

Reactivity to antigens of the microbiome of the respiratory tract in patients with respiratory allergic diseases

Reactividad a antígenos del microbioma de vías respiratorias en pacientes con enfermedad alérgica respiratoria

Daniel Trejo-Tapia,¹ Martha Marcela Henández-Ortega,² Lourdes Valadez-Carmona,³
Diana Berenice Ochoa-Juárez,¹ María Antonieta Suárez-Souto,⁴ Luis Trejo Gómez-Orozco¹

Abstract

Background: The prevalence of allergic diseases has increased worldwide. Recent studies have informed that the dysbiosis of some specific members of the human microbiota may enhance the allergic response of the respiratory tract.

Objective: To retrospectively explore the role of some microorganisms of the human microbiota on the skin reactivity and their effect on the chronicity of allergic respiratory diseases in humans.

Methods: A retrospective analysis of a 5-year database of patients with allergic respiratory tract disease. The frequency and magnitude of the reactivity to 38 different allergens was determined.

Results: *Dermatophagoides pteronyssinus* had the highest frequency of reactivity (93.7 %), followed by the bacterial allergen (a mixture of *Staphylococcus aureus* and *Staphylococcus epidermidis*) with a frequency of reactivity of 91.82 %; whereas *Candida albicans* had a frequency of reactivity of only 79.32 %. The frequency of reactivity to the pollen of native Mexican weeds was even lower ~79 %.

Conclusion: The microorganisms of the microbiota that were analyzed in this study seem to have an influence on the development of respiratory allergic inflammation, associated with long-term colonization of the pharynx, nasal mucosa, and sinuses because of these microorganisms.

Key words: Allergic reaction; Bacterial antigen; *Staphylococcus aureus*; *Candida albicans*

Este artículo debe citarse como: Trejo-Tapia D, Hernández-Ortega MM, Valadez-Carmona L, Ochoa-Juárez B, Suárez-Souto MA, Trejo Gómez-Orozco L. Reactividad a antígenos del microbioma de vías respiratorias en pacientes con enfermedad alérgica respiratoria. Rev Alerg Mex. 2020;67(2):119-127

ORCID

Daniel Trejo-Tapia, 0000-0002-4258-3377; Martha Marcela Hernández-Ortega, 0000-0002-6758-4413; Lourdes Valadez-Carmona, 0000-0002-2092-3908; Diana Berenice Ochoa-Juárez, 0000-0002-7565-9972; María Antonieta Suárez-Souto, 0000-0001-7178-7291; Luis Trejo Gómez-Orozco, 0000-0001-9310-624X



Resumen

Antecedentes: La prevalencia de las enfermedades alérgicas ha aumentado en todo el mundo. En estudios recientes se ha informado que la disbiosis de algunos miembros específicos de la microbiota humana puede potenciar la respuesta alérgica de las vías respiratorias.

Objetivo: Explorar retrospectivamente el papel de algunos microorganismos de la microbiota humana en la reactividad cutánea y su efecto sobre la cronicidad de las enfermedades alérgicas respiratorias en el humano.

Métodos: Análisis retrospectivo de la base de datos de un periodo de cinco años de pacientes con enfermedad alérgica de las vías respiratorias. Se determinó la frecuencia y magnitud de la reactividad a 38 alérgenos diferentes.

Resultados: La mayor frecuencia de reactividad la presentó *Dermatophagoides pteronyssinus* (93.7 %), al que le siguió una combinación bacteriana de *Staphylococcus aureus*-*Staphylococcus epidermidis* (91.82 %) y *Candida albicans* (79.32 %). La reactividad a alérgenos de polen de malezas nativas de México fue aun menor, aproximadamente de 79 %.

Conclusión: Los microorganismos de la microbiota analizados en este estudio parecen tener una influencia en el desarrollo de la inflamación alérgica respiratoria, asociada a la colonización a largo plazo de la faringe, la mucosa nasal y los senos paranasales.

Palabras clave: Reacción alérgica; Antígeno bacteriano; *Staphylococcus aureus*, *Candida albicans*

¹Fundación Dr. Luis Gómez-Orozco para el Niño Alérgico, Ciudad de México, México

²Universidad Anáhuac, Facultad de Ciencias de la Salud, Ciudad de México, México

³Universidad Autónoma del Estado de México, Centro de Investigación en Ciencias Biológicas Aplicadas, Estado de México, México

⁴Instituto Politécnico Nacional, Escuela Superior de Medicina, Ciudad de México, México

Correspondencia: Daniel Trejo-Tapia.
danieltrejotapia@yahoo.com.mx

Recibido: 2019-11-12
Aceptado: 2020-04-06
DOI: 10.29262/ram.v67i2.708

Abreviaturas y siglas

APC, células presentadoras de antígeno
Dp 1, proteína de *Dermatophagoides pteronyssinus*
IgE, inmunoglobulina E
IT, inmunoterapia
MHC, complejo principal de histocompatibilidad
NF-κB, factor nuclear kappa B
PC, probabilidad conjunta

Spls, proteínas similares a serin proteasa
TCR, receptores de células T
TDM, trastorno depresivo mayor
TH2, linfocitos TH2
TNF-α, factor de necrosis tumoral alfa
TNFR1, receptor 1 de factor de necrosis tumoral
UFC, unidades formadoras de colonias

Antecedentes

En 2009, la prevalencia de enfermedades alérgicas en la población mexicana fue de 42.6 %.¹ El asma y la rinitis fueron las afecciones alérgicas más comunes, con una tasa de prevalencia de 14.9 y 19.6 %, respectivamente, seguidas de dermatitis

atópica (18.7 %), conjuntivitis alérgica (17.9 %) y erupciones cutáneas (3.2 %), en las que el grupo más afectado fue el pediátrico.¹ La enfermedad alérgica ocurre por la carga genética de cada individuo y por los efectos del ambiente, tales como contaminación, el uso de adyuvantes en la elaboración de vacunas (alum-

bre) y la exposición a partículas aeroalérgicas. La inflamación alérgica es una respuesta compleja mediada por la producción de inmunoglobulina E (IgE) y la participación de diferentes estirpes celulares (mastocitos, células plasmáticas, eosinófilos) y el endotelio vascular.² Se ha observado que la multisensibilización a aeroalérgenos y alérgenos alimentarios aumenta el riesgo de desarrollar asma durante la infancia;³ sin embargo, existe poca información acerca de la sensibilización a elementos de la microbiota y su posible relación con la enfermedad alérgica de las vías respiratorias.⁴ Información reciente apoya que la disbiosis se ha relacionado con el desarrollo de la alergia alimentaria, alergia respiratoria, asma, autismo y trastorno depresivo mayor (TDM).⁵

Se ha observado que el microbioma de las vías respiratorias, tanto superior como inferior, tiene una composición similar (*Staphylococcaceae*, *Propionibacteriaceae*, *Streptococcaceae*, *Corynebacteriaceae*, *Veillonellaceae* y *Prevotellaceae*); sin embargo, difieren en la biomasa, mayor en las vías respiratorias superiores.^{3,6} La composición del microbioma de las vías respiratorias de los pacientes asmáticos está altamente correlacionada con el grado de hiperreactividad bronquial, lo que sugiere que componentes bacterianos específicos pueden potenciar la respuesta alérgica de las vías respiratorias.³ También se ha observado que la disbiosis (cambios en la composición del microbioma y aumento o disminución de la biomasa) puede tener efecto en las concentraciones séricas de IgE.⁷

Lo anterior denota la poca información acerca de la frecuencia y magnitud de la reactividad de pacientes con alergia respiratoria a elementos del microbioma habitual en el contexto de las pruebas intradérmicas que se realizan de rutina.

Objetivos

1. Analizar la frecuencia y magnitud de la reactividad a 38 alérgenos diferentes.
2. Analizar estadísticamente la distribución de la probabilidad de respuesta alérgica a los alérgenos probados, además de establecer la probabilidad conjunta de los grupos de alérgenos más frecuentemente reactivos.
3. Explorar mediante un enfoque probabilístico, la selección de alérgenos individuales para fines de inmunoterapia (IT).

Método

Se realizó un análisis retrospectivo de la base de datos de pruebas intradérmicas de pacientes atendidos en el Servicio Externo de Alergología del Hospital Central Militar en la Ciudad de México. Se estudiaron los datos de 208 pacientes (hombres, mujeres y niños mayores a ocho años) con diagnóstico de enfermedad alérgica respiratoria perenne (asma, rinitis, rinosinusitis y rinofaringitis de repetición, cuadro 1), a quienes se aplicaron 38 alérgenos mediante pruebas intradérmicas durante cinco años. La frecuencia de reactividad se valoró como la frecuencia de respuesta positiva en el total de pacientes. La magnitud de la reactividad se midió como la suma de las respuestas positivas a cada alérgeno en todos los pacientes. Se empleó una escala numérica discreta (con base en el tamaño de la roncha), que se codificó de la siguiente forma:⁸

- 1 = 6 mm
- 2 = 8-10 mm
- 3 = 10-12 mm.
- 4 ≥ 12 mm.

Los alérgenos fueron suministrados por un distribuidor local (AllergoFarma Laboratorios). Las bacterias y hongos fueron cepas de colección del Instituto de Diagnóstico y Referencia Epidemiológicos. La suma del total de pacientes reactivos a cada alérgeno se utilizó para establecer la probabilidad directa de reactividad a cada uno de ellos. Por otro lado, la probabilidad conjunta (PC) de los alérgenos más reactivos se calculó multiplicando la probabilidad directa (pd) de reactividad individual de los alérgenos seleccionados, como se muestra en la siguiente ecuación:

$$PC = Pd(a) \cdot Pd(b) \cdot Pd(c)$$

Donde: la probabilidad conjunta es igual al producto de las probabilidades directas a, b y c.

La estadística descriptiva de las variables se expresó en gráficos de frecuencia y tablas de puntuaciones; asimismo, se exploró la normalidad de la distribución de probabilidad y se expresó como curva de normalidad. Las variables discretas se describieron como porcentajes y puntuaciones. Se utilizó chi cuadrada y prueba exacta de Fisher; una $p \leq 0.05$

Cuadro 1. Datos demográficos de pacientes con enfermedad alérgica respiratoria

	Niños n = 115 (55.3 %)	Adultos n = 93 (44.7 %)		
Edad promedio (años)				
Sexo masculino	10.43	22.03		
Sexo femenino	10.67	24.51		
	Total			
	n	n	n	%
Sexo				
Masculino	41	32	73	35.1
Femenino	74	61	135	64.9
Rinitis alérgica	4	19	23	11.05
Rinitis alérgica + asma	2	2	4	1.92
Rinosinusitis crónica	61	52	113	54.3
Rinosinusitis crónica + asma	10	5	15	7.2
Rinofaringitis crónica	26	10	36	17.3
Rinofaringitis crónica + asma	2	0	2	1.0
Asma	10	5	15	7.2

se consideró como indicativa existencia de asociación entre pares de variables.

Resultados

Los datos de la reactividad cutánea presentada por los 208 sujetos a los 38 alérgenos aplicados se describen en la figura 1. Se observó reactividad en 93.7 % de los sujetos expuestos al alérgeno de ácaro (Dp 1). Asimismo, 91.82 % respondió al antígeno bacteriano (*Staphylococcus aureus* y *Staphylococcus epidermidis*); en tanto que hubo reactividad a *Candida albicans* en 79.32 % de los sujetos. Los alérgenos de polen de *Amaranthus retroflexus* y *Artemisia ludoviciana* indujeron reactividad en 79.8 y 78.9 % de los casos, respectivamente. La magnitud de la reactividad por alérgeno se clasificó tal como se muestra en el cuadro 2. El 22 % de los pacientes fue reactivo a diferentes especies de polen de malezas nativas de México, en tanto que la reactividad a mohos se observó en 15 % de los sujetos.

Cabe destacar que los antígenos de la microbiota probados que se encuentran habitualmente en las vías aéreas en humanos parecen ser reconocidos como alérgenos en gran parte de los sujetos, induciendo de este modo una respuesta mediada por IgE. Los datos de reactividad descritos permiten correlacionar la frecuencia de reactividad con la puntuación de magnitud de reactividad a cada alérgeno. La correlación de las dos variables muestra una probabilidad de distribución normal con un patrón lineal de distribución (figura 2).

Las probabilidades directas de reactividad individual a los alérgenos que aquí se analizaron fueron las siguientes: *Dermatophagoides pteronyssinus*, $p = 0.9375$; *Staphylococcus aureus*-*Staphylococcus epidermidis*, $p = 0.91$; *Candida albicans*, $p = 0.79$. Los datos se analizaron mediante la prueba exacta de Fisher; además, se encontró asociación entre el alérgeno bacteriano y la proteína de *Candida albicans* ($p < 0.05$).

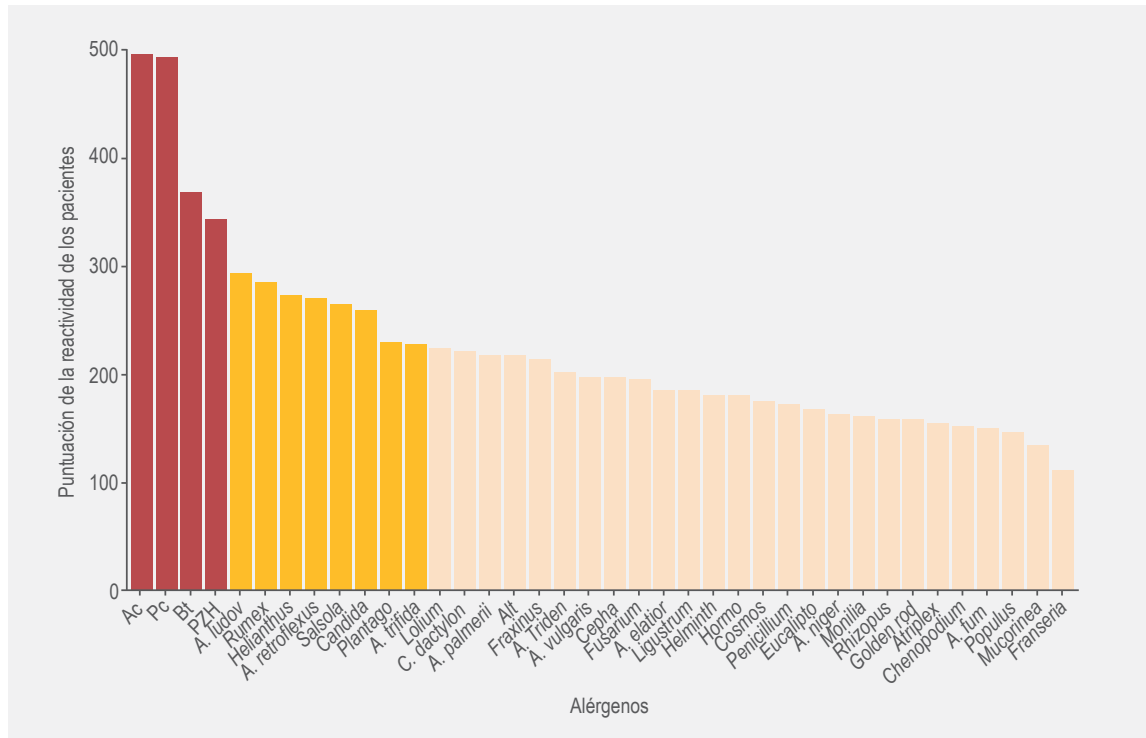


Figura 1. Perfil de reactividad cutánea a 38 alérgenos. Ac= ácaro, Pc = polvo casero, Bt = antígeno bacteriano, PZH = polvo de zona húmeda. La sumatoria de la magnitud de reactividad a cada uno de los alérgenos permitió ordenarlos de forma descendente.

Debido a que la evaluación de la contribución individual de cada alérgeno a la inflamación de las vías respiratorias es difícil, ya que puede existir reactividad dérmica positiva a varios alérgenos al mismo tiempo,⁹ se calculó la probabilidad conjunta de los alérgenos con mayor reactividad y magnitud de respuesta partiendo de la probabilidad directa de cada uno de inducir respuesta inflamatoria mediada por IgE. La probabilidad de que Dp 1 y el antígeno bacteriano (*Staphylococcus aureus*-*Staphylococcus epidermidis*) en conjunto puedan causar reacción alérgica inflamatoria fue de 0.8608, mientras que la probabilidad conjunta para Dp 1 y *Candida albicans* fue de 0.7436 y la probabilidad conjunta de antígeno bacteriano y *Candida albicans* fue de 0.7283. Finalmente, se evaluó la probabilidad conjunta de los tres alérgenos Dp 1, antígeno bacteriano y *Candida albicans*, que tuvo una probabilidad de 0.6827 de inducir respuesta inflamatoria mediada por IgE en conjunto.

Discusión

Los resultados sugieren que una proporción importante de los pacientes con inflamación alérgica de las vías respiratorias están sensibilizados a antígenos microbianos. Al igual que lo observado por Stenzel¹⁰ y Fujimura,³ esta sensibilización resulta de la exposición a largo plazo causada por la colonización de *Staphylococcus* en piel y vías respiratorias.¹¹ Los pacientes con inflamación alérgica (eccema atópico y asma intrínseca, respectivamente) estaban colonizados por *Staphylococcus aureus* más frecuentemente (> 80 %) comparados con los controles sanos (< 30 %).^{3,12} Esta sensibilización aumenta con el uso prolongado de antibióticos y adyuvantes de vacunas.

La respuesta inflamatoria alérgica a *Staphylococcus* al parecer se debe a que los antígenos expresados en la cápsula, pared y membrana celular, al igual que los exoproductos activan las células T, ya sea a través de la unión a la cadena β de los receptores de células

Cuadro 2. Distribución de los alérgenos con base en la magnitud de la reactividad		
Alta (≥ 250 puntos)	Reactividad Media (200-249 puntos)	Alta (< 200 puntos)
Ácaro (<i>Dermatophagoides pteronyssinus</i>)	200-249 puntos	Baja
Antígeno bacteriano (<i>Staphylococcus aureus</i> y <i>Staphylococcus epidermidis</i>) 600 × 10 ⁶ UFC	< 200 puntos	<i>Hormodendrum sp.</i>
	<i>Helliantus</i>	<i>Monilia sp.</i>
	<i>Candida albicans</i> (proteínas de sobrenadante de cultivo 600 × 10 ⁶ UFC)	<i>Mucorinea sp.</i>
	<i>Capriola dactylon</i>	<i>Rhizopus spp.</i>
	<i>Salsola kali</i>	<i>Ambrosia elatior</i>
	<i>Lolium perenne</i>	<i>Artemisia vulgaris</i>
	<i>Plantago major</i>	<i>Chenopodium album</i>
	<i>Alternaria</i>	<i>Fusarium sp.</i>
	<i>Amaranthus palmerii</i>	<i>Atriplex bracteosa</i>
	<i>Fraxinus americana</i>	<i>Cosmos bipinnatus</i>
	<i>Artemisia tridentata</i>	<i>Franseria tenuifolia</i>
	<i>Ambrosia trifida</i>	<i>Goldenrod</i>
		<i>Helminthosporium</i>
		<i>Eucalyptus</i>
		<i>Ligustrum vulgare</i>
		<i>Populus l.</i>
		<i>Cephalosporium</i>
		<i>Penicillium spp.</i>

T (TCR) o específica: el TCR reconoce antígenos en las moléculas MHC de clase II en células presentadoras de antígeno (APC).^{12,13,14}

La interacción de *Staphylococcus aureus* con el hospedero ejerce diferentes efectos en la respuesta inmunitaria de este. Por ejemplo, la proteína A de *Staphylococcus* interfiere con la opsonización al unirse a la porción Fc de la IgG. La proteína A de *Staphylococcus* atenúa la respuesta inflamatoria al inducir la movilización de TNFR1 hacia la superficie epitelial, cuyo ligando induce desprendimiento

del receptor activo.¹⁵ Por su parte, los anticuerpos monoclonales antiTNF- α parecen modular la inflamación de las vías respiratorias causada por *Staphylococcus aureus*.¹⁵

Además, la enterotoxina B de *Staphylococcus* facilita la sensibilización de las células CD4⁺ cuando se aplican nasalmente alérgenos como la ovoalbúmina; además, también puede activar los linfocitos B y ocasionar un sesgo hacia TH2. Lo anterior exagera la inflamación alérgica crónica y provoca respuestas inmunitarias intensas mediadas por IgE.¹³

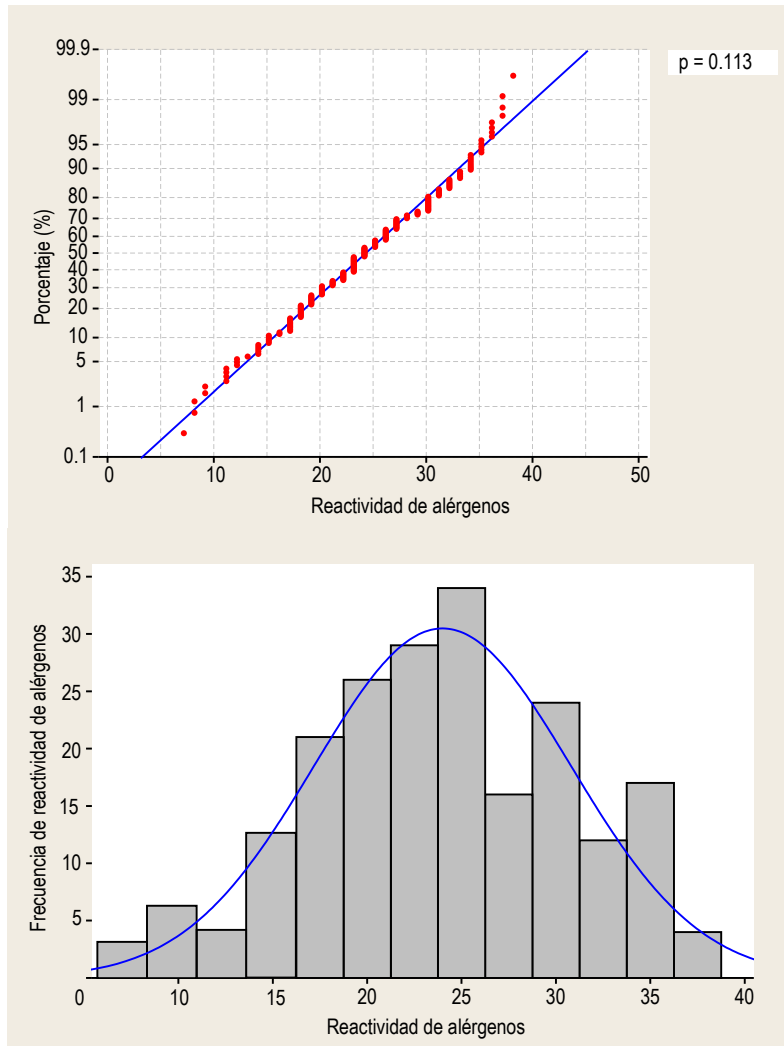


Figura 2. Correlación lineal entre la frecuencia de reactividad a cada alérgeno ensayado y la magnitud de la reactividad a cada uno, observada en la cohorte. La graficación permitió observar la formación de una recta, que sugiere una distribución de probabilidad normal, muy similar a la de otros fenómenos biológicos estudiados. La adición subsecuente de otros alérgenos con fines de prueba parece no modificar dicha distribución de probabilidad, dada la correlación descrita, para este fenómeno bidimensional en este estudio.

Estudios recientes reportan que las proteínas de *Staphylococcus aureus* similares a serina proteasa (Spl) tienen propiedades alérgicas debido a que pueden inducir la producción de anticuerpos IgG4 e IgE, al ser reconocidas por las células T y B a través de receptores antígeno específicos.¹⁰

La sensibilización a los superantígenos de *Staphylococcus* no solo ocasiona reacción inflamatoria alérgica de vías respiratorias, sino que también aumenta la frecuencia de sensibilización a otros aeroalérgenos, generando así niveles altos de IgE en suero y recuento alto de eosinófilos al realizar la comparación con sujetos que no están sensibilizados a estos superantígenos.¹⁶

Candida albicans es otro microorganismo propio de la microbiota humana que mostró alta frecuencia de reactividad en los pacientes. Muñoz *et al.*¹⁷ observaron que los pacientes con rinitis alérgica estaban frecuentemente colonizados por *Candida*. Baldacci *et al.*¹⁸ observaron que otros hongos como *Alternaria* y *Aspergillus* son causantes de inflamación alérgica crónica, principalmente en ambientes húmedos. Estos resultados contrastan con lo encontrado en la literatura, ya que no menciona a *Candida albicans* como un posible inductor de procesos alérgicos. No obstante, la elevada prevalencia de sensibilización a *Candida albicans* en la población adulta permitió explorar la hipersensibilidad tardía a candidina en sujetos con in-

fección por el virus de la inmunodeficiencia humana.

Por otro lado, los resultados de la elevada frecuencia de reactividad a *Dermatophagoides pteronyssinus* eran esperados, ya que la proteína Dp 1 parece ser el factor etiológico más frecuente en el desarrollo de inflamación alérgica respiratoria crónica, asociado a la ubicuidad del ácaro en el microambiente del hogar.^{8,12,18}

La aplicación de pruebas intradérmicas a antígenos bacteriano debe estandarizarse, debido a que las formulaciones disponibles pudieran dar lugar a resultados variables, relacionados con factores como la cantidad de unidades formadoras de colonias en la suspensión de prueba, o al empleo de solución de lisados bacterianos en los que se utilice el sobrenadante cristalino (obtenido por decantación del precipitado), o bien, si se emplea la suspensión que contiene biomasa, dado que el primero de ellos descarta estructuras antigénicas de importancia y su aplicación puede generar un sesgo en la interpretación de la reactividad.

Los resultados sugieren una relación probabilística causa-efecto entre la sensibilización y reactividad a elementos de la microbiota y la inflamación alérgica crónica de las vías respiratorias. Hasta el presente estudio no se conocía la probabilidad de reactividad a una mezcla de alérgenos, por lo que la probabilidad conjunta (aproximadamente de 0.69) de Dp 1, *Staphylococcus aureus-Staphylococcus epidermidis* y *Candida albicans* sugiere que un número significativo de sujetos con alergia respiratoria crónica muestra reactividad conjunta a esos alérgenos. La respuesta biológica humana a la exposición a otros alérgenos podría adoptar una distribución probabilística similar en una muestra más grande, con base en la distribución lineal observada al correlacionar la frecuencia y magnitud de la reactividad.

Los resultados de esta investigación apoyan que algunos componentes de la microbiota inducen una respuesta inmunitaria significativa en el ser humano, debido, por un lado, a las características fisicoquímicas del microbioma y, por otro, a la prolongada relación microbiota-hospedero, además de la elevada prevalen-

cia de sensibilización. En conjunto, estos factores explican la cronicidad de la inflamación alérgica en una gran proporción de los pacientes, por lo que se sugiere la aplicación rutinaria de pruebas intradérmicas a antígenos microbianos en la práctica clínica.

No se descarta la activación inespecífica de las células cebadas dérmicas por antígenos de *Staphylococcus*; sin embargo, los hallazgos reportados en el estudio de Diana Patiño *et al.* sugieren que la respuesta cutánea a este antígeno es similar en los pacientes y los controles.⁴

En conclusión, los resultados de esta investigación sugieren que algunos elementos de la microbiota de las vías respiratorias son importantes estímulos antigénicos que generan inflamación alérgica crónica y enfermedad clínica perenne en una alta proporción de pacientes atópicos. Tanto *Staphylococcaceae* como *Candidaceae* son potentes antígenos que estimulan la producción de IgE específica. La frecuencia de respuesta específica a estos antígenos en la muestra estudiada y la probabilidad conjunta de respuesta permiten sugerir la aplicación del antígeno bacteriano y *Candida albicans* de forma rutinaria en la práctica clínica. La respuesta alérgica a la microbiota representa un fenómeno biológico general, identificable mediante pruebas ID, que permite postular la existencia de inflamación alérgica causada por esta. Constituye una nueva base para el diagnóstico, la interpretación de la reactividad y el diseño del tratamiento de la enfermedad alérgica respiratoria crónica.

Agradecimientos

Los autores agradecen al doctor Luis Gómez-Orozco[†], por el reconocimiento clínico de los antígenos de la microbiota como factores etiológicos de la enfermedad alérgica respiratoria desde la década de 1960 en el Hospital Infantil de México. A las autoridades del Hospital Central Militar, por conceder el acceso a los documentos fuente. Al doctor Víctor Almeida Arvizu[†], presidente del Consejo Nacional de Alergia e Inmunología Clínica de México (2010-2011), por su apoyo y orientación clínica.

Referencias

1. López PG, Morfín MBM, Huerta LJ, Mejía CF, López LJ, Aguilar G, et al. Prevalencia de las enfermedades alérgicas en la Ciudad de México. *Rev Alerg Mex.* 2009;56(3):72-79. Disponible en: http://www.imbiomed.com.mx/1/1/articulos.php?method=showDetail&id_articulo=57718&id_seccion=64&id_ejemplar=5843&id_revista=12

2. Boverhof DR, Billington R, Gollapudi BB, Hotchkiss JA, Krieger SM, Poole A, et al. Respiratory sensitization and allergy: current research approaches and needs. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2008;226(1):1-13. DOI: 10.1016/j.taap.2007.10.008
3. Fujimura KE, Lynch SV. Microbiota in allergy and asthma and the emerging relationship with the gut microbiome. *Cell Host Microbe.* 2015;17(5):592-602. DOI: 10.1016/j.chom.2015.04.007
4. Patiño-Morales D, Calderón-Pedraza H [tesis]. Detección de anticuerpos IgE específicos hacia antígenos de la flora normal, en sujetos con enfermedad alérgica de las vías respiratorias e individuos normales. México: Universidad del Ejército y Fuerza Aérea; 1988.
5. Depner M, Ege MJ, Cox MJ, Dwyer S, Walker AW, Birzele LT, et al. Bacterial microbiota of the upper respiratory tract and childhood asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2017;139(3):826-834.e13. DOI: 10.1016/j.jaci.2016.05.050
6. Huang YJ, Boushey HA. The microbiome in asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2015;135(1):25-30. DOI: 10.1016/j.jaci.2014.11.011
7. Hill DA, Siracusa MC, Abt MC, Kim BS, Kobuley D, Kubo M, et al. Commensal bacteria-derived signals regulate basophil hematopoiesis and allergic inflammation. *Nat Med.* 2012;18(4):538. DOI: 10.1038/nm.2657
8. Larenas-Linnemann D, Ortega-Martell JA, del Río-Navarro B, Rodríguez-Pérez N, Arias-Cruz A, Estrada A, et al. Guía mexicana de práctica clínica de inmunoterapia 2011. *Rev Alerg Mex.* 2011;58(1):3-51. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-revista-alergia-mexico-336-articulo-guia-mexicana-practica-clinica-inmunoterapia-X0002515111209882>
9. Calderón MA, Linneberg A, Kleine-Tebbe J, de Blay F, Hernández-Fernández-de Rojas D, Virchow JC, et al. Respiratory allergy caused by house dust mites: What do we really know? *J Allergy Clin Immunol.* 2015;136(1):38-48. DOI: 10.1016/j.jaci.2014.10.012
10. Stentzel S, Teufelberger A, Nordengrün M, Kolata J, Schmidt F, van Crombruggen K, et al. Staphylococcal serine protease-like proteins are pacemakers of allergic airway reactions to *Staphylococcus aureus*. *J Allergy Clin Immunol.* 2017;139(2):492-500.e8. DOI: 10.1016/j.jaci.2016.03.045
11. Thammavongsa V, Kim HK, Missiakas D, Schneewind O. Staphylococcal manipulation of host immune responses. *Nat Rev Microbiol.* 2015;13(9):529-543. DOI: 10.1038/nrmicro3521
12. Fuentes Y, Castro R, Rodríguez R, Martínez I, Labrada A. Eficiencia de dos pruebas diagnósticas en la determinación de alergia por ácaros en niños. *Vaccimonitor.* 2008;17(2):1-6. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1025-028X2008000200001
13. Huvenne W, Callebaut I, Plantinga M, Vanoirbeek JA, Krysko O, Bullens D, et al. *Staphylococcus aureus* enterotoxin B facilitates allergic sensitization in experimental asthma. *Clin Exp Allergy.* 2010;40(7):1079-1090. DOI: 10.1111/j.1365-2222.2010.03464.x
14. Suzaki H, Watanabe S, Pawankar R. Rhinosinusitis and asthma-microbiome and new perspectives. *Curr Opin Allergy.* 2013;13(1):45-49. DOI: 10.1097/ACI.0b013e32835b34f6
15. Gómez MI, Lee A, Reddy B, Muir A, Soong G, Pitt A, et al. *Staphylococcus aureus* protein A induces airway epithelial inflammatory responses by activating TNFR1. *Nat Med.* 2004;10(8):842-848. DOI: 10.1038/nm1079
16. Nagasaki T, Matsumoto H, Oguma T, Ito I, Inoue H, Iwata T, et al. Sensitization to *Staphylococcus aureus* enterotoxins in smokers with asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2017;119(5):408-414. DOI: 10.1016/j.anai.2017.08.001
17. Muñoz S, Herrera ML, Montero A, Umaña C. Pacientes con componente alérgico y su relación con la presencia de agentes micóticos. *Rev Med Hosp Nac Niños (Costa Rica).* 1995;30(1-2):31-34. Disponible en: https://www.scielo.sa.cr/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1017-85461995000100005
18. Baldacci S, Maio S, Cerrai S, Sarno G, Baiz N, Simoni M, et al. Allergy and asthma: effects of the exposure to particulate matter and biological allergens. *Respir Med.* 2015;109(9):1089-1140. DOI: 10.1016/j.rmed.2015.05.017