

ARTÍCULO ORIGINAL

Estudio inmunológico en pacientes con dermatitis atópica e infección en piel por *Staphylococcus aureus*

Immunological study in patients with atopic dermatitis and skin infection by *Staphylococcus aureus*

Olga Lina Pupo Rodríguez*, María M. Bello Rodríguez*, Enelis Reyes Reyes**

*Hospital General Docente "Dr. Ernesto Guevara de la Serna". **Departamento Provincial de Genética Médica de Las Tunas. Universidad de Ciencias Médicas de Las Tunas. Las Tunas, Cuba. **Correspondencia a:** Olga Lina Pupo Rodríguez, correo electrónico: lina@ltu.sld.cu.

Recibido: 26 de mayo de 2016

Aprobado: 30 de junio de 2016

RESUMEN

Fundamento: la dermatitis atópica es una enfermedad crónica de la piel, recurrente, caracterizada por lesiones inflamatorias en ubicaciones típicas. Intervienen en su patogenia y evolución múltiples factores, algunos relacionados con el sistema inmune y las infecciones por *Staphylococcus aureus*, el cual se puede aislar en el 90 % de estos enfermos.

Objetivo: describir las alteraciones en parámetros humorales y celulares relacionados con la inmunidad en sujetos con diagnóstico de dermatitis atópica, atendidos en el Hospital General Docente "Dr. Ernesto Guevara de la Serna", Las Tunas, desde enero de 2013 a julio de 2014.

Métodos: se realizó un estudio transversal con 19 pacientes mayores de un año de edad, remitidos a la consulta de inmunología del referido hospital, con diagnóstico establecido de la entidad, infección en piel por *Staphylococcus aureus* recidivante de difícil tratamiento y sospecha de inmunodeficiencia; además del interrogatorio, la revisión de historias clínicas y el examen físico, se indicaron complementarios para determinar el estado de variables inmunitarias.

Resultados: la edad que predominó fue la comprendida entre 5 y 10 años. Los resultados de los estudios inmunológicos realizados mostraron que 89,4 % de los pacientes cursó con eosinofilia, mientras que 78,9 % tuvo la IgE aumentada. Se encontró un incremento de la IgG en 68,4 % de los casos y el 21,0 % presentó disminución de la IgA. En dos pacientes, en los que se encontró deficiencia fagocítica, también hubo infección por *Aspergillus*. En ningún caso aparecieron alteraciones en el sistema complemento.

Conclusiones: además de los indicadores típicos de atopia, la deficiencia de IgA fue la alteración inmunitaria más frecuente en los individuos estudiados.

Palabras clave: DERMATITIS ATÓPICA; INMUNODEFICIENCIA; ANTICUERPOS; DEFICIENCIA DE IGA; ALERGIA.

Descriptores: DERMATITIS ATÓPICA; SÍNDROMES DE INMUNODEFICIENCIA; ANTICUERPOS.

ABSTRACT

Background: atopic dermatitis is a recurrent chronic disease of the skin, characterized by inflammatory lesions in typical locations. Multiple factors are part of its pathogenesis and evolution; some of them are related to the immune system and to infections by *Staphylococcus aureus*, which was isolated in 90 % of the patients.

Objective: to determine the alterations in humoral and cellular parameters related to immunity in subjects diagnosed with atopic dermatitis.

Methods: a cross-sectional study was carried out in 19 patients older than 1 year of age who attended the immunology service at Dr. Ernesto Guevara Hospital in Las Tunas, Cuba, with an established diagnosis of

Citar como: Pupo Rodríguez OL, Bello Rodríguez MM, Reyes Reyes E. Estudio inmunológico en pacientes con dermatitis atópica e infección en piel por *Staphylococcus aureus*. Revista Electrónica Dr. Zoilo E. Marinello Vidaurreta. 2016; 41(7). Disponible en: <http://revzoiломarinello.sld.cu/index.php/zmv/article/view/828>.



atopic dermatitis, skin infection by *Staphylococcus aureus*, recurrent and non-respondent to treatment, as well as being suspected to have immunodeficiency; besides the interview, health history analysis and physical examination, laboratory tests were ordered to determine the status of immune variables.

Results: the prevailing age was between 5 and 10 years old. Immune lab tests showed that 89,4 % of patients had eosinophilia, while 78,9 % had increased levels of IgE. Higher than normal levels of IgG were found in 68,4 % of the cases and 21 % showed a diminishment in IgA. In two patients who had a phagocytic deficiency, they were also infected by *Aspergillus*. No alterations in the complement system were found in any case.

Conclusions: besides the typical markers of atopy, IgA deficiency was the most frequent immune disturbance found in the patients included in the sample.

Key words: ATOPIC DERMATITIS; IMMUNODEFICIENCY; ANTIBODIES; IGA DEFICIENCY; ALLERGY.

Descriptors: DERMATITIS, ATOPIC; IMMUNOLOGIC DEFICIENCY SYNDROMES; ANTIBODIES.

INTRODUCCIÓN

La dermatitis atópica (DA) es una afección crónica y recurrente, que ataca la piel y se caracteriza por lesiones con enrojecimiento, prurito intenso y frecuente resecaedad en diversas partes del cuerpo; coexiste con antecedentes familiares y personales de manifestaciones alérgicas como asma, rinitis alérgica y eccema. En esta enfermedad existe una mayor susceptibilidad a cierto tipo de infecciones cutáneas, que pueden ser provocadas por hongos o estafilococos, especialmente, el *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*), el cual se observa en el 90 % de los pacientes, sobre todo con DA severa o en fase eczematosas. (1-3)

En las últimas décadas, se ha estudiado el papel que desempeña el *S. aureus* en las alergias como agente causal o contribuyente; la prevalencia de las enfermedades alérgicas ha aumentado considerablemente en los países desarrollados y se conoce que esta bacteria puede estar presente como comensal en diferentes regiones del organismo, lo que ocurre con una frecuencia variable, entre 10 y 40 % de la población pediátrica en general, siendo el vestíbulo nasal el sitio más común de colonización y una de las puertas de entrada hacia el torrente sanguíneo. (4) Este coco grampositivo arracimado, catalasa y coagulasa positivo, es una bacteria de alto nivel de patogenicidad, debido a la gran cantidad de determinantes patogénicos que posee. Una de las principales características del estafilococo es la capacidad de producir toxinas, las cuales provocan la destrucción de leucocitos polimorfonucleares (PMN), inhiben el factor migratorio, aceleran el proceso de coagulación y también alteran su superficie celular con la intención de evitar la fagocitosis, o la adherencia de los antibióticos. Todo esto es logrado al cubrirse con una sustancia denominada proteína A, que facilita la adhesión a la fracción Fc del anticuerpo en lugar de la fracción Fab, limitando la fagocitosis por macrófagos o PMN. (5)

Esta bacteria es capaz de liberar sustancias con actividad tóxica, a las que responde el sistema inmune; se trata de bacteria inmunogénica, al igual que muchos de sus productos extracelulares, con la particularidad de que los anticuerpos producidos

durante y después de un proceso infeccioso con esta etiología no impiden que vuelva a ocurrir otro episodio. La adaptación experimentada por el sistema inmune, ante las diversas agresiones que recibe del medio ambiente, conduce al aumento sucesivo de la producción de anticuerpos, lo cual fortalece las defensas biológicas del organismo con el decursar de los años; por tanto, el déficit transitorio de inmunoglobulinas suele ser una de las causas más frecuentes de las piodermis en las primeras edades de la vida.

Las inmunodeficiencias, en general, se producen cuando existe un defecto de algún componente del sistema, o cuando uno de ellos se encuentra afectado por causas externas, ya sea de tipo cuantitativo o cualitativo, por lo que respectivamente se denominan inmunodeficiencias primarias (IDP) o secundarias (IDS). (6, 7) Las infecciones son el rasgo clínico más relevante y es importante tener en cuenta su localización, etiología, evolución, complicaciones y tratamientos requeridos. Las infecciones, para sospechar su relación con inmunodeficiencias, deben presentarse con algunas características como infección crónica, infección recurrente, agentes infecciosos raros u oportunistas, evolución inusualmente tórpida y curación incompleta. (8)

La alta frecuencia con que los pacientes con DA e infecciones en piel por *S. aureus* con varias recaídas en un año o más, múltiples tratamientos con antibióticos o una evolución tórpida, son remitidos o llegan a la consulta de inmunología como una posible inmunodeficiencia, motivó a investigar si realmente el sistema inmune en estos enfermos se encontraba deficiente y fuera tal la causa de las infecciones.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó un estudio descriptivo de corte transversal en 19 pacientes mayores de 1 año de edad, remitidos a la consulta de Inmunología con diagnóstico de DA e infecciones en piel causadas por *S. aureus*, en el periodo comprendido entre enero del 2013 hasta julio de 2014 y que habían recibido

anteriormente múltiples terapias con antibióticos sin resolver el cuadro.

Entre los criterios de inclusión se consideraron el diagnóstico de DA como enfermedad de base, el diagnóstico microbiológico de *S. aureus* y haber recibido más de tres ciclos de tratamiento con antibióticos diferentes. Se descartaron aquellos sujetos que presentaron enfermedades asociadas como diabetes, alcoholismo, desnutrición o inmunodeficiencia ya conocidas, estuvieran recibiendo terapia inmunosupresora, y los pacientes con anemia por déficit de hierro.

Se registraron y agruparon las variables demográficas relacionadas con edad, sexo y raza. Se exploró el sistema inmune mediante los siguientes complementarios: leucograma, conteo de eosinófilos, fagocitosis, cuantificación de inmunoglobulina (IgG, IgM, IgA, e IgE) y el complemento (cuantificación de C3 y C4). En todos los casos se emplearon los procedimientos estándares implementados en el Departamento de Laboratorio Clínico del Hospital General Docente "Dr. Ernesto Guevara de la Serna" de Las Tunas.

Se utilizaron frecuencias relativas y absolutas, en términos de números totales y porcentos.

ANÁLISIS Y DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS

Son múltiples y variados los factores implicados en las infecciones bacterianas en la piel, incluso en ausencia de otros procesos inflamatorios, como las dermatitis. Se ha establecido que un factor de riesgo de estas infecciones es ser portador nasal, lo que, a la vez, es el mejor indicador de diseminación del agente. (9) Las tasas de portadores nasales varían de un país a otro, y se ha informado hasta un 59 % en un estudio, que incluye resultados de 127 investigaciones referentes a portadores. (10-12) En evaluaciones realizadas por otros autores el *S. aureus* está presente en el 90 % de los niños con DA, y se le responsabiliza de ser un factor de frecuentes exacerbaciones de la enfermedad y de tener una creciente resistencia a la antibioticoterapia. (13-16) La presencia de una atopía de base favorece, producto del rascado, las infecciones sobreañadidas por lesión en la piel.

Como se observa en la **tabla 1**, la edad que predominó fue la de 5 a 10 años. Debe considerarse, en primer término, que la muestra está sesgada por el hecho de que muchos pacientes que acuden a las consultas de Dermatología o Alergia en el hospital pediátrico son remitidos posteriormente a la consulta de Inmunología de esa institución, y no asisten al servicio de un hospital de adultos como este, donde se realiza la investigación.

TABLA 1. Pacientes con dermatitis atópica e infecciones en piel por *S. aureus*, según grupo de edades

Grupo de edades	No.	%
1 - 4 años	4	21
5 - 10 años	11	58
11 - 15 años	2	10,5
> 15 años	2	10,5
Total	19	100

Los niños en edad escolar interactúan diaria y continuamente con otros infantes, lo cual facilita la diseminación de enfermedades infecciosas, como el caso de esta bacteria, que puede residir como comensal en muchos individuos; (17) este fenómeno ha sido reportado en Cuba. (18) La edad escolar condiciona que el niño esté una parte del tiempo fuera de la supervisión hogareña, tiene escasa percepción de las conductas de riesgo, no siempre cumple con las normas de higiene; ello genera un mayor riesgo de contaminación en caso de aparición de lesiones.

Se encontró una distribución similar en ambos sexos: 11 casos en el femenino, que representaron 58 %, frente a ocho pacientes masculinos (42 %). En la provincia de Las Tunas existe un discreto predominio del sexo masculino en la composición demográfica de la población, pero este es un asunto controversial, incluso en nuestro país. (19)

Se obtuvo, por mucho, mayor frecuencia de enfermos de la raza blanca (**tabla 2**), lo que coincide con la composición demográfica de la provincia. Hasta el momento, no se ha reportado en la literatura cubana ni extranjera que el color de la piel sea un factor predisponente a la infección por este germen. (17, 18)

TABLA 2. Distribución de pacientes según raza

Raza	No.	%
Blanca	18	94,7
Negra	1	5,3
Total	19	100

En la **tabla 3** pueden apreciarse los marcadores celulares de la respuesta a la infección. El leucograma es uno de los estudios de fase I, necesarios para el diagnóstico de una inmunodeficiencia; siete de los pacientes estudiados tuvieron alteraciones en el conteo total de leucocitos, con incremento de PMN neutrófilos. Todos los sujetos presentaban lesiones activas en el

momento del estudio, por lo que este hallazgo puede interpretarse como un signo de respuesta, dado el importante papel que estas células juegan en la eliminación de este tipo de germen: su número y capacidad funcional son de importancia crítica en la defensa contra esta bacteria. (20) Las defensinas, estructuras que forman parte del aparato enzimático destructor del PMN, son péptidos catiónicos ricos en arginina, que conforman del 30 al 50 % de las

proteínas de sus gránulos; requieren de lactoferrina para su funcionamiento, así como del aporte de hierro, y pueden ser capaces de eliminar la bacteria una vez fagocitada. La línea primaria de defensa contra el *S. áureos* lo constituyen los leucocitos PMN, que fagocitan y matan las bacterias en los estadios más tempranos de la infección, un mecanismo de inmunidad innata inespecífica, donde la respuesta inflamatoria juega el rol fundamental. (5, 20, 21)

TABLA 3. Estudio celular realizado en pacientes con dermatitis atópica e infección por *S. aureus*

Leucograma	Aumentado	Disminuido	Normal
Leucocitos totales	7	0	12
Polimorfonucleares	7	0	12
Eosinófilos	16	0	3
Fagocitosis	11	2	6

Se ha reportado que la colonización por *S. aureus* se acompaña de un incremento en macrófagos, los que, sin embargo, tienen una menor capacidad fagocítica para destruir la bacteria. (22) La mayor susceptibilidad de los ratones de la línea C57BL/6 se ha relacionado con una menor capacidad de sus PMN, para movilizarse a los sitios de la infección por *S. aureus*, en tanto se favorece la supervivencia bacteriana en el interior de los neutrófilos en presencia de CXCL-2, liberada por las células Th1. (23) La reducción de la expresión de sustancias quimiotácticas para el neutrófilo, como KC y MIP-2, con la consiguiente demora en el reclutamiento de los PMN en el sitio de la infección, parece ser otro elemento, que explica la susceptibilidad a *S. aureus*. (24, 25) Esto último quiere decir que la responsabilidad de un mayor riesgo de infección puede no depender de defectos intrínsecos en el número o la función de los neutrófilos, sino que su causa también debe buscarse en la cooperación celular por linfocitos T; también se ha descrito que el reclutamiento de neutrófilos en respuesta a la infección por *S. aureus* depende de la producción de IL-17 por células T gamma-delta epidérmicas. (26, 27) Los valores elevados de los eosinófilos en el 84,2 % de los casos se relacionan con los antecedentes de atopia, referidos por los pacientes: los niveles de eosinofilia periférica son indicadores de la polaridad Th2, característica de los atópicos, sugiriendo que las citocinas Th2 pueden favorecer la colonización de la piel atópica por el *S. aureus*.

Estudios moleculares en cepas de *S. aureus* tras la ingestión por PMN neutrófilos han encontrado que, a pesar de la producción de radicales libres y la formación de la vacuola fagocítica, las bacterias son significativamente resistentes y ello se asoció con la expresión de genes bacterianos, relacionados con la síntesis de la cápsula y de factores de virulencia, que

influyen, a su vez, en la expresión de otros genes de diversas funciones biológicas. (28)

Es de destacar, que los dos pacientes que presentaron déficit fagocítico fueron pacientes mayores de 18 años y, además, presentaron infección por *Aspergillus*, otro de los agentes microbianos que puede estar presente en este tipo de afección.

En los estudios humorales realizados se encontró un aumento de los títulos de inmunoglobulina G (IgG) en un 68,4 % de los casos, el 36,8 % de ellos pertenecientes a la edad comprendida entre 5 y 10 años (**tabla 4**). Las variaciones individuales en la respuesta de anticuerpos IgG contra los antígenos extracelulares de esta bacteria podrían explicar en parte las diferencias en la susceptibilidad a la infección, (20, 28) en tanto una baja respuesta inicial contra el ácido teicoico, la lipasa, la toxina del síndrome de piel escaldada y la enterotoxina A se han asociado con mayor riesgo de infección grave y muerte. (29) Esto puede estar relacionado con que este anticuerpo es el principal y de mayor concentración en la respuesta secundaria, lo que traduce una estimulación mantenida por los varios episodios de infección por el germen que estos pacientes han presentado, al tiempo que un indicador general de que hay respuesta del sistema inmune contra la bacteria. En ese sentido, algo importante es que en ninguno de los casos hubo disminución de la IgG por debajo de los valores normales para la edad. En una serie de 30 niños en la provincia de Ciego de Ávila no se encontraron alteraciones de las concentraciones de anticuerpos, pero el tratamiento con levamisol aumentó la respuesta de anticuerpos IgG e IgM y facilitó la función fagocítica de los neutrófilos. (30) La bacteria, como parte de sus mecanismos de evasión, es capaz de secuestrar moléculas de IgG sobre su

superficie e impedir de ese modo el efecto de los mediadores del sistema inmune. (5, 31)

TABLA 4. Estudios humorales en pacientes con dermatitis atópica e infección por *S. aureus*

	Aumentada				Disminuida				Normales			
	Grupos de edades (en años)											
	1-4	5-10	11-15	>15	1-4	5-10	11-15	>15	1-4	5-10	11-15	>15
IgG	3	7	2	1	0	0	0	0	1	4	0	1
IgA	0	0	0	0	1	3	0	1	3	8	2	1
IgM	0	0	0	1	0	0	0	0	4	11	2	1
IgE	2	11	1	1	0	0	0	0	2	0	1	1
C3,C4	0	0	0	0	0	0	0	0	4	11	2	2

Además de su capacidad como activadora del complemento, la IgG constituye una importante opsonina que favorece la fagocitosis, significativo mecanismo de defensa frente al *S. aureus*. Se ha evaluado un anticuerpo monoclonal murino de subclase IgG1 dirigido contra la proteína IsaA, una transglicosilasa lítica de *S. aureus*; el anticuerpo reconoce una gran variedad de cepas y confiere protección contra la infección, lo que anticipa la posibilidad de desarrollar inmunoterapias antibacterianas basadas en anticuerpos IgG. (28) Igualmente, la respuesta IgG específica al candidato vacunal Merck-V710, dirigido contra el determinante de superficie B de *S. aureus*, en un ensayo clínico fase I, fue significativa en el 67 % de los sujetos, definida por un incremento de al menos dos veces los niveles de IgG anti-IsdB. (32)

En cuanto a la inmunoglobulina A (IgA), se encontraron valores por debajo de los normales para la edad en cuatro de los pacientes; esta inmunoglobulina es la más abundante en el suero después de la IgG, y entre sus funciones están la de inhibir la adherencia bacteriana y la neutralización de enzimas, virus y toxinas. La IgA se encuentra en secreciones como el sudor, confiriendo una mayor protección al organismo a nivel de las superficies mucosas y cutáneas. En general, los pacientes incluidos en la presente investigación no tuvieron agravamiento u otras complicaciones de las lesiones, con una similar evolución que el resto de los pacientes. A pesar de que el déficit de IgA es la inmunodeficiencia más frecuente en nuestra provincia, donde presenta una frecuencia aproximada de 1:400, puede cursar de manera asintomática o con manifestaciones a nivel de superficies, (33) como podría ser el caso de los pacientes encontrados en este estudio con bajas concentraciones.

Solo un paciente presentó cifras aumentadas de inmunoglobulina M (IgM), mientras que, con relación a la inmunoglobulina E (IgE), 15 de los casos mostraron un incremento por encima de los valores

normales para la edad, el 57,8 % de ellos a la edad comprendida entre 5 y 10 años. Ello coincide con los antecedentes de atopia, referidos por estos pacientes. Se ha reportado en varios países que los niños con enfermedad respiratoria alérgica portan en la nasofaringe con mayor frecuencia bacterias patógenas, entre las que se ubicó con mayor prevalencia el *S. aureus*. (34) Por otro lado, la DA favorece las lesiones en piel, el consiguiente rascado y la sobreinfección; entre las infecciones lo más frecuente en la patogenia de la DA es el estafilococo dorado. En el 90 % de los casos se producen distintos tipos de exotoxinas que inducen hipersensibilidad tipo I mediada por IgE y actúan como superantígenos que estimulan al complejo mayor de histocompatibilidad de clase II; (35) las toxinas del *S. aureus* pueden liberar histamina de los basófilos, contribuyendo al empeoramiento y la preservación del cuadro clínico. Los superantígenos, secretados a la superficie cutánea, penetran en la piel inflamada y estimulan a los macrófagos epidérmicos y a las células de Langerhans para producir IL-1, TNF (factor de necrosis tumoral) e IL-2. Se ha detectado además IgE específica contra estafilococos dorados en el 75 % de estudios realizados; (36) las reacciones mediadas por esta inmunoglobulina aumentan el prurito y la clínica en general.

Diversos estudios evidencian la relación entre la DA y el *S. aureus*; en uno de ellos se determinó la IgE contra *S. aureus* en 40 niños con DA, con el 70 % de los pacientes con niveles elevados de IgE totales, el 21,6 % de casos con títulos altos de IgE específica y se aisló *S. aureus* en las lesiones agudas y subagudas, características de esta enfermedad en el 40 % de los pacientes. (37) Aunque la DA no es producida por *S. aureus* en estos pacientes, el estado de portador nasal da lugar a la producción de IgE específica contra la bacteria. Si bien ambos procesos no tienen relación directa, existe indudablemente una conexión entre ellos que se cree puede agravar la DA.

La evaluación del complemento no arrojó ninguna alteración en la muestra seleccionada. El complemento actúa como un efector importante de la inmunidad humoral inespecífica, fundamentalmente la proteína C3, la cual es un componente central con un papel crítico para las funciones efectoras de este sistema; el fragmento C3b, que se genera de la activación del C3, es una importante opsonina que favorece la fagocitosis, uno de los mecanismos de defensa vital frente a bacterias extracelulares. Por su parte, C4 constituye otra importante proteína del sistema de complemento, que participa en la formación de la convertasa del C3 y es crítica para mantener los pasos posteriores en el lugar inicial, al que se le unió el anticuerpo. El déficit del complemento, fundamentalmente de C3, se asocia a infecciones piógenas. A pesar de la producción de diversos factores de la inmunidad innata, como el

complemento, péptidos antimicrobianos, proteínas catiónicas, entre otros, no todas las cepas de *S. aureus* son sensibles a ellos, con particular frecuencia en las resistentes a metilicina. (38) El estafilococo produce una proteína bloqueadora de la convertasa de C3, que inhibe la función de esta cascada enzimática. (38-40)

CONCLUSIONES

Las infecciones recurrentes por estafilococo dorado, particularmente en pacientes con dermatitis atópica, no se asociaron con defectos marcados de los mecanismos de defensa, lo cual habla de la efectividad del patógeno para evadir a los efectores de la inmunidad, colonizar y multiplicarse. Además de los indicadores típicos de atopía, la deficiencia de IgA fue la alteración inmunitaria más frecuente en los individuos estudiados.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

1. Tauber M, Balica S, Hsu CY, Jean-Decoster C, Lauze C, Redoules D, et al. Staphylococcus aureus density on lesional and nonlesional skin is strongly associated with disease severity in atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* [revista en internet]. 2016, Abr [citado 30 de junio 2016]; 137(4): 1272-1274.e3. Disponible en: <http://search.proquest.com/openview/ce9a0ea5c7c6df38bdbbfb8969d0ded3/1?pqorigsite=gscholar&cbl=105664>.
2. Totté JE, van der Feltz WT, Hennekam M, van Belkum A, van Zuuren EJ, Pasmans SG. Prevalence and odds of Staphylococcus aureus carriage in atopic dermatitis: a systematic review and meta-analysis. *Br J Dermatol* [revista en internet]. 2016, Mar [citado 30 de junio 2016]. DOI: 10.1111/bjd.14566.
3. Hon KL, Tsang YC, Pong NH, Ng C, Ip M, Leung TF. Clinical features and Staphylococcus aureus colonization/infection in childhood atopic dermatitis. *J Dermatolog Treat* [revista en internet]. 2016, Junio [citado 30 de junio 2016]; 27(3): 235-40. Disponible en: <http://www.tandfonline.com/doi/abs/10.3109/09546634.2015.1093586>
4. Foster-Nyarko E, Kwambana B, Aderonke O, Ceesay F, Jarju S, Bojang A, et al. Associations between nasopharyngeal carriage of Group B Streptococcus and other respiratory pathogens during early infancy. *BMC Microbiol* [revista en internet]. 2016, May [citado 30 de junio 2016]; 16(1): 97. Disponible en: <http://bmcmicrobiol.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12866-016-0714-7>.
5. McGuinness WA, Kobayashi SD, DeLeo FR. Evasion of Neutrophil Killing by Staphylococcus aureus. *Pathogens* [revista en internet]. 2016, Mar [citado 30 de junio 2016]; 5(1). Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4810153/>.
6. Duraisingham SS, Manson A, Grigoriadou S, Buckland M, Tong CY, Longhurst HJ. Immune deficiency: changing spectrum of pathogens. *Clin Exp Immunol* [revista en internet]. 2015, Agos [citado 30 de junio 2016]; 181(2): 267-74. Disponible en: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/cei.12600/full>.
7. Esposito S, Prada E, Lelii M, Castellazzi L. Immunization of children with secondary immunodeficiency. *Hum Vaccin Immunother* [revista en internet]. 2015 [citado 30 de junio 2016]; 11(11): 2564-70. Disponible en: <http://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/21645515.2015.1039208>.
8. Lankisch P, Schiffner J, Ghosh S, Babor F, Borkhardt A, Laws HJ. The Duesseldorf warning signs for primary immunodeficiency: is it time to change the rules? *J Clin Immunol* [revista en internet]. 2015, Abril [citado 30 de junio 2016]; 35(3): 273-9. Disponible en: <http://link.springer.com/article/10.1007%2Fs10875-015-0149-1>.
9. Köck R, Werner P, Friedrich AW, Fegeler C, Becker K. Prevalence of Multiresistant Microorganisms (PMM) Study Group; et al. Persistence of nasal colonization with human pathogenic bacteria and associated antimicrobial resistance in the German general population. *New Microbes New Infect* [revista en internet]. 2015, Dic [citado 30 de junio 2016]; 9: 24-34. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4706603/>.

10. Albrich W, Harbarth S. Health-care workers: source, vector, or victim of MRSA? *Lancet Infect Dis* [revista en internet]. 2008 [citado 30 de junio 2016]; 8(5): 289–301. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1473309908700975>.
11. Sakwinska O, Blanc DS, Lazor-Blanchet C, Moreillon M, Giddey M, Moreillon P. Ecological temporal stability of *Staphylococcus aureus* nasal carriage. *J Clin Microbiol* [revista en internet]. 2010 [citado 30 de junio 2016]; 48(8): 2724–2728. Disponible en: <http://jcm.asm.org/content/48/8/2724.short>.
12. Lebon A, About JA, Verbrugh HA, Jaddoe VW, Hofman A, van Wamel WJ, et al. Role of *Staphylococcus aureus* nasal colonization in atopic dermatitis in infants: the Generation R Study. *Arch Pediatr Adolesc Med* [revista en internet]. 2009 [citado 30 de junio 2016]; 163(8): 745–749. Disponible en: <http://archneur.jamanetwork.com/article.aspx?articleid=382006>.
13. Chaptini C, Quinn S, Marshman G. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in children with atopic dermatitis from 1999 to 2014: A longitudinal study. *Australas J Dermatol* [revista en internet]. 2016, May [citado 30 de junio 2016]; 57(2): 122-7. Disponible en: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/ajd.12371/full>.
14. Darío M, Motta A, Mendoza N. *Staphylococcus aureus*: sensibilidad y resistencia a los antibióticos en una muestra de pacientes con dermatitis atópica. *Rev Asoc Colomb Dermatol* [revista en internet]. 2010 [citado 30 de junio 2016]; 18: 189-95. Disponible en: <http://www.revistasocolderma.com.co/files/Volumen%2018%20Numero%204%20diciembre%202010.pdf#page=7>.
15. Odell CA. Community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (CA-MRSA) skin infections. *Curr Opin Pediatr Management of serious methicillin-resistant Staphylococcus aureus infections. What are the limits?* [revista en internet]. 2010 [citado 30 de junio 2016]; 22(3): 273-7. Disponible en: http://journals.lww.com/co-pediatrics/Abstract/2010/06000/Community_associated_methicillin_resistant.5.aspx.
16. Gould IM, Cauda R, Esposito S, Gudiol F, Mazzei T, Garau J. Management of serious methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections. What are the limits? *Int J Antimicrob Agents* [revista en internet]. 2011 [citado 30 de junio 2016]; 37(3): 202-209. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0924857910005327>.
17. Kraus D, Peschel A. *Staphylococcus aureus* evasion of innate antimicrobial defense. *Future Microbiol* [revista en internet]. 2008, Agosto [citado 30 de junio 2016]; 3: 437-51. Disponible en: <http://www.futuremedicine.com/doi/abs/10.2217/17460913.3.4.437>.
18. Fuentes Páez Y, Martínez Motas I, Sierra González G, Izquierdo Pérez L, López Piñera O, Valdés Hernández MJ. Colonización faríngea por bacterias potencialmente patógenas en niños sanos de una escuela primaria. *Revista Cubana de Medicina Tropical* [revista en internet]. 2009 [citado 30 de junio 2016]; 61(1). Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?pid=S0375-07602009000100007&script=sci_arttext&lng=pt.
19. Varona Pérez P, Fabrè Ortiz D, Águila R, Corona B, Venero Fernández S, Suárez Medina R. Prevalencia de síntomas de dermatitis atópica en niños y adolescentes en La Habana (2002-2003). *Rev Cubana Med Gen Integr* [revista en internet]. 2012, Mar [citado 30 de junio 2016]; 28(1): 42-51. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-21252012000100006&lng=es.
20. Karauzum H, Datta SK. Adaptive Immunity Against *Staphylococcus aureus*. *Curr Top Microbiol Immunol* [revista en internet]. 2016, Feb [citado 30 de junio 2016]. Disponible en: http://link.springer.com/chapter/10.1007/82_2016_1.
21. Guerra FE, Addison CB, de Jong NW, Azzolino J, Pallister KB, van Strijp JA, et al. *Staphylococcus aureus* SaeR/S-regulated factors reduce human neutrophil reactive oxygen species production. *J Leukoc Biol* [revista en internet]. 2016, Jun [citado 30 de junio 2016]. 22. Disponible en: <http://www.jleukbio.org/content/early/2016/06/19/jlb.4VMAB0316-100RR.abstract>.
22. Nandi A, Bishayi B. Intracellularly survived *Staphylococcus aureus* after phagocytosis are more virulent in inducing cytotoxicity in fresh murine peritoneal macrophages utilizing TLR-2 as a possible target. *Microb Pathog* [revista en internet]. 2016 [citado 30 de junio 2016]; 97: 131-147. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0882401016302017>.
23. Wong CK, Chu IM, Hon KL, Tsang MS, Lam CW. Aberrant Expression of Bacterial Pattern Recognition Receptor NOD2 of Basophils and Microbicidal Peptides in Atopic Dermatitis. *Molecules* [revista en internet]. 2016, Abr [citado 30 de junio 2016]; 21(4). Disponible en: <http://www.mdpi.com/1420-3049/21/4/471>.

24. Krysko O, Holtappels G, Zhang N, Kubica M, Deswarte K, Derycke L, et al. Alternatively activated macrophages and impaired phagocytosis of *S. aureus* in chronic rhinosinusitis. *Allergy* [revista en internet]. 2010, Oct [citado 30 de junio 2016]; 66(3): 396-403. DOI: 10.1111/j.1398-9995.201002498.x.
25. Nippe N, Varga G, Holzinger D, Löffler B, Medina E, Becker K et al. Subcutaneous Infection with *S. aureus* in Mice Reveals Association of Resistance with Influx of Neutrophils and Th2 Response. *J Invest Dermatol* [revista en internet]. 2010 [citado 30 de junio 2016]; 131(1): 125-132. Disponible en: <http://www.nature.com/jid/journal/v131/n1/abs/jid2010282a.html>.
26. Krishna S, Miller LS. Innate and adaptive immune responses against *Staphylococcus aureus* skin infections. *Semin Immunopathol* [revista en internet]. 2012, Mar [citado 30 de junio 2016]; 34(2): 261-80. Disponible en: <http://link.springer.com/article/10.1007%2Fs00281-011-0292-6>.
27. Fellmann F, Angelini F, Wassenberg J, Perreau M, Arenas Ramirez N, Simon G, et al. IL-17 receptor A and adenosine deaminase 2 deficiency in siblings with recurrent infections and chronic inflammation. *J Allergy Clin Immunol* [revista en internet]. 2016, Abr [citado 30 de junio 2016]; 137(4): 1189-1196.e2. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S009167491501369X>.
28. Johnston PR, Dobson AJ, Rolff J. Genomic Signatures of Experimental Adaptation to Antimicrobial Peptides in *Staphylococcus aureus*. *G3 (Bethesda)* [revista en internet]. 2016, Jun [citado 30 de junio 2016]; 6(6): 1535-9. Disponible en: <http://www.g3journal.org/content/6/6/1535.long>.
29. Jacobsson G, Colque-Navarro P, Gustafsson E, Andersson R, Möllby R. Antibody responses in patients with invasive *Staphylococcus aureus* infections. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* [revista en internet]. 2010, Jun [citado 30 de junio 2016]; 29(6): 715-25. Disponible en: <http://link.springer.com/article/10.1007/s10096-010-0919-x>.
30. Díaz LJ. Efecto inmunoestimulante del levamisol en 30 pacientes con infecciones cutáneas recurrentes por estafilococo aureus. *Revista Cubana de Hematología, Inmunología* [revista en internet]. 2009 [citado 10 diciembre 2015]; 25(sup): 265-301.
31. De Leo FR, Diep BA, Otto M. Host Defense and Pathogenesis in *Staphylococcus aureus* Infections. *Infect Dis Clin North Am* [revista en internet]. 2009 [citado 30 de junio 2016]; 23(1): 17-34. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0891552008000858>.
32. Harro C, Betts R, Orenstein W, Kwak EJ, Greenberg HE, Onorato MT et al. Safety and Immunogenicity of a Novel *Staphylococcus aureus* Vaccine: Results from a First-in-Human Dose-Ranging Study. *Clin Vaccine Immunol* [revista en internet]. 2010 [citado 30 de junio 2016]; 17(12): 1868-1874. Disponible en: <http://cvi.asm.org/content/17/12/1868.short>.
33. Domínguez O, Giner MT, Alsina L, Martín MA, Lozano J, Plaza AM. Fenotipos clínicos asociados a la deficiencia selectiva de IgA: revisión de 330 casos y propuesta de un protocolo de seguimiento. *An Pediatr* [revista en internet]. 2012 [citado 30 de junio 2016]; 76(5): 261-7. Disponible en: <http://www.analesdepediatria.org/es/linkresolver/fenotipos-clinicos-asociados-deficiencia-selectiva/S1695-4033%2811%2900552-2/>.
34. Adegbola RA, De Antonio R, Hill PC, Roca A, Usuf E, Hoet B, et al. Carriage of *Streptococcus pneumoniae* and other respiratory bacterial pathogens in low and lower-middle income countries: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* [revista en internet]. 2014, Agosto [citado 30 de junio 2016]; 9(8): e103293. Disponible en: <http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0103293>.
35. Brüssow H. Turning the inside out: The microbiology of atopic dermatitis. *Environ Microbiol* [revista en internet]. 2015, Sep [citado 30 de junio 2016]. Disponible en: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/1462-2920.13050/abstract;jsessionid=085743D5C25C11CE33C5FE405B405AB6.f04t02>.
36. Mittermann I, Wikberg G, Johansson C, Lupinek C, Lundeberg L, Cramer R, et al. IgE Sensitization Profiles Differ between Adult Patients with Severe and Moderate Atopic Dermatitis. *PLoS One* [revista en internet]. 2016, May [citado 30 de junio 2016]; 11(5): e0156077. Disponible en: <http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0156077>.
37. Maintz L, Novak N. Modifications of the innate immune system in atopic dermatitis. *J Innate Immun* [revista en internet]. 2011 [citado 30 de junio 2016]; 3(2): 131-141. Disponible en: <http://www.karger.com/Article/FullText/323963>.
38. Ko Y-P, Kuipers A, Freitag CM, Jongerius I, Medina E, van Rooijen WJ, et al. Phagocytosis Escape by a *Staphylococcus aureus* Protein That Connects Complement and Coagulation Proteins at the Bacterial Surface. *PLoS Pathog* [revista en internet]. 2013 [citado 30 de junio 2016]; 9(12): e1003816. Disponible en: <http://journals.plos.org/plospathogens/article?id=10.1371/journal.ppat.1003816>.

39. Sharp JA, Echague CG, Hair PS, Ward MD, Nyalwidhe JO, Geoghegan JA, et al. Staphylococcus aureus Surface Protein SdrE Binds Complement Regulator Factor H as an Immune Evasion Tactic. PLoS ONE [revista en internet]. 2012 [citado 30 de junio 2016]; 7(5): e38407. Disponible en: <http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0038407>.
40. Hair PS, Foley CK, Krishna NK, Nyalwidhe JO, Geoghegan JA, Foster YJ, et al. Complement regulator C4BP binds to Staphylococcus aureus surface proteins SdrE and Bbp inhibiting bacterial opsonization and killing. Results in Immunology [revista en internet]. 2013 [citado 30 de junio 2016]; 3: 114–121. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S221128391300018X>.

Copyright Revista Electrónica Dr. Zoilo E. Marinello Vidaurreta. Este artículo está bajo una [licencia de Creative Commons Reconocimiento – No Comercial – Sin Obra Derivada 4.0 Internacional](#), los lectores pueden realizar copias y distribución de los contenidos por cualquier medio, siempre que se mantenga el reconocimiento de sus autores, no se haga uso comercial de las obras, ni se realice modificación de sus contenidos.