JM. Probiotics in disease prevention and treatment. J Clin Pharmacol 2018;58(Suppl10): S164-S179.

13.- Frei R, Akdis M, O'Mahony L. Prebiotics, probiotics, synbiotics, and the immune system: experimental data and clinical evidence. Curr Opin Gastroenterol 2015;31(2):153-158.

14.- Iweala OI, Nagler CR. The microbiome and food allergy. Annu Rev Immunol 2019;37:377-403.

15.- Koch S, Nusrat A. The life and death of epithelia during inflammation: lessons learned from the gut. Ann Rev Pathol 2012;7:35-60.

16.- Shen L, Weber CR, Raleigh DR, Yu D, Turner JR. Tight junction pore and leak pathways: a dynamic duo. Annu Rev Physiol 2011;73:283- 309.

17.- Hartsock A, Nelson WJ. Adherens and tight junctions: structure, function, and connections to the actin cytoskeleton. Biochem Biophys Acta 2008;1778(3):660-669.

18.- Garrod D, Chidgey M. Desmosome structure, composition and function. Biochem Biophys Acta 2008;1778(3):572- 587.

19.- Cuello-Garcia CA, Brozek JL, Fiocchi A et al. Probiotics for the prevention of allergy: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. J Allergy Clin Immunol 2015;136(4):952-961.

20.- Dang D, Zhou W, Lun ZJ et al. Meta-analysis of probiotics and/or prebiotics for the prevention of eczema. J Int Med Res 2013;41(5):1426-1436.

21.- Zhang GQ, Hu HJ, Liu CY, Zhang Q, Shakya S, Li ZY. Probiotics for prevention of atopy and food hypersensitivity in early childhood: a PRISMA-compliant systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Medicine (Baltimore) 2016;95(8):e2562.

22.- Zuccotti G, Meneghin F, Aceti A et al. Probiotics for prevention of atopic diseases in infants: Systematic review and meta-analysis. Allergy 2015;70(11):1356-1371.

23.- Cuello-Garcia C, Fiocchi A, Pawankar R et al. Prebiotics for the prevention of allergies: a systematic reviewand meta-analysis of randomized controlled trials. Clin Exp Allergy 2017;47(11):1468-1477.

24.- Tang MLK, Ponsonby AL, Orsini F et al. Administration of a probiotic with peanut oral immunotherapy: a randomized trial. J Allergy Clin Immunol 2015;135(3):737-744.e8.

25.- Muraro A, Halken S, Arshad SH et al. EAACI Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines. Primary prevention of food allergy. Allergy 2014;69(5):590-601.

26.- Akour A. Probiotics and covid-19: is there any link? Lett Appl Microbiol 2020;71(3):229-234.

27.- Baud D, Dimopoulou Agri V, Gibson GR, Reid G, Giannoni E. Using probiotics to flatten the curve of coronavirus disease covid-2019 pandemic. Front Public Heal 2020;8:186.

28.- Hu J, Zhang L, Lin W, Tang W, Chan FKL. Review article: probiotics, prebiotics, and dietary approaches during covid -19 pandemic. Trends Food Sci Technol 2021;108:187-196.

29.- Li J, Zhao J, Wang X et al. Novel angiotensin-converting enzyme-inhibitory peptides from fermented bovine milk started by Lactobacillus helveticus KLDS.31 and Lactobacillus casei KLDS.105: purification, identification, and interaction mechanisms. Front Microbiol 2019;10:2643.

30.- Minato T, Nirasawa S, Sato T et al. B38-CAP is a bacteria-derived ACE2-like enzyme that suppresses hypertension and cardiac dysfunction. Nat Commun 2020;11(1):1058.

31.- Olaimat AN, Aolymat I, Al-Holy M et al. The potential application of probiotics and prebiotics for the prevention and treatment of covid-19. npj Sci Food 2020;4:17.

Capítulo 25

Estimulación del sistema inmunológico en pacientes con alergia e infección

Gerardo T. López Pérez
Mayra Solyenetzin Torres Altamirano
Luis Carlos Cruz Sánchez

Introducción

En la clínica, el tratamiento antibiótico para cualquier tipo de infecciones, sobre todo las graves o recurrentes, no siempre es satisfactorio, ya que el paciente presenta múltiples factores que deben ser considerados además del agente infeccioso; por ejemplo, aspectos ambientales o del propio hospedero, entre las que destacan la contaminación, tabaquismo, pérdida de la biodiversidad, enfermedades alérgicas o errores innatos de la inmunidad, entre otros componentes del triángulo ecológico: agente, medio y hospedero. Un factor importante es la falla de los mecanismos de defensa del hospedero para proveer un soporte adecuado al tratamiento en el sitio de infección. La lucha por el control de las enfermedades infecciosas está lejos de terminar y ha adquirido una nueva intensidad, por lo que se necesitan nuevos enfoques e ideas terapéuticas que actúen junto con las terapias establecidas.[1,2]

Definición

Los inmunoestimulantes son definidos como aquellos elementos farmacológicos que, de forma directa o indirecta, restauran la actividad inmunológica, además de que alteran la respuesta inmunitaria para obtener un efecto terapéutico benéfico. Se les conoce de varias formas, entre las que destacan inmunoincrementadores, inmunorreguladores, inmunomodificadores

e inmunorestauradores; no obstante, pueden llamarse sencillamente modificadores de la respuesta biológica.

La gran variedad de trastornos clínicos a los que se enfrenta un médico en su práctica cotidiana, que van desde infecciones agudas o recurrentes, hasta padecimientos alergoinmunológicos, se sobreponen con frecuencia, obligándolo a tener un amplio conocimiento de los conceptos de etio y fisiopatogenia, así como de un panorama epidemiológico integral, que le permita tomar las decisiones correctas. Por eso, la evidencia actual permite al clínico utilizar los inmunoestimulantes como elementos coadyuvantes en la terapéutica integral de estos padecimientos y no como terapia única o sustituta de aquélla que tiene evidencia clara de su beneficio. Desde luego que también el análisis ambiental, social, cultural y económico no debe pasarse por alto en el momento de su prescripción.

Clasificación

De acuerdo con su origen, los inmunoestimulantes pueden ser de origen sintético, como el levamisol, pidotimod y glicofosfopeptidal, o de origen biológico, entre los que destacan la BCG y derivados tímicos[3] (**Cuadro 1**). Los inmunomoduladores actúan a diferentes niveles del sistema inmune, esto debido a la necesidad de desarrollar agentes capaces de inhibir o intensificar de forma selectiva a las poblaciones o subpoblaciones de células para la respuesta inmune, como:

Cuadro 1. Origen de los inmunoestimulantes

Inmunoestimulantes sintéticos	Inmunoestimulantes biológicos
Levamisol	Derivados de micobacterias (BCG, muramil dipéptido)
Pidotimod	Bacterias grammpositivas (*Streptococcus pyogenes, S. pneumoniae, S. mitis, S. haemolyticus* y *Staphylococcus aureus*)
Glicofosfopeptical	Bacterias gramnegativas (*Klebsiella pneumoniae, M. catarrhalis, H. influenzae*)
	Fracciones bacterianas (lipopolisacaridos, glicoproteínas de *K. pneumoniae*, RU41740 y fracciones de membrana ribosal D53)
	Derivados tímicos: timomodulina
	Citocinas (IFN α, IFN γ, IL-2, IL-7, IL-12)

Fuente: Berrón et al., 2006.[3]

linfocitos, macrófagos, neutrófilos, células Natural Killers (NK) y citotóxicas (CTL), además de la producción de mediadores solubles como las citocinas. Los mecanismos de acción de los inmunomoduladores pueden ser activos, pasivos o adoptivos y actuar de forma específica o inespecífica en el individuo, ya sea que éste tenga un sistema inmunológico normal o no.

Inmunomoduladores de acción inespecífica

Los inmunomoduladores de acción inespecífica son agentes que logran una estimulación o supresión de la respuesta inmune sin que la actividad de las células estimuladas se dirija hacia un antígeno determinado. Se clasifican en tres tipos según su acción, los que actúan sobre el sistema inmune normal (tipo I), los que actúan sobre el sistema inmune inmunodeprimido (tipo II) y los que actúan sobre el sistema inmune tanto normal como inmunodeprimido (tipo III).

Inmunomoduladores de acción específica

Los inmunomoduladores de acción específica actúan sobre células del sistema inmune por la presencia de un antígeno o inmunógeno dado, por lo que hay especificidad selectiva en la acción de estas células para producir una respuesta inmune. La inmunomodulación es selectiva cuando hay estimulación y su resultado significa una inmunorreacción hacia un antígeno o varios, como es el caso de los adyuvantes inmunológicos o las vacunas preventivas de enfermedades infectocontagiosas[4] (**Cuadro 2**).

Cuadro 2. Clasificación de los inmunoestimulantes de acuerdo con su mecanismo de acción

Mecanismo de acción	Específica	Inespecífica
Activa	Vacunación	Derivados biológicos Químicos sintéticos
Pasiva	Anticuerpos heterólogos Gammaglobulina hiperinmune	Gammaglobulina polivalente
Adoptiva	Linfocitos sensibilizados Linfocitos T activados por citocinas	Linfocitos NK activados por citocinas

Fuente: Berrón et al., 2006.[3]

El sistema inmunológico puede ser manipulado para fines preventivos o terapéuticos de manera específica, por inmunización activa o inmunoterapia hiposensibilizante o de manera no específica mediante inmunomodulación. Los inmunomoduladores, que incluyen sustancias

biológicas y compuestos químicamente definidos, han sido empleados satisfactoriamente en la prevención y el tratamiento de enfermedades virales y bacterianas producto de la inmunodeficiencia o cuando los tratamientos contra neoplasias rompen el equilibrio del sistema inmune.[5]

Mecanismo de acción de algunos tipos de inmunomoduladores

La posibilidad de estimular la respuesta inmunológica ha utilizado y desarrollado múltiples estrategias. Una de las primeras experiencias favorables y vigentes es el uso de la BCG y derivados de *Mycobacterium tuberculosis* para la imnunoterapia del cáncer. También se han desarrollado productos químicos y biológicos y, más recientemente, la aplicación de biología molecular ha permitido obtener citocinas, interferones y factores estimulantes de colonias. A continuación, se describen brevemente algunos de ellos.

- Bacilo de Calmette-Guérin (BCG). Tiene acciones específicas e inespecíficas; activa macrófagos, células T y la producción de interleucina 2 (IL-2). Se aplica en la vacuna terapéutica contra el cáncer de vejiga, ovario, colon y melanomas y se ha observado una asociación con la reducción de incidencia de alergias y principalmente asma en algunas poblaciones, destacándose su posible intervención preventiva en la covid-19.
- Levamisol. Actúa de forma inespecífica, es capaz de restaurar la respuesta inmune humoral y celular. Se indica fundamentalmente en casos de inmunodeficiencias producidas por helmintos y protozoos.
- Dipéptido murámico (MDP). Su modo de acción puede ser específico e inespecífico. Estimula la respuesta inmune (humoral y celular) con acciones antitumorales y se prescribe a pacientes afectados por cáncer e infecciones bacterianas.
- Glucanos (hongos) y polisacáridos de algas. Su acción puede ser inespecífica y específica. Estimulan la respuesta inmune humoral y celular, así como las células del sistema reticuloendotelial. Los polisacáridos de algas se han usado experimentalmente en aplicaciones para la terapia tumoral en oncogénesis virales y metástasis.
- Hormonas tímicas, limosina y timopoyetina. Su acción es inespecífica, pero permiten la diferenciación y maduración de linfocitos T y estimulan la inmunidad celular. Son efectivas en la terapia de inmunodeficiencias de células T.
- Proteínas del complemento (globulinas). Pueden actuar por vías específica e inespecífica y, fundamentalmente, activan la respuesta humoral. Se usan para tratar hipogammaglobulinemias y anemias.
- Biomodulina T (BM T) es un medicamento natural compuesto por hormonas del timo de naturaleza polipeptídica, obtenido por un procedimiento original, que tiene un efecto inmunomodulador, caracterizado por la inducción de la diferenciación de linfocitos T y carece de toxicidad, no produce alteraciones en los órganos y tejidos ni interferencia negativa en las funciones de los sistemas fundamentales.
- Citocinas. Interleucinas (IL-1, IL-2, IL-5, IL-12, IL-18), interferón gamma (INF_{γ}) factor de necrosis tumoral alfa (TNF_{α}); y factor de crecimiento y diferenciación granulocito-macrófago (GM-CSF). Actúan de forma inespecífica en sentido general, pero muchas de ellas pueden hacerlo con carácter específico. Son capaces de regular y activar la respuesta inmune humoral y celular, se utilizan en la terapia de estados inmunodeficientes, cáncer, hepatitis y recuperación hematopoyética.

- Lectinas, concavalina A y fitohemaglutininas (PHA). Su acción es inespecífica con efectos mitógenos sobre linfocitos, por lo que se usan para activar estas células en ensayos de proliferación.
- Lipopolisacáridos bacterianos (LPS). Pueden actuar por vía inespecífica y específica; son activadores de linfocitos, macrófagos y TNFα. El OM-85 BV es un extracto liofilizado obtenido de 21 cepas bacterianas diferentes que abarcan *S. aureus, S. viridans, S. pyogenes, S. pneumoniae, Klebsiella pneumoniae, Haemophilus influenzae* y *Moraxella*; contiene además como inmunoadyuvantes regiones N-terminal de lipoproteína bacteriana sintética, proteína I aislada de *E. coli* y mureína. Resulta de gran utilidad en la prevención de infecciones respiratorias.
- Lectina (mistetloe) de origen vegetal. Su modo de acción es inespecífico, pero puede activar las células NK, macrófagos, PMN, TNF, INFg, IL-1 e 1L-6. Se han realizado ensayos con esta sustancia para la terapia del cáncer.
- Isoprinosine. es un complejo que contiene inosina y paracetaminobenzoato de dimetil-amino-2-propanol. Gracias a la inosina, este fármaco estimula a los linfocitos T lo que puede ser verificado por un aumento de la respuesta de estas células a los mitógenos. Además de este efecto sobre los linfocitos T, parece aumentar su número, así como el número y función de las células NK. También incrementa la función de los linfocitos B activados por el Ag. Isoprinosine estimula la síntesis de RNA en linfocitos activados a través de la activación de la vía "salvaje" de las purinas. Muchas infecciones virales disminuyen con frecuencia la inmunidad celular en forma transitoria; en muchos casos, esta forma de inmunosupresión puede corregirse con el uso de isoprinosine.[6-11]

Pidotimod

El pidotimod es una molécula de dipéptido sintético (ácido 3-[l-piroglutamil]-l-tiazolidina-4-carboxílico) que se introdujo en Italia en 1993 y más tarde en otros países europeos (Rusia, Ucrania y Grecia), además de China, México y otros países centro y sudamericanos, sin licencia en la mayoría de los países europeos o norteamericanos. Su vía de administración es oral, su vida media es de cuatro horas y se elimina sin cambios por el riñón. En ayunas tiene una biodisponibilidad del 42 al 44%, pero se reduce en un 50%, por lo que se sugiere administrar dos horas antes o después de las comidas. En México, su uso en niños ≥2 años está autorizado. La administración para efectos preventivos sugerida es de 400 mg una vez al día en menores de 12 años y de 800 mg en mayores de 18, con una duración promedio de dos meses, aunque puede darse uno o hasta tres meses, incluso hay reportes de dosificación de 10 días al mes por tres a seis meses. Por otro lado, en fase aguda puede darse la dosis correspondiente a la edad, pero dos veces al día, durante dos semanas y después continuar una vez cada 24 horas para completar los dos meses. Se ha encontrado que el pidotimod es bien tolerado y tiene un buen perfil de seguridad.

Mecanismos de acción

El reconocimiento de los patrones moleculares asociados a patógenos (PAMP) a través de los receptores de reconocimiento de patógenos del hospedero, en donde destacan los TLR-2 (receptores tipo Toll-2) a través de diferentes efectos sobre los factores de transcripción ERK1/2

(proteínas quinasas 1 y 2 reguladas por señal extracelular) y NF-kB (factor de transcripción nuclear kappa B) que se encuentra en casi todas las células animales y controla la transcripción del ADN en respuesta a estímulos infecciosos entre otros, dando como resultado que las células NK aumenten su actividad citotóxica y se incremente la actividad fagocítica de los neutrófilos, inhibe la apoptosis de timocitos.

Una de las células en las que más recae el efecto del pidotimod es la célula dendrítica de mucosa (CD), que es inducida a la maduración fenotípica y funcional. Esta célula interviene en la unión entre la inmunidad innata y adaptativa, ya que el pidotimod regula al alza la expresión de HLA-DR y marcadores de superficie coestimuladores CD83, CD88, CD80 y CD86. Por otro lado, la CD libera mediadores proinflamatorios como TNF-α e IL-12, lo que aumenta el reclutamiento de células inflamatorias, la activación de linfocitos T vírgenes con proliferación y polarización hacia el fenotipo Th1 y consecuente secreción de IFN-γ y otras citocinas Th1, como la IL-12 a través de la cual Th1 media sus reacciones inflamatorias y reacciones de hipersensibilidad retardada, al mismo tiempo regula a la baja la secreción de IL-4, esencial para la actividad Th2.

La consecuencia de lo anterior es que se incrementa la capacidad para combatir infecciones y el papel protector contra el desarrollo de la atopia. Así mismo, aumenta la producción de IgA secretora nasofaríngea y salival (sIgA) en niños con infecciones del tracto respiratorio. Por otro lado, se ha observado mejoría en la motilidad de las células nasales y el aclaramiento mucociliar regular a la baja MCP-1, que es un regulador maestro en la respuesta inflamatoria asociada con bronquiolitis viral recurrente severa en niños. Además, es capaz de sobrerregular NLRP12, que es una molécula protectora contra la respuesta inflamatoria anormal inducida por virus.

Usos de pidotimod

Se ha demostrado el beneficio del uso de pidotimod, especialmente en niños, al aumentar su resistencia a las infecciones virales y en hepatitis C, infección genital por VPH, púrpura de Henoch-Schönlein, síndrome nefrótico, en la inmadurez inmunológica de niños y la inmuno-senescencia. En las infecciones del tracto respiratorio inferior estimula algunas proteínas como la lactoferrina, la catepsina G y la mieloperoxidasa, que se sabe que están dotadas de un potente antibacteriano, y reduce el TNF-α, una citocina proinflamatoria cuya producción excesiva se conoce como un factor pronóstico negativo en la neumonía adquirida en la comunidad.

A largo plazo, el pidotimod mejora la actividad del sistema inmune, regulando al alza la expresión de genes CCL3, CXCL1, CXCL2, IL-18, IL-1b, IL-6, IL-8, NFkB1 y NLRP3 involucrados en inflamación y quimiotaxis, además de genes involucrados en la actividad antimicrobiana (como AMPc, lactoferrina, catepsina G y mieloperoxidasa), reduciendo el riesgo de recurrencias de infección. Inhibe la producción de PCT (procalcitonina), conocido como “factor inflamatorio tardío”, que es evidencia directa de que reduce a la baja el estado de infección. También se observa una disminución en las proteínas de fase aguda, como las proteínas C reactiva (PCR), proalbúmina (PAB) y transferrina (TRF), cuyos niveles en sangre cambian significativamente en caso de inflamación, infección y neoplasias.

Pidotimod regula negativamente la expresión de CD30 en células mononucleares aisladas de niños asmáticos atópicos y controles sanos. Debido a que CD30 se ha asociado con las células Th-2, esta observación respalda la posibilidad de que el pidotimod afecte el equilibrio Th-1/Th-2 en el asma atópica.

Finalmente, el pidotimod tiene un efecto contra la acción de TSLP y TNF-α que podría abrir una opción interesante e inexplorada de tratamiento adyuvante en la inmunoterapia con alérgenos, dependiendo de la ruta de administración elegida.[12-22]

Un metaanálisis evaluó 29 estudios controlados aleatorizados (ECA) que abarcaron 4,344 pacientes pediátricos. El pidotimod podría disminuir significativamente la duración de la tos y la fiebre. El número de pacientes que usaban antibióticos también disminuyó notablemente en el grupo de tratamiento con pidotimod. Además, la administración del fármaco mejoró los niveles de inmunoglobulina sérica (IgG, IgA o IgM) y los subtipos de linfocitos T (CD3+, CD4+), sin aumentar el riesgo de eventos adversos por cualquier causa (RR=1.05, IC 95% 0.72–1.54, p=0.80).[23]

Otro estudio *in vitro* demostró que pidotimod es capaz de reducir los niveles de MCP-1, que es un regulador maestro en la respuesta inflamatoria asociada con bronquiolitis viral recurrente severa en niños. También es capaz de sobrerregular NLRP12, una molécula protectora contra la respuesta inflamatoria anormal inducida por virus.[24]

Inmunomodulación en la covid-19

Con la llegada de este nuevo coronavirus conocido como SARS-CoV2, responsable de la pandemia de la covid-19, se ha generado en la humanidad un uso salvaje de los recursos epidemiológicos para contenerlo. Sin embargo, esto será imposible si no conocemos los factores de riesgo de la población que está más infectada y las condiciones de la respuesta inmune que se precipitó como respuesta a ella. De tal manera que las medidas fármaco-inmunológicas tomadas por poblaciones e individuos, serán ineficaces ante la falta de integración de toda esta información.

El comportamiento del virus ha ido cambiando y afectando a diversas poblaciones, en un principio tuvo una tasa de letalidad muy baja en China, que aumentó al llegar a América; esto se debe obviamente a las características de la población y al conjunto de comorbilidades en este lado del mundo. El estado nutricional, la contaminación y el tabaquismo promueven una mala evolución de la enfermedad; esto debería obligarnos a cambiar nuestro estilo de vida y reducir las comorbilidades que exponen a la población a la muerte antes de llegue otra pandemia.

Las recomendaciones de buenas prácticas clínicas indican que la mejor forma de tratar las infecciones respiratorias graves durante las epidemias es controlar la fuente de infección, brindar un diagnóstico temprano, informar, aislar, generar tratamientos de apoyo y publicar oportunamente la información para evitar pánico innecesario. Con respecto a las personas, se recomienda una buena higiene personal, una mascarilla ajustada cuando sea necesario y evitar lugares concurridos para prevenir infecciones, en este caso, por SARS-CoV2.

Además de las medidas adoptadas con respecto a las recomendaciones de la OMS, debería ser obligatorio fortalecer el sistema inmunológico tanto de las personas no afectadas por la infección viral como medida de prevención de primera línea, como de las personas afectadas, para prevenir complicaciones. Esta estrategia debe ser adoptada especialmente en sujetos frágiles, como las personas mayores, debido a la inmunosenescencia y aquéllas con posibles comorbilidades. En los últimos años, el uso de fármacos inmunoestimulantes aumentó constantemente, obteniendo hoy más importancia y visibilidad para prevenir la aparición y reducir la infección de las vías respiratorias.[25]

En un ensayo clínico realizado en Italia se evaluó la eficacia y seguridad de pidotimod en pacientes con SARS-CoV-2 con fiebre y tos sin insuficiencia respiratoria aguda o evidencia de neumonía concurrente (paucisintomáticos). Se incluyeron 20 pacientes, divididos en dos grupos, el A, a quienes se les administró 800 mg de pidotimod dos veces al día por vía oral por 10 días y el B, grupo de control con regímenes sintomáticos. Se les dio seguimiento durante 14 días, resultando en una reducción significativa de los síntomas, en particular la fiebre. El grupo de pidotimod mostró una resolución clínica más temprana que el grupo de control (4.10 ± 2.18 vs. 7.50 ± 2.63 días; IC del 95%: 1.13 – 5.67, EE: 1.08; p=0.006). No se informaron efectos secundarios inducidos por fármacos ni progresión de la enfermedad durante el régimen experimental. En conclusión, en pacientes adultos ambulatorios con infección por SARS-Cov-2 sin neumonía, el pidotimod podría considerarse una opción, pues es bien tolerado y se le asocia con una rápida reducción de los síntomas sistémicos de la enfermedad.[26,27]

Además, en lo que respecta a la capacidad de pidotimod para mejorar la respuesta Th1, debe tenerse en cuenta también como adyuvante para la vacunación contra la covid-19 como solución más segura, en comparación con el polibacteriano liofilizado, que no puede ser administrado 30 días antes de la vacunación.

Fuentes consultadas

1.- López-Pérez GT. "El paciente con infección recurrente, un enfoque diagnóstico y terapéutico", en López-Pérez GT et al. (eds.), *Alergia y sus comorbilidades*. Lettra G, México, 2017:135-151.

2.- López-Pérez GT. Uso racional de inmunoestimulantes en la práctica médica. Rev Enfer Infec Pediatr 2010;24 (94):41-42

3.- Berrón R, Ortiz I, Saltigeral P et al. Primer consenso sobre el uso de lnmunoestimulantes para el tratamiento de las infecciones respiratorias recurrentes. Acta Pediatr Mex 2006; 27(Suppl2):S49-S56.

4.- Martínez CE. Modulación de la respuesta inmune: tendencias actuales. Rev Cubana Invest Bioméd 2006;25(4).

5.- García-Hernández M, Guerrero-Ramírez G, Castro-Corona MA, Medina-de-la-Garza CE. Inmunomoduladores como terapia adyuvante en la enfermedad infecciosa. Med Univ 2009;11(45):247-225.

6.- Instituto Nacional del Cáncer. Diccionario de cáncer, "inmunomodulador", 2020. <https://www.cancer.gov/espanol/publicaciones/diccionarios/diccionario-cancer/def/inmunomodulador>.

7.- Simon LN, Glasky AJ. Isoprinosine: an overview. Cancer Treat Rep 1978;62(11):1963-1969.

8.- Abbas AK, Lichtman AH, Pillai S. Inmunología celular y molecular. Elsevier, 2008.

9.- Rovira P, Mascarell L, Truffa-Bachi P. The impact of immunosuppressive drugs on the analysis of T cell activation. Curr Med Chem 2000;7(7);673-692.

10.- Quezada A. Uso de inmunoestimulantes orales en pediatría. Rev Chil Pediatr 1999;70(3): 232-233.

11.- Hensel J, McAndrews KM, McGrail DJ et al. Protection against SARS-CoV-2 by BCG vaccination is not supported by epidemiological analyses. Sci Rep 2020;10(1):18377.

12.- Tarancón R, Mata E, Uaranga S et al. Therapeutic efficacy of pulmonary live tuberculosis vaccines against established asthma by subverting local immune environment. EBioMedicine 2021;64:103186

13.- Puggioni F, Alves-Correia M, Mohamed MF et al. Immu-

nostimulants in respiratory diseases: focus on pidotimod. Multidiscip Respir Med 2019;14:31.
14.- Zhao N, Liu C, Zhu C, Dong X, Liu X. Pidotimod: a review of its pharmacological features and clinical effectiveness in respiratory tract infections. Expert Rev Anti Infect Ther 2019;17(10):803:818.
15.- Esposito S, Jones MH, Feleszko W et al. Prevention of new respiratory episodes in children with recurrent respiratory infections: an expert consensus statement. Microorganisms 2020;8(11):1810.
16.- Carta S, Sivestri M, Rossi GA. Modulation of airway epithelial cell functions by pidotimod: NF-kB cytoplasmic expression and its nuclear translocation are associated with an increased TLR-2 expression. It J Ped 2013;39:29.
17.- Ferrairo BE, Garuti S, Braido F, Canonica GW. l Pidotimod: the state of art. *Clin Mol Allergy* 2015;3(1):8.
18.- Licari A, De Amici M, Nigrisoli S et al. Pidotimod may prevent recurrent respiratory infections in children. Minerva pediatr 2014;66(1):1-5.
19.- Riboldi P, Gerosa M, Meroni PL. Pidotimod: a reappraisal. Int J Immunopathol Pharm 2009;22(2):255-262.
20.- Esposito S, Garziano M, Rainone V et al. Immunomodulatory activity of pidotimod administered with standard antibiotic therapy in children hospitalized for community-acquired pneumonia. J Transl Med 2015;13:288.
21.- Hongchun L. Influence of pidotimod combined with conventional drug therapy on the infection status and immune function of children with recurrent respiratory tract infection. J Hainan Med University 2017;23(19):121-124.
22.- Mahashur A, Thomas PK, Mehta P et al. Pidotimod: in-depth review of current evidence. Lung India 2019;36(5):422-433.
23.- Trabattoni D, Clerici M, Centanni S et al. Immunomodulatory effects of pidotimod in adults with community-acquired pneumonia undergoing standard antibiotic therapy. Pulm Pharmacol Ther 2017;44:24-29.
24.- Niu H Wang R, Jia YT, Cai Y. Pidotimod, an immunostimulant in pediatric recurrent respiratory tract infections: a meta-analysis of randomized controlled trials. Int Immunopharmacol 2019;67:35-45.
25.- Fogli M, Caccuri F, Iaria ML et al. The immunomodulatory molecule pidotimod induces the expression of the NOD-like receptor NLRP12 and attenuates TLR-induced inflammation. J Biol Regul Homeost Agents 2014;28(4):753-766.
26.- López-Pérez GT, Ramírez-Sandoval MLP, Torres-Altamirano MS. evaluation of immune response, comorbidities and immunomodulation in SARS-CoV-2 pandemic. EC Paediatrics 2020;9.6: 70-90.
27.- Ucciferri C, Barone M, Vecchiet J, Falasca K. Pidotimod in paucisymptomatic SARS-CoV-2 infected patients. Mediterr J Hematol Infect Dis 2020;12(1):e2020048.

Capítulo 26

Antihistamínicos: fundamentos para su uso en alergia e infección

Gerardo T. López Pérez

La histamina y su relevancia en la inflamación

La histamina es un neurotransmisor que se produce en varios tipos de tejidos como son células inmunitarias, mucosa gástrica, sistema nervioso central, músculo liso, nervios sensoriales y corazón.

Las células productoras de histamina pueden dividirse en dos tipos: profesionales y no profesionales. Las primeras son los mastocitos, basófilos, células de la mucosa gástrica parecidas a las enterocromafines y neuronas histaminérgicas, sintetizan este mediador, lo acumulan en gránulos dentro de las células y lo liberan después de una estimulación que puede ser específica o no, como sucede con factores físicos, químicos e inclusos infecciosos. Entre las segundas destacan las células dendríticas (CD) y las células T, éstas sintetizan la histamina que atraviesa la membrana celular con proteínas transportadoras específicas según el gradiente de concentración.[1-3]

La histamina participa en numerosos procesos fisiológicos y fisiopatológicos de la respuesta inmunológica, como la inflamación en la respuesta alérgica, pero también en la secreción de ácido gástrico, proliferación celular, cicatrización de heridas, función cognitiva, memoria, ciclo del sueño y homeostasis endócrina, además de influir en la liberación de otros neurotransmisores y en la modulación del crecimiento tumoral.[4-6]

La histamina ejerce su efecto a través de cuatro tipos de receptores acoplados a la proteína G: H1, H2, H3 y H4, e interactúa con ellos en diferentes afinidades, los más susceptibles son los receptores H3 y H4 (H3R y H4R), mientras los receptores H1 y H2 (H1R y H2R) requieren concentraciones mucho más altas de histamina para su activación.[7-9]

No hay que perder la atención al H4R, que interviene en reacciones alérgicas e inflamatorias y se expresa principalmente en las células involucradas en las respuestas inmunes e inflamatorias; altos niveles de H4R están presentes en las células hematopoyéticas de la médula ósea y en las células inmunitarias periféricas, como los eosinófilos, mastocitos, CD y células T. El H4R se expresa funcionalmente en CD activadas e influye en su diferenciación inducida por citocinas. Las CD son células presentadoras de antígenos profesionales en el sistema inmunológico de los mamíferos cuya función principal es procesar el material antigénico y presentarlo en la superficie celular a las células T.

Por su parte, la estimulación del H2R aumenta el adenosín monofosfato cíclico (AMPc) y provoca una inhibición por retroalimentación de la liberación de histamina de los mastocitos y basófilos; la activación de H3R y H4R tiene el efecto opuesto al disminuir el AMPc celular. La activación de H1R y H3R en las CD mejora su capacidad de presentación de antígenos y Th1, mientras que la activación del H2R induce la producción de IL-10. La histamina inhibe la producción de citocinas proinflamatorias por los monocitos IL-1, IL-12, IL-18 y el factor de necrosis tumoral-α (TNF-α) y aumenta la producción de IL-10; también afecta la producción de anticuerpos por las células B.[10-11]

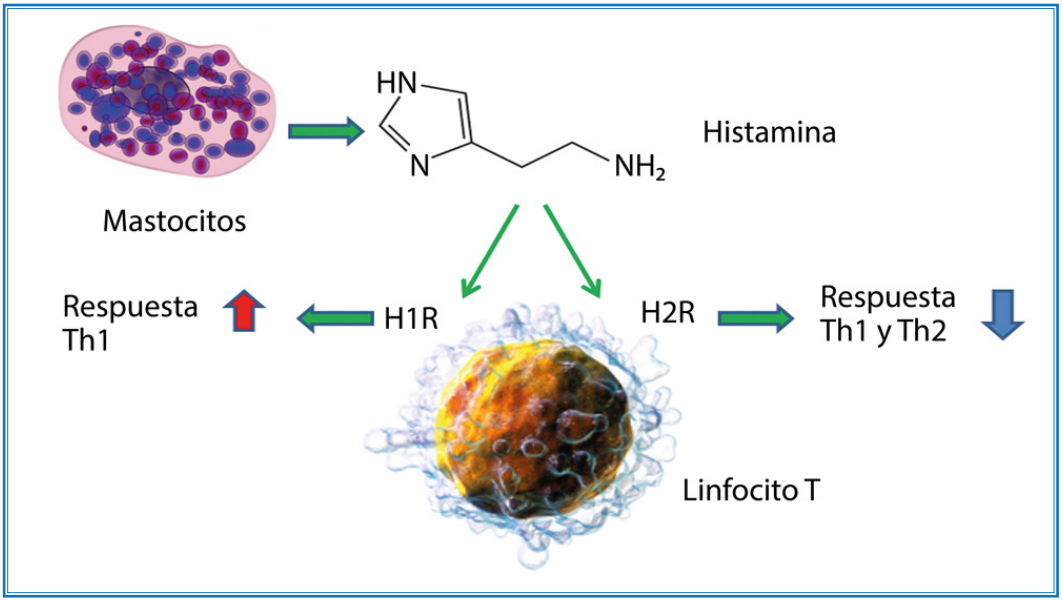


Figura 1. Regulación de respuestas Th1 y Th2 vía receptores H1R y H2R de la histamina
Fuente: modificado de Yamauchi et al., 2019.[12]

La histamina regula una serie de procesos y efectos cruciales para el desarrollo de la respuesta inflamatoria (quimiotaxis, permeabilidad vascular, respuesta al dolor) e influye en el nivel de mediadores inflamatorios, incluida su propia producción y liberación. En general, el efecto de la histamina en una sola célula depende del fenotipo celular y de la afinidad de sus receptores; por ejemplo, regula diferencialmente las células T-helper-1 (Th1) y T-helper-2 (Th2). Las células Th1 muestran una expresión predominante del H1R, cuya activación mejora su propia proliferación y la producción de interferón-γ (IFN-γ). Las células Th2 muestran una mayor expresión del H2R, su activación suprime la producción de interleucina-4 (IL-4) e IL-10 y también se potencia el efecto supresor del factor de crecimiento transformante-β (TGF-β).

La histamina es un potente mediador que desempeña un papel crucial en la fisiopatología de varios trastornos y el desarrollo de muchos síntomas de enfermedades; además, participa en la obstrucción de las vías respiratorias a través de la contracción del músculo liso, así como en la secreción de las glándulas y el edema submucosos. En bronquios, la IL-3 aumentó significativamente la expresión del receptor de histamina en los linfocitos Th1, pero no en los Th2. Además, la histamina aumentó la secreción de IFN-γ de los linfocitos Th1, pero inhibió la secreción de citocinas Th2 (IL-4, IL-13) de los linfocitos Th2. También está involucrada en la inmunomodulación de la reacción alérgica de las vías respiratorias, incluida la producción de citocinas Th1 y Th2 y la hipersecreción de células caliciformes. La expresión predominante de H1R en linfocitos Th1 y H2R en linfocitos Th2 se evalúa mediante anticuerpos específicos contra H1R y H2R (**Figura 1**).

La exposición a antígenos de ratones sensibilizados o sujetos asmáticos humanos, resulta en el aumento de la expresión de TNF-α en BALF, en sangre periférica y muestras de biopsia de

Cuadro 1. Intervención de la histamina en diversas entidades alérgicas

Condición/síntoma	Signos/síntomas	Papel de la histamina en la enfermedad	Afectación de los receptores de histamina
Rinitis alérgica (RA)	Prurito, estornudos, rinorrea, congestión nasal	La degranulación del mastocito con liberación de histamina determina la aparición de síntomas	Los H1R son responsables de la mayoría de los síntomas de RA. Efectos beneficiosos adicionales de la histamina están mediados por H3R y H4R
Dermatitis/prurito atópico	Comezón	Producción de IL-31, reduce la expresión de semaforina 3A, actúa sobre H1R y H4R (neuronas sensoriales y produce picazón)	H1R, H3R, H4R

Continuación...

Urticaria	Ampollas, picor y angioedema, prurito y eritema	Liberación de grandes cantidades de mastocitos, histamina y activación de nervios sensoriales	Probablemente los cuatro tipos de HR, pero la efectividad de H2RA y H3RA es incierta
Conjuntivitis alérgica	Prurito ocular, edema palpebral, lagrimeo, secreción acuosa, fotofobia y sensación de cuerpo extraño	Liberación de grandes cantidades de histamina por los mastocitos conjuntivales. Aumento de la expresión de moléculas de adhesión, secreción de RANTES, IL-8, eotaxina y proteína inflamatoria de macrófagos-1α	H1R, H2R, H4R
Anafilaxia	Aumento de la permeabilidad vascular, contracciones del músculo liso, urticaria, hipotensión, disnea, diarrea, calambres abdominales	La unión de antígenos a moléculas receptoras de IgE ubicadas en células inmunológicas, activa mediadores liberados de las células inmunológicas	H1R, H2R (síntomas cutáneos), H4R
Asma		Se liberan grandes cantidades de histamina, las células dendríticas activan a las células CD4+. Los linfocitos Th2 producen citocinas proinflamatorias IL-4, IL-5 e IL-13	H4RA disminuye la producción de citocinas y quimiocinas y limita de forma directa su capacidad para inducir respuestas Th2. El H4R se expresa en los eosinófilos y la histamina se acumula en las vías respiratorias después de la exposición alérgica

Fuente: modificada de Tatarkiewicz et al., 2019.[11]

tejido. La producción de TNF-α está regulada en parte por la histamina a través de H2R en macrófagos y CD. Se ha demostrado que la exposición crónica de TNF-α a las vías respiratorias induce hiperplasia de células caliciformes.[12]

La histamina es uno de los mediadores clave responsables del desarrollo de rinitis alérgica (RA, fiebre del heno), prurito, urticaria, dermatitis atópica (DA), conjuntivitis alérgica y anafilaxia, también participa en la fisiopatología del asma. Los datos esenciales sobre el papel de la histamina y sus receptores en algunas enfermedades alérgicas e inflamatorias se resumen en el **Cuadro 1**.

Rinitis alérgica como modelo de inflamación por histamina

Actualmente, la rinitis alérgica (RA) se considera la manifestación clínica más prevalente de la alergia y afecta del 20 al 30% de la población mundial. Más del 25% de los pacientes con rinitis alérgica persistente (RAP) llegan a desarrollar asma con el tiempo. Durante el proceso de respuesta alérgica, los mediadores liberados generan una red inflamatoria específica que favorece la expresión y activación de determinadas moléculas de adhesión celular (CAM). La activación de las CAM favorece la migración de células proinflamatorias como eosinófilos y neutrófilos en la mucosa nasal.

La respuesta inmunológica de fase tardía se caracteriza por la liberación de diversas citocinas, quimiocinas y otros mediadores, producidos principalmente por células TH2 y granulocitos, que cambia los componentes celulares, con un influjo predominante de células TH2 y eosinófilos.[13] Las moléculas de adhesión de células vasculares 1 (VCAM-1) y de células intercelulares 1 (ICAM-1) pertenecen a la superfamilia de las inmunoglobulinas, las dos se expresan principalmente en células endoteliales. Las citocinas proinflamatorias como IL-1 y TNF-α mejoran la expresión de ambas CAM, mientras que las citocinas Th2 favorecen la expresión de VCAM-1. CAM-1 y VCAM-1 participan en la migración transendotelial y la adhesión de leucocitos, incluidos los eosinófilos, que contribuyen al mantenimiento de la respuesta inmune tardía en la mucosa nasal.

La E-selectina es una CAM expresada en la célula endotelial, que media la rápida adhesión de baja afinidad de los leucocitos a las células endoteliales y es importante en el inicio y organización de la inflamación alérgica. El nivel de E-selectina es más alto en la etapa inicial de la inflamación en el endotelio vascular.[13,14] Los eosinófilos migran al lugar de la inflamación debido a la alta expresión de las moléculas de adhesión en las superficies de las células endoteliales. La E-selectina participa en la orientación de los leucocitos y es un marcador de adhesión ligero, mientras que ICAM-1 es un marcador de adhesión a leucocitos. Los eosinófilos reclutados por CAM pueden inducir óxido nítrico sintasa en las células epiteliales de la mucosa bronquial, por lo que la inflamación mediada por IgE da como resultado niveles de nitrógeno (NO) elevados en el aire espirado.[17]

Por otro lado, la expresión de VCAM-1 está regulada al alza en los pacientes con RA, sobre todo en la fase tardía de la respuesta alérgica. Algunos estudios han demostrado que los valores de ICAM-1 son significativamente más bajos en pacientes con rinitis leve en comparación con aquellos con formas moderadas a graves.[15,16]

Tratamiento antihistamínico

Los medicamentos de uso común en las infecciones respiratorias incluyen, principalmente, antipiréticos y antihistamínicos; estos últimos, por lo regular, se relacionan con descongestionantes y son empleados con mayor frecuencia en adolescentes y adultos. Los antihistamínicos de primera generación han mostrado efectos favorables sobre los síntomas nasales en algunos adultos, debido quizá a sus efectos anticolinérgicos. Se reportó que el 26% de los pacientes

menores de 5 años recibieron una receta basada en la evidencia de tratamiento en adultos, lo que puede elevar hasta en un 60% el costo total de prescripción en una clínica de medicina familiar; así mismo, el uso de medicamentos para el resfriado común como la codeína puede estar asociado con efectos adversos e incluso con la mortalidad. Se sabe que uno de cada 10 niños estadounidenses usa un medicamento para tos y resfriado.[18]

En relación con los antihistamínicos, Liu[19] elaboró en Hong Kong un estudio con 162 casos, de ellos, a 141 pacientes (87%) se les prescribió un antihistamínico de cualquier grupo, mientras que a 60 (37%) se les prescribieron dos o más, esta conducta prescriptiva múltiple dependió de que los niños fueran mayores de 6 años y de que el médico tuviese más de cinco años de graduado. Por su parte, De Sutter y cols. encontraron en su revisión[20] que los antihistamínicos de primera generación lograron un alivio moderado de los síntomas nasales en el corto plazo (uno o dos días), pero no en el mediano a largo plazos, detectando más riesgos y efectos adversos, aunque no estadísticamente significativos. De acuerdo con informes del Centro para el Control de Enfermedades (CDC) de Estados Unidos, aproximadamente siete de cada cien pacientes menores de 12 años fueron tratados en salas de emergencia por eventos adversos relacionados con los medicamentos para la tos y el resfriado.[21]

Los antihistamínicos H1 son la opción de tratamiento de primera línea para síntomas alérgicos persistentes, rinitis y urticaria crónica, según lo recomendado por las diversas guías directrices de las siguientes asociaciones desde su aparición: ARIA, EAACI y WAO, entre otras. Se sugiere el uso de antihistamínicos de segunda generación por sobre los de primera generación, debido a su relación eficacia y seguridad favorables, farmacocinética y falta de efectos secundarios anticolinérgicos y sedantes. Antes de prescribir farmacoterapia, deben considerarse factores como la eficacia, seguridad, rentabilidad, preferencia del paciente, metas y adherencia al tratamiento, gravedad y control de la enfermedad, así como presencia de condiciones concurrentes.[22]

Propiedad antiinflamatoria de los antihistamínicos

Además de su mecanismo de acción como agonistas inversos de los receptores H1, el principal efecto de los antihistamínicos se relaciona con el bloqueo de los receptores H1, mediando su acción antialérgica. Investigaciones posteriores encontraron que los antihistamínicos H1 de nueva generación también tienen un efecto antiinflamatorio, al disminuir tanto el número de células inflamatorias reclutadas en el tejido como la expresión de CAM. Los antihistamínicos H1 redujeron significativamente los niveles plasmáticos de ICAM-1 y E-selectina, pero no de VCAM-1 en comparación con los valores basales.

La inflamación sistémica caracterizada por niveles elevados de CAM está presente en pacientes con rinitis alérgica perene (RAP); los antihistamínicos H1 mejoran los síntomas y reducen las CAM y los niveles de FeNO después de un mes de tratamiento. Los antihistamínicos H1 podrían reducir la inflamación sistémica responsable de la aparición de asma en pacientes con RAP. Estudios *in vitro* e *in vivo* con dos a cuatro semanas de uso, han demostrado que la cetirizina muestra subexpresión de ICAM-1.

Por otra parte, se observó que la loratadina influye en el nivel de VCAM-1, pero no de ICAM-1 en pacientes con monosensibilización a los ácaros del polvo doméstico. Con respecto a la fexofenadina (un metabolito activo de la terfenadina), varios estudios mostraron una eficacia similar a la cetirizina, loratadina, desloratadina y levocetirizina. Se ha observado una disminución significativa del nivel plasmático de IgE, sobre todo en pacientes con monosensibilización a alérgenos de interior o exterior, con formas moderadas a graves de RA en comparación con aquellos con enfermedad leve. Los estudios *in vitro* han demostrado que la actividad de la NO sintasa puede ser regulada negativamente por la terapia antihistamínica H1.[22-24]

Se conoce que ICAM-1 es el receptor usado por el 90% de los rinovirus para adherirse a la célula epitelial e infectarla.[15] Su mayor expresión en la inflamación alérgica puede predisponer al individuo a mayores tasas de infección por rinovirus, lo cual conduce a una mayor expresión de ICAM-1 y a un mayor infiltrado inflamatorio,[25,26] de tal manera que se ha propuesto usar a los antihistamínicos para antagonizar el proceso infeccioso.

Conociendo la evolución de las infecciones respiratorias en el periodo de lactancia, se realizó en varios países un ensayo doble ciego, controlado con placebo y aleatorizado en el que los niños fueron tratados durante 18 meses con cetirizina (0.25 mg dos veces al día) o placebo. A todos ellos se les realizó un control clínico y analítico que incluyó una determinación de anticuerpos IgE totales y específicos. En los resultados, si bien el número total de pacientes con asma del grupo activo y placebo fue similar, cuando se examinaron aquellos pacientes con IgE específica elevada frente a gramíneas o ácaros del polvo, el riesgo relativo de padecer asma se redujo en un 50%, quizá por disminución de la expresión de moléculas inflamatorias como ICAM-1.[27]

En piel, la cetirizina es capaz de bloquear la activación de los queratinocitos inducida por IFN-γ y, por lo tanto, ejercer importantes efectos reguladores sobre las respuestas inmunitarias mediadas por células TH1. Las altas dosis requeridas para evidenciar estas actividades sugieren los beneficios potenciales del uso tópico de cetirizina.[28] Finalmente, se sugiere que en algunos trastornos en los que los antihistamínicos clásicos (fármacos que antagonizan los efectos de la histamina en los receptores H1) no fueron eficaces, podría ser posible controlarlos utilizando ligandos de receptores de histamina novedosos que actúen en los receptores H3 y H4.[29]

Propiedad antimicrobiana de los antihistamínicos

El diclorhidrato de cetirizina es un metabolito de la hidroxicina que, además de sus acciones farmacológicas, tiene una actividad significativa sobre varias bacterias grammpositivas y gramnegativas *in vitro* y sobre *S. typhimurium in vivo*. Se ha observado que las fenotiazinas tricíclicas poseen una acción antimicrobiana perceptible que se debe a la presencia de anillos aromáticos; la cetirizina contiene un anillo aromático y un anillo de piperazina con halógenos. La prometedora actividad antimicrobiana de este fármaco puede atribuirse a estos componentes estructurales, por lo que tiene la posibilidad de desarrollarse como agente antimicrobiano para combatir la resistencia y la infección bacterianas asociadas con reacciones alérgicas. Otros antihistamínicos, como bromodifenhidramina, difenhidramina, metdilazina, prometazina, trimeprazina y terfenadina, tienen una propiedad similar; sin

embargo, existe información clínica muy limitada que indique una actividad clínicamente relevante de los no antibióticos en humanos.[30]

Antihistamínicos y covid-19

Se han identificado moléculas con actividad antihistamínica con poderosas propiedades antivirales que inhiben la entrada de ciertos virus en la célula diana, como el del ébola (filovirus) o el de la hepatitis C (flavivirus). Varios antagonistas del receptor H1 han demostrado propiedades inhibidoras sobre la producción y expresión de interleucinas, quimiocinas y otras citocinas. Los mastocitos parecen desempeñar un papel importante en las respuestas inflamatorias al degranular histamina y sintetizar y secretar mediadores lipídicos inflamatorios y citocinas proinflamatorias TNF-α e IL-6. De igual manera, se ha demostrado que, cuando se agrega al tratamiento famotidina, que es un antagonista del receptor H2, se ralentiza la progresión de la enfermedad. Un estudio en el que se utilizó cetirizina y famotidina en pacientes hospitalizados confirmó reducciones de la mortalidad y progresión de los síntomas, probablemente al minimizar la tormenta de citocinas mediada por histamina. La propuesta de un tratamiento seguro y económico podría tener un efecto crucial en las tasas de morbilidad y mortalidad de pacientes con covid-19 y aliviar la carga de estos pacientes en los hospitales. El tratamiento debe ser iniciado lo antes posible en el nivel primario de atención de la salud.[31-34]

Seguridad

Los hallazgos sugieren que, en general, los antihistamínicos de segunda generación y sus metabolitos tienen un perfil de seguridad y tolerabilidad favorable. [35] De importancia clínica en pediatría, deben tenerse en cuenta otros factores que pueden no afectar a los adultos en la selección del antihistamínico deseado, como la preferencia de sabor, la dosis y la seguridad en casos de sobredosis. Por ejemplo, cetirizina, fexofenadina y levocetirizina deben administrarse dos veces al día para una concentración óptima en plasma, lo que podría afectar la adherencia en comparación con la dosis una vez al día.

Fuentes consultadas

1.- Stegaev V, Sillat T, Porola P et al. Brief report: first identification of H4 histamine receptor in healthy salivary glands and in focal sialadenitis in Sjögren's syndrome. Arthritis Rheum 2012;64(8):2663-2668.

2.- Szeberényi JB, Pállinger E, Zsinko M et al. Inhibition of effects of endogenously synthesized histamine disturbs in vitro human dendritic cell differentiation. Immunol Lett 2001;76(3):175-182.

3.- Mirossay L, Chastre E, Callebert J et al. Histamine H2 receptors and histidine decarboxylase in normal and leukemic human monocytes and macrophages. Am J Physiol 1994;267(2Pt2):R602-11.

4.- Panula P, Chazot PL, Cowart M et al. International Union of Basic and Clinical Pharmacology. XCVIII. Histamine receptors. Pharmacol Rev 2015;67(3):601-655.

5.- Mahdy AM, Webster NR. Histamine and antihistamines. Anaesth Inten Care Med 2014;15(5):250-255.

6.- Hellstrand K, Hermodsson S, Naredi P et al. Histamine and cytokine therapy. Acta Oncol 1998;37(4):347-353.

7.- Parisi GP, Licari A, Papale M et al. Antihistamines: ABC for the pediatriciants. Pediatr Allergy Immunol 2020;31 (suppl24):34-36.

8.- Wedi B, Wieczorek D, Raap U, Kapp A. Urticaria. J Dtsch Dermatol Ges 2014;12(11):997-1009.

9.- Tiligada E, Zampeli E, Sander K, Stark H. Histamine H3 and H4 receptors as novel drug targets. Expert Opin Investig Drugs 2009;18(10):1519-1531.

10.- Akdis CA, Simons FE. Histamine receptors are hot in immunopharmacology. Eur J Pharmacol 2006;533(1-3): 69-76.

11.- Tatarkiewicz J, Rzodkiewicz P, Żochowska M et al. New antihistamines - perspectives in the treatment of some allergic and inflammatory disorders. Arch Med Sci 2019;15(2):537-553.
12.- Yamauchi K, Ogasawara M. The role of hisamine in the pathophysiology of asthma and the clinical efficacy of antihistamines in asthma therapy. Int J Mol Sci 2019;20(7):1733.
13.- Muntean IA Bocsan IC, Miron N, Buzoianu D, Deleanu D. How could we influence systemic inflammation in allergic rhinitis? The role of H1 antihistamines. Oxidat Med Cel Long 2018;2018:ID3718437.
14.- Tachimoto H, Hudson SA, Bochner BS. Acquisition and alteration of adhesion molecules during cultured human mast cell differentiation. J Allergy Clin Immunol 2001;107(2):302-309.
15.- Gorska-Ciebiada M, Ciebiada M, Gorska MM, Gorki P, Grzelewska-Rzymowska I. Intercellular adhesion molecule 1 and tumor necrosis factor α in asthma and persistent allergic rhinitis: relationship with disease severity. Ann Allergy Asthma Immunol 2006;97(1):66-72.
16.- Jordan TR Pfrogner E, Rasp G, Kramer MF. Clinical symptoms and mediators in the allergic early and late phase reaction. Laryng Rhin Otol 2006;85(2):113-123.
17.- Aronsson D, Tufvesson E, Bjermer L. Allergic rhinitis with or without concomitant asthma: difference in perception of dyspnoea and levels of fractional exhaled nitric oxide. Clin Exp Allerg 2005;35(11):1457-1461.
18.- Vernacchio L, Kelly JP, Kaufman DW, Mitchell AA. Cough and cold medication use by US children, 1999-2006: results from the slone survey. Pediatrics 2008;122(2):e323-e.329.
19.- Lui CT. Prescription practice of antihistamines for acute upper respiratory tract infections in pediatric patients in a local emergency department in Hong Kong. World J Emerg Med 2017;8(1):47-54.
20.- De Sutter AIM, Saraswat A, van Driel ML. Antihistamines for the common cold. Cochrane Database Syst Rev 2015;(11): CD009345.
21.- Schaefer MK, Shehab N, Cohen AL, Budnitz DS. Adverse events from cough and cold medications in children. Pediatrics 2008;121(4):783-787.
22.- Recto MT, Gabriel MT, Kulthanan K et al. Selecting optimal second-generation antihistamines for allergic rhinitis and urticaria in Asia. Clin Mol Allergy 2017;15:19.
23.- Church MK, Maurer M. Antihistamines. Chem Immunol Allergy 2014;100:302-310.
24.- Muntean A, Bocsan IC, Deleanu DM. The effect of H1-antihistamines on allergic inflammation in patients with allergic rinitis. Hum Vet Med 2016;8(4):161-165.
25.- Stauton DE, Merluzzi UI, Rothlein R et al. A cell adhesion molecule, ICAM-1, is the major surface receptor for rhinoviruses. Cell 1989;56(5):849-853.
26.- Boquete M, Carballada F. Asma e infección vírica: Interacciones y posibilidades terapéuticas Alergol Inmunol Clin 2001;29(3):133-140.
27.- Warner JO, ETAC Study Group. A double-blinded, randomized, placebo-controlled trial of cetirizine in preventing the onset of asthma in children with atopic dermatitis: 18 months' treatment and 18 months' posttreatment follow-up. J Allergy Clin Immunol 2001;108(6):929-937.
28.- Albanesi C, Pastore S, Fanales-Belasio E, Girolomoni G. Cetirizine and hydrocortisone differentially regulate ICAM-1 expression and chemokine release in cultured human keratinocytes. Clin Exp Allergy 1998;28(1):101-109.
29.- Cataldi M, Borriello F, Granata F, Annunziato L, Marone G. Histamine receptors and antihistamines: from discovery to clinical applications. Chem Immunol Allergy 2014;100:214-226.
30.- Maji H, Maji S, Bhattacharya M. An exploratory study on the antimicrobial activity of cetirizine dihydrochloride. Indian J Pharm Sci 2017;79(5):751-757.
31.- Morán Blanco JI, Alvarenga Bonilla JA, Homma S et al. Antihistamines and azithromycin as a treatment for covid-19 on primary health care - A retrospective observational study in elderly patients. Pulm Pharm Ther 2021;67:101989.
32.- Aydin S, Aydin S. Could antihistamines help in the treatment and spread of covid-19 via re-modulating cytokines and by reducing sneezing? Act Sci Nutr Health 2020;4(4): 172-173.
33.- Chang HW, Kanegasaki S, Jin F et al. A common signaling pathway leading to degranulation in mast cells and its regulation by CCR1-ligand. Allergy Eur J Allergy Clin Immunol 2020;75(6):1371-1381.
34.- Hogan RB, Hogan RB, Cannon T et al. Dual-histamine receptor blockade with cetirizine - famotidine reduces pulmonary symptoms in covid-19 patients. Pulm Pharmacol Ther 2020;63:101942.
35.- Miligkos M, Dakoutrou M, Statha E et al. Newer-generation antihistamines and the risk of adverse events in children: a systematic review. Pediatr Allergy Immunol 2021.

Capítulo 27

Lineamientos y recomendaciones para el uso de antipiréticos

Lorena Rodríguez Muñoz

Introducción

Las infecciones y otras agresiones obligan al cuerpo a incrementar la acción de las prostaglandinas E2 (PGE2) en las células del hipotálamo anterior lo que, a su vez, inicia los cambios fisiológicos que resultan en el incremento de la temperatura.

Este proceso comienza con la liberación de ácido araquidónico de la membrana celular por la fosfolipasa A2 y la posterior conversión primero de prostaglandina G2 y H2 por las enzimas de ciclooxigenasa COX-1 y COX-2 y finalmente de otras prostaglandinas como la E2 por la enzima sintetasa de prostaglandinas E.[1]

La fiebre suele ser la presentación inicial de la enfermedad en pediatría y su causa es generalmente benigna; así mismo, se considera que la fiebre puede tener un efecto benéfico en términos de la lucha contra la infección. A pesar de esto, la fiebre se asocia con malestar en los niños y principalmente con preocupación en los padres, lo que conlleva la necesidad de ofrecer un tratamiento para su alivio.[2]

Cuando se evalúa a un paciente con fiebre debe investigarse la presencia de signos y síntomas que puedan predecir una infección de gravedad; también es importante tomar los signos vitales (frecuencia cardiaca y respiratoria) y verificar el llenado capilar en todo paciente febril, teniendo en cuenta que aquél que presente una frecuencia cardiaca mayor a la esperada por la elevación térmica tiene un riesgo mayor de presentar una enfermedad grave.[3]

La edad es también un factor determinante en la evaluación del paciente pediátrico febril; los más vulnerables son los menores de 3 meses con fiebre y sin foco infeccioso evidente. En este grupo etario los expertos recomiendan una evaluación tanto clínica como paraclínica con estudios como biometría hemática, hemocultivo, proteína C reactiva y examen de orina con tira reactiva.[3]

Para identificar el bajo riesgo de infección bacteriana seria en pacientes menores de 3 meses se usa habitualmente la escala de Rochester (**Cuadro 1**), que tiene una sensibilidad del 92%, especificidad del 54%, valor predictivo positivo del 14% y valor predictivo negativo del 99%.[4]

Cuadro 1. Escala de Rochester

Aspectos para considerar
Buen aspecto general
Previamente sano
Nacido a término (>37 semanas de gestación)
No recibió terapia antimicrobiana en el periodo perinatal
No recibió tratamiento para hiperbilirrubinemia de origen no claro
No recibió terapia antimicrobiana previa
No hay antecedentes de hospitalización
No estuvo hospitalizado más que la madre
No tiene evidencia de infecciones focales (piel, tejidos blandos, otitis)
Resultados de laboratorio
Recuento de leucocitos de 5,000-15,000 mm^3
Recuento absoluto de bandas <1,500 mm^3
<10 leucocitos por campo en examen microscópico de orina y tinción de gramnegativa
> 5 leucocitos por campo en examen de materia fecal si tiene diarrea

Fuente: modificado de Luszczak, 2001;[5] Baraff LI et al., 1993;[6] Jaskiewicz et al., 1994.[7]

Las escalas de observación orientan hacia la valoración de la apariencia del niño para determinar si la fiebre es síntoma de alguna enfermedad grave. La escala de Yale fue elaborada con base en un estudio retrospectivo de la evaluación de pacientes de 0 a 24 meses con temperatura >38.3° C (S:83-88%, E:64-80%, VPP:48-56%, VPN:97%) (**Cuadro 2**).

Cuadro 2. Escala de Yale

Ítem/puntaje	Normal 1	Deterioro leve 2	Deterioro grave 3
Llanto	Fuerte	Sollozo	Débil, quejidos
Respuesta a estímulo de padres	Buena. Sonríe	Llanto intermitente	Irritable, no consolable o apenas responde
Conciencia	Despierto	Despierta con estimulación	No despierta fácilmente
Color	Rosado	Acrocianosis	Pálido, moteado o ceniciento
Hidratación	Adecuada	Deshidratación grado I	Deshidratación grado II-III
Socialización	Sonríe o está atento	Atento por lapso breve	Inexpresivo

Escala: normal= 7 puntos, dudoso= entre 8 y 10 puntos, positivo= >10 puntos.
Fuente: modificada de Slater et al, 1999;[8] McCarth et al., 1982.[9]

Algunos estudios demuestran que no es clínicamente útil para bacteriemia oculta ni aporta datos suficientes para identificar enfermedades graves en neonatos y lactantes febriles, pero sí nos ayuda a sospechar qué paciente puede tener una enfermedad grave y, por tanto, decidir su ingreso hospitalario para estudios. Cuando la puntuación es superior a 10, la probabilidad de enfermedad grave es 13 veces mayor, y por encima de 16 existe un 92% de riesgo de infección severa%.[4]

Tratamiento antipirético

En cuanto al tratamiento, como ya se mencionó, la literatura concuerda que sólo debe ofrecerse el manejo en caso de malestar importante en el paciente o angustia de los padres. Los dos antipiréticos más recomendados en pediatría son el acetaminofén y el ibuprofeno.[1]

Acetaminofén o paracetamol

El acetaminofén o paracetamol es un derivado del paraaminofenol que se comporta como inhibidor de la ciclooxigenasa 3, inhibiendo la formación y liberación de prostaglandinas

E2. Actúa principalmente a nivel de sistema nervioso central disminuyendo los niveles de citocinas productoras de fiebre.

Se absorbe bien por vía gastrointestinal y su efecto máximo en la reducción de la temperatura se observa dos horas posteriores a la toma; la dosis recomendada en pediatría es de 12 a 15 mg/kg cada cuatro a seis horas vía oral. También existe la presentación intravenosa, cuya dosis máxima diaria es de 4 g. Se prefiere el uso de paracetamol en pacientes con varicela, deshidratación o lesión renal preexistente o falla multiorgánica, también en aquéllos con alto riesgo de sangrado gastrointestinal. Entre los efectos adversos destacan la reacción alérgica y la hepatotoxicidad por sobredosis, la cual puede incluso llevar al paciente a la muerte.

Recientemente se ha sugerido la relación del uso del paracetamol y el riesgo de asma, rinoconjuntivitis y eczema en niños y adultos; el programa de Estudio Internacional de Asma y Alergias en la infancia (ISAAC) examinó la asociación entre atopia y el uso de paracetamol en el primer año de vida y el uso de éste en los siguientes 12 meses, encontrando que no existe un incremento de riesgo de padecer síntomas de asma en los pacientes que utilizan paracetamol para el control de la temperatura en el primer año de vida comparados con quienes lo utilizaron más adelante en la infancia. Un metaanálisis publicado en 2009 encontró un incremento en el riesgo de sibilancias y asma en niños y adultos expuestos a paracetamol; sin embargo, una cohorte prospectiva concluyó que no hay asociación entre el uso de temprano del paracetamol y el riesgo de enfermedades alérgicas subsecuentes.[10]

Ibuprofeno

El ibuprofeno es un antiinflamatorio no esteroideo derivado del ácido propiónico y un inhibidor no selectivo de la ciclooxigenasa que produce efectos tanto en el sistema nervioso central como periférico. Se absorbe bien vía gastrointestinal y el control máximo de temperatura ocurre tres horas después de su administración. La dosis pediátrica recomendada es de 5 a 10 mg/kg cada seis a ocho horas. Entre sus efectos adversos sobresalen el sangrado gastrointestinal y la falla renal; además, puede ocasionar complicaciones cutáneas si se administra a pacientes con varicela o herpes zóster. Se considera más efectivo que el paracetamol para reducir el malestar ocasionado por la fiebre.

También provoca efectos adversos por sobredosis, pero tiene que ser mayor a 400 mg/kg; entre los efectos se incluyen crisis convulsivas, apnea, hipotensión y disfunción hepática y renal.[2,3,10] En cuanto al riesgo de producir asma por reacción cruzada con aquellos pacientes con sensibilidad a la aspirina, diversos estudios sugieren que el uso de ibuprofeno no exacerba el asma en los niños.[10]

Con frecuencia, el médico prescribe ambos antipiréticos, ya sea en conjunto o alternados, para el control de la temperatura. Lo anterior originó un metaanálisis en el que se incluyeron seis estudios con 915 pacientes y se concluyó que existe alguna evidencia de que ambos antipiréticos, ya sea combinados o alternados, llevan a una mayor reducción de la temperatura que uno solo; sin embargo, queda inconclusa la evidencia de que esto mejore el malestar

del paciente, pues no se encontró suficiente evidencia para recomendar el uso de ambos antipiréticos alternados o combinados.[10]

También, ante la cuestión de si la falla para responder a los antipiréticos predice una enfermedad de mayor gravedad en el paciente, se encontró que no hay evidencia para usar este parámetro como un predictor de la gravedad de la enfermedad.[11]

Finalmente, es importante destacar que muchas veces puede ser todo un reto determinar la etiología infecciosa de la enfermedad febril del paciente, y que para esto es imperativo tomar en cuenta la epidemiología local.[12] Se han realizado guías con base en la edad del paciente, la cuantificación de la fiebre, los factores de riesgo y el aspecto de los pacientes según las escalas de Rochester y Yale; todo lo anterior puede ser de ayuda en la decisión de qué pacientes hospitalizar y a quiénes iniciar manejo antibiótico además del control térmico (**cuadros 3**, **4** y **5**).

Cuadro 3. Propuesta de manejo para neonatos <28 días

Temperatura mayor a 38 grados centígrados
Hospitalización para estudios y tratamiento
Estudios: biometría hemática, VSG, PCR, hemocultivo, urianálisis, urocultivo. Valorar de acuerdo con los síntomas. Radiografía de tórax y punción lumbar
Tratamiento: ampicilina más cefotaxima o un aminoglucósido según el protocolo institucional

Fuente: modificado de Baraff et al., 1993.[6]

Cuadro 4. Propuesta de manejo para lactantes 29-90 días

Lactantes 29-90 días de edad. Buen aspecto por clínica (escala de Yale <10) y cumple todos los criterios de bajo riesgo de Rochester	Sí	Manejo ambulatorio según criterio médico, tomar hemocultivo, urocultivo y valorar radiografía de tórax y punción lumbar, iniciar ceftriaxona intramuscular y revalorar en 24 h con resultados
Lactantes 29-90 días de edad. Buen aspecto por clínica (escala de Yale <10) y cumple todos los criterios de bajo riesgo de Rochester	No	Hospitalizar Tomar hemocultivo, urocultivo, valorar punción lumbar y radiografía de tórax e iniciar antibióticos intravenosos

Fuente: modificada de Baraff, 2000;[13] Pantell et al., 2004.[14]

Cuadro 5. Propuesta de manejo para pacientes de 3 a 36 meses

Pacientes 3- 36 meses. Aspecto tóxico según escala de Yale	Sí	Hospitalizar, evaluación completa para sepsis (BH, VSG, PCR, Hemocultivo, Urocultivo, Punción lumbar, Rx de tórax) e iniciar antibióticos parenterales
Pacientes 3-36 meses. Aspecto tóxico según escala de Yale	No	Si la fiebre es mayor de 39° C se recomienda solicitar exámenes de acuerdo con lo encontrado en la exploración y valorar el uso de antibiótico Si la fiebre es menor de 39° C se recomienda vigilar, sin tomar exámenes y sin iniciar antibiótico y revalorar en 48-72 h

Modificada de: Baraff, 2000.[13]

Fuentes consultadas

1.- Purssell E, While A. Does the use of antipyretic in children who have acute infections prolong febrile illnes? A systematic review and meta-analysis. J Pediatr 2013;163(3):822-827.

2.- Kanabar D. A practical approach to the treatment of low-risk childhood fever. Drugs RD 2014;14:45-55.

3.- National Collaborating Centre for Women's and Children's Health (UK). Feverish illness in children. Assessment and initial management in children younger than 5 years. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists, Londres, 2013: 1-43.

4.- Londoño Carreño C, Ortegón Parra LM, Céspedes JA. Enfoque diagnóstico del lactante febril y bacteriemia oculta. CCAP 6(3):39-47.

5.- Luszczak M. Evaluation and management of infants and young children with fever. Am Fam Physician 2001;64(7):1219-1226.

6.- Baraff LI, Bass JW, Fleisher GR et al. Practice guidelines for the management of infants and children 0 to 36 months of age with fever without source. Agency for Health Care Policy and Research. Ann Emerg Med 1993;22(7):1198-1210.

7.- Jaskiewicz JA, McCarthy CA, Richardson AC et al. Febrile infants at low risk for serious bacterial infection--an appraisal of the Rochester criteria and implications for management. Febrile Infants Collaborative Study Group. Pediatrics 1994;94(3):390-396.

8.- Slater M, Krug SE. Evaluation of the infant with fever without source: an evidence-based approach. Emerg Med Clin North Am 1999;17(1):97-126.

9.- McCarthy PL, Sharpe MR, Spiesel SZ et al. Observation scales to identify serious illness in febrile children. Pediatrics 1982;70(5):802-809.

10.- Wong T, Stang AS, Ganshorn H et al. Combined and alternating paracetamol, and ibuprofen therapy for febrile children. Cochrane Databaseof Syst Rev 2013;10:CD009572.

11.- King D. Does a failure to respond to antipyretics predict serious illnes in children with a fever? Arch Dis Child 2013;98:644-646.

12.- Tam PYI, Obaro SK, Storch G. Challenges in the etiology and diagnosis of acute febrile illness in children in low- and middle- income countries. J Pediatric Infect Dis Soc 2016:5(2):190-205.

13.- Baraff LJ. Management of fever without source in infants and children. Ann Emerg Med 2000;36(6):602-614.

14.- Pantell RH, Newman TB, Bernzweig J et al. Management and outcomes of care of fever in early infancy. JAMA 2004;291(10):1203-1212.

Capítulo 28

Esquema de vacunación en el paciente alérgico

Lucila Martínez Medina

Introducción

Las alergias respiratorias y a alimentos son cada vez más prevalentes en edades pediátricas, pero estas condiciones no impiden que los niños alérgicos, al igual que los que no lo son, sean vacunados según el esquema habitual. Por lo mismo, es indispensable conocer las proteínas y los aditivos que contienen las vacunas que pueden ocasionar los síntomas clínicos de las alergias y cómo tratarlas para que el niño alérgico pueda recibir el beneficio de las vacunas que le correspondan de acuerdo con su edad para protegerlo de enfermedades transmisibles y evitar que sea etiquetado erróneamente como alérgico a alguna vacuna, ya que por esta razón se interrumpirán las siguientes dosis, dejándolo susceptible a padecer la enfermedad.

Es importante realizar un diagnóstico real de reacción alérgica a una vacuna, para conocer si los signos y síntomas están directamente relacionados con su administración y estudiar si el evento adverso fue una reacción alérgica al antígeno vacunal o a alguno de sus componentes, ya que esto permitirá conocer si se deberán aplicar futuras dosis de esa misma vacuna o similares.[1,2]

Componentes de las vacunas y reacciones alérgicas

1.- Reacciones alérgicas al componente inmunogénico de las vacunas: son muy raras y su prevalencia se ha reportado entre 0.5 y una por cien mil dosis aplicadas. Este tipo de reacción se ha presentado asociada a vacunas contra difteria, tosferina y tétanos entera (DPT) y acelular (DPTa) y en los casos en que se presentan, existe la contraindicación absoluta para la aplicación de otras dosis.[2]

2.-Puede haber reacciones alérgicas a otros componentes de las vacunas, como reacciones alérgicas por proteínas residuales de huevo; la prevalencia estimada en niños pequeños de alergia a este alimento oscila entre 0.5 y 7%.[3] Hay dos tipos de procesos de fabricación de estas vacunas y de ello depende la cantidad de proteínas de huevo presente en la vacuna y así se tienen dos tipos:

a) Vacunas preparadas a partir de fibroblastos de embrión de pollo: vacunas triple viral y contra la rabia. Se ha comprobado que la vacuna triple viral de sarampión, rubéola y paperas puede aplicarse de manera segura a niños con alergia demostrada al huevo. [5,6]

b) Vacunas preparadas en huevos embrionados de pollo: vacuna contra la influenza y fiebre amarilla. En estas vacunas, la cantidad de proteína puede variar entre 0.2 y 42 µ/ml. Se ha demostrado que en pacientes con alergia a proteínas de huevo la vacunación es segura cuando la cantidad de ovoalbúmina no excede 1.2 µ/ml, equivalente a 0.6 µ/dosis. Para los niños con alergia a la proteína del huevo, deben seleccionarse formulaciones con la menor concentración de ovoalbúmina posible y aplicarse en centros que cuenten con recursos para tratar posibles episodios anafilácticos.

2.- Reacciones alérgicas por proteínas residuales de levadura: vacunas recombinantes contra la hepatitis B y el virus del papiloma humano son producidas en cultivos celulares de *Saccharomyces cerevisiae* y, por lo tanto, pueden contener cantidades residuales de proteínas de esta levadura que ocasionan con muy baja frecuencia hipersensibilidad inmediata, reportándose una frecuencia de 1 en 100,000 dosis.

3.- Reacciones alérgicas por proteínas residuales de leche de vaca: el medio de cultivo en el que se preparan las vacunas combinadas de bacterias de difteria y tétanos proviene de la proteína de la leche de vaca, por lo que niños con alergia a esta proteína mediada por IgE presentan riesgo a una reacción grave de anafilaxia por su aplicación.[4]

4.- Reacciones alérgicas a los aditivos:

a) Antibióticos: los más utilizados para evitar contaminación bacteriana durante la fabricación de vacunas son la polimixina, gentamicina y neomicina, siendo esta última la más utilizada. Las vacunas triple viral, polio inactivado, varicela, hexavalente, influenza y rabia contienen pequeñas cantidades de neomicina.

b) Preservativos: el tiomersal es un compuesto organomercúrico con acción antiséptica utilizado para inhibir el crecimiento bacteriano, puede ocasionar reacciones retardadas y no contraindica para dosis posteriores.

c) Estabilizantes: la gelatina y la lactoalbúmina son los más usados. Es importante interrogar a los pacientes sobre la presencia de alergia a la proteína de la leche de vaca mediada por IgE, ya que corren el riesgo de anafilaxia al recibir vacuna contra polio oral que contiene lactoalbúmina. La gelatina contenida en vacunas de virus atenuados rara vez ocasiona reacciones alérgicas.[7]

d) Adyuvantes: el hidróxido de aluminio se usa como adyuvante y puede ocasionar una reacción de hipersensibilidad retardada que, en algunos pacientes, ocasiona nódulos palpables persistentes en el sitio de aplicación, pero esto no contraindica la aplicación de vacunas subsecuentes.[8]

e) Residuos de inactivación: la propiolactona está presente en vacunas antirrábicas y se le atribuye un riesgo de anafilaxia de 1 en 10,000 dosis aplicadas.[7]

5.- Reacciones alérgicas a contaminantes: el látex puede estar presente en mínimas cantidades en los viales de las vacunas. Los niños con antecedente de alergia al látex deberán ser vacunados en unidades especiales y asegurar que todo lo utilizado esté libre de él, como guantes, jeringas y tapones de látex.

Cuadro 1. Componentes alergénicos de las vacunas

Vacuna	Antígeno	Aditivos
DTPa	Toxoide D, toxoide T, polisacáridos P	Gelatina
Hepatitis A	Virus inactivado	
Hepatitis B	ADN recombinante	Levaduras
Hib	Polisacáridos conjugados	
Papiloma virus	Proteínas cápside virus	Levaduras
Gripe	Virus inactivados	Huevo, gelatina
SRP	Virus vivos atenuados	Trazas de huevo, gelatina, neomicina
Polio intramuscular	Virus muertos	
Neumococo 13	Polisacáridos conjugados	Levaduras
Varicela	Virus vivos atenuados	Gelatina
Fiebre amarilla	Virus vivos atenuados	Huevo, gelatina

Fuente: adaptado de Martín, 2009.[13]

Clasificación de las reacciones alérgicas por vacunas

De acuerdo con su extensión, las reacciones alérgicas ocasionadas por las vacunas se clasifican en locales y sistémicas; según el tiempo transcurrido desde la aplicación de la vacuna y la aparición de síntomas se clasifican en inmediatas y tardías.

Las reacciones locales más frecuentes son dolor, enrojecimiento, induración, edema, nódulo, vesículas, pápulas, absceso y linfadenitis local. Las reacciones sistémicas sin mecanismo alérgico que se pueden presentar es fiebre, irritabilidad, dolor muscular, malestar, dolor abdominal, cefalea y adenopatías generalizadas.

Las reacciones inmediatas inician en la primera hora después de la vacunación e incluyen síntomas que pueden afectar piel, aparato respiratorio y cardiovascular.[2] Las reacciones inmediatas mediadas por IgE obligan a realizar un estudio alergológico para saber si está contraindicada o no otra aplicación de la misma vacuna.

Las reacciones tardías comienzan horas e incluso días después de la vacunación y hay muy poca probabilidad de que sean mediadas por IgE. Este tipo de reacción no contraindica futuras vacunas.

En niños atópicos no existe evidencia científica de que presenten un mayor riesgo de reacciones alérgicas después de la vacunación y deben recibir todas las vacunas recomendadas.[9]

Las reacciones sistémicas son raras, la anafilaxia es una reacción sistémica aguda grave que potencialmente puede causar la muerte.[10,11] Los síntomas inician habitualmente en la primera hora después de la vacunación y la frecuencia de anafilaxia por ciertas vacunas se muestra en la **Tabla 1**.

Tabla 1. Frecuencia de reacción anafiláctica después de la vacunación

Vacuna	Casos/millón de dosis	Total de dosis administradas (millones)
Hib	0	1.14
Hepatitis B	0	1.29
Influenza trivalente	1.59	8.83
MMR	5.14	0.58
Pertussis (Tdap)	2.89	3.12
Pertussis (DtaP)	2.07	1.45
Neumococo 13	0	0.74
Polio inactivada	1.65	1.22
Todas las vacunas	1.31	25.17

Fuente: adaptado de McNeil et al., 2016.[12]

Resulta importante diferenciar entre una reacción anafiláctica y una reacción vasovagal cuando se aplica la vacuna (**Cuadro 2**).

Cuadro 2. Diferencias entre reacciones anafilácticas y vasovagales

Síntomas	Reacción anafiláctica	Reacción vasovagal
Tiempo de inicio después de la inmunización	Pocos minutos, habitualmente dentro de la media hora posterior	Durante o poco después de la vacunación
Aparato respiratorio	Sibilancias, estridor	Respiración normal o hiperventilación
Cardiovascular	Taquicardia, hipotensión	Bradicardia e hipotensión autolimitadas
Piel	Rubor, exantema pruriginoso, angioedema, urticaria	Palidez, sudoración, piel fría y húmeda
Gastrointestinal	Obstrucción intestinal, dolor	Náuseas y vómito
Neurológico	Alteración en el estado de conciencia. Poca respuesta a la posición prono	Autolimitada la alteración en estado de conciencia. Buena respuesta a la posición prono

Fuente: adaptado de Grupo Científico DTM, 2015.[14]

La mayoría de las reacciones a una vacuna no son de causa alérgica y, como ya se mencionó, etiquetar a un niño como alérgico a cualquier vacuna provocará la suspensión de las dosis siguientes con el riesgo que esto conlleva para el paciente y la comunidad. Por este motivo, resulta indispensable tener tanto un correcto diagnóstico como conocer la composición de las vacunas para inmunizar de forma segura y canalizar en forma oportuna al alergólogo a aquéllos que lo ameriten.

Fuentes consultadas

1.- Eseverri JL, Ranea S, Marin A. Reacciones adversas a vacunas. Allergol Immunopathol 2003;31(3):125-138.
2.- Wood RA. Allergic reactions to vaccines. Pediatr Allergy Immunol 2013;24(6):521-526.
3.- Ronna RJ, Keil T, Summers C et al. The prevalence of food allergy: meta-analysis J Allergy Clin Immunol 2007;120 (3):638-646.
4.- Kattan JD, Konstantinou GN, Cox AL et al. Anaphylaxis to diphtheria, tetanus, and pertussis vacines among children with cow's milk allergy. J Allergy Clin Immunol 2011;128(1):215-218.
5.- Fina Avilés F, Campins Martí M, Margínez Gómez X et al. Vacuna triple vírica y alergia al huevo. Experiencia en una unidad de vacunación hospitalaria. An Pediatr (Barc) 2007;67(4):362-367.

6.- Greenhawt MJ, Spergel JM, Rank MA et al. Safe administration of the seasonal trivalent influenza vaccine to children with severe egg allergy. Ann Allergy Asthma Immunol 2012;109(6):426-430.
7.- Comité Nacional de Infectología y Comité Nacional de Alergia. Recomendaciones para la vacunación segura en niños con riesgo de padecer reacciones alérgicas a componentes vacunales. Arch Argent Pediatr 2018;116 (Supl2):S34-S47.
8.- Bergfors E, Trollfors B. Sixty-four children with persistent itching nodules and contact allergy to aluminium after vaccination with aluminium-adsorbed vaccines prognosis and outcome after booster vaccination. Eur J Pediatr 2013; 172(2):171-177.
9.- Kelso JM. Update on vaccination guidelines for allergic children. Expert Rev Vaccines 2009;8(11):1541-1546.
10.- Muraro A, Roberts G, Worm M et al. Anaphylaxis: guidelines from the European Academy of Allergy and Clinical Immunology. Allergy 2014;69(8):1026-1045.
11.- Nilsson LJ, Jenmalm MC. Vaccination and allergy: EAACI position paper, practical aspects. Pediatr Allergy Immunol 2017;28(7):628-640.
12.- McNeil MM, Weintraub ES, Duffy J et al. Risk of anaphylaxis after vaccination in children and adults. J Allergy Clin Immunol 2016;137(3):868-878.
13.- Martín MA. Vacunaciones en los niños alérgicos. An Pediatr Contin 2009;7(2):109-113.
14.- Grupo Científico DTM. *Green Book. Diagnóstico y tratamiento médico*. Marbán, Madrid, 2015.

Capítulo 29

Reacciones adversas a la vacunación

Ana Ivette Mondragón Pineda
Gerardo T. López Pérez

Introducción

La vacunación ha reducido eficazmente la morbilidad y mortalidad de diversas enfermedades infecciosas y muy raramente ocurren reacciones alérgicas al administrarlas. La hipersensibilidad inmediata varía de una en 50 mil a una en un millón de dosis, mientras que la anafilaxia se estima que ocurre una en un millón de dosis de vacunas, en tanto que las muertes son excesivamente inusuales. Sin embargo, la mayoría de las reacciones alérgicas no son reportadas, por lo que se desconoce la verdadera tasa de éstas.[1,2]

En el caso de la alergia al huevo y su asociación con la vacuna de la influenza, debe considerarse la elaboración del diagnóstico por parte de un alergólogo, no sólo evitar la vacunación por una sospecha. Por su parte, la aplicación de la vacuna contra la covid-19 puede acompañarse de reacciones adversas que en ocasiones llegan a ser graves, por lo que el manejo del paciente debe realizarse de inmediato.

El objetivo de este capítulo es dar a conocer el manejo de las reacciones adversas a la vacunación y hacer hincapié en que es mayor el riesgo que se corre al no vacunar y presentar una enfermedad prevenible, que experimentar una reacción adversa como la anafilaxia que, bien tratada, se resuelve favorablemente.

Definición de reacción adversa a la vacunación

La reacción adversa a la vacunación (AEFI, adverse event following immunization) es cualquier acontecimiento médico adverso que sigue a la inmunización y que no necesariamente tiene

un origen causal relacionado con la vacuna. El evento adverso puede ser cualquier signo desfavorable, hallazgo de laboratorio, síntoma, enfermedad[1] o reacción alérgica grave (anafilaxia). En la **Tabla 1** se muestra la frecuencia de las reacciones anafilácticas, en el **Cuadro 1** los componentes de cada vacuna que podrían ser responsables de dichas reacciones y en el **Cuadro 2** se presentan las recomendaciones para la aplicación con base en los componentes de cada una de las vacunas.

Tabla 1. Anafilaxia postvacunación

Vacuna	Casos por millón de dosis	Dosis administrada (millones)
Hib	0	1.14
Hepatitis B	0	1.29
Influenza	1.59	8.83
SRP	5.14	0.58
Neumococo 13v	0	0.74
DTaP	2.07	1.45
Todas las vacunas	1.31	25.17

Fuente: Tomado de WHO, 2014.[1]

Cuadro 1. Componentes de las vacunas, excipientes

Tipo de excipiente	Componentes	Vacuna
Adyuvantes	Sales de aluminio (fosfato potásico de aluminio, sulfato potásico de aluminio), también emulsiones de aceite en agua (ASO3 y ASO4).	DPT, neumococo conjugada, hepatitis B, Cervarix
Antibióticos	Neomicina, polimixina B, estreptomicina y gentamicina	SRP
Conservantes	Tiomersal (etilmercurio), formaldehído	
Estabilizadores	MgCl2, MgSO4, lactosa-sorbitol, sorbitol-gelatina	Influenza, SRP, varicela, rabia
Disolvente	Polietilenglicol (PEG), polisorbatos (PS)	Covid-19
Medios de cultivo biológico	Huevo, látex, levadura, leche	

Fuente: Modificado de Caubet et al., 2014[3] y AEFI.[4]

Cuadro 2. Componentes de las vacunas y su recomendación

Componente	Vacuna	Recomendación
Huevo	SRP	Aplicar vacuna de forma usual sin precauciones especiales
	Influenza	Aplicar vacuna de forma usual sin precauciones especiales
	Fiebre amarilla	Realizar prueba cutánea, si es positiva, administrar vacuna con dosis de forma graduada bajo observación
Leche	DPT	Aplicar vacuna de forma usual sin precauciones especiales
	Td	Aplicar vacuna de forma usual sin precauciones especiales
Levadura	Hepatitis B	Realizar prueba cutánea, si es positiva, administrar vacuna con dosis de forma graduada bajo observación

Fuente: modificado de Adkinson, 2013.[5]

Clasificación de las reacciones adversas a la vacunación

A continuación, se muestra la clasificación de las reacciones adversas a la vacunación emitidas por la Organización Mundial de la Salud (OMS) (**Figura 1**).[1]

Figura 1. Clasificación de las reacciones adversas a vacunas de acuerdo con la OMS
Fuente: WHO, 2014.[1]

1. Reacciones inducidas por la vacunación

Las reacciones inducidas por la vacunación[1] son causadas o precipitadas debido a una o más de las propiedades inherentes a la vacuna. Pueden agruparse en dos grandes categorías:

Reacciones específicas de la vacuna

- Reacción relacionada con el producto. Originadas por algún componente del agente infeccioso o producto de él, son reacciones de hipersensibilidad tipo I, aquéllas que están mediadas por mecanismo IgE dependiente y aparecen entre los 10 y los 30 minutos posteriores a la aplicación de vacuna, el más importante es la anafilaxia.
- Reacciones por adyuvantes. Reacciones de hipersensibilidad tipo III originadas por la formación de complejos Ag-Ac después de la inyección, la necrosis cutánea es la más importante.
- Reacciones por estabilizador, conservantes, disolventes.
- Reacciones a antibióticos. Reacciones de hipersensibilidad tipo IV que aparecen a las 24 o 72 horas tras la inmunización.
- Reacciones a un medio de cultivo biológico.
- Reacción relacionada con defectos de la calidad de la vacuna.
- Reacciones de la vacuna por gravedad y frecuencia (**Tabla 2**):
  - ◊ Reacciones comunes o menores. La aparición de reacciones locales como dolor, hinchazón y enrojecimiento en el sitio de la inyección varía según el tipo de antígeno.
  - ◊ Reacciones raras o serias. Una reacción adversa se considerará “grave” si resulta en la muerte, es potencialmente mortal, requiere hospitalización hospitalaria, prolongación de la hospitalización existente o requiere intervención para evitar un deterioro o daño permanente.

Tabla 2. Tipos y frecuencia de reacciones adversas a las vacunas

Categoría de reacciones adversas	Frecuencia	Porcentaje (%)
Muy comunes	>= 1/10	>= 10%
Comunes (frecuentes)	>= 1/100 y < 1/10	>= 1% y < 10%
No comunes (infrecuentes)	>= 1/1000 y < 1/100	>= 0.1% y < 1%
Raras	>= 1/10 000 y < 1/1000	>= 0.01% y < 0.1%
Muy raras	< 1/10 000	< 0.01%

Fuente: WHO, 2014.[1]

Una revisión de datos de la OMS reportó nueve casos de anafilaxia, incluidas cinco muertes asociadas con ocho vacunas diferentes a lo largo de 10 años (2000 a 2009). Se usa el término "severa" para describir la intensidad de un evento específico (como leve, moderado o severo). La anafilaxia, por otro lado, siempre es un evento severo y potencialmente mortal, pero es tratable.

2. Reacciones debidas a errores en almacenamiento, manipulación y administración

Las reacciones debidas a errores en almacenamiento, manipulación y administración pueden ser ocasionadas por:

- Uso del producto caducado. Falta de protección como resultado de la pérdida de potencia o inviabilidad del producto.
- Vía incorrecta de administración. Infección en el sitio de aplicación.
- Aplicarla en casos de contraindicación. Anafilaxia, infección diseminada.
- Exposición al exceso de calor o frío como resultado del transporte o almacenamiento inapropiado. Reacciones sistémicas o locales debido a cambios en la naturaleza física de la vacuna, tal como aglutinación de aluminio.[3]

3. Reacciones coincidentes: no existe relación de causalidad

Las reacciones coincidentes se refieren a aquellas situaciones o enfermedades independientes de la vacuna, como pueden ser infección concomitante o muerte súbita. Normalmente, las vacunas se administran temprano en la vida, cuando las infecciones y otras enfermedades son comunes, incluidas las manifestaciones de condiciones congénitas o neurológicas subyacentes. Por lo tanto, es posible encontrar muchos eventos, entre ellos la muerte, que pueden ser atribuidas erróneamente a la vacuna.[3]

4. Reacciones idiosincrásicas, relacionadas con la ansiedad

Existen reacciones a la vacunación que aparecen sin explicación o causa conocida. El desmayo (síncope vasovagal) es relativamente común, especialmente en niños mayores de 5 años y entre adolescentes. Esta situación no requiere ningún tipo de gestión clínica más allá de recostar al paciente y observarlo. Los trabajadores de la salud deben poder diferenciar el síncope de la anafilaxia; sin embargo, si por error se administra una dosis de adrenalina (intramuscular) a un vacunado con síncope, no le afecta.[3]

Diagnóstico

A continuación, se presentan los diagramas para el diagnóstico[5] de reacciones adversas con un enfoque alergológico (**Figura 2**).

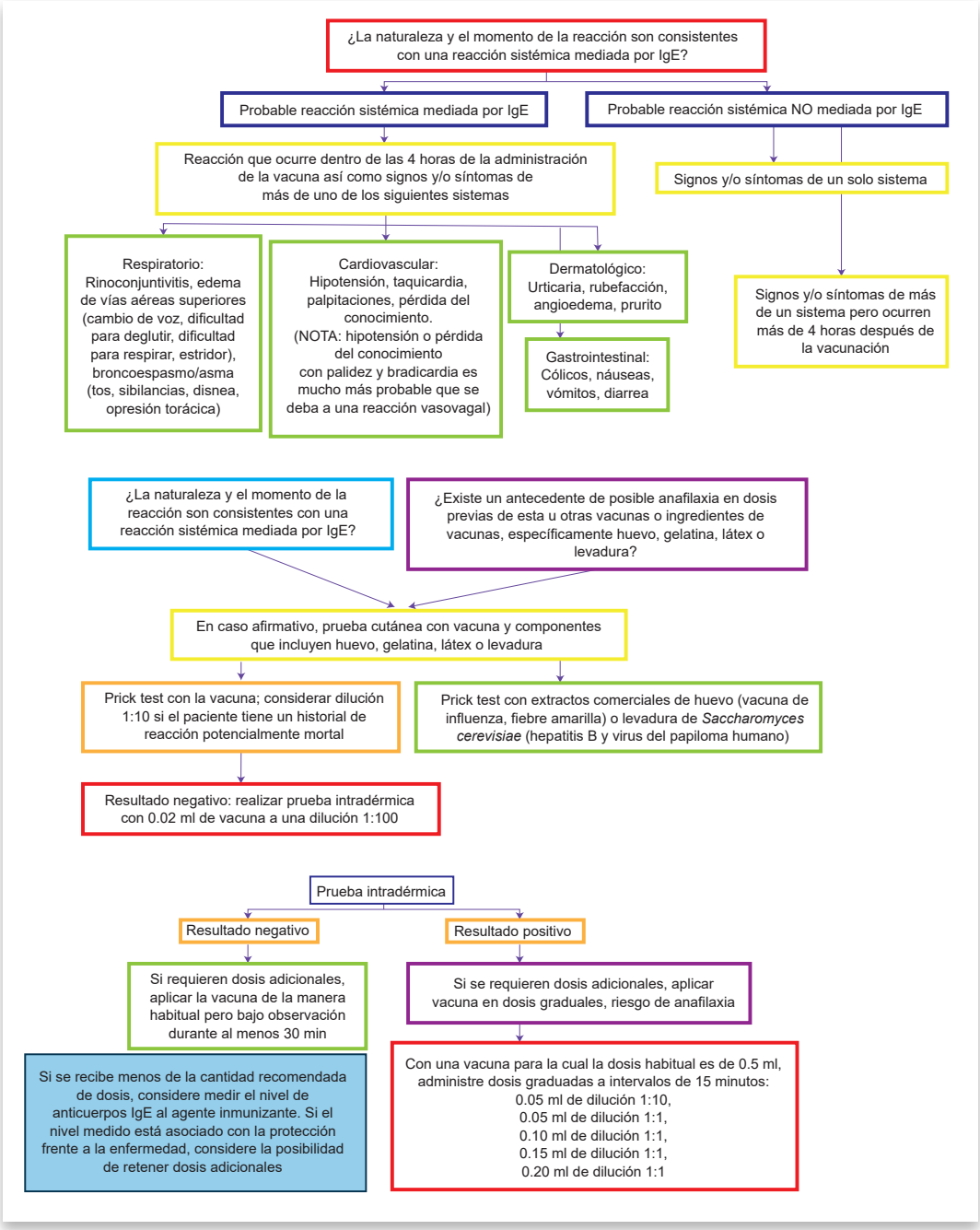


Figura 2. Diagramas diagnósticos para identificar las causas de reacción adversa a vacunas
Fuente: modificado de Burks, 2020. [5]

Tratamiento

En primer lugar, el médico debe decidir si las dosis futuras de la vacuna son realmente necesarias; en caso de duda, el paciente deberá ser canalizado con un alergólogo. Puede ser una opción razonable medir los títulos IgG para evaluar el nivel de protección y la necesidad de dosis futuras, reconociendo que los niveles de anticuerpos no son medida útil de protección para todas las vacunas y que la inmunidad puede disminuir con el tiempo.[5]

Anafilaxia asociada con la vacuna de la influenza

En una revisión de los informes de VAERS (Vaccine Adverse Event Reporting System), después de la distribución de 127'075,320 dosis de vacunas contra la influenza H1N1 en Estados Unidos entre 2009 y 2010 se encontró una tasa de anafilaxia del 0.8 por millón de dosis.[6]

Durante la temporada de influenza 2010-2011, la práctica rutinaria de pruebas cutáneas ya no fue recomendada, ya que no hay evidencia que demuestre de manera concluyente que la ovoalbúmina sea el antígeno responsable de las reacciones adversas. En individuos alérgicos al huevo, se recomienda el uso de dosis bajas de ovoalbúmina en la vacuna. En la **Tabla 3** se muestran los niveles de ovoalbúmina que presentan las marcas comercializadas de las vacunas para la influenza.[7] En México se administra Fluzone, de la cual no se tienen registrados sus niveles de ovoalbúmina.[8]

Tabla 3. Contenido de ovoalbúmina en vacunas para la influenza

Vacuna	Farmacéutica	Rango de edad	Contenido de ovoalbúmina (por 0.5 ml)
Afluria	CLS Biotherapies (Merck)	>= 9 años	<= 1 mcg
Agriflu	Novartis	>= 18 años	<0.4 mcg
Fluarix	GlaxoSmithKline	>= 3 años	<= 0.05 mcg
FluLaval	ID Biomedical Corp of Quebec (GSK)	>= 18 años	<= 1 mcg
FluMist (nasal)	Medimmune	2-49 años	No hay niveles
Fluvirin	Novartis	>= 4 años	<= 1 mcg
Fluzone	Sanofi Pasteur	>= 6 meses	No hay niveles

Fuente: modificado de Greenhawt, 2011.[7]

En individuos con alergia al huevo debe investigarse si el paciente presenta solamente urticaria después de la ingesta de alimentos que contienen este ingrediente; en este caso, podrá administrársele la vacuna de forma habitual según su edad y estado de salud. Si el paciente presenta urticaria asociada a hipotensión, sibilancias, náusea, vómito, requiere la aplicación de adrenalina o se ve en la necesidad de acudir al servicio de urgencias, deberá ser referido al alergólogo para descartar alergia al huevo; una vez descartada, podrá administrársele la vacuna bajo supervisión médica y con vigilancia posterior al menos durante 30 minutos.[10] Una persona que haya experimentado previamente una reacción alérgica severa, independientemente del componente del que se sospeche, no debe volver a vacunarse contra la influenza.[11]

Más allá del historial de alergias del paciente, todo proveedor de vacunas debe estar familiarizado con las técnicas de primeros auxilios, además de contar con el equipo necesario para abrir las vías aéreas y administrar adrenalina si se llega a presentar el caso.[12]

Vacunación contra la covid-19

Se han seguido diferentes estrategias en el diseño de vacunas contra SARS-CoV-2,[4] desde la nueva tecnología de vacunas de ARNm hasta la aproximación clásica de vacunas de virus vivos atenuados o inactivados. En la **Figura 3** se muestran las estrategias empleadas actualmente para su producción[13] y en la **Tabla 4** las vacunas cuyo uso ha sido aprobado hasta el momento en diversos países.[14]

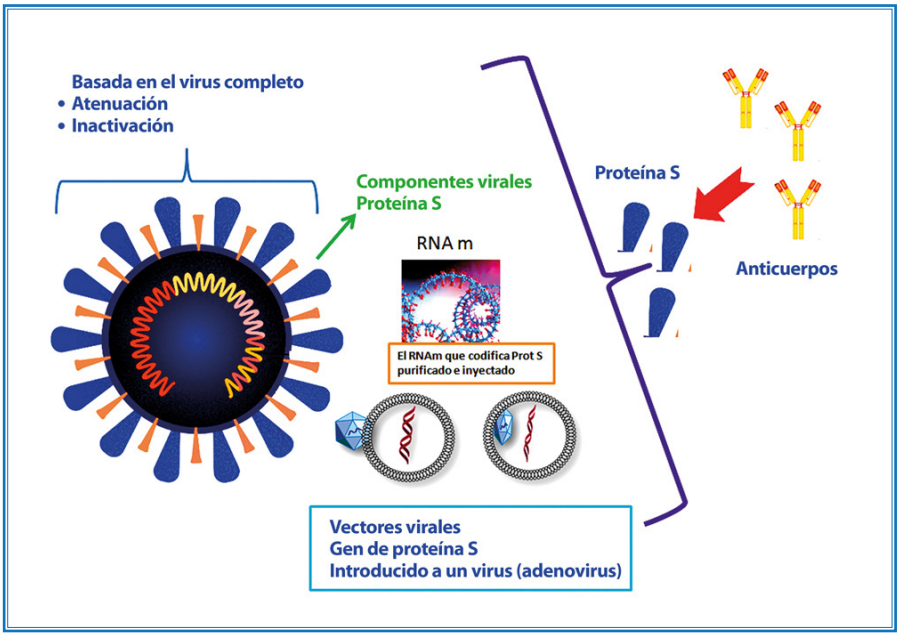


Figura 3. Estrategias de producción de vacunas para la covid-19
Fuente: modificado de Koirala, 2020.[13]

Tabla 4. Vacunas autorizadas para SARS-CoV-2 ya aprobadas por alguna agencia reguladora mundial

Compañía	País	Tipo	Nombre	Número de pacientes	Pauta	Eficacia	Fase actual	Precio estimado
Pfizer/ BioNTech	Alemania	ARNm	Tozinameran Comirnaty®	43,548 (fase 3)	0-21	95% CI95% (90.3-97.6)	4	12 €
Moderna	Estados Unidos	ARNm	mRNA-1273	30.400 (fase 3)	0-28	94.5% CI95% (86.5-97.8)	4	15 €
Oxford/ AstraZeneca	Reino Unido	Vectores virales	AZD1222	13,414 (fase2/3 y 3)	0-28 (teórica)	70.4% CI95% (54.8-80.6)	3	1-2 €
Sinovac	China	Virus inactivados	Coronavac®	600 (fase 2)	0-14 y 0-28	78-91.25%	3	10 €
Gamaleya	Rusia	Vectores virales	Sputnik V®	76 (fase 1/2)	0-21	91.4%*	3	8-10 €
Bharat Biotech	India	Virus inactivados	Covaxin®	390 (Bharat Biotech	0-28	No disponible	3	0.5 €

Fuente: modificado de Dacosta, 2020.[14]

Vacunas contra la covid-19 y reacciones alérgicas

Se han detectado dos casos de reacciones alérgicas tras la administración de la vacuna BTN162b2 de Pfizer/BioNTech en el Reino Unido. De acuerdo con la ficha técnica británica, los componentes de la vacuna son los siguientes:

- 30 mcg de BNT162b2 RNA (envuelto en una nanopartícula lipídica), por dosis.

Excipientes y otros componentes:

- Lípidos (componentes de la nanopartícula): ALC-0315 [(4-hydroxybutyl) azanediyl)bis (hexane-6,1-diyl)bis (2-hexyldecanoate)], ALC-0159 [2-[(polyethylene glycol)-2000]-N,N-ditetradecylacetamide], DPSC (1,2-Distearoyl-sn-glycero-3-phosphocholine) y colesterol. El polietilenglicol forma parte del compuesto ALC-0159.
- Sales: cloruro potásico, fosfato potásico dihidrógeno, cloruro sódico y fosfato sódico dihidrato.
- Sacarosa.
- Agua estéril para inyección.

El polietilenglicol (macrogol, PEG) es un polímero hidrofílico que forma parte de numerosos fármacos (laxantes), productos cosméticos y alimentos. Este producto ha sido implicado en

reacciones alérgicas serias con una frecuencia muy baja, aunque creciente, y se ha descrito algún caso de reactividad cruzada con Tween 80 (polisorbato 80). El polietilenglicol y el polisorbato 80 son productos capaces de provocar alergias que, probablemente, están infraestimadas.[15,16]

La información proporcionada por los revisores de la FDA el 8 de diciembre de 2020 refiere que el conjunto de los estudios evaluados (43,448 participantes) da cuenta de los siguientes eventos adversos ocurridos tras la vacunación:

- Ningún evento alérgico grave.
- Dos muertes en el grupo de vacuna y cuatro en el del placebo. En ambos casos se consideraron eventos usuales en el grupo etario implicado.
- Los eventos graves no fatales ocurrieron en el 0.63% de los vacunados y en el 0.51% del grupo control.
- Las reacciones alérgicas son efectos adversos conocidos de cualquier fármaco. Las reacciones graves son, en todo caso, raras o excepcionales.

La anafilaxia es un fenómeno de naturaleza alérgica mediada por IgE cuya frecuencia es muy baja (variable según estudios, alrededor de un caso por millón de dosis vacunales). La mayoría de las veces es imprevisible, puede llegar a ser grave y potencialmente fatal si no se trata a tiempo y de manera adecuada, cualquier componente de la vacuna (u otro fármaco) o dispositivo que se utiliza para la inyección puede desencadenarla. No siempre es fácil distinguir la anafilaxia de otros eventos (por ejemplo, los neurocardiogénicos con hipotensión que engloban, entre otros, a los llamados “episodios vasovagales”).

Cualquiera de los componentes de las vacunas puede, en teoría, ser responsable de una anafilaxia: el antígeno, otros posibles componentes activos como las proteínas de conjugación, los excipientes y conservantes (antibióticos), y, lo que es más raramente aún, restos de proteínas procedentes de los procesos de fabricación.

Vacuna contra la covid-19 y alergias

La Sociedad Española de Alergología e Inmunología Clínica (SEAIC) planteó los siguientes aspectos, que van de acuerdo con lo señalado por diversas autoridades de salud internacionales.[17]

- No debe generalizarse la contraindicación de la vacuna a todas las personas que han presentado alguna reacción grave a un alimento o fármaco.
- El polietilenglicol (macrogol, PEG) utilizado como excipiente es un producto que puede ocasionar reacciones alérgicas.
- Las vacunas de la covid-19 tienen, en principio, las mismas contraindicaciones de todas las vacunas, entre ellas, las personas con alergia previa a alguno de sus componentes.
- Es necesario hacer un estudio alergológico a las personas que presenten reacciones alérgicas a las vacunas para identificar el componente implicado.[15]
- En las personas con antecedente de reacción alérgica a alimentos u otros fármacos, pero no a ésta u otras vacunas, no necesitan ningún estudio previo a la vacunación.
- A los pacientes con enfermedades o antecedentes alérgicos en la familia se les puede aplicar la vacuna y vigilarlos durante unos 15 o 30 minutos.

Las contraindicaciones para su aplicación son las siguientes:

- Antecedente de reacción grave a la misma vacuna.
- Antecedente de reacción grave a alguno de los componentes de la vacuna (PEG, PS).

En estos casos no debe aplicarse la vacuna y debe ser evaluado por un alergólogo para buscar una vacuna alternativa que no contenga los ingredientes relacionados con la reacción.

En epidemiología se utilizan dos indicadores para definir hacia qué lado se inclina la relación beneficio/riesgo: para efectividad, el número necesario de pacientes por tratar (NNT); y para el riesgo, el número de pacientes por lesionar (harm) (NNH). En promedio, el NNT de las vacunas para SARS-CoV-2 está alrededor de 100; es decir, que se requiere vacunar a 100 personas para prevenir un caso de covid-19, mientras que el NNH para efectos adversos graves podría estar cerca de dos mil; es decir, que por cada dos mil personas vacunadas ocurre un evento adverso grave. En consecuencia, al comparar ambos indicadores puede concluirse que, con la evidencia existente, los beneficios para la población son superiores al riesgo. A pesar de la anterior conclusión y de que la vacuna es de gran ayuda y constituye nuestra mejor esperanza, no significa, por ahora, que represente el final de la pandemia. Por eso debemos persistir de manera responsable con los procedimientos de bioseguridad como el distanciamiento, el uso de cubrebocas y el lavado frecuente de manos.

Conclusiones

Las vacunas son muy raramente contraindicadas. Sin embargo, es importante verificar las condiciones del paciente para evitar reacciones graves, por ejemplo, si hay antecedente de anafilaxia y, aunque esta reacción es sumamente inusual, se recomienda que quienes administren las vacunas cuenten con la preparación necesaria para proporcionar tratamiento de emergencia.

Cuando ocurre un evento adverso grave posiblemente relacionado con la vacunación, debe ser reportado al proveedor y al Sistema de Salud. Tales reacciones deben investigarse para determinar la causa y hacer recomendaciones individuales con respecto a las vacunas subsiguientes.

Fuentes consultadas

1.- World Health Organization. Global manual on surveillance of adverse events following immunization, WHO, 2014.
2.- Whitney CG, Zhou F, Singleton J, Schuchat A. Benefits from immunization during the vaccines for children program era United States, 1994-2013. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2014;63(16):352-355.
3.- Caubet JC, Ponvert C. Vaccine allergy. Immunol Allergy Clin North Am 2014;34(3);597-613.
4.- COVID-19 Vaccines: Safety Surveillance Manual. Module: Responding to adverse events following COVID-19 immunization (AEFI).
5.- Burks AW, Holgate ST, O'Hehir RE, Broide DH, Bacharier LB, Khurana Hershey GK, Strokes Peebles R (eds.). *Middleton's allergy. Principles and practice*. 9 ed. Elsevier, 2020.
6.- Nilsson L, Brockow K, Alm J et al. Vaccination and allergy: EAACI position paper, practical aspects. Pediatr Allergy Immunol 2017;28(7):628-640.
7.- Greenhawt MK, Li JT, Bernstein DI et al. Administering influenza vaccine to egg allergic recipients: a focused practice parameter update. Ann Allergy Asthma Immunol. 2011;106 (1):11-16.
8.- Dreskin SC, Halsey NA, Kelso JM et al. International Consensus (ICON): allergic reactions to vaccines. World Allergy Organ J 2016;9(1):32.

9.- Des Roches A, Samaan K, Graham F et al. Safe vaccination of patients with egg allergy by using live attenuated influenza vaccine. J Allergy Clin Immunol Pract 2015;3(1):138-139.
10.- Turner PJ, Sotherm J, Andrews NJ et al. Safety of live attenuated influenza vaccine in atopic children with egg allergy. J Allergy Clin Immunol 2015:136(2):376-381.
11.- Woo EJ. Allergic reactions after egg-free recombinant influenza vaccine: reports to the US Vaccine Adverse Event Reporting System. Clin Infect Dis 2015;60(5):777-780
12.- Kelso JM. Administering influenza vaccine to egg-allergic persons. Expert Rev Vaccines 2014;13(8):1049-1057.
13.- Koirala A, Joo YJ, Khatami A, Chiu C, Britton PN. Vaccines for COVID-19: the current state of play. Paediatr Respir Rev 2020;35:43-49.
14.- Dacosta Urbieta AI, Rivero Calle I, Gómez-Rial J, Martinón-Torres F. Vacunas frente al SARS-CoV-2: actualización práctica. Pediatr Integral 2020;XXIV(8):494-501.
15.- Sellaturay P, Nasser S, Ewan P. Polyethylene glycol-induced systemic allergic reactions (anaphylaxis). J Allerg Clin Immunol 2021;9(2):670-675.
16.- Stone CA, Liu Y, Relling MV et al. Immediate hypersensitivity to polyethylene glycols and plysorbates: more common tan we have recognized. J Allergy Clin Immunol Pract 2019;7(5):1533-1540.e8.
17.- Manual de vacunas en línea de la AEP 2021. ISSN 2386-2696, <https://vacunasaep.org/documentos/manual/manual-de-vacunas>.

Capítulo 30

Indicaciones y contraindicaciones de antibióticos en infecciones respiratorias

Aída Araceli Contreras Rodríguez
Maribel Adriana Varela Ramírez
María de Lourdes Patricia Ramírez Sandoval

Introducción

Luis Pasteur descubrió en 1865 que las enfermedades son causadas por diversos microorganismos (bacterias, hongos, protozoos, virus), dando así paso a la microbiología clínica. En 1928, Alexander Fleming y cols. descubrieron la penicilina, con lo que comenzó la era antibiótica.[1] Fue tal el "boom" de estos dos grandes acontecimientos, que incluso se llegó a vaticinar el fin de las enfermedades infecciosas. No pasó mucho tiempo antes de que se dieran cuenta de cuán equivocadas eran estas predicciones, ya que no sólo han surgido nuevos agentes y enfermedades infecciosas, sino que se conoció el rol etiológico de microorganismos en enfermedades que suponíamos no infecciosas (como la tuberculosis o la malaria).

Aunado a lo anterior, los hospederos han cambiado; por un lado, los recién nacidos prematuros tienen ahora una mejor sobrevida y, por otro, la mejoría en la esperanza de vida nos da como resultado un número creciente de pacientes en los extremos de la vida con una mayor susceptibilidad a agentes poco comunes o multirresistentes, nuevas complicaciones y retos secundarios a la inmadurez o deterioro involutivo de sus estructuras anatómicas y capacidades funcionales, sumados a una menor capacidad de adaptación y de respuesta a la alteración de la salud. Otros factores muy importantes son la aparición de resistencias bacterianas, el advenimiento de cepas resistentes de manera casi inmediata y la introducción de nuevas clases de antimicrobianos. El desarrollo de resistencias a los antibióticos tiene causas evidentes y en gran medida evitables, entre las que destacan el uso inapropiado y excesivo de antibióticos, la automedicación y la falta de adherencia a los tratamientos.

Los antimicrobianos son un conjunto de compuestos con diferentes estructuras y mecanismos de acción que pueden interferir en el crecimiento y multiplicación de bacterias, virus, hongos o parásitos. De acuerdo con su función pueden llamarse antibióticos, antivirales, antimicóticos y antiparasitarios, según sea el caso. Los antibióticos se clasifican según su origen, el espectro antimicrobiano, la estructura química o la vía de crecimiento o multiplicación de la bacteria que interfieren. A simple vista, el tratamiento con antibióticos está destinado a los pacientes que cursan con datos clínicos de una infección bacteriana; sin embargo, estamos obliga a recabar suficiente información para contar con un panorama más amplio sobre el paciente, su entorno y el antibiótico de elección y entonces elegir el mejor tratamiento.

Los antibióticos, como ya se dijo, son utilizados para tratar las infecciones causadas por bacterias, incluso hay algunos padecimientos que requieren un tratamiento antibiótico específico, dado que de no hacerlo podemos poner en peligro la vida o la función del paciente; tal es el caso de las infecciones bacterianas graves (sepsis, artritis séptica, osteomielitis, meningitis, tuberculosis, tosferina, entre otros), o algunas infecciones no tan graves (infección estreptocócica en faringe o de vías urinarias), pero que pueden complicarse.

Sin embargo, hay otro grupo de infecciones que son muy comunes y, aunque son de origen bacteriano, suelen ser leves y habitualmente no requieren tratamiento antibiótico. No debemos olvidar que todos los medicamentos tienen efectos secundarios, algunos presentan cierto grado de toxicidad y otros, en particular los antibióticos, pueden desencadenar resistencia bacteriana, por lo que el riesgo de utilizarlos no debe superar nunca el beneficio. Por lo que, si el antibiótico que decidimos indicar consigue mejorar síntomas clínicos de manera significativa, disminuir la duración del cuadro clínico, prevenir complicaciones y erradicar el patógeno lo más pronto posible (para disminuir la transmisión sobre todo en asilos, guarderías, cárceles), entonces habremos conseguido nuestro objetivo.

En estas circunstancias se encuentran la enfermedad diarreica aguda (EDA) y la infección respiratoria aguda (IRA) que, junto con las infecciones de vías urinarias (IVU), ocupan más del 90% de las prescripciones de antibióticos en consulta, de las cuales se considera que hasta el 50% son inadecuadas o administradas durante periodos excesivos.

Infecciones respiratorias agudas

La IRA es el principal motivo de prescripción de antibióticos en la población general, principalmente en los niños y, a semejanza de la EDA, su principal etiología es de origen viral (resfriado común, influenza, rinofaringitis, faringitis, faringoamigdalitis, laringitis, bronquitis/bronquiolitis y neumonía); por lo que también es muy común la prescripción inadecuada de los antibióticos, lo cual dependerá no sólo de las características clínicas del paciente, sino también de los conocimientos y capacidades del médico tratante, el proceso de comunicación entre ambos, además de factores culturales.

A continuación, se revisan algunos de los procesos infecciosos de vías respiratorias más comunes que precisan manejo antibiótico, así como otras infecciones que, a pesar de ser de origen bacteriano, no lo requieren. También se ofrecerán algunas pautas de diagnóstico y tratamiento.

Otitis media aguda

La otitis media aguda (OMA) es una infección de etiología bacteriana, los principales agentes causales son *Streptoccocus pneumoniae, Haemophilus influenzae* y *Moraxella catarrhalis.* Una revisión sistemática sobre el efecto de los antibióticos reporta que un 60% de los episodios se resuelven de manera espontánea sin tratamiento específico.[2] Esta política de "wait and see" para decidir el uso de antibiótico, contribuye de manera sustancial a un uso más racional, dado que un alto porcentaje de los cuadros son regularmente leves y terminan autolimitándose; el beneficio que ofrecen los antibiótico es más bien modesto (del 12 al 14%). Por lo anterior, se recomienda el inicio temprano del antibiótico en todos los niños menores de 6 meses, niños mayores de 6 meses que presentan clínica grave (temperatura >39° C y otalgia importante) o cuando a las 48 horas de observación la evolución es desfavorable. El uso de los antibióticos también está indicado casos que, independientemente de la edad, cursen con infección bilateral, perforación timpánica y supuración o factores de riesgo (como asistencia a guardería o edad avanzada).[3,4] El tratamiento de elección es la amoxicilina a dosis altas, mientras que el tratamiento alternativo puede ser agregar un inhibidor de β-lactamasas (sulbactam o ácido clavulánico), cefalosporina de segunda generación (cefuroxima) o macrólidos (claritromicina o azitromicina), en caso de alergia a las penicilinas. La ceftriaxona se limitará a casos de OMA que no respondan a los tratamientos precedentes.[5]

Rinosinusitis aguda

La mayoría de las rinosinusitis agudas son de origen viral. Las bacterias causantes son habitualmente *Streptococcus pneumoniae* (del 30 al 40%) y *Haemophilus influenzae* (del 10 al 20%). La rinosinusitis, como parte de un cuadro catarral, no requiere tratamiento con antibióticos, salvo que los síntomas duren más de 10 días o empeoren, lo cual sugiere una etiología bacteriana. Debido a que los gérmenes causantes son los mismos que para la OMA, el tratamiento de elección es prácticamente el mismo, aunque se recomienda que la duración del tratamiento sea de ocho a 10 días. En pacientes con respuesta lenta es aconsejable prolongarlo hasta dos o tres semanas.[6]

Faringoamigdalitis aguda

Más del 80% de los casos de faringoamigdalitis aguda son de etiología viral y no requieren antibiótico, siendo excepcionales los casos en menores de 2 años. La faringitis estreptocócica es ocasionada por el estreptococo β-hemolítico del grupo A, representa del 5 al 15% de los casos en adultos y al identificarla requiere tratamiento con antibióticos. Los signos y síntomas individuales presentan un valor limitado para el diagnóstico de la faringitis estreptocócica, ya que ninguno de ellos es capaz de confirmar o descartar una infección por estreptococo β-hemolítico del grupo A; sin embargo, la presencia de odinofagia, exudado faríngeo blanquecino, petequias en paladar blando, adenopatía cervical anterior, temperatura >38.5° C y ausencia de tos sugieren etiología bacteriana; sin embargo, es necesario confirmar el diagnóstico mediante una prueba rápida de detección de antígeno estreptocócico o cultivo de exudado faríngeo. Sólo debe administrarse tratamiento antibiótico si el agente causal es estreptococo del grupo A. El tratamiento de elección será amoxicilina a dosis altas y, si no mejora en 48 horas, cambiar a amoxicilina con sulbactam u otro inhibidor de β-lactamasa, quedando como tratamientos alternativos la penicilina procaínica,

la benzatínica, las cefalosporinas de primera generación, clindamicina y macrólidos en pacientes con alergia a la penicilina.[5-8]

Neumonía bacteriana adquirida en la comunidad

Aunque los casos leves se resuelven de manera espontánea, la administración de antimicrobianos constituye la piedra angular del tratamiento de la neumonía. Al disminuir la carga microbiana, la terapia antimicrobiana puede reducir la duración de la enfermedad, el riesgo de complicaciones y la tasa de mortalidad. Los estudios diagnósticos dan lugar a una etiología probable y puede instaurarse el tratamiento específico de espectro estrecho. Sin embargo, en la mayoría de los pacientes no se puede establecer con certidumbre un diagnostico especifico antes de iniciar el tratamiento, de manera que el régimen antibiótico debe elegirse empíricamente.

Además de dirigirse contra los patógenos más probables (*S. pneumoniae*, *Haemophilus Influenzae* tipo b, *Moraxella catarrhalis*), las consideraciones más importantes en el momento de seleccionar fármacos concretos para tratar la neumonía son la penetración intrapulmonar de los diferentes antibióticos y conocer la prevalencia de los patrones de resistencia antibiótica a nivel local. En el caso de un paciente que no requiere hospitalización y en quien no puede hacerse una distinción clara entre neumonía típica (neumococos) y atípica (micoplasmas, clamidias) deben cubrirse ambos tipos de microorganismos. Se recomienda valorar el riesgo de que exista *S. pneumoniae* resistente a fármacos y el uso previo de antibióticos, sobre todo β-lactámicos, macrólidos o fluoroquinolonas en los tres o seis meses previos. Cuando el riesgo de *S. pneumoniae* resistente a fármacos es bajo, pueden elegirse β-lactámicos orales (amoxicilina sola, con sulbactam o ácido clavulánico, cefuroxima axetilo) o azálidos/macrólidos (claritromicina, azitromicina), pero si el grado de resistencia es alto, se dará un tratamiento dirigido. Una vez que el microorganismo es aislado, la cobertura debe ajustarse a los resultados del antibiograma.[9,10]

Rinosinusitis crónica

La rinosinusitis crónica (RSC) en niños corresponde a la inflamación de la mucosa de la cavidad nasal y los senos paranasales, presentando síntomas como obstrucción y descarga nasal, presión o dolor facial y tos, con una duración de más de 12 semanas. Para quienes la padecen conlleva una gran carga de morbilidad y un alto costo económico. Los gérmenes involucrados en infecciones de vía respiratoria alta son *Streptococcus pneumoniae, S. pyogenes, Moraxella catarrhalis y Haemophilus influenzae*. La elección del antibiótico debe basarse en los microorganismos sospechados, terapias previas, alergias y costos. El diagnóstico constituye un desafío debido a la sobreposición de síntomas con infecciones respiratorias altas y otras condiciones no infecciosas. En los últimos años se han dilucidado nuevos factores contribuyentes como los *biofilms*, la disfunción del microbioma y el cada vez más amplio papel que desempeñan los mecanismos inflamatorios no infecciosos. El estudio imagenológico de elección es la tomografía computarizada, de preferencia en casos de duda diagnóstica, falta de respuesta al tratamiento o sospecha de complicaciones.

Para el tratamiento, el Consenso Internacional admite el uso de antibióticos como parte del manejo de primera línea, prefiriendo los fármacos vía oral de amplio espectro con posterior transición a uno guiado por cultivo, con esquema prolongado de tres a seis semanas. El

antibiótico de elección es amoxicilina-sulbactam o ácido clavulánico o cefalosporinas de segunda (cefuroxima) o tercera generación (cefnidir o cefixime). En presencia de alergia a las penicilinas pueden utilizarse cefalosporinas, si hay alergia a ambos grupos es posible usar clindamicina o macrólidos. Cuando se sospeche de gérmenes anaerobios, se recetará clindamicina. Además del posible uso prolongado del antibiótico, es importante el manejo médico, el cual estará basado en irrigación y corticoides nasales. Para casos refractarios se plantean intervenciones quirúrgicas, siendo la adenoidectomía la primera elección; otras intervenciones incluyen la cirugía endoscópica de cavidades paranasales. Nuevas terapias biológicas están siendo estudiadas basadas en los mecanismos inflamatorios no infecciosos de la RSC y su relación con comorbilidades como el asma.[11,12]

Tabla 1. Recomendaciones para el uso de antibióticos en infecciones respiratorias

Sinusitis y otitis aguda		
Antibiótico	**Dosis**	Duración
Amoxicilina	80-90 mg/kg/día c/12 h (cubre *S. pneumoniae* y resistencia intermedia)	5-10 días
Amoxicilina más sulbactam o ácido clavulánico	90 mg/kg/día con base en la amoxicilina c/12 h (para bacterias productoras de β-lactamasas, *H. influenzae* y *M. catarrhalis*)	5- 10 días
Cefdinir	14 mg/kg/día una vez al día o 7 mg/kg cada 12 h	10 días
Cefpodoxima	10 mg/kg/día una vez al día	10 días
Cefprozil	15 mg/kg/día c/12 h	10 días
Cefuroxima	30 mg/kg/día c/12 h	10 días
Azitromicina	10 mg/kg/día el primer día una vez al día y 5 mg/kg/día por 4 días o 10 mg/kg/día 3 días	3-5 días
Claritromicina	15 mg/kg/día en dosis diaria	10 días
Ceftriaxona	50-75 mg/kg/día dosis diaria	3 días
Faringoamigdalitis bacteriana aguda		
PG benzatínica IM	Menores de 6 años o menos de 27 kg: 600,000 UI IM	Dosis única

Continuación...

PG benzatínica IM	Mayores de 6 años o más de 27 kg: 1,200 UI IM	Dosis única
Penicilina G oral	200,000 UI cada 6 h o 400,000 UI cada 12 h	10 días
Penicilina V oral	250 mg cada 8 h o 500 mg cada 12 h	10 días
Amoxicilina	50 mg/kg/día cada 12 h	10 días
Alergia a penicilina: estolato de eritromicina	20 a 40 mg/kg/día cada 6 h	10 días
Neumonía bacteriana adquirida en la comunidad. Pacientes ambulatorios		
Menor de 5 años **Etiología bacteriana** **Etiología atípica**	Amoxicilina oral 90 mg/kg/día 2 dosis o amoxicilina con sulbactam o ácido clavulánico a 90mg/kg/día con base en la la amoxicilina en 2 dosis Claritromicina a 15 mg/kg/día en 2 dosis o azitromicina oral a 10mg/kg/día seguido de 5 mg/kg/día en los días 2 a 5	8 días
Mayores de 5 años **Etiologa bacteriana** **Etiología atípica**	Amoxicilina oral 90 mg/kg día 2 dosis o amoxicilina con sulbactam o con ácido clavulánico a 90 mg/kg/día con base en la amoxicilina en 2 dosis, hasta un máximo de 4g/día Claritromicina a 15 mg/kg/día en 2 dosis o azitromicina oral a 10mg/kg/día seguido de 5mg/kg/día en los días 2 a 5 Claritromicina a 15 mg/kg/día en 2 dosis, hasta un máximo de 1 g/día o azitromicina oral a 10 mg/kg/día seguido de 5 mg/kg/día en los días 2 a 5 con un máximo de 500 mg/día, seguidos de 250 mg/día del día 2 al 5	8 días
Rinosinusitis crónica		
Amoxicilina más sulbactam o ácido clavulánico	90 mg/kg/día con base en amoxicilina c/12 h (para bacterias productoras de β-lactamasas, *H. Influenzae*, *M. catarrhalis*, *S. pneumoniae* y *S. pyogenes*)	3 a 6 semanas
Clindamicina	Si están involucrados gérmenes anaerobios	3 a 6 semanas

Fuente: Coria-Lorenzo et al., 2018;[8] Ramírez-Sandoval et al., 2020[9] y Bradley et al., 2011.[10]

Fuentes consultadas

1.- Sritharan M, Sritharan V. Emerging problems in the management of infectiuous diseases: the biofilms. Indian J Med Microbiol 2004;22(3):140-142.

2.- Venekamp RP, Sanders SL, Glasziou PP, Del Mar CB, Rovers MM. Antibiotics for acute otitis media in children. Cochrane Database Syst Rev 2015;6:CD000219.

3.- Piltcher OB, Kosugi EM, Sakano E et al. How to avoid the inappropriate use of antibiotics in upper respiratory tract infections? A position statement from an expert panel. Braz J Otorhinolaryngol 2018;84(3):265-279.

4.- García-Ventura M, Carcía-Vera C, Ruiz Canela Cáceres J. Abordaje terapéutico de la otitis media aguda en atención primaria de un área urbana. Evaluación de la prescripción diferida de antibióticos. An Pediatr 2021;S1695-4033(21) 00013-8.

5.- Krause FJ. Otitis media aguda. Diagnóstico y manejo práctico. Rev Med Clin Condes 2016;27(6):915-923.

6.- Malo S, Bjerrum L, Feja C et al. Prescripción antibiótica en infecciones respiratorias agudas en atención primaria. An Pediatr 2015;82(6):412-416.

7.- Llor C, Moragas A, Cordoba G. Veinticinco mitos en enfermedades infecciosas en atención primaria que se asocian con sobrediagnóstico y sobretratamiento. Aten Primaria 2018; 50(S2):57-64.

8.- Coria-Lorenzo JJ, Field-Cortazares J, Santos-Aguilar LM. "Faringoamigdalitis", en Castañeda-Narváez JL (ed.), *Prontuario de infectología pediátrica.* Asociación Mexicana de Infectología Pediátrica, San Luis Potosí, 2018:310-315.

9.- Ramírez-Sandoval MLP, López-Pérez GT, Varela-Ramírez MA. "Neumonía (bronconeumonía) adquirida en la comunidad, en López-Pérez GT, Peterson-Villalobos OE, Calva-Rodríguez RG (eds.), *El médico de primer contacto frente a la pandemia de covid-19.* Edición y Farmacia, México, 2020;7-19.

10.- Bradley JS, Byington CL, Shah SS et al. The management of community-acquired pneumonia in infants and children older tan 3 months of age: clincal practice guidelines by the Pediatric Infectious Diseases Society and Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis 2011;53(7);e25-e76.

11.- Sacre-Hazouri JA. Rinosinusitis crónica en niños. Rev Alerg Mexico 2012:59(1)16-24.

12.- Rojas V, Ruz P, Valdés C. Rinosinusitis crónica en niños: revisión de la evaluación y manejo actual. Rev Otorrinolaringol Cir Cabeza Cuello 2020:80(2):237-246.

Capítulo 31

Alergia a antibióticos: conducta a seguir

Teresita de Jesús Prado González
Begoña Hernández Torre

Introducción

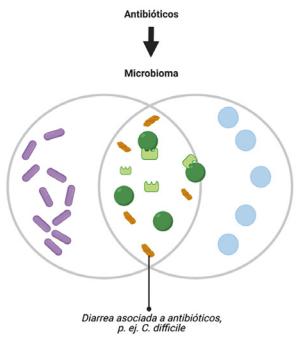
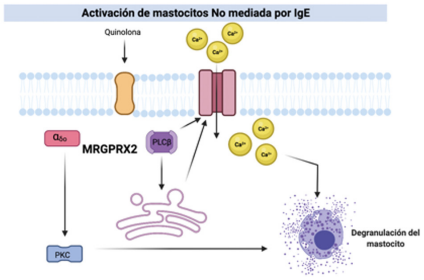
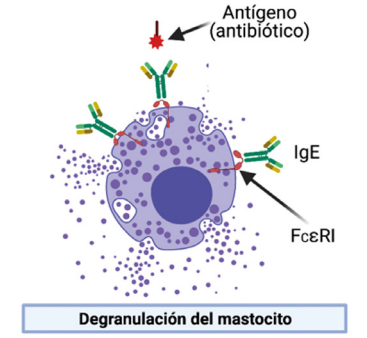
Las reacciones adversas a fármacos (RAF) abarcan un extenso grupo de reacciones nocivas, no intencionadas de los medicamentos a las dosis utilizadas con fines de profilaxis, diagnóstico o tratamiento.[1] La mayoría de las reacciones no posee un mecanismo inmunológico que determine una etiología alérgica; por el contrario, muchas se explican por el propio mecanismo de acción del fármaco, las interacciones droga-agente infeccioso o la administración concomitante de otros fármacos. Alrededor de un 10% de las reacciones adversas a fármacos corresponden a verdaderas alergias.[2]

Los antibióticos representan la principal causa de alergia a medicamentos, siendo particularmente importantes en la población pediátrica. La alergia a los antibióticos ha conducido a cambios en los esquemas de tratamiento de múltiples enfermedades infecciosas, lo que implica mayores costos, mayor toxicidad y un aumento desmesurado de la resistencia a los antibióticos.

Los β-lactámicos (incluidas las penicilinas, cefalosporinas, carbapenémicos y monobactámicos) constituyen la causa número uno de alergia a antibióticos (del 5 al 15%), les siguen las sulfonamidas (del 2 al 10%), fluoroquinolonas, macrólidos, tetraciclinas y glicopéptidos.[3]

Las reacciones cutáneas (ronchas y exantemas) son la presentación clínica más común de la alergia a antibióticos; no obstante, abarcan un amplio espectro de reacciones de leves a severas, de inmediatas a tardías, con todos los mecanismos de hipersensibilidad involucrados.

Tabla 1. Clasificación de las reacciones adversas a antibióticos

Reacciones tipo A (On target)		
Farmacológicamente predecibles Dosis dependiente 80% reacciones adversas a antibióticos	Ejemplo: Diarrea por antibióticos	
Reacciones tipo B (Off target)		
No relacionadas con el mecanismo de acción del fármaco No predecibles a) Reacciones no inmunológicas (toxicidad celular directa o degranulación de mastocitos por mecanismos no inmunológicos) b) Reacciones inmunológicas Mediadas por mecanismos de hipersensibilidad I-IV Poseen memoria inmunológica	Ejemplos: Urticaria por quinolonas Alergias inmediatas y tardías	 

Fuente: modificado de Blumenthal et al.,2019.[3] Creado con BioRender.com®

Las alergias a antibióticos también pueden clasificarse según su fenotipo en reacciones inmediatas y reacciones tardías, clasificación de gran utilidad práctica para su abordaje. Las reacciones inmediatas pueden estar o no mediadas por IgE, mientras que las tardías

corresponden principalmente a reacciones cutáneas mediadas por células T, aunque también incluyen reacciones no relacionadas con mecanismos inmunológicos.

Se ha determinado que entre un 70 y un 80% de las reacciones etiquetadas son causadas más por efectos secundarios o colaterales a medicamentos que por alergia, y sólo un 20% representa una reacción alérgica.[4]

Todos los médicos deben familiarizarse con el abordaje del paciente con sospecha de alergia a antibióticos, tanto porque puede ponerse en riesgo la vida del paciente en forma inmediata (anafilaxia) o tardía (reacciones cutáneas severas SCAR), como porque la frecuencia real de alergia a antibióticos es menor a la estimada, y este error diagnóstico repercute en la salud pública con las implicaciones comentadas en resistencia a antibióticos, costos y toxicidad.

Clasificación

Las reacciones adversas a antibióticos pueden clasificarse de varias formas. En la Tabla 1 se expone la clasificación actual más completa, que divide estas reacciones en dos grupos con base en su mecanismo farmacológico: las reacciones predecibles (tipo A) y no predecibles (tipo B). Las alergias a antibióticos son reacciones no predecibles mediadas inmunológicamente (que involucran cualquiera de los IV tipos de hipersensibilidad descritos por Gell y Coombs).

Factores de riesgo

Las alergias a antibióticos son más frecuentes entre los pacientes hospitalizados (frecuencia reportada del 6% en Holanda y del 19% en Canadá). Son también más comunes en mujeres que en varones adultos, sin diferencia de género en población pediátrica.[3]

Los factores de susceptibilidad para el desarrollo de alergia a fármacos no son tan claros como en otros tipos de alergia. Se han logrado identificar factores de riesgo genético, sobre todo en pacientes con síndromes de alergia a múltiples fármacos. También se han descrito factores ambientales como la administración por vía parenteral y la administración recurrente de antibióticos con mecanismos de acción semejantes.[2]

Los niños y adultos con enfermedades de base que ameritan empleo constante de antibióticos son un grupo de riesgo para desarrollar alergia a fármacos. Los pacientes con fibrosis quística reportan tres veces más alergias a antibióticos que la población general. Y al menos un cuarto de los pacientes con VIH informan de reacciones adversas a los antibióticos, principalmente sulfonamidas, con una frecuencia 10 a 100 veces mayor de reacciones cutáneas severas que la población general. Los pacientes con infecciones urinarias recurrentes o enfermedades oncológicas también reportan tasas más elevadas de alergia a antibióticos.[3,5]

Abordaje diagnóstico en el primer nivel de atención

Como hemos referido previamente y en la experiencia del trabajo diario con nuestros pacientes, constatamos que muchos de ellos refieren ser alérgicos a uno o más fármacos.

Nuestra primera responsabilidad al respecto es interrogar en forma explícita y consignar en el expediente clínico el antecedente de reacciones adversas a medicamentos. No obstante, es importante realizar un abordaje sistemático más amplio, con una semiología dirigida que nos permita como médicos establecer la ruta de manejo más adecuada para cada paciente. Si bien muchas veces éstos o sus familiares recuerdan pocos datos, los que podamos obtener nos ayudan a definir si se trató o no de una probable alergia y si es conveniente realizar un abordaje complementario como el que se presenta en el Cuadro 1.

Cuadro 1. Interrogatorio del paciente con sospecha de alergia a antibióticos

Historia clínica del paciente con sospecha de alergia a antibióticos
Interrogatorio dirigido Nombre del medicamento (compuesto activo y marca) Presentación: (oral, intramuscular, tópico, entre otras) Dosis Fecha del evento Indicación: diagnóstico o síntomas que presentaba Fármacos concomitantes Tiempo desde la ingesta al inicio de la reacción: ¿minutos?, ¿posterior a cuántas tomas?
Síntomas Cutáneos: describir lesiones (ronchas, pápulas, eritema, lesiones en diana, hiperpigmentación), compromiso de piel, mucosas o ambas. Carácter persistente o evanescente. Preguntar si cuenta con fotografías de las lesiones Respiratorios: tos, disnea, rinorrea, congestión Digestivos: vómito, náusea, dolor abdominal, diarrea Sistémicos: mareo, cefalea, hipotensión, pérdida del estado alerta
Tratamiento requerido: Ninguno: remisión espontánea Antihistamínicos u otro manejo ambulatorio Manejo hospitalario: por ejemplo, adrenalina, oxígeno, esteroide
Antecedentes: ¿Uso posterior de medicamento sospechoso?, ¿se repitió la reacción? Enfermedades concomitantes del l paciente Antecedente de empleo recurrente de antibióticos Antecedente de alergias respiratorias, cutáneas o alimentarias

Fuente: elaboración propia.

Con base en el interrogatorio, podrán descartarse por clínica algunos supuestos cuadros de alergia a antibióticos, como cuando el paciente refiere alergia por cursar con diarrea durante el tratamiento con amoxicilina o ácido clavulánico, o por el sabor metálico producido por el ciprofloxacino. No obstante, es importante señalar que, aunque no se traten propiamente de alergias, si la reacción adversa es molesta para el paciente y es técnicamente posible administrar otro antibiótico de igual cobertura sin aumentar toxicidad ni resistencia, es recomendable ofrecerle esta opción con el fin de favorecer su adherencia terapéutica.

Lo más valioso de la semiología detallada es establecer un nivel de riesgo en los pacientes cuyas reacciones podrían corresponder a un proceso alérgico. Los pacientes con antecedente de reacciones cutáneas severas (SCAR) como síndrome de Steven-Johnson (SSJ), necrólisis epidérmica tóxica (NET), alergia a fármacos con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS) o aquéllos cuya alergia involucre compromiso orgánico como hepatitis o nefritis, por mencionar algunas, deben consignarse como alérgicos y no administrar en el futuro ni el medicamento involucrado ni aquéllos con posible reactividad cruzada.[3]

Los pacientes con antecedente de anafilaxia o reacciones inmediatas no sólo cutáneas, sino respiratorias o digestivas, pero que requieren o podrían requerir en el futuro (por sus diagnósticos de base) la administración de estos fármacos, deben ser referidos a Alergología para realizar el abordaje confirmatorio y, de acuerdo con éste, establecer las rutas de tratamiento a seguir.[3]

Finalmente, a los pacientes con bajo riesgo de alergia, debida a algún antecedente de una reacción leve, ocurrida hace más de 10 años, de resolución espontánea o sospechosa de haber sido producida por la propia infección o interacción con otros fármacos, el médico puede administrarles el antibiótico requerido, en la clínica o consultorio, vigilando la reacción al menos 30-60 minutos. En los casos sin reacción adversa, el paciente podrá continuar su tratamiento y recibir en el futuro dicho fármaco en forma segura, como se resume en la Figura 1.

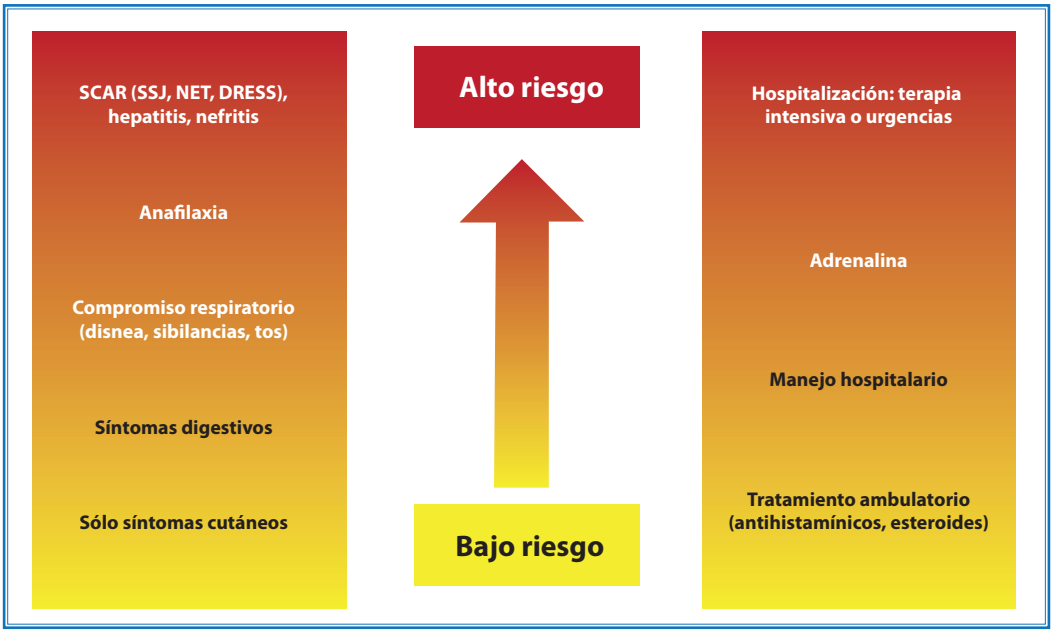


Figura 1. Nivel de riesgo en el paciente con sospecha de alergia a antibióticos
Fuente: modificado de Blumenthal et al., 2019.[3]

Abordaje diagnóstico por Alergología

Los pacientes con antecedente de anafilaxia o reacciones alérgicas de alto riesgo deben ser referidos a Alergología para confirmar el diagnóstico y establecer el plan a seguir con los antibióticos involucrados. Lo anterior es especialmente importante para aquellos pacientes que requieren recibir el antibiótico (aunque se sabe o se tiene la fuerte sospecha de que generan alergia), así como para aquellos pacientes con alergias múltiples y diagnósticos de base que ameriten conocer alternativas terapéuticas en infecciones posteriores.

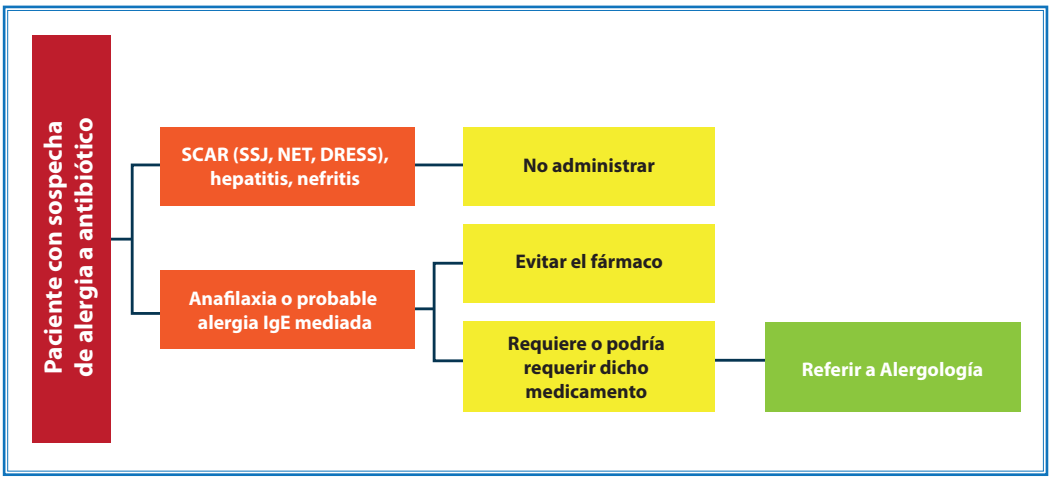


Figura 2. Ruta de seguimiento en primer nivel del paciente con sospecha de alergia a fármacos
Fuente: elaboración propia.

La evaluación del paciente inicia con una historia clínica detallada para después realizar pruebas cutáneas en dos fases, prick e intradérmica. Para los casos sospechosos de alergia a penicilina, se dispone de preparados comerciales de sus determinantes antigénicos. Para el resto de los antibióticos, las pruebas se realizan con base en las concentraciones no irritantes de cada fármaco. La sensibilidad y valores predictivos de estas pruebas son particulares a cada antibiótico, como puede observarse en las **figuras 2**, **3** y **4**.

El paciente con prueba cutánea positiva a un antibiótico no debe recibir dicho fármaco ni aquéllos que compartan estructuras químicas afines. Si el empleo del antibiótico es indispensable, el alergólogo puede realizar, en el hospital y bajo observación constante del paciente, un procedimiento para inducir tolerancia transitoria del medicamento.

Dicho procedimiento, conocido como desensibilización, consiste en la administración escalonada del medicamento desde dosis muy pequeñas hasta llegar a la dosis terapéutica. El estado de tolerancia es transitorio, por lo que, una vez suspendido el antibiótico, el paciente debe considerarse nuevamente alérgico a él.

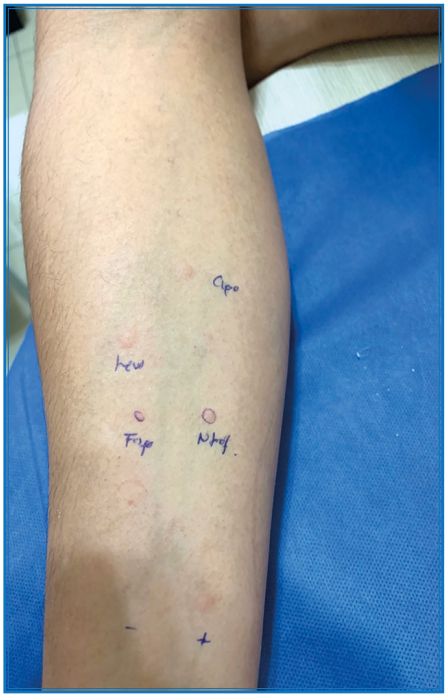


Figura 3. Pruebas cutáneas por prick a antibióticos. Se observa resultado positivo a ciprofloxacino, levofloxacino, fosfomicina y nitrofurantoína

Fuente: cortesía Dra. Teresita de Jesús Prado González

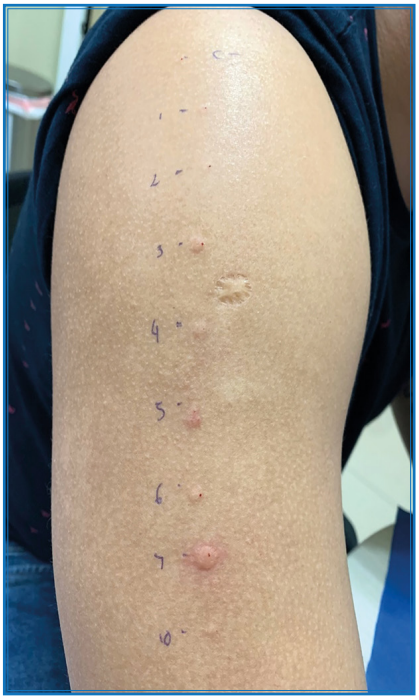


Figura 4. Pruebas cutáneas intradérmicas. Fase II del mismo paciente para los antibióticos de prick negativo. Se observa resultado positivo a cefuroxima (5) y clindamicina (7)

Fuente: cortesía Dra. Teresita de Jesús Prado González

En los pacientes con prueba cutánea negativa (prick e intradérmica) el riesgo de alergia es variable, dependiendo de los valores predictivos negativos en cada antibiótico.

A fin de descartar por completo el proceso alérgico y garantizar la tolerancia del paciente, los alergólogos realizamos pruebas llamadas retos graduados o pruebas de provocación, que consisten en la administración de una a tres fracciones de la dosis terapéutica del antibiótico en estudio, la adecuada tolerancia a éste descarta por completo la alergia. Para las alergias retardadas se realizan en algunos centros pruebas de parche o intradérmicas de lectura retardada; sin embargo, no todos los centros las recomiendan o cuentan con ellas.

Los pacientes con reacciones alérgicas graves no mediadas por IgE (síndrome de Steven-Johnson, NET, nefritis intersticial, hepatitis, entre otras) no deben recibir el fármaco involucrado en ninguna circunstancia. Estos pacientes no son candidatos a retos graduados ni a desensibilización (**Figura 5**).

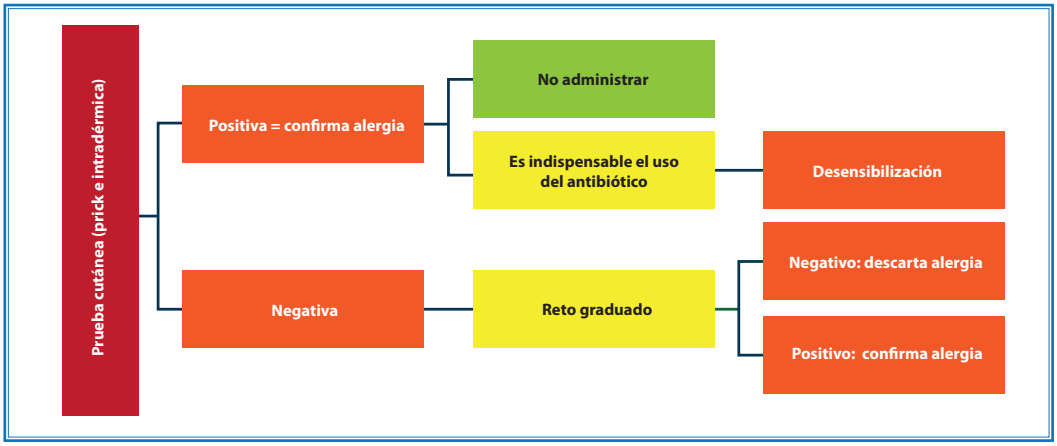


Figura 5. Ruta de abordaje por Alergología del paciente con sospecha de alergia a fármacos
Fuente: elaboración propia.

Estudios in vitro

IgE específica al antibiótico. Útil en el diagnóstico de alergias inmediatas. Su sensibilidad es menor al de las pruebas cutáneas y se encuentra disponible para un número limitado de antibióticos. En México contamos con determinación de IgE específica a peniciloil (o determinante mayor de las penicilinas) y ampicilina.

Prueba de activación de basófilos. Consiste en la medición por citometría de flujo del porcentaje de basófilos que se activan al contacto con el alérgeno (aquéllos que en su superficie expresan la molécula CD63, la CD203c o ambas). Aunque son particulares para cada medicamento, su especificidad es en general alta, pero su sensibilidad moderada.

Triptasa sérica. Útil en el diagnóstico de anafilaxia. La elevación de al menos el doble del nivel basal obtenida del paciente sospechoso entre los 15 y 180 minutos posteriores al inicio de los síntomas es de gran valor para el diagnóstico de anafilaxia. La Guía de Actuación en Anafilaxia (GALAXIA) recomienda la determinación de tres tomas: al iniciar el tratamiento, dos horas después y 24 horas después del inicio de síntomas.[6]

Histamina sérica. La medición de histamina, aunque podría ayudar al diagnóstico de anafilaxia, no resulta útil en la práctica clínica, dado que su elevación tiene un máximo a los cinco o 10 minutos del inicio de síntomas y se normaliza a los 60 minutos.

Alergia a penicilinas. Los reportes de reacciones adversas a penicilina se remontan a la década de 1940, comprendiendo desde reacciones locales hasta alergias inmediatas, alergias tardías como reacciones tipo enfermedad del suero, reacciones cutáneas retardadas y en forma poco frecuente, también se han asociado a SCAR.

Hoy en día, la alergia a penicilinas es la causa más frecuente de alergia a antibióticos y aunque la frecuencia referida al interrogatorio de los pacientes en países en desarrollo es del 5 al 15% de la población, se ha calculado (con base en pruebas *in vivo* e *in vitro*) que sólo un 10% de estas reacciones poseen un mecanismo inmunológico responsable de ellas; es decir, son verdaderas alergias. Las pruebas cutáneas son muy útiles gracias a su elevado valor predictivo negativo; de los pacientes con pruebas cutáneas negativas a penicilina, sólo del 1 al 3% presentan reacciones leves y autolimitadas. Se dispone también de reactivos para estudio de alergia a penicilina *in vitro*, aunque su sensibilidad es más baja.

Es importante reconocer que la alergia a penicilina no siempre está dada por reacción a la porción β-lactámico de la molécula y la producción de anticuerpos IgE específicos puede darse contra las cadenas laterales del grupo R. Lo anterior es especialmente frecuente entre los pacientes alérgicos a aminopenicilinas (amoxicilina y ampicilina), especialmente en la población pediátrica. No hay que perder de vista que estos antibióticos son la causa más frecuente de exantemas y reacciones cutáneas retardadas por interacción viral[3,7] (**Figura 6**).

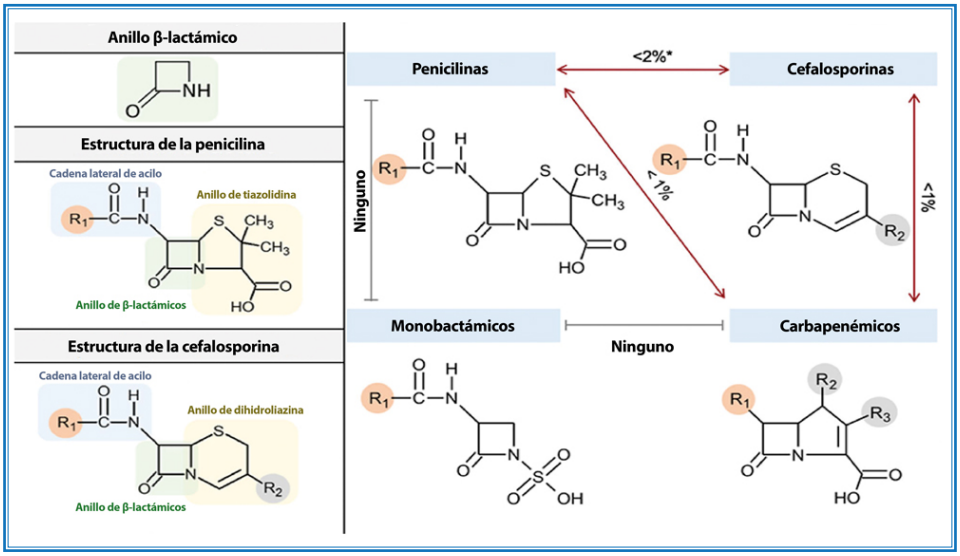


Figura 6. Estructura de los β-lactámicos y reactividad cruzada
* Excepto por el grupo compartido de aminopenicilinas y cefalosporinas.
Fuente: modificado de Blumenthal et al., 2019.[3]

Alergia a cefalosporinas. Las penicilinas y cefalosporinas comparten un anillo β-lactámico. Los estudios iniciales *in vitro* indicaron una extensa reactividad cruzada entre los componentes de ambas (quizá explicable por la contaminación que tuvieron las cefalosporinas con trazas de penicilina previo a la década de los años ochenta). Los estudios clínicos más recientes indican que la reactividad cruzada es muy baja y sólo el 3.4% de los pacientes con pruebas cutáneas positivas a penicilina muestran reactividad a cefalosporinas. Entre los

Cuadro 2. Reactividad cruzada clínicamente relevante en β-lactámicos

Antibiótico	Cruces
Amoxicilina	Cefadroxilo, cefproxil, cefalexina
Ampicilina	Cefalexina, cefadrina, cefaclor, loracarbef
Piperacilina	Cefoperazona
Bencilpenicilina	Cefalotina, cefamandol, cefaloridina
Penicilina VK	Penicilina G
Ceftriaxona	Cefotaxima, cefpodoxima, ceftazidina, cefditoren, cefepime
Cefoxitina	Cefalotina, cefuroxima
Ceftazidima	Aztreonam

Fuente: modificado de Muñoz-Román et al., 2019.[8]

pacientes con alergia a aminopencilinas (amoxicilina, ampicilina) la reactividad parece ser un poco más alta, principalmente con las cefalosporinas que comparten cadenas laterales.

Puesto que la reactividad entre cefalosporinas está relacionada principalmente con las cadenas laterales, los pacientes con alergia a una cefalosporina deben evitar aquellas otras que compartan misma cadena lateral y podrían tolerar las de cadenas laterales distintas, lo que debería confirmarse idealmente por retos graduados.

Carbapenémicos. La reactividad entre cefalosporinas y carbapenémicos (imipenem, meropenem, ertapenem) es baja, similar a la de penicilina y las cefalosporinas.

Sulfonamidas. La mayoría de las alergias a sulfonamidas son reacciones cutáneas retardadas no mediadas por IgE. Dado el riesgo de producir reacciones severas como NET o SSJ, la recomendación principal en el paciente con antecedente de alergia a sulfas es no administrarlas. No hay reactividad cruzada entre antibióticos tipo sulfa y otras sulfonamidas (no antibióticos), tampoco se cuenta con estudios *in vivo* o *in vitro* que puedan predecir cuáles pacientes poseen un mayor riesgo de desarrollar reacciones adversas a sulfonamidas.

Macrólidos. La reactividad entre los macrólidos es baja, debido a diferencias en la estructura química entre azitromicina, claritromicina y eritromicina.

Vancomicina y fluoroquinolonas. Éstos son los antibióticos más comúnmente relacionados con activación directa de mastocitos. Producen reacciones de fenotipo inmunológico (antes llamadas anafilactoides), pero sin intervención de IgE específica ni memoria inmunológica (no reproducibles). Estas reacciones suelen acompañarse de menos sintomatología cardiovascular que las reacciones anafilácticas, aunque la mayoría de las veces son difíciles de distinguir de las reacciones alérgicas inmediatas.[3]

Tratamiento

Las múltiples manifestaciones clínicas de las alergias farmacológicas obligan a individualizar el manejo de cada caso; no obstante, hay puntos en común que deben quedar perfectamente claros:

- Suspender la administración del antibiótico sospechoso de causar la alergia.
- Evaluación intencionada de una probable anafilaxia. Recordar que no es indispensable la hipotensión o dificultad respiratoria para el diagnóstico de anafilaxia. Los pacientes en tratamiento antibiótico que presenten afección en dos o más órganos (mucocutáneo, gastrointestinal, respiratorio, cardiovascular) pueden cursar con anafilaxia y deben recibir adrenalina en forma inmediata, vía intramuscular, a dosis de 0.01-0.03 mg/kg.
- Las alergias a fármacos de presentación tardía pueden también poner en peligro la vida del paciente y ameritan manejo hospitalario en cuidados intensivos y tratamiento multidisciplinario.

Conclusiones

Las alergias a antibióticos, inmediatas y tardías, pueden poner en peligro la vida del paciente, por lo que todos los médicos deben familiarizarse con su evaluación, diagnóstico y tratamiento. Es fundamental que el médico realice un abordaje sistemático de los casos sospechosos de alergia a antibióticos con el fin de disminuir la frecuencia de diagnósticos erróneos de alergia e identificar a los pacientes de alto riesgo que deban ser referidos a Alergología para pruebas diagnósticas confirmatorias.

El empleo frecuente de antibióticos es un factor de riesgo para el desarrollo de alergia a fármacos, por lo que resulta crucial apoyar su uso racional y, en los pacientes con enfermedades de base que los hacen indispensables, tener el apoyo de Alergología como parte de su equipo multidisciplinario de seguimiento.

Fuentes consultadas

1.- Romano A, Warrington R. Antibiotic allergy. Immunol Allergy Clin N Am 2014;34(3):489-506.
2.- Solensky R, Mendelson L. "Drug allergy", en Leung D, Sampson H, Geha R, Szefler S. *Pediatric Allergy: principles and practice*. Elsevier Saunders, 2010.
3.- Blumenthal K, Peter J, Trubiano J, Phillips E. Antibiotic allergy. Lancet 2019;393(10167):183-198.
4.- Stone Jr C, Trubiano J, Coleman D, Rukasin C, Phillips E. The challenge of de-labeling penicillin allergy. Allergy 2020;75(2):273-288.
5.- Zven S, Susi A, Mitre E et al. Association between use of multiple classes of antibiotic in infancy and allergic diseases in childhood. JAMA Pediatr 2020;174(2):199-200.
6.- Cardona V, Cabañes N, Chivato T et al. *Guía de actuación en anafilaxia*. ESMON Publicidad, 2016.
7.- Castells M, Khan D, Phillips E. Penicillin allergy. N Eng J Med 2019;381(24):2338-2351.
8.- Muñoz-Roman C, Vila-Indurain B. Reacciones adversas a medicamentos: alergia a antibióticos, AINE, otros. Criterios de sospecha y actitud a seguir por el pediatra. Protoc Diagn Ter Pediatr 2019;2:297-314.

Alergia, infección y ambiente. Un enfoque clínico

Lic. Georgina González Tovar
Dirección general

Lic. María Teresa Dávila Ortiz de Montellano
Dirección editorial

Dr. Marcelino García Mayol
Revisión médica

LDG. Sthephanie Valeria Badillo Medina
Diseño de portada, diseño y formación de interiores
Trazado de cuadros, tablas y gráficas

ISBN: 978-607-97888-8-9
©2021 Lettr@ G SA de CV
Retorno 55 núm. 2, int. C
Colonia Avante, alcaldía Coyoacán
Ciudad de México, CP 04460

Los contenidos y opiniones expresadas por los autores son personales y no necesariamente reflejan la postura de Lettr@ G SA de CV ni de los editores de la publicación. Queda prohibida la reproducción total o parcial del contenido de la presente edición, incluyendo cualquier medio electrónico o magnético.

Este libro llega a usted por cortesía de

Código de almacén: 905373