



11237
104
**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
HOSPITAL GENERAL DE MEXICO, O.D.
UNIDAD DE PEDIATRIA**

**USO DE LEVAMISOL COMO INMUNOMODULADOR EN
PACIENTES PEDIATRICOS ASMATICOS DE LA CONSULTA
EXTERNA DEL HOSPITAL GENERAL DE MEXICO.**

T E S I S

PARA OBTENER EL TITULO DE:
LA ESPECIALIDAD DE PEDIATRIA MEDICA

P R E S E N T A

DRA. NARA VIVIANA GARCIA QUINTERO

TUTOR Y ASESOR: DRA. ALBINA MARTINEZ
COLABORADOR: JORGE GALICIA

SECRETARIA DE SALUD
HOSPITAL GENERAL DE MEXICO
MEXICO, D.F. 06702

[Firma manuscrita]



MEXICO, D.F.

1

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

2003



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Jefe de Unidad de Pediatría



Dr. Lino Cardiel Marmolejo
Hospital General de México, OD.

Jefatura de Enseñanza



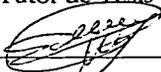
Dra. Rosa Bréndira Durán
Hospital General de México, OD.

Profesor titular del curso de Pediatría

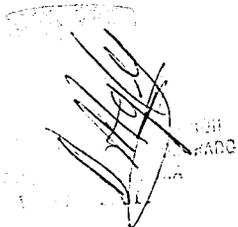


Dr. Francisco Mejía Covarrubias
Hospital General de México, OD:

Tutor de Tesis



Dra. Albina Martínez
Hospital General de México, OD.



Handwritten signature and stamp, possibly indicating a date or location.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Agradecimientos

Jesús, gracias amor, por tu apoyo incondicional.

Mamá y Papá, lo logré. Gracias por estar ahí.

Samy gracias "sis".

Indice:

	Pags.
Resumen	5
Introducción	6
Respuesta inmune del asma	6
Tratamiento	7
Asma e inmunomodulación	8
Justificación	10
Hipótesis	11
Objetivos	12
General	12
Específicos	12
Diseño	13
Material y métodos	13
Criterios de inclusión	13
Criterios de exclusión	14
Criterios de eliminación	14
Especificación de Variables.....	14
Análisis de resultados	15
Aspectos Eticos y de bioseguridad	15
Recursos disponibles	16
Recursos Humanos	16
Recursos Físicos	16
Resultados	17
Conclusiones	26
Referencias	28
Anexo A	30

Resumen:

El asma se caracteriza por aumento en la reactividad del árbol bronquial, edema de la mucosa bronquial e hipersecreción mucosa. Actualmente es un problema de salud pública a nivel mundial por ser la enfermedad crónica más común durante la infancia. En México la prevalencia del asma es del 12%, con 75% de población pediátrica. La reacción inflamatoria asmática se diferencia de otras formas de inflamación por la activación de células B, basófilos y eosinófilos a partir de IgE. Esta se inicia cuando un alérgeno es presentado a IgE unida a mastocitos o basófilos. La respuesta asmática se divide en inmediata, tardía y dual. El tratamiento actual comprende la identificación del alérgeno, farmacoterapia para la bronco dilatación, contrarrestar la inflamación producida a la vía aérea e inmunoterapia específica. En la última década se han reportado buenos resultados con terapias que estimulan el sistema inmunológico. El levamisol puede estimular la formación de anticuerpos para varios antígenos, aumenta la respuesta de las células T estimulando su proliferación y activación. Potencia la función de monocitos y macrófagos como la fagocitosis y quimiotaxis aumentando motilidad y adherencia. La dosis recomendada para inmunoestimulación es de 2.5 mg/kg/día, 3 veces por semana de 6 a 10 semanas. Se realiza un estudio clínico observacional, prospectivo y longitudinal en 50 niños de 3 a 18 años asmáticos de la consulta externa del servicio de pediatría del Hospital General de México donde se analizaran los efectos del levamisol como inmunoestimulante a nivel clínico. Se administró levamisol en el grupo a la dosis convencional para inmunoestimulación observándose por 5 meses encontrando mejoría clínica y reducción de linfocitosis así como eosinofilia, con relevancia estadísticamente significativa. Además se encontraron mínimos efectos adversos presentados únicamente en 8% de la población estudiada. Se concluye que el levamisol es un buen estimulante del sistema inmune para pacientes asmáticos y presenta mínimos efectos adversos.

Introducción:

El asma se caracteriza por aumento en la reactividad del árbol bronquial, edema de la mucosa bronquial e hipersecreción mucosa. Es una enfermedad multifactorial y su severidad es variable con cada paciente. Una característica común en estos pacientes es la hiperinsuflación pulmonar debida al atrapamiento de aire, secundaria a la obstrucción bronquial. 2

Actualmente el asma es un problema de salud pública a nivel mundial por ser la enfermedad crónica más común durante la infancia. Es un padecimiento incapacitante para el escolar y sus padres, que provoca pérdidas económicas que alteran la dinámica y unión familiar. La prevalencia del asma varía del 2 al 23% en los países occidentales, mientras que en Asia es del 1 al 13%. En México se estima que la prevalencia de enfermedades alérgicas va del 5-17 % y la de asma del 9%, con 75% de población pediátrica. 3

A. Respuesta inmune del asma.

El activador de la respuesta asmática es generalmente, un alérgeno (material proteínico derivado de pólenes, hongos, alimentos, insectos o epitelio y secreciones de animales). Este penetra a través de las mucosas y se pone en contacto con la inmunoglobulina E, formada específicamente contra ellos, la que se encuentra fija a su receptor de alta afinidad en las células cebadas, provocando activación celular. Se aumenta así el calcio intracelular y se liberan mediadores vasoactivos, quimiotácticos y amplificadores de la respuesta inflamatoria. 4

La reacción inflamatoria asmática se diferencia de otras formas de inflamación por la activación de células B, basófilos y eosinófilos a partir de IgE. Esta se inicia cuando un alérgeno es presentado

a una masa crítica de IgE unida a mastocitos o basófilos. La respuesta asmática se divide en inmediata, tardía y dual. Las principales características de cada una de las fases son:

- A) Inmediata : con inicio rápido, minutos después al desencadenante. Pico máximo a los 15 min y dura pocas horas. Progresión rápida. Representa el 35% de los casos. Depende de la contracción o espasmo del músculo liso bronquial. Afecta vías respiratorias de grueso calibre.
- B) Tardía: Inicia 2 a 4 hrs. después del estímulo. Pico máximo 5 a 12 hrs. y persiste por 24 horas hasta varios días. Progresión lenta. Representa el 25% de los casos. Afecta vías de pequeño calibre.
- C) Dual.

En la Reacción inmediata se ven involucrados factores preformados que ocasionan broncoconstricción, aumento de la permeabilidad vascular, edema y extravasación. En la reacción tardía intervienen mediadores "de Novo" como leucotrienos, prostaglandinas y factores activadores de plaquetas. ^{5,6}

B. Tratamiento

Las recomendaciones actuales para el manejo del asma incluyen tratamiento principalmente antiinflamatorio.^{7,8} En primer lugar se debe realizar la identificación del alérgeno, farmacoterapia para la broncodilatación, contrarrestar la inflamación producida a la vía aérea e inmunoterapia específica.^{9,10} El tratamiento del asma infantil puede dividirse en medicamentos preventivos y sintomáticos. Dentro del tratamiento sintomático se encuentran los broncodilatadores B2 de corta acción, teofilinas de corta y larga acción, anticolinérgicos, esteroides orales, expectorantes y antibióticos (en caso de infección agregada). En cuanto al tratamiento preventivo se considera el

cromoglicato de sodio, ketotifeno, esteroides inhalados, antileucotrienos e inmunomoduladores. Un buen esquema de tratamiento debe ser complementado con un buen control ambiental, educación para el paciente y una buena relación médico-paciente individualizando a cada niño y tomando en cuenta que si un paciente asmático es hospitalizado, quiere decir que no esta siendo tratado adecuadamente.

C. Asma e inmunomodulación.

En la última década se han reportado buenos resultados con terapias que estimulan el sistema inmunológico para evitar primordialmente procesos infecciosos recurrentes, siendo estos uno de los principales factores desencadenantes de los eventos asmáticos.¹¹ La estimulación inmunológica se realiza en forma directa o indirecta por sustancias que, restauran sus funciones, que se encuentran parcialmente suprimidas. A estos productos se les denomina inmunoestimulantes o inmunomoduladores, los que tienen acciones inespecificas como el aumento de la fagocitosis, la facilitación del proceso de presentación del antígeno a las células T, el proceso de la opzonización, el aumento en las secreciones celulares que neutralizan a las toxinas bacterianas y la aparición de secreciones inmunológicas, como las interleucinas que estimulan la diferenciación y la proliferación celular de linfocitos.¹²

El levamisol es un inmunomodulador ampliamente estudiado. En 1971 se reportaron sus actividades como inmunoestimulante "in vivo". Originalmente se utilizó como antihelmintico. Se trata de un imidazotiazole sintético. Tiene una rápida absorción gastrointestinal, alcanzando concentración pico en plasma (0.13 mcg/ml) entre 1.5 a 2 hrs. Menos del 5% se excreta por riñón

sin cambios y menos de 0.2% en heces. Es ampliamente metabolizado en hígado en varios metabolitos excretados por los riñones (70% en 3 días).

Se le considera inmunomodulador e inmunoadyuvante. Puede estimular la formación de anticuerpos para varios antígenos, aumenta la respuesta de las células T estimulando su proliferación y activación. Potencia la función de monocitos y macrófagos como la fagocitosis y quimiotaxis aumentando motilidad y adherencia. Estimula tanto inmunidad celular como humoral, ya que afecta principalmente a las células T que a las B, mejorando sus funciones cooperadoras supresoras y citotóxicas. El mecanismo de acción exacto se desconoce. Parece que ayuda a mantener la integridad de los microtúbulos, que es esencial para el adecuado funcionamiento de macrófagos y linfocitos. La dosis recomendada para inmunestimulación es de 2.5 mg/kg/día, 3 veces por semana de 6 a 10 semanas.^{13,14}

En el presente estudio se analizarán los efectos del levamisol como inmunostimulante en niños asmáticos de la consulta externa del servicio de pediatría del Hospital General de México. Se le considera como una alternativa complementaria muy importante en el tratamiento de pacientes asmáticos ya que es económico en comparación al tratamiento habitual, del que se espera una reducción en su utilización y mejoría en la calidad de vida por disminución de procesos infecciosos concurrentes.

Justificación:

El asma es un problema de salud pública a nivel mundial por ser la enfermedad crónica más común durante la infancia. Es un padecimiento incapacitante para el escolar y sus padres, que provoca pérdidas económicas que alteran la dinámica y unión familiar. Se calcula que 1 de 5 personas en el mundo tiene riesgo de desarrollar una enfermedad alérgica. Aproximadamente el 30% de la población general es atópica y una tercera parte de ella es pediátrica. La prevalencia del asma varía del 2 al 23% en los países occidentales, mientras que en Asia es del 1 al 13%. En México se estima que la prevalencia de enfermedades alérgicas va del 5-17 % y la de asma del 9%, con 75% de población pediátrica.^{3,15}

El tratamiento habitual es caro se estima por ejemplo que en Estados Unidos se gastan anualmente mas de un billón de dólares en tratamiento de estos pacientes. En México no existen cifras disponibles pero el gasto es también muy elevado. La trascendencia de este estudio radica en que la administración de levamisol mejorara la respuesta inmune, permitiendo disminuir el uso del tratamiento habitual al igual que mejorara la calidad de vida de estos pacientes por presentar menos episodios infecciosos de recurrencia.^{16,17}

Hipótesis:

La respuesta inmune se verá mejorada con la administración de levamisol a niños asmáticos de la consulta externa de pediatría del Hospital General de México y con ello se disminuirá el uso de fármacos usados habitualmente en su tratamiento, repercutiendo en la calidad de vida.

Objetivos:

General:

- ☞ Observar mejoría en la respuesta inmunológica y en la calidad de vida de los pacientes asmáticos tratados con levamisol.

Específicos:

- ☞ Observar cambios en la biometría hemática de pacientes pediátricos asmáticos de la consulta externa de pediatría reflejado en el disminución de linfocitos, de eosinófilos y de IgE de la población.
- ☞ Observar a que edades es más frecuente obtener mejoría.
- ☞ Valorar la presencia de efectos adversos causados por el medicamento.

Diseño.

Se realizara un estudio clinico observacional, prospectivo y longitudinal en niños de la consulta externa de pediatria del servicio de alergia e inmunologia. Las unidades de observación son todos los niños de 3 a 18 años de edad que cumplan con los criterios de inclusión, exclusión y eliminación. Se dividirán aleatoriamente en dos grupos, observándose por un periodo de 5 meses. Se realizara un seguimiento a cada paciente registrando inicialmente datos generales, exploración fisica, biometria hemática completa y niveles séricos de IgE. Se efectuara una nueva evaluación al final del periodo posterior a la administración de levamisol observando los efectos adversos que hayan presentado. Se registrarán los datos en tarjetas de control. (Anexo A) Los datos encontrados se someterán a análisis estadístico con prueba de Xi cuadrada y T de Student.

Material y métodos:

Se tomará una muestra de 50 pacientes asmáticos de ambos sexos de 3 a 18 años. Se administrará levamisol a dosis de 2.5 mg/k/día 3 veces a la semana en un periodo de 10 semanas.

Criterios de Inclusión:

- ☞ Sexo: masculino y femenino
- ☞ Edad: igual o mayor a 3 años y menor o igual a 18 años.
- ☞ Padecer asma leve, intermitente o persistente según la clasificación de la GINA.
- ☞ Acudir a la consulta externa de alergia e inmunologia del servicio de pediatria del Hospital General de México en forma regular.

Criterios de Exclusión:

- ☞ Todos aquellos niños que acudan de forma irregular a la consulta externa de inmunología y alergia.
- ☞ Niños con padecimientos atópicos sin padecer asma.

Criterios de eliminación:

- ☞ Los niños cuyos padres no autorizan su participación en la investigación.

Especificación de las variables:

VARIABLES INDEPENDIENTES:

- ☞ Levamisol en dosis de 2.5 mg/Kg/día administrado 3 veces a la semana por un periodo de 10 semanas.

VARIABLES DEPENDIENTES:

- ☞ Variables de los pacientes:

Edad, sexo, valores iniciales y finales de leucocitos totales, neutrófilos, linfocitos, eosinófilos y PMN. Características clínicas iniciales y finales.

☞ **Variables del tratamiento:**

Tratamiento habitual usado: broncodilatador, antihistaminico, esteroide local o sistémico y su frecuencia de uso.

Calidad de vida: frecuencia de exacerbaciones.

Análisis de resultados:

Los datos serán recolectados en hojas de control (Anexo A). Se someterán a análisis estadístico por los métodos de Xi cuadrada y T de Student.

Aspectos éticos y de bioseguridad.

Este estudio será realizado bajo lo estipulado por la ley General de Salud en los artículos 100 a 104 en lo referente a la investigación para la salud y de acuerdo también, con la declaración de las Cartas de Helsinki, Finlandia, revisadas en Japón en 1970 en lo referente a la investigación biomédica. Además se les informó a los padres de familia de la realización de la investigación y se les solicitó autorización verbal para incorporar a sus hijos a ésta, previa explicación de los riesgos. El único riesgo a que serán sometidos los pacientes es el sufrir los efectos adversos que pudieran presentarse tras la administración de levamisol, como son náuseas, vómito, cefalea, mareos, palpitaciones y más raramente convulsiones.

Recursos Disponibles:

☞ Recursos Humanos:

Médico adscrito al servicio de la Consulta Externa de Alergia e inmunología
Pediátricas del Hospital General de México.

Médico residente de tercer grado del curso de especialización en Pediatría.

☞ Recursos Físicos:

Unidad de Pediatría del Hospital General de México

Consultorio de Alergia e inmunología

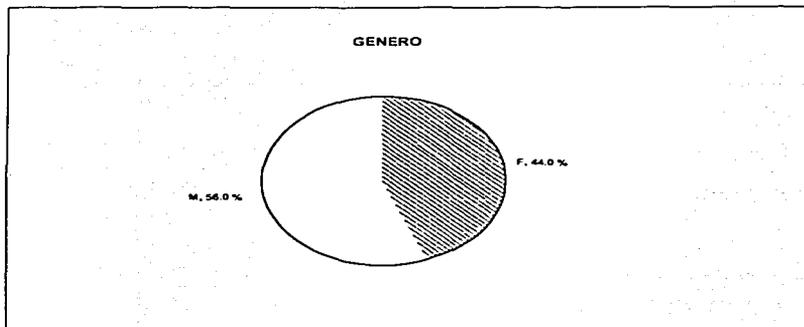
Laboratorio clínico del Servicio de Pediatría del Hospital General de México

Hojas de control, lápices

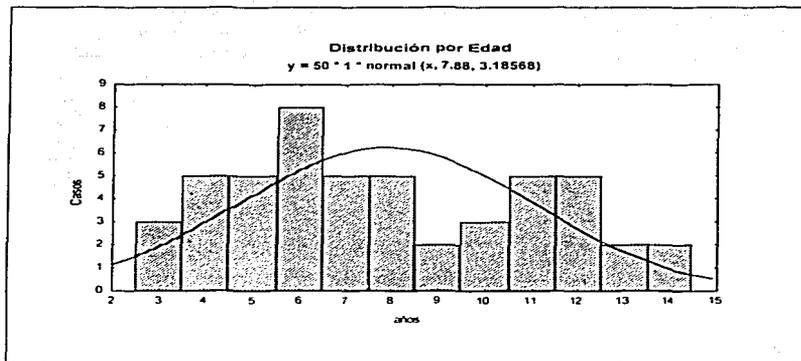
Computadora PC y software necesario.

Resultados:

Se observaron 50 niños asmáticos de la consulta externa de pediatría del Hospital General de México por un periodo de 5 meses. El 56% de la población es del sexo masculino y predominó la edad de 6 años.(graficas 1 y 2)



Gráfica 1. Distribución por sexo de la muestra.



Gráfica 2. Distribución por edad.

Todos los pacientes del estudio presentan diagnóstico de asma y tenían datos clínicos activos al inicio del estudio. El 28% de los pacientes presentaban leucopenia (< 4800) pretratamiento, 38% linfocitosis ($>45\%$) y 58% eosinofilia ($>3\%$). Además el 32% de los pacientes presentaban elevación de los niveles séricos de IgE por arriba de 100 UI/L . Al 100% de los pacientes se les administró Levamisol y se encontraron que en el 14% persistió la linfocitosis, en el 8% y ningún paciente presentó niveles séricos de IgE mayor a 100 UI/L . (tablas 1,2,3, y 4)

LEUCOPENIA	Frecuencia	Porcentaje	Acumulativo
Negativo	36	72.0	72.0%
Positivo	14	28.0	100.0%
Total	50	100	

Tabla 1. Frecuencia de leucopenia al inicio del estudio

LINFOCITOSIS	Pre	Post
Negativo	31 (62 %)	43 (86 %)
Positivo	19 (38 %)	7 (14 %)
Total	50 (100 %)	50 (100 %)

Tabla 2. Frecuencia de leucocitosis pre y postratamiento.

EOSINOFILIA	Pre	Post
Negativo	21 (42 %)	46 (92 %)
Positivo	29 (58 %)	4 (8 %)
Total	50 (100 %)	50 (100 %)

Tabla 3. Frecuencia de eosinofilia pre y postratamiento.

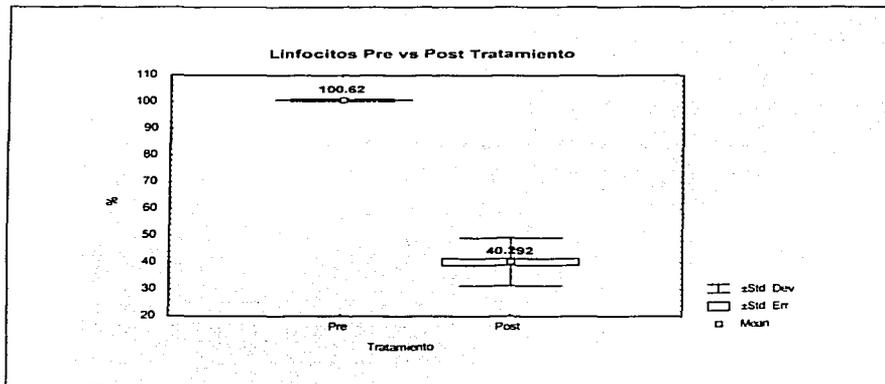
IgE > 100	Pre	Post
Negativo	34 (68 %)	50 (100 %)
Positivo	16 (32 %)	0
Total	50 (100 %)	50 (100 %)

Tabla 4. Frecuencia de IgE > 100 pre y postratamiento.

Se les aplicaron pruebas estadísticas para valorar su significancia y se observó que en cuanto a la leucocitosis pre y postratamiento se observa una disminución estadísticamente significativa con valor de $P = 0$. (Tabla 5 y grafica 3) Así mismo se observaron diferencias significativas en la disminución de los casos de eosinofilia con un valor de $P = 5.4(10)^7$ y disminución de IgE sérica con $P = 1.6(10)^4$ (Tabla 6 y 7, graficas 4 y 5)

Linfocitosis Información Estadística							
	Media	Desv. Estándar	N	Diff.	Desv Estándar Diff.	t	df P
Linfocitosis I	100.62	0.49031435					
Linfocitosis F	40.292	8.88750189	50	60.328	8.90113591	47.9246001	49 0

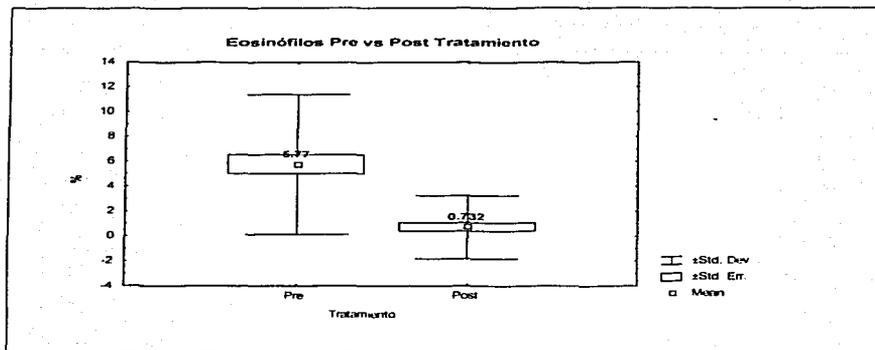
Tabla 5. Linfocitosis inicial y final con valor estadísticamente significativo.



Gráfica 3. Linfocitosis pre y postratamiento.

		Eosinofilia. Información estadística						
	Media	Desv. Estándar	N	Diff.	Desv. Estándar Diff	T	df	p
Eosinofilia I	5.77	5.6307918						
Eosinofilia F	0.732	2.53541769	50	5.038	6.18526524	5.75950072	49	5.4813E-07

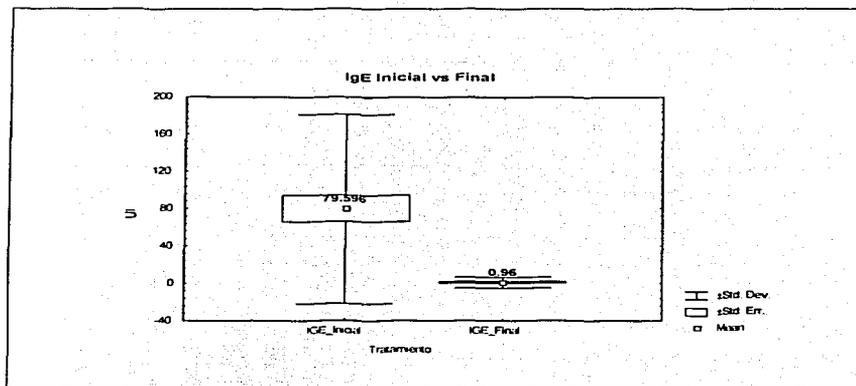
Tabla 6. Eosinofilia inicial y final con valor estadísticamente significativo.



Gráfica 4. Eosinofilia pre y postratamiento.

		IgE sérica. Información estadística.						
	Media	Desv. Estándar	N	Diff.	Desv. Estándar Dic.	T	df	p
IGE_ini	79.596	101.380993						
IGE_FINA	0.96	5.82030226	50	78.636	102.017517	5.4504413	49	1.6238E-06

Tabla 7. IgE inicial y final con valor estadísticamente significativo.



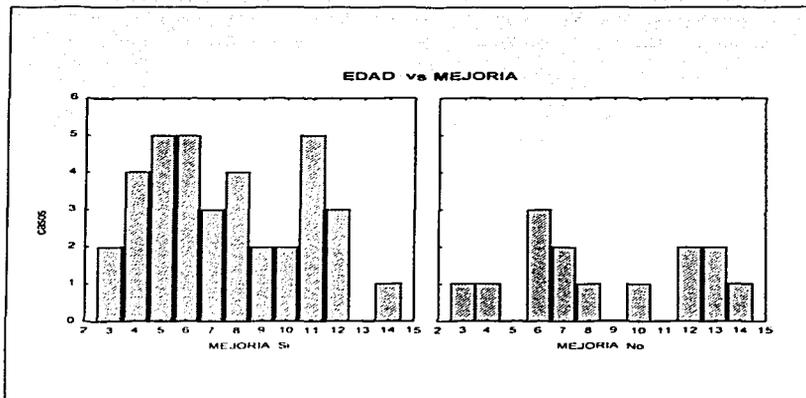
Gráfica 5. IgE pre y postratamiento.

Al hacer una correlación entre los pacientes que iniciaron con linfocitosis (19) el 94.7% presentó mejoría clínica después del tratamiento y de los 31 pacientes que no la presentaban al inicio del estudio, 18 (51.8%) también mejoraron. (tabla 8)

Linfocitosis inicial	Mejoría		Total
	No	Si	
Negativo	13 (41.9 %)	18 (58.1 %)	31 (62.0 %)
Positivo	1 (5.3 %)	18 (94.7 %)	19 (38.0 %)
Total	14 (28.0 %)	36 (72.0 %)	50 (100 %)

Tabla 8. Mejoría clínica posterior al tratamiento.

Se correlacionan los casos que presentaron mejoría con la edad en la que las edades con mayor mejoría están entre los 5 y 6 años. (Grafica 6)

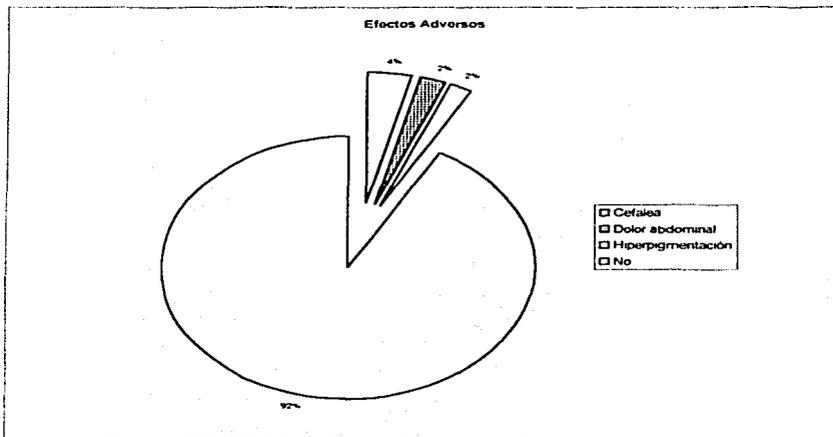


Grafica 6. Presentación de mejoría entre las diferentes edades.

Por ultimo se observaron los efectos adversos que presentaron los pacientes siendo únicamente dolor abdominal, cefalea e hiperpigmentación. (grafica 7 y tabla 9)

Efectos Adversos	Frecuencia	Porcentaje
Cefalea	2	4.0 %
Dolor abdominal	1	2.0 %
Hiperpigmentación	1	2.0 %
No	46	92.0 %

Tabla 9. Efectos adversos



Gráfica 7. Efectos adversos

Conclusiones:

El levamisol es un fármaco ya conocido desde mediados del siglo pasado y actualmente tiene varios usos, entre ellos ser un inmunomodulador con efectos bien conocidos sobre la quimiotaxis, fagocitosis, evitando secundariamente las infecciones recurrentes en pacientes inmunocomprometidos como asmáticos y desnutridos.

De los 50 pacientes que se estudiaron se presentó una prevalencia del sexo masculino del 56% lo que concuerda con la literatura mundial. 3 En el presente estudio se observó que en el periodo de 10 semanas en que se administró el fármaco a los pacientes asmáticos hubieron cambios notables hacia la mejoría, tanto clínicos como dentro de la biometría hemática. Esto concuerda con otros estudios en donde se observa mejoría clínica en el 75% de los casos contra 72% de este estudio. 13 Los cambios en la biometría hemática también son prometedores, observándose disminución en la linfocitosis y eosinofilia con diferencias estadísticamente significativas y encontrándose una inversión en la relación linfocitos / Neutrofilos, ya que este fármaco actúa principalmente estimulando la inmunidad celular. 12, 19

Solo el 8% de los pacientes presentó efectos adversos entre los que se encontraron cefalea, dolor abdominal e hiperpigmentación, lo que no concuerda con otros estudios en los que el malestar general es el principal síntoma, además de náuseas y vómito. 13

En conclusión se observó que el levamisol es una buena opción como tratamiento inmunoestimulante en pacientes asmáticos ya que la mayoría de pacientes responden con mejoría clínica y en cuanto a estimulación celular. Además los efectos colaterales son mínimos y no frecuentes.

Es necesario realizar estudios posteriores con seguimiento a mayor plazo para valorar la presencia de recaídas y respuesta a una segunda administración. Sin duda la inmunoterapia es el

futuro del tratamiento para pacientes asmáticos ya que se modula la respuesta exagerada que presentan y se refuerzan mecanismos de defensa para lograr optimizar la calidad de vida de éstos pacientes.

Referencias:

1. Campos C y Martínez VA. Correlation between respiratory function tests and evolution time in asthmatic patients. *Rev Alerg Mex.* 2001;1:1-2
2. Kwong K y Jones C. Chronic asthma therapy. *Pediatrics in review.* 1999; 20:327-333.
3. Mérida JV. Epidemiología y factores de riesgo de la rinitis alérgica y las enfermedades alérgicas. *Alergia, Asma e Inmunología Pediátricas.* 2001; 10:32.
4. Campos C, Muñoz MA, y cols. Factores de riesgo para asma. *Rev Alerg Mex.* 2001; 4:56-60.
5. Ramirez NC, Ledford DK. Immunotherapy for allergic asthma. *Medical Clinics of North America.* 2002;88:250-275.
6. Molet S, Hamid Q, y cols. IL-17 is increased in asthmatic airways and induces human bronchial fibroblasts to produce cytokines. *Journal of Allergy and Clinical Immunology.* 2001; 108:2201-2213
7. González S, Sienna JJ, Huerta J. Nuevas tendencias en el tratamiento de asma – XXVII Congreso Nacional de Pediatría, mayo 2000. *Alergia, Asma e Inmunología Pediátricas.* 2000; 4:130-134.
8. Huerta JG, Asma bronquial infantil. *Alergia, Asma e Inmunología Pediátricas.* 2001; 10:71-76
9. Leflein JG, Szeffler SJ y cols. Nebulized budesonide inhalation suspension compared with cromolyn sodium nebulizer solution for asthma in young children: results of randomized outcomes trial. *Pediatrics.* 2002; 109:866-872.
10. Anhoj J, Bisgaard AM, Bisgaard H. Systemic activity of inhaled steroids in 1-3 year-old children with asthma. *Pediatrics.* 2002; 109: 1-4.
11. Schaad UB, Mütterlein R, Goffin H. Immunostimulation With OM-85 in Children With recurrent Infections of the Upper Respiratory Tract. *Chest.* 2002; 122:1445-1453

12. Mollineda O., Martínez A y cols. Inmunomoduladores. Respuesta al tratamiento en niños desnutridos menores de 1 año de edad. *Rev Cubana Pediatr.* 1999; 71:191-196.
13. Almeida VM, Matta JJ, Hernández DD, Campos MG. Immunomodulatory effect of a glycoprotein from *Klebsiella* versus levamisole in asthmatic patients with phagocytic deficiency. *Alergia, Asma e Immunología Pediátricas.* 1990; 8:85-89.
14. Dávila JR, Santos JI y Martínez S. Efecto de levamisol en la actividad microbicida y quimiotaxis en células polimorfonucleares. *Rev Alerg Mex.* 1998;XLV:43-48.
15. Skoner DP. Outcome measures in childhood asthma. *Pediatrics.* 2002;109:393-398.
16. Peter Konig P, Shaffer J. The effect of drug therapy on long-term outcome of childhood asthma: A possible preview of the international guidelines. *Journal of Allergy and Clinical Immunology.* 1996;8:1103-1111
17. Skoner DP. Balancing safety and efficacy in pediatric asthma management. *Pediatrics.* 2002; 109:381-392.
18. Mejía-Covarrubias F, López-López J, Sernas-Romero N, López-Perez G. Perfil clínico de los pacientes alérgicos atendidos en la unidad pediatría de Hospital General de México. SSA. *Alergia, Asma e Immunología Pediátricas.* 2000; 9:158-164.
19. Vargas JB, Espinosa S, Bolaños JC, Farfán JA. Pidotimod en infección respiratoria recurrente en el niño con rinitis alérgica, asma o ambos padecimientos. *Rev Alerg Mex.* 2002; XLIX(2): 27-32.

TESIS CON
 FALLA DE ORIGEN

ESTA TESIS NO SALE
 DE LA BIBLIOTECA

Anexo A

Registro de Pacientes Asmáticos y uso de Levamisol

1. Ficha de Identificación:						
Nombre:						
Edad:		Sexo: M F		Fecha:		
Fecha Dx Asma:						
Tratamiento habitual:						
2. Exploración Física:		Inicial		Final		
		Si	No	Si	No	
Ojos:	Ojeras					
	Denny-Morgan					
	Conjuntivitis					
	Otros					
Nariz:	Mucosa pálida					
	Puentes hialinos					
	Cornetes hipertrofiados					
	Rinorrea					
Cavidad oral:	Otros					
	Amígdalas hipertrofiadas					
	Halitosis					
	Descarga					
Cuello:	Otros					
	Adenomegalias					
Tórax:	Broncoespasmo					
Piel:	Urticaria					
Otros:						
3. Datos de Laboratorio:						
Biometría Hemática:		Inicial		Final		
	Leucocitos totales					
	Neutrófilos totales					
	Linfocitos totales					
	Eosinófilos					
	Polimorfonucleares					
IglE:						
4. Tratamiento:						
Broncodilatador		Si	No	Tiempo y frecuencia de uso / dosis		
Esteroides:	Inhalado					
	Sistémico					
Otro:						
5. LEVAMISOL		Si	No	Dosis:		
Efectos adversos:		Si	No	Cuáles:		

TESTS CON FALLA DE ORIGEN