

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO E INVESTIGACION
INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS SOCIALES DE LOS TRABAJADORES DEL ESTADO

EFICACIA Y SEGURIDAD DE LA INMUNOTERAPIA ORAL EN PACIENTES ASMATICOS SENSIBLES A
DERMATOPHAGOIDES PTERONYSINUS EN NIÑOS DE 1 A 6 AÑOS

Registro 228.2007

TRABAJO DE INVESTIGACION
QUE PRESENTA EL:

DR. JOSE ROBERTO MEDECIGO HERNANDEZ
PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALIDAD EN:
ALERGIA E INMUNOLOGIA CLINICA

2007



Universidad Nacional
Autónoma de México



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.

DR. SERGIO B. BARRAGAN PADILLA
COORDINADOR DE CAPACITACION,
DESARROLLO E INVESTIGACION

DR. CESAR RUISANCHEZ PEINADO
JEFE DE INVESTIGACION

DR. CARLOS LENIN PLIEGO REYES
JEFE DE ENSEÑANZA

DR. JAVIER GOMEZ VERA
PROFESOR TITULAR DEL CURSO
DE ALERGIA E INMUNOLOGIA CLINICA

DR. JAVIER GOMEZ VERA
ASESOR DE TESIS

DRA. VICTORIA GOMEZ VAZQUEZ
VOCAL DE INVESTIGACION

AGRADECIMIENTOS

A MI ESPOSA: por haber sido la impulsora a continuar con mi preparación en ésta especialidad y siempre mantenerse a mi lado y apoyarme en todo. El éxito es de ambos.

A MIS HIJOS: por siempre brindarme su sonrisa, su amor y su cariño.

A MIS PADRES: que siempre me han apoyado para estar en constante actualización y dedicar gran parte de su vida a enseñarme todas las cosas correctas de la vida.

A MIS HERMANOS: por contribuir con su cariño a mi superación.

A MIS AMIGOS: que me regalan su tiempo para platicar, sus consejos para mejorar y su experiencia para no fallar.

A MIS MAESTROS DE ESPECIALIDAD: todo el cariño, respeto, y por el esfuerzo para ser buenos especialistas, siempre los llevare presentes en cada acto.

ÍNDICE

RESUMEN	3
SUMMARY	4
INTRODUCCION	5
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	6
ANTECEDENTES	7
OBJETIVOS	9
HIPOTESIS	10
JUSTIFICACION	11
MATERIAL Y METODOS	12
RESULTADOS Y ANALISIS DE RESULTADOS	13
CONCLUSIÓN	33
DISCUSIÓN	34
ANEXO	35
BIBLIOGRAFÍA	36

RESUMEN

INTRODUCCION: se considera a la inmunoterapia como la parte esencial del tratamiento de las enfermedades alérgicas, y se conoce al Dermatophagoides Pteronysinnus, como uno de los principales alérgenos, que se presentan en los niños de 1-6 años. Se han buscado las alternativas de la inmunoterapia que eviten el dolor y las molestias, y el no abandono de tratamiento, como lo puede ser la vía oral.

OBJETIVOS: Valorar la eficacia y la seguridad de la inmunoterapia oral en pacientes asmáticos de 1 a 6 años sensibles a Der p 1.

MATERIAL Y METODOS: se realizó un estudio doble ciego placebo control en 50 pacientes, divididos en 2 grupos de 25, al primer grupo se dio vacuna oral y al segundo grupo placebo, edades entre 1 y 6 años . Los 50 niños tenían en común la sensibilidad a D. pteronysinnus, establecido a través de pruebas de Prick o prueba subcutánea. Se administró la inmunoterapia a razón de 5 gotas diario por la mañana en concentraciones de 500, 1000, 2000, 5000. UB con visitas mensuales para valorar el estado clínico de los niños y verificar el apego al tratamiento, lo cual se realizó en la consulta externa del servicio de alergia e inmunología clínica. Se considero solo el uso de agonistas adrenérgicos de rescate así como antihistamínicos, se determinó no usar esteroides en ninguna vía ni antileucotrienos. Se determino la prueba de X2 de homogeneidad y para establecer el riesgo relativo y el OR con intervalo de confianza del 95%.

RESULTADOS: De los 50 pacientes que se valoraron, se calcularon de acuerdo a las visitas en homogeneidad de tiempo, para lo cual se subdividieron en 4 grupos, estableciéndose que los grupos 1 y 4 eran los más semejantes para la efectividad de la inmunoterapia. Para los síntomas de asma semanal en la visita 2 se obtuvo un OR de 0.88, con IC de 95% de (-1.7773-1.5216), con un 88% de probabilidades de que los pacientes tengan mejoría en la visita 2 con la administración de vacuna que con placebo, en la visita 3 un OR de 0.17 con IC de 95% con 17% de probabilidades de mejoría. En las variables de complicaciones gastrointestinales en las visitas 2, 3 se obtuvo un OR de 0, con lo cual muestra que no hubo probabilidades de reacciones adversas tanto con vacuna como placebo.

CONCLUSIONES. Se considera a la inmunoterapia oral, especifica para Der p 1, como eficaz y segura en los niños de 1 a 6 años, en el corte de este estudio a los primeros tres meses, en donde en general con el resto de los estudios publicados, la evolución es lenta, incluso con respuesta tórpida en las primeras 4 semanas.

SUMMARY

BACKGROUND: sublingual immunotherapy is considered corner stone on the treatment of the allergic disease, and know to Der p 1 like the main allergen, on children between 1 and 6 years. Thus approaches alternative of immunotherapy, for exempt the pain and not retire of treatment, like can oral route.

OBJECTIVE: To assesses the effectiveness and security of oral immunotherapy, en children asthmatic between 1-6 years, with der p 1 in prick test positive.

MATERIAL AN METHODS: it is and double blind placebo controlled, fifty patients were included. Were randomly divided into two groups, 25 patients each group, between 1-6 years, the first group received immunotherapy with Der p 1. The immunotherapy administered in concentrations of 500, 1000, 2000, 5000 biologics units. Immunotherapy administered because of 5 drops diary. They represented monthly to value the clinical condition of the children and to check attachment to the treatment, with I realize in the external consultation of allergy and clinic immunology. Considered the use to be alone of broncodilators, and antihistaminic drugs. I determine not to use steroid and antileucotriens...

RESULTS: Of fifty patients who were value, to realize the calculation was in agreement to the visits in homogeneity of time by this reason the total of patients was divided en four groups, the groups 1 and 4 were the most similar to realize the complete analysis. For the symptoms the asthma on the week to the visit 2, the OR was with CI 95% (-1.7773-1.5216). In this variable exist 88% of probabilities that the patients improve with the immunotherapy.

CONCLUSIONS: is considered to the oral specific immunotherapy for Der p 1, like effective and sure in the children to 1-6 years. In the cut of this study into first three months, where in general with the rest of the published studies in the international literature are slow, even with response torpidal in the first four weeks.

INTRODUCCION

A nivel mundial se han buscado los métodos mas adecuados, para el control de las enfermedades alérgicas. De acuerdo a los lineamientos establecidos por la iniciativa global para el control de asma, la inmunoterapia juega un papel preponderante en el control de ésta, a pesar de que también se ha presentado un avance significativo en el uso de los medicamentos, como los aliviadores y controladores que coadyuvan a mantener a los pacientes libres de crisis, con mejoría en los síntomas, y con ahorro en el uso de medicamentos.

La inmunoterapia inyectable ha sido utilizado para las enfermedades alérgicas desde 1911, y ha sido la base, hasta la fecha del control de éstas patologías, dado que no ha sufrido grandes modificaciones en los métodos y formas de aplicación, algunos años después se intentó una vía alterna como lo es la vía oral, la cual sufrió un abandono temporal por parte de los alergólogos, dado que no se tenían las bases moleculares que sustentaran su uso, y fué hasta 1998 en que se discutió su utilidad y tanto la Organización Mundial de la Salud, y la asociación Europea de alergia e inmunología clínica, aprobaron la inmunoterapia oral como eficaz y segura para el control de las enfermedades alérgicas.

Se han realizado múltiples estudios de inmunoterapia oral en pacientes adultos y niños mayores de 6 años, mas no se tienen reportes específicos de su aplicación en niños menores de 6 años, que también se considera como un grupo importante de pacientes que son afectados por enfermedades alérgicas en la cual se considera que los alergenios intramuros son los principales responsables de las reacciones de inflamación, y que de los cuales se considera a los ácaros de polvo, así como al polvo casero, como los agentes mas frecuentemente encontrados en las pruebas de sensibilidad que se realizan a los pacientes.

Es por esto que consideramos la necesidad de valorar la eficacia y seguridad de inmunoterapia oral en pacientes de ésta edad. Se sabe ahora que la inmunoterapia oral modifica el perfil de citocinas que participan en el fenómeno inflamatorio, al incrementar la IL-10 y TNF beta, así como incremento en la producción de IgA, e IgG4, las cuales en forma inversa disminuyen la producción hacia IgE.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Una vez que se establece el diagnóstico clínico, con apoyo en pruebas de sensibilidad en los pacientes alérgicos, en este caso de los pacientes asmáticos, es indispensable iniciar con un tratamiento a base de inmunoterapia, el cual está considerado de acuerdo a los criterios mundiales, que es el único que modifica el curso de la enfermedad.

Tradicionalmente se ha empleado el uso de inmunoterapia inyectada, con resultados favorables, en donde se ha considerado que para que la efectividad sea adecuada el periodo en el cual se tiene que aplicar como mínimo son de 3-4 años, lo que en la mayoría de los pacientes por el trauma que genera su aplicación en muchas de las ocasiones es abandonado, lo que genera recidivas de los procesos inflamatorios, sin lograr la mejoría en los pacientes alérgicos.

De acuerdo a estas condiciones se ha considerado a la inmunoterapia oral como una alternativa importante para evitar el abandono del tratamiento.

Consideramos determinar si esta opción es aplicable en pacientes asmáticos de 1-6 años, con la misma efectividad y seguridad que se ha empleado en pacientes mayores de edad, con sensibilidad a ácaros.

ANTECEDENTES

Múltiples estudios en niños mayores de 6 años y adultos han demostrado la efectividad de la inmunoterapia oral, lo cual se ha establecido a través de la mejoría en los síntomas de los pacientes, menor uso de medicamentos, así como determinaciones en espirometría, la inmunoterapia específica contra ácaros, incrementa la producción de IL-10, y del factor de crecimiento transformante beta TGF- β , lo cual llevaba a menor proliferación de células inflamatorias específicas de alérgenos y menor producción de citocinas, lo que conduce a la mejoría del paciente en forma general.

Los ácaros de polvo, se han considerado como los principales determinantes de procesos alérgicos en la población tanto pediátrica como adulta, y que da lugar a los síntomas persistentes de enfermedades como rinitis alérgica y asma bronquial, las cuales en forma significativa han incrementado su proporción a nivel mundial, lo que conlleva a un alto porcentaje de deserción escolar en niños, así como limitación en sus actividades físicas diarias, altos costos dado que son patología que requieren de medicación constante, y que también en la población adulta genera pérdidas económicas dado que la mayoría de los pacientes son considerados como población económicamente activa.

Tradicionalmente los ácaros se encuentran en los reservorios de polvo en las casas habitación en donde hay poca ventilación, sobre todo alfombras, tapetes, colchones, y ropa de cama, con incremento de su presencia en los dormitorios de los pacientes, dado que una de las características de éstos es el de alimentarse de restos de piel y cabello de los seres humanos. Se consideran como arácnidos perteneciente al orden *àcari*, la mayoría de las especies pertenecen al suborden *Acaridae*, en las que se incluyen a *Dermatophagoides* (*D. pteronyssinus*, *D. faringe* y *D. microceras*). Los más importantes en la patología alérgica son el *D. pteronyssinus* y *D. faringe*, su alergenidad está ligada a su actividad enzimática. Sus condiciones óptimas de crecimiento se alcanzan con temperatura de 23-27 grados C. y porcentajes de humedad relativa del 70%.

Con la exposición constante que se da al interior de las habitaciones, en concentraciones de 2 microgramos/gr. de polvo, lo que equivale a 100 ácaros, parecen ser un factor de riesgo importante para la sensibilización y desarrollo de asma. Parece, por tanto, que es muy importante el control ambiental de los domicilios de individuos atópicos y pacientes alérgicos a ácaros y que desafortunadamente por la emigración de la población hacia las grandes ciudades en donde los lugares para vivir carecen de la ventilación adecuada con altos grados de humedad favorecen el desarrollo de ácaros y con esto el incremento de la sensibilización y desarrollo de las enfermedades alérgicas por ácaros.

Es por esto que se han tenido que buscar las terapéuticas más eficientes para el control de éstas enfermedades; en donde la inmunoterapia que desarrollo desde el inicio del siglo pasado ha jugado un rol importante en el beneficio de los síntomas y el ahorro de medicamentos.

La técnica de inmunoterapia con alérgenos fue referida como inmunoterapia específica, la cual se empleo como un método estándar y fue introducida por Leonard Noon en 1911. Noon la propuso en pacientes que sufrieran de fiebre del heno con sensibilidad idiosincrásica a toxinas que contenían polen de pasto y tuvieron el beneficio con la inducción de inmunidad activa para la toxina producida por inoculaciones de extractos de polen de pasto. Posteriormente John Freeman hizo el seguimiento de los 20 pacientes 8 años después, dado que ha Noon las autoridades de salud de aquel tiempo no le permitieron continuar con la investigación, dichos sujetos inicialmente tratados con alergia estacional a polen de pasto. Subsecuentemente muchos estudios se han publicado y confirmado la efectividad de la inmunoterapia específica.

La administración oral de extractos alérgicos fue examinada desde 1920 y fue eventualmente abandonada por muchos alergólogos, dado que la percepción que tenían de ésta, era la baja efectividad en relación a la administración inyectada y porque fue asociada a efectos gastrointestinales. En 1980 fue reiniciada en Europa, en donde se demostró en un estudio de paciente con rinitis alérgica estacional al polen de abedul, observándose la respuesta inmunológica con reducción de IgE alérgeno específico, resultando en una reducción gradual de los niveles de IgE específica.

La inmunoterapia oral fue aprobada por la Organización Mundial de la Salud y la asociación Europea de alergia e inmunología clínica en 1998. Alrededor del mundo se ha incrementado el interés en la aplicación de éste tratamiento en pacientes alérgicos, por su eficacia, seguridad y la aplicación que se lleva en centros especializados. Aunque muchos estudios demuestran estadísticamente la mejoría de los síntomas con inmunoterapia oral, los efectos adversos gastrointestinales, aunque no de trascendencia para la vida han resultado en el abandono de ésta terapia.

Los mecanismos de tolerancia inducida por inmunoterapia oral se basan en observaciones clínicas de distintos estudios que sugieren que esta es lograda en el transcurso de 3-4 años, y que aparentemente ocurre en fases, la cual

involucra diversos mecanismos inmunológicos, simultáneamente o secuencialmente y muy probablemente en relación a la dosis. La dosis acumulada de alérgeno es de 375 veces más que la dosis total de la inmunoterapia oral en relación a la inmunoterapia subcutánea.

La fase inicial de tolerancia es observada dentro de las primeras semanas de tratamiento, las reacciones iniciales a la inmunoterapia oral en los pacientes que presentaban prurito nasal se encontraron con una disminución significativa de éste y que el incremento en la dosis es adecuadamente tolerado, sin efectos locales.

La siguiente fase o fase intermedia la cual se comprende en los tres primeros meses se observa una mayor reducción de los síntomas, en donde se encuentra una reducción significativa de la proteína catiónica eosinofílica e IL-13, específicamente en niños asmáticos tratados con inmunoterapia oral con positividad a Der p1.

A los 12 meses se ha demostrado una reducción de niveles de IgE específica nasal y niveles de triptasa así como la atenuación de los niveles de proteína catiónica eosinofílica sobre todo en los rinos nasales. Después de 18 meses hay una reducción significativa en la fase posterior a la respuesta a las pruebas de Prick e incremento en la relación IgG4/IgE.

La inmunoterapia oral ha sido efectiva en múltiples tratamientos de asma leve o moderada en pacientes monosensibles particularmente en niños, demostrado en los estudios de revisión de Pajno et. al. de 24 pacientes con asma leve moderada monosensible a ácaros de polvo casero con una reducción importante de los síntomas y medicación en asma.

Aunque miles de pacientes han recibido inmunoterapia oral no se han reportado efectos sistémicos serios. Los efectos adversos que se han reportado en los 8 grupos mundiales de estudio hasta el 2005 solo se han reportado irritación en labios o lengua, prurito ocular, síntomas gastrointestinales e incremento en los síntomas propios de rinitis, asma o urticaria. Los síntomas de incremento propios de la rinitis se aprecian dentro de los primeros 30 minutos, posteriores a la administración, y de los síntomas abdominales solo se han reportado dolor 2 horas posteriores a su administración.

OBJETIVOS

Establecer la eficacia y seguridad de la vacuna oral con extractos alergénicos de Der p 1 (dermatophagoides pteronysinnus), en el paciente con patología asmática, en pacientes de 1 a 6 años de edad. De acuerdo a los criterios clínicos establecidos previamente.

HIPOTESIS

Múltiples estudios en niños mayores de 6 años y adultos han demostrado la efectividad de la inmunoterapia oral, la cual se ha determinado a través de la mejoría sintomática, menor uso de medicamentos, así como determinaciones a través de espirometría en donde se demuestra mejoría en el flujo aéreo. La inmunoterapia oral específica contra ácaros incrementa la producción de IL-10 y de factor de crecimiento transformante beta TGF- β , lo que lleva a menor proliferación de células de perfil inflamatorio TH2, lo que conduce a desaparecer el proceso inflamatorio, y la mejoría clínica del paciente.

JUSTIFICACION

Siendo la inmunoterapia específica una de las partes claves en la modificación del curso de las enfermedades alérgicas, es necesario utilizar una vía alterna a la inmunoterapia inyectada, que garantice, la eficacia y seguridad así como el apego al tratamiento, sin que se abandone el tratamiento, lo cual con frecuencia ocurre en la inmunoterapia inyectada, por lo prolongado del tratamiento, que genera un trauma constante en el paciente.

MATERIAL Y METODOS

Se realizó un estudio doble ciego placebo control, en 50 pacientes, en edades entre 1 y 6 años de edad, con criterios clínicos de asma, determinados de acuerdo a la clasificación de GINA 2006, como asma leve intermitente, asma leve persistente, y asma moderada persistente, en los cuales se comprobó a través de pruebas de Prick, y prueba subcutánea, la sensibilidad a Der p 1 (*dermatophagoides pteronyssinus*).

Los 50 pacientes se dividieron en dos grupos de 25 pacientes, en donde al primer grupo se administró inmunoterapia oral específica en concentraciones biológicas de 500, 1000, 2000 y 5000 UB. A razón de 5 gotas diario por un periodo de 3 meses, al segundo grupo se administró placebo, ambos con solución glucosada al 50% como vial a donde se estableció el primer corte del estudio, el cual está contemplado a terminarse en un periodo de 24 meses.

Los pacientes entre 1 y 6 años de edad de ambos sexos que asistieron a la consulta externa del servicio de alergia e inmunología clínica en el Hospital Regional Lic. Adolfo López Mateos en un periodo comprendido de Febrero a Mayo, y que posteriormente se analizaron en el periodo de Junio-Agosto de 2007.

Se realizaron valoraciones de los pacientes cada mes en el servicio de consulta externa de alergia e inmunología clínica en donde se midieron los parámetros clínicos establecidos en la hoja de recolección de datos.

Ambos grupos se permitió la utilización de antihistamínicos, así como de B2 adrenérgicos de rescate (salbutamol), el cual fue proporcionado por receta en la farmacia del hospital. No se permitió el uso de esteroides en ninguna vía, ni el uso de antileucotrienos, que modificaran las características clínicas de los pacientes.

Se eliminaron del estudio a los pacientes que no acudían a sus citas, en la cual se perdía la continuidad del tratamiento, dado que no se proporcionaba la vacuna, ya que ésta se proveía posterior a la valoración médica, así como a los pacientes que insistieron en el uso de antihistamínicos y esteroides.

A todos los pacientes que se incluyeron en el estudio se realizó historia clínica completa. Estudios de laboratorio que incluyeron la realización de biometría hemática completa, determinación de IgE total, eosinófilos en moco nasal, así como exudados faríngeo y cultivo nasal. A todos los pacientes también se incluyó la realización de serie esófago-gastro-duodenal, para determinar presencia de reflujo gastroesofágico, como contribuyente de sintomatología inflamatoria bronquial, y que en quienes resultaron positivos a enfermedad por reflujo se dio tratamiento, el cual hasta la fecha continúan.

El análisis estadístico se utilizó la prueba de χ^2 de homogeneidad para verificar si se mantenían las proporciones de ambos grupos, así como intervalo de confianza en 95%.

RESULTADOS Y ANALISIS DE RESULTADOS

Para el análisis de los resultados la población en estudio se dividió en tres grupos debido a la falta de constancia en la asistencia de los pacientes a las consultas y que a la fecha no se han podido realizar todas las visitas previstas para este primer corte. El primer grupo solo acudió a la visita 2 y 3 que son las que se toman en cuenta para su análisis; en el grupo 2 acudieron a la visita 2, 3 y 4, para su análisis se toma en cuenta la visita 2 y 4; en el grupo 3 los pacientes acudieron a las visitas 2, 3, 4 y 5, por lo que en el análisis se toma en cuenta la visita 2 y 5.

Grupo	Numero de visitas	Número de pacientes	%
Grupo 1	vista 2 y 3	14	35
Grupo 2	visita 2 y 4	10	25
Grupo 3	visita 2 y 5	6	15
*Grupo 4	Pacientes con placebo visita 2 y 3	10	25
NO RESPUESTA		9	20
TOTALES		40	

*En el grupo placebo para esta evaluación se excluye a un paciente por haber acudido solo a una visita.

Para el análisis de la información se dicotomizaron los resultados en 0 y 1, tomando como cero la mejoría y 1 la no mejoría.

Se comparó la evolución de los grupos 1 y 4 ya que cuentan con criterios semejantes para la observación de la efectividad de la inmunoterapia oral, así como la presencia de reacciones adversas gastrointestinales en el tiempo.

Se calcularon los OR para los grupos 1 y 4 con cada una de las variables en las visitas dos y tres:

Para los síntomas de asma semanal en la visita 2 se obtuvo un OR de 0.88 con un intervalo de confianza al 95% de (-1.7773, 1.5216). Lo cual nos indica que existe un 88% de probabilidades que los pacientes tengan mejoría de los síntomas semanales en la visita dos con la administración de la vacuna que con el placebo.

Para los síntomas de asma semanal en la visita 3 se obtuvo un OR de 0.17 con un intervalo de confianza al 95% de (-1.7773, 1.5216). Existe un 17 % de probabilidades que los pacientes tengan mejoría de los síntomas semanales en la visita tres con la administración de la vacuna que con el placebo.

En la segunda variable de síntomas de asma nocturna en la visita 2 el OR obtenido es de 1.8 con un intervalo de confianza al 95% de (-1.0650 a 2.2405). Hay un 18 % de probabilidades que los pacientes tengan mejoría de asma nocturna en la visita dos con la administración de la vacuna que con el placebo.

Para los síntomas de asma nocturna en la visita 3 se obtuvo un OR de 0.11 con un intervalo de confianza al 95% de (-4.1672 a 0.2472). Existe un 11 % de probabilidades que los pacientes tengan mejoría de asma nocturna en la visita tres con la administración de la vacuna que con el placebo.

En la variable de asma con ejercicio en la visita dos se obtuvo un OR de 1.33 con un intervalo de confianza al 95% de (-1.344 a 1.9151). Lo cual nos indica que existe un 33% de probabilidades que los pacientes tengan mejoría de asma con ejercicio en la visita dos con la administración de la vacuna que con el placebo.

En la variable de asma con ejercicio en la visita tres se obtuvo un OR de 0.13 con un intervalo de confianza al 95% de (-3.9365 a 0.1439). Lo cual nos indica que existe un 13% de probabilidades que los pacientes tengan mejoría de asma con ejercicio en la visita tres con la administración de la vacuna que con el placebo.

En el asma con emociones en la visita dos se obtuvo un OR de 5 con un intervalo de confianza al 95 % de (-0.7279 a 3.9468). Lo cual nos indica que existe un 50 % de probabilidades que los pacientes tengan mejoría de asma con las emociones en la visita dos con la administración de la vacuna que con el placebo.

En el asma con emociones en la visita tres se obtuvo un OR de 0.66 con un intervalo de confianza al 95 % de (-2.5700 a 1.7389). Lo cual nos indica que existe un 6.6 % de probabilidades que los pacientes tengan mejoría de asma con las emociones en la visita tres con la administración de la vacuna que con el placebo.

Para el caso de las hospitalizaciones por crisis de asma se obtuvo un OR de 0 lo cual significa que no hubo probabilidades de hospitalizaciones con vacuna o placebo.

En la variable de uso de beta dos adrenérgicos inhalados en la visita dos se obtuvo un OR de 0.88 con un intervalo de confianza al 95% de (-1.7773 a 1.52169). Lo cual nos indica que existe un 88% de probabilidades que los pacientes que usan b2 adrenérgicos en la visita dos tengan mejoría con la administración de la vacuna que con el placebo.

En la variable de uso de beta dos adrenérgicos inhalados en la visita tres se obtuvo un OR de 0.18 con un intervalo de confianza al 95% de (-3.5912 a 0.1617). Lo cual nos indica que existe un 18% de probabilidades que los pacientes que usan b2 adrenérgicos en la visita tres tengan mejoría con la administración de la vacuna que con el placebo.

En la variable de uso de antihistamínicos en la visita dos se obtuvo un OR de 1.12 con un intervalo de confianza al 95% de (-1.5361 a 1.7628). Lo cual nos indica que existe un 12% de probabilidades que los pacientes que usan antihistamínicos en la visita dos tengan mejoría con la administración de la vacuna que con el placebo.

En la variable de uso de antihistamínicos en la visita tres se obtuvo un OR de 3.11 con un intervalo de confianza al 95% de (-0.5827 a 2.8520). Lo cual nos indica que existe un 2% de probabilidades que los pacientes que usan antihistamínicos en la visita tres tengan mejoría con la administración de la vacuna que con el placebo.

En la variable de complicaciones gastrointestinales en las visitas 2 y 3 se obtuvo un OR de 0, lo cual nos muestra que no hubo probabilidades de que se presentaran reacciones adversas a nivel gastrointestinal en ambos grupos vacuna y placebo.

Como tasa de no respuesta se obtuvo un 20 %(9 pacientes), de éstos 4%(2 pacientes) corresponden a los que usaron esteroides y un 14%(6 pacientes) del grupo total que se les administró vacuna y placebo abandonaron el tratamiento y un 2% (1paciente) del grupo placebo solo acudió a una visita.

La siguiente tabla muestra la distribución de variables en el grupo denominado 1 a los que se les administro vacuna:

PACIENTE	EDAD	V2 SINTOMAS DE ASMA SEMANTAL	V3 SINTOMAS DE ASMA SEMANTAL	V2 SINTOMAS DE ASMA NOCTURNA	V3 SINTOMAS DE ASMA NOCTURNA	V2 ASMA CON EJERCICIO	V3 ASMA CON EJERCICIO	V2 ASMA CON EMOCIONES	V3 ASMA CON EMOCIONES
CTJ	3	0	1	1	1	1	1	1	1
JMF	5	0	1	0	1	1	1	0	0
QRL	3	1	1	1	1	0	0	1	1
MAD	2	0	1	0	1	0	1	0	1
RGR		0	0	0	0	0	0	1	1
MCE		0	0	0	1	0	0	0	1
GBV		0	0	0	1	0	1	1	1
LSL		1	0	0	0	1	0	0	1
VPS	4	0	1	0	1	0	1	0	1
OLCA	4	0	1	0	1	0	0	1	0
ZFB	3	1	1	1	1	1	1	1	1
RMJS	6	1	1	1	1	1	1	1	1
PLJ	5	1	1	0	1	0	1	1	1
CME	3	1	1	1	1	1	1	1	1
TOTALES		6	10	5	12	6	9	9	12

PACIENTE	EDAD	V2 HOSPITALIZACIONES POR CRISIS DE ASMA	V3 HOSPITALIZACIONES POR CRISIS DE ASMA	V2 USO DE B2	V3 USO DE B2	V2 USO DE ANTIHIISTAMINICOS	V3 USO DE ANTIHIISTAMINICOS	V2 COMPLICACIONES GASTROINTESTINALES RELACIONADAS A VACUNA	V2 COMPLICACIONES GASTROINTESTINALES RELACIONADAS A VACUNA
CTJ	3	1	1	0	1	0	0	1	1
JMF	5	1	1	1	1	0	0	1	1
QRL	3	1	1	1	0	1	0	1	1
MAD	2	1	1	0	0	0	0	1	1
RGR		1	1	1	1	1	1	1	1
MCE		1	1	0	0	1	1	1	1
GBV		1	1	1	1	1	0	1	1
LSL		1	1	0	0	0	0	0	1
VPS	4	1	1	0	1	0	1	0	0
OLCA	4	1	1	0	0	1	0	1	1
ZFB	3	1	1	1	1	1	0	0	0
RMJS	6	1	1	0	1	0	1	1	1
PLJ	5	1	1	0	1	1	1	1	1
CME	3	1	1	1	0	1	1	1	1
TOTALES		14	14	6	8	8	6	11	12

En la siguiente tabla se muestran los resultados obtenidos en el grupo 2 a los que se les administro vacuna:

PACIENTE	EDAD	V2 SINTOMAS DE ASMA SEMANAL	V4 SINTOMAS DE ASMA SEMANAL	V2 SINTOMAS DE ASMA NOCTURNA	V4 SINTOMAS DE ASMA NOCTURNA	V2 ASMA CON EJERCICIO	V4 ASMA CON EJERCICIO	V2 ASMA CON EMOCIONES
PAG	6	0	0	1	1	0	0	1
AED	4	1	1	1	1	1	1	1
MRC	3	1	1	1	1	1	1	1
OFVJ	3	0	0	0	1	0	1	0
MMGV	3	1	0	1	0	1	0	1
RGE	2	1	1	1	1	1	1	1
MCJ	3	0	0	1	1	1	1	1
MHI	5	1	1	1	1	1	1	1
MTH	5	0	1	0	1	1	1	1
VRK	5	0	0	1	0	1	0	1
TOTALES		5	5	8	8	8	7	9

PACIENTE	EDAD	V2 HOSPITALIZACIONES POR CRISIS DE ASMA	V4 HOSPITALIZACIONES POR CRISIS DE ASMA	V2 USO DE B2	V4 USO DE B2	V2 USO DE ANTIISTAMINICOS	V4 USO DE ANTIISTAMINICOS	V2 COMPLICACIONES GASTROINTESTINALES RELACIONADAS A VACUNA	V4 COMPLICACIONES GASTROINTESTINALES RELACIONADAS A VACUNA
PAG	6	1	1	0	0	1	1	1	1
AED	4	1	1	1	1	1	1	1	1
MRC	3	1	1	1	1	0	0	1	1
OFVJ	3	0	1	0	0	0	0	1	1
MMGV	3	1	1	1	0	1	0	1	1
RGE	2	1	1	1	1	0	0	1	1
MCJ	3	1	1	0	1	0	0	1	1
MHI	5	1	1	1	1	1	0	1	1
MTH	5	1	1	1	1	1	1	0	0
VRK	5	1	1	0	1	0	1	0	0
TOTALES		9	10	6	7	5	4	8	8

La siguiente tabla muestra la distribución de variables en el grupo denominado 3, a los que se les administro vacuna:

PACIENTE	EDAD	V2 SINTOMAS DE ASMA SEMANTAL	V5 SINTOMAS DE ASMA SEMANTAL	V2 SINTOMAS DE ASMA NOCTURNA	V5 SINTOMAS DE ASMA NOCTURNA	V2 ASMA CON EJERCICIO	V5 ASMA CON EJERCICIO	V2 ASMA CON EMOCIONES	V5 ASMA CON EMOCIONES
RPY	3	1	1	1	1	1	1	1	1
VOJC	2	1	1	1	1	1	1	1	1
ECM	2	1	0	0	0	0	1	1	1
GSX	2	1	1	1	1	1	1	1	1
AFNC	2	1	1	0	1	1	0	1	1
MLRC	4	1	1	1	1	1	1	1	1
TOTALES		6	5	4	5	5	5	6	6

PACIENTE	EDAD	V2 HOSPITALIZACIONES POR CRISIS DE ASMA	V5 HOSPITALIZACIONES POR CRISIS DE ASMA	V2 USO DE B2	V5 USO DE B2	V2 USO DE ANTIISTAMINICOS	V5 USO DE ANTIISTAMINICOS	V2 COMPLICACIONES GASTROINTESTINALES RELACIONADAS A VACUNA	V5 COMPLICACIONES GASTROINTESTINALES RELACIONADAS A VACUNA
RPY	3	1	1	1	1	1	1	1	1
VOJC	2	1	1	0	1	0	0	1	1
ECM	2	1	1	1	0	1	0	1	1
GSX	2	1	1	0	1	0	0	1	1
AFNC	2	1	1	0	0	0	0	1	1
MLRC	4	1	1	1	1	1	1	1	1
TOTALES		6	6	3	4	3	2	6	6

La siguiente tabla muestra la distribución de variables en el grupo denominado 4 a los que se les administró placebo:

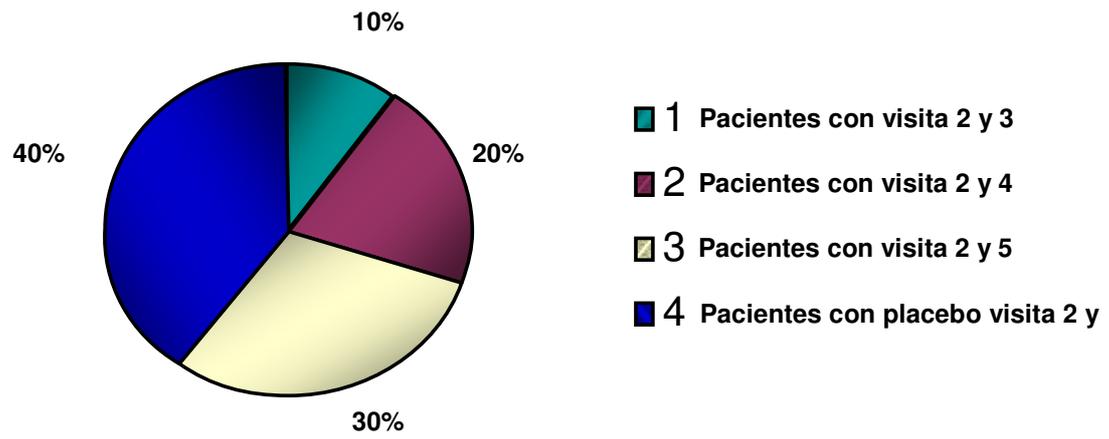
PACIENTES QUE UTILIZARON PLACEBO									
PACIENTE	EDAD	V2 SINTOMAS DE ASMA SEMANTAL	V3 SINTOMAS DE ASMA SEMANTAL	V2 SINTOMAS DE ASMA NOCTURNA	V3 SINTOMAS DE ASMA NOCTURNA	V2 ASMA CON EJERCICIO	V3 ASMA CON EJERCICIO	V2 ASMA CON EMOCIONES	V3 ASMA CON EMOCIONES
SRM		0	0	0	1	0	0	0	1
CGEA		1	1	1	1	0	1	1	1
JGB	1	0	1	0	0	0	0	1	1
GRJY		0	0	1	0	1	0	1	1
OLMA	5	0	0	0	1	1	0	1	0
QVD	4	0	0	1	0	1	0	1	1
MRD	4	1	0	0	0	0	0	1	1
RMG	4	1	0	1	0	1	0	1	0
SVAY	2	1	1	1	1	1	1	1	1
RAJ	3	0	0	0	0	0	0	1	1
RMJA	2	0		0		1		1	
TOTALES		4	3	5	4	6	2	10	8

PACIENTES QUE UTILIZARON PLACEBO									
PACIENTE	EDAD	V2 HOSPITALIZACIONES POR CRISIS DE ASMA	V3 HOSPITALIZACIONES POR CRISIS DE ASMA	V2 USO DE B2	V3 USO DE B2	V2 USO DE ANTIISTAMINICOS	V3 USO DE ANTIISTAMINICOS	V2 COMPLICACIONES GASTROINTESTINALES U RELACIONADAS A VACUNA	V3 COMPLICACIONES GASTROINTESTINALES U RELACIONADAS A VACUNA
SRM		1	1	1	1	0	0	1	1
CGEA		1	1	0	1	1	1	1	1
JGB	1	0	1	0	0	0	1	1	1
GRJY		1	1	1	0	0	1	1	1
OLMA	5	1	1	0	0	1	0	1	1
QVD	4	1	1	0	0	1	1	1	1
MRD	4	1	1	1	0	1	1	1	1
RMG	4	1	1	1	0	1	1	1	1
SVAY	2	1	1	0	0	1	1	1	1
RAJ	3	1	1	0	0	0	0	1	1
RMJA	2	1		0		0		1	
TOTALES		10	10	4	2	6	7	11	10

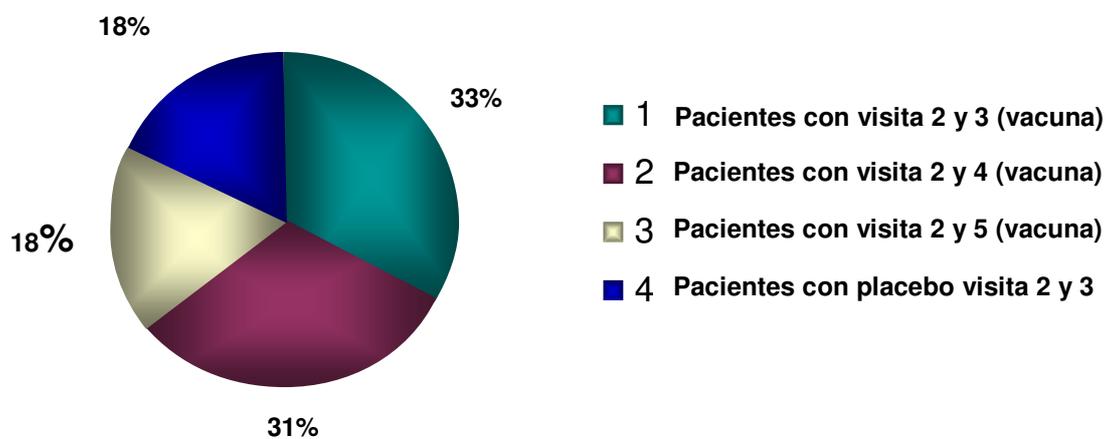
PREVALENCIAS SEGÚN VARIABLE Y GRUPO

GRUPO	SINTOMAS DE ASMA SEMANAL	SINTOMAS DE ASMA NOCTURNA	ASMA CON EJERCICIO	ASMA CON EMOCIONES	HOSPITALIZACIONES POR CRISIS DE ASMA	USO DE b2	USO DE ANTIHISTAMINICOS	COMPLICACIONES GASTROINTESTINALES O RELACIONADAS A VACUNA
1	40	42	37.5	52.5	70	35	35	12.5
2	25	40	37.5	42.5	47.5	32.5	22.5	10
3	27.5	22.5	25	30	30	17.5	12.5	0
4	17.5	22.5	17.5	42.5	47.5	15	32.5	0

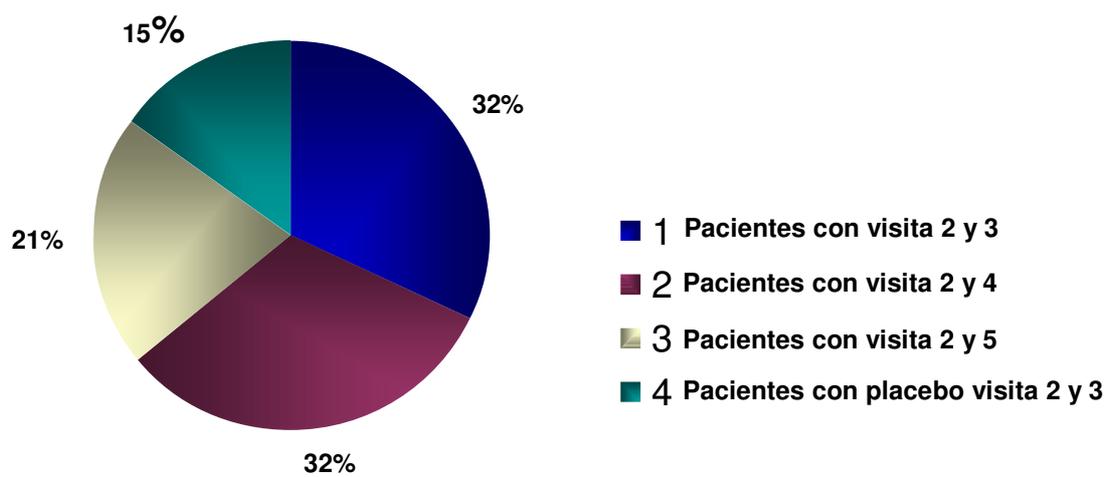
PREVALENCIA SEGÚN SINTOMAS DE ASMA SEMANAL



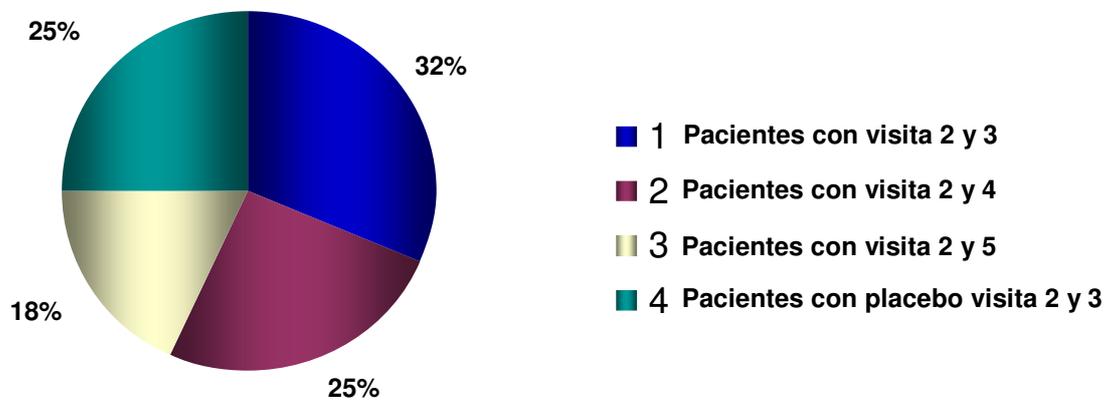
PREVALENCIA SEGÚN SINTOMAS DE ASMANA NOCTURNO



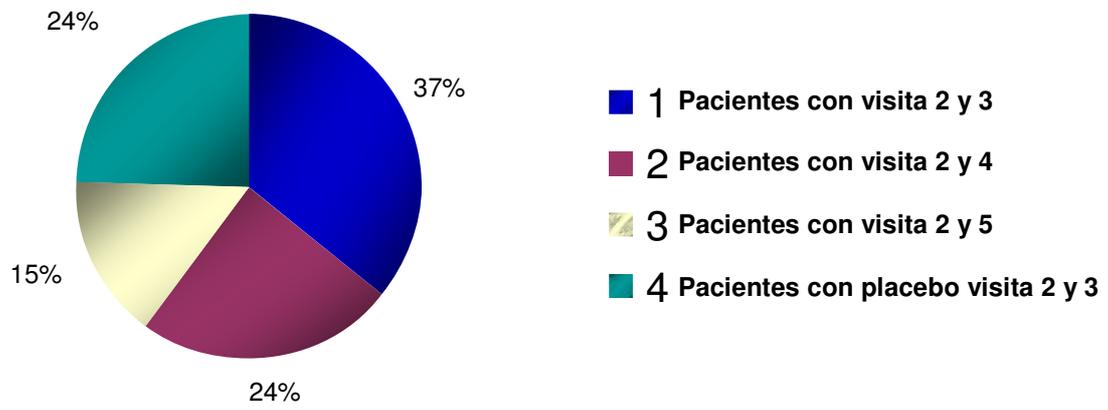
PREVALENCIA SEGÚN SINTOMA DE ASMA CON EJERCICIO



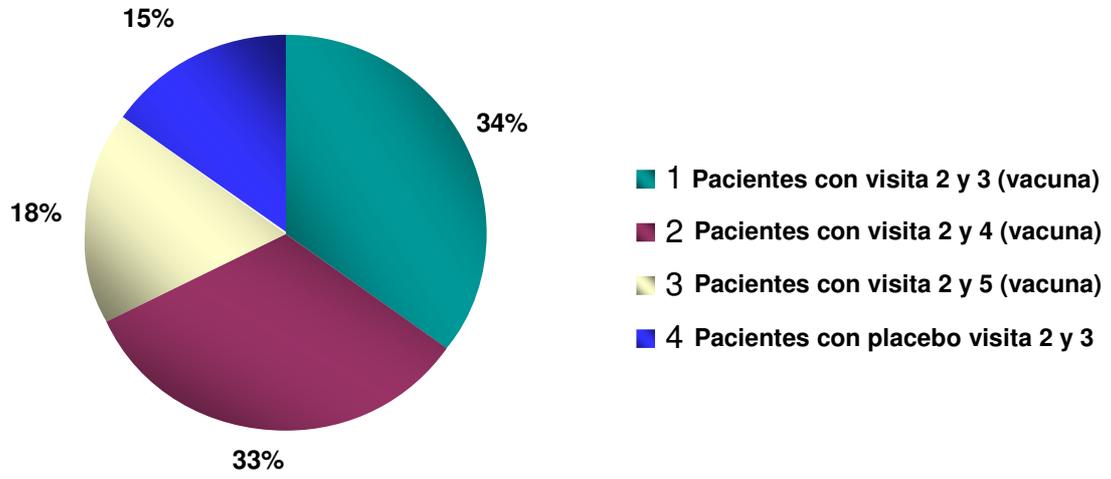
PREVALENCIA SEGÚN ASMA CON EMOCIONES



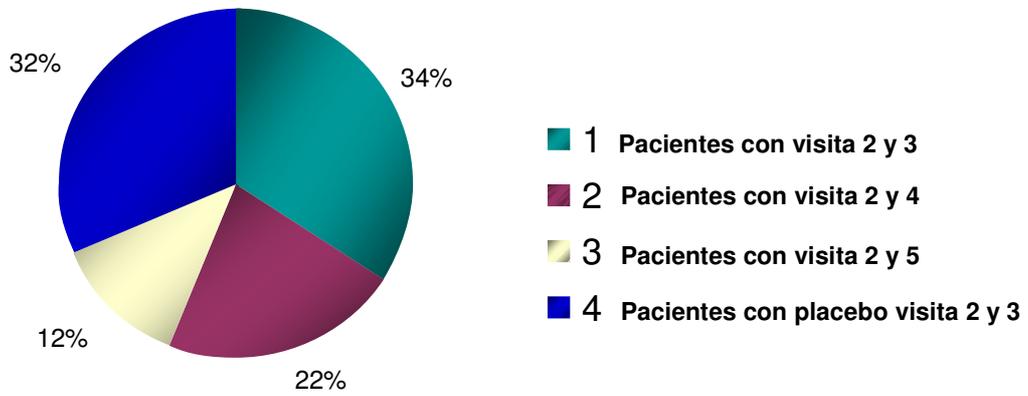
PREVALENCIA SEGÚN HOSPITALIZACIÓN POR CRISIS DE ASMA



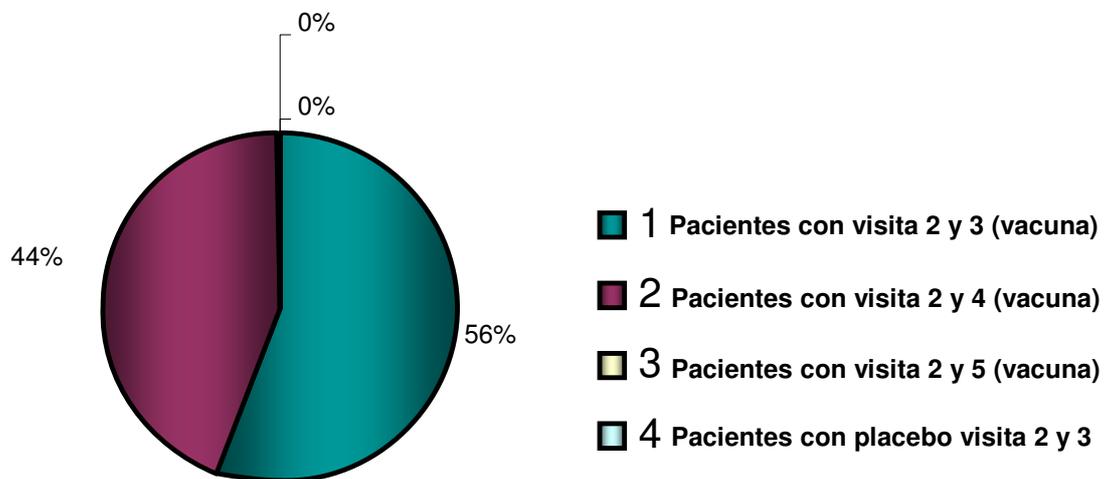
PREVALENCIA SEGÚN USO DE B2



PREVALENCIA SEGÚN USO DE ANTIHISTAMINICOS



PREVALENCIA SEGÚN COMPLICACIONES GASTROINTESTINALES



LOS INTERVALOS DE CONFIANZA AL 95% DE EFECTIVIDAD PARA CADA UNO DE LOS GRUPOS FUERON LOS SIGUIENTES:

GRUPO 1	35.15 a 36.21por 100
GRUPO 2	24.40 a 25.35 por 100
GRUPO 3	12.38 a 13.14 por 100
GRUPO 4	15.98 a 16.80 por 100

Para el grupo uno si la inmunoterapia hubiera sido administrada en 100 pacientes hubiera sido efectiva de 63.79 a 64.85 pacientes.

Para el grupo dos si la inmunoterapia hubiera sido administrada en 100 pacientes hubiera sido efectiva de 74.65 a 75.6 pacientes.

Para el grupo tres si la inmunoterapia hubiera sido administrada en 100 pacientes hubiera sido efectiva de 86.86 a 87.62 pacientes.

Para el grupo 4 si placebo hubiera sido administrada en 100 pacientes hubiera sido efectivo de 15.98 a 16.80 pacientes.

CONCLUSION

De acuerdo al primer corte realizado en los primeros tres meses en que se ha realizado éste estudio, se encuentra una mejoría importante en los pacientes sensibles a Der p 1 quienes recibieron tratamiento con inmunoterapia, así como también la seguridad en su manejo. Por lo cual hasta el momento podemos considerara a la inmunoterapia oral efectiva y segura, y valorara al termino del estudio las concordancias, con el resto de los estudios publicados para determinar su uso cotidiano en los pacientes con la finalidad de que no abandonen su tratamiento sin haber cumplido con el tiempo requerido para su mejoría y evitar así las recaídas así como no elevar el costo de los tratamientos, ya que también en éste estudio demostramos el menor uso de medicamentos por parte de los pacientes.

DISCUSION.

Es importante comentar que de acuerdo a la literatura internacional en los múltiples estudios que se han realizado con inmunoterapia específica en niños mayores de 6 años y adultos, éste estudio es equiparable en cuanto a su eficacia y seguridad, llevado a cabo en niños entre 1 y años de edad, y que hasta el momento en que se lleva el estudio con el análisis estadístico realizado, se mantienen las tendencias clínicas y de laboratorios, en donde en la forma en como se presentan las etapas de los pacientes asmáticos que se encuentra bajo tratamiento con inmunoterapia, la tendencia en los primeros tres meses, es de una evolución lenta, que incluso en las etapas iniciales del tratamiento, la mejoría clínica no es tan significativa, y que en muchas de las ocasiones concuerda con la elevación de IgE, pero si encontramos ligera mejoría en relación a los pacientes de mayor edad.

Se encontraron ciertas características especiales en donde en los pacientes que recibían vacuna en la primera visita se notó una mejoría importante, lo cual decayó para la segunda visita y que puede atribuirse a la tendencia observada en comparación con otros estudios con la elevación de IgE, y que también el tiempo en el que se ha establecido el estudio en su primer corte es también poco para poder considerar un proceso estable.

Es de alto valor el establecer que la inmunoterapia, mantiene su vigencia en cuanto al tratamiento del asma, y que se encuentra como una parte específica del tratamiento que no se puede dejar a un lado, dado que se establece un adecuado control en el paciente, con lo que se evitas las recaídas constantes, las visitas a los servicios de urgencias, y el abuso de medicamentos, además esta vía de terapia ofrece el no abandono de la terapia que en muchas ocasiones se abandona en especial por que los padres no quieren el trauma y sufrimiento para sus hijos, lo cual con frecuencia mantiene en los pacientes el proceso inflamatorio en las vías respiratorias, y con lo que en la actualidad se sabe acerca de la remodelación impide a largo plazo la mejoría del paciente y por el contrario establece una enfermedad crónica que en el futuro es de difícil control.

Consideramos por los resultados también el establecer un dialogo específico y claro con los padres para que acudan en forma regular a sus citas para el control de los pacientes, dado que algo que se observó que a pesar de intentar brindarles una vía que les evite el sufrimiento a los pacientes, no lo toman con responsabilidad y priorizan otras necesidades, dado que tal vez nosotros consideramos en primera instancia el no aceptar la enfermedad de los pacientes y en segundo el no considerar los efectos de ésta enfermedad a largo plazo, lo cual limita la actividad física de los pacientes y la afectación en su vida diaria.

Hasta el momento los resultados de este estudio muestran la necesidad de establecer la vía oral en los niños como parte del tratamiento específico para el asma ya que se considera una vía segura la cual con escasas reacciones adversas que no ponen en peligro la vida del paciente y que no impiden la continuidad del tratamiento y no se considera agresivo.

ANEXO 1

SERVICIO DE ALERGIA E INMUNOLOGIA CLÍNICA PROTOCOLO DE INMUNOTERAPIA ORAL

HOJA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

NOMBRE DEL PACIENTE: _____
CEDULA; _____
FECHA DE INGRESO A PROTOCOLO: _____

La inmunoterapia oral HOSPITAL REGIONAL LIC. ADOLFO LOPEZ MATEOS

Fue aprobada por la organización mundial de la salud y la asociación europea de alergia e inmunología clínica en 1988.

Esta terapia en niños mayores de 6 años y en pacientes adultos ha demostrado en múltiples estudios a nivel mundial su eficacia y seguridad.

Aunque miles de pacientes han recibido inmunoterapia oral no se han reportado efectos adversos sistémicos serios, éstos se han reportado en los 8 grupos mundiales de estudio efectos como irritación en los labios y la lengua, comezón ocular y síntomas gastrointestinales los cuales consisten en dolor abdominal en las primeras dosis y 30 minutos posteriores a la administración.

El estudio que le estamos proponiendo es valorar ésta misma eficacia y seguridad de la vacuna oral en niños de 1 a 6 años, en la cual el tratamiento se tendrá que administrar en forma diaria por un período de 2 años, en la cual el paciente se valorará clínicamente cada mes, así como también se realizarán estudios de laboratorio, en los que también apreciamos la mejoría de los procesos alérgicos, la vacuna se tiene que mantener en refrigeración todo el tiempo, y solo se debe de sacar para la administración de la vacuna, la cual se dará en 5 gotas en ayuno diario por la mañana y que cada mes se debe de acudir a valoración para que se proporcione un nuevo frasco de vacuna y así llevar la continuidad del tratamiento, en caso también de incremento de la sintomatología del paciente se proporcionará atención médica en nuestro servicio si así se requiere.

Los efectos adversos que se pueden presentar con éste tratamiento de la vacuna oral consisten en irritación local en labios y lengua, así como manifestaciones gastrointestinales, las cuales en forma específica consisten en dolor abdominal, y que éstos solo se pueden llegar en forma ocasional.

Por lo antes informado en forma amplia y cumplida acerca de la naturaleza significado y propósito del estudio ACEPTO de conformidad que se realice el estudio en el paciente, cumpliendo con las indicaciones que se explican anteriormente.

NOMBRE Y FIRMA
DEL PADRE O TUTOR

NOMBRE Y FIRMA DEL
INVESTIGADOR

BIBLIOGRAFIA

1. - Wilson DR, Torres Lima M, Dirham SR, sublingual immunoterapia for allergic rhinitis (cochrane Review) in: the cochrane library. Oxford 2003.
2. - Passalacqua G Bacna-Cagnani. Non injection routes for immunotherapy, J allergy clinical Immunology 2003 437-448.
3. - Pairarea G Nuceraq, F pallestrini et al sublingual desensitization a new approach to latex allergy problem. Anesth 2002. 95; 956-960.
4. - Canonica GW, Passsalacqua, Non Injection routes for immunotherapy J Allergy clinical Immunology 2003 437-448.
- 5.- Lima MT, Wilson D Pitkin et al. Grass pollen sublingual immunotherapy for seasonal rhinoconjunctivitis a randomized control trial Clinical Exp. Allergy 2002 507-514.
6. - potter PC. Update on sublingual immunotherapy. Annals Allergy asthma immunology 2006; 96 522-525.
- 7.- Rodríguez SO, inmunoterapia sublingual con extracto alergénico de Dermatophagoides pteronysinnus en niños con asma. Revista de alergia de México. 2004. 51 859 177-180.
8. - Ander C. Vatrinet C. Galvain S. Caral Safety of sublingual Swallow immunotherapy in children and adults. Arch Allergy inmunol 2000; 121-129.
9. - Pajno GB, Morabito L, Barbeiro G, Parmiani S, clinical and immunologic effects of long-term sublingual immunotherapy in asthmatic children sensites of mites. A double-blind placebo-controlled study. Allergy 2000; 55 (9) 842-9.
10. - frati F, Sensi L, Dì Renzo, Senna GE, Incorvaia C, Marcucci. F. A model for management of sublingual immunotherapy. Allergy inmunol (Paris) 2003; 35 (2): 56-60.