

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
CENTRO MEDICO NACIONAL "20 DE NOVIEMBRE"
I.S.S.S.T.E

**"EFECTO DE GLICOFOSFOPEPTICAL E INMUNOTERAPIA ESPECÍFICA EN
RINITIS ALÉRGICA"**

T E S I S

PARA OBTENER EL TITULO DE

ESPECIALISTA EN:

ALERGIA E INMUNOLOGIA CLINICA

PRESENTA:

BALTAZAR BECERRIL BAUTISTA



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.

AUTORIZACIONES

Dra. Aura Argentina Erazo Valle Solís

Subdirectora de Enseñanza e Investigación

Dra. María Eugenia Vargas Camaño

Jefa del Servicio de Inmunología Clínica y Alergia

Profesor Titular del Curso

Asesora de Tesis

Dra. María Isabel Castrejón Vázquez

Profesor Adjunto del Curso

Asesor de Tesis

AGRADECIMIENTOS

A Teresa, mi esposa. Otro escalón que sin tu apoyo, indispensable como tú, no se alcanzaría.

A mis papás gracias, otra vez, por la vida. Pero sobre todo por la paciencia.

Gracias a mis hermanos. Y aún más a Adrián, Emmi, Julie, Manu y Santi; por recordarme de qué se trata la vida.

A mis profesores por la formación académica, solo superada por la formación personal.

A mí, por la acertada decisión de sacrificar grandes cosas por una pequeña inquietud: la de seguir aprendiendo.

CONTENIDO

1. Introducción.....	1
2. Justificación.....	6
3. Pregunta de investigación.....	7
4. Hipótesis.....	7
5. Objetivos.....	8
6. Materiales y métodos.....	9
7. Consideraciones éticas.....	15
8. Resultados.....	16
9. Discusión y conclusiones.....	18
10. Bibliografía.....	22
11. Tablas.....	25
12. Anexos.....	29

1. INTRODUCCION.

RINITIS ALERGICA.

La rinitis alérgica se define como un trastorno sintomático de la nariz, ocasionada por inflamación mediada por inmunoglobulina E (IgE) y que ocurre después de la exposición de la mucosa nasal a un alérgeno específico. Los síntomas incluyen rinorrea, obstrucción nasal, prurito nasal y estornudos que son reversibles espontáneamente o bajo tratamiento apropiado¹.

La rinitis alérgica representa un problema global de salud. Es una enfermedad extremadamente común, afectando del 10 al 25% de la población a nivel mundial¹. Sin embargo, en ocasiones se subestiman los síntomas, lo cual hace que una proporción importante de pacientes no sean diagnosticados. La rinitis alérgica no es una enfermedad grave, sin embargo, altera de manera significativa la calidad de vida de quienes la padecen^{2,3}.

Los costos causados por esta enfermedad son altos. Además, se asocia con otras comorbilidades como asma, sinusitis, otitis media, poliposis nasal, infección del tracto respiratorio inferior y alteraciones maxilofaciales⁴.

Clasificación.

La Organización Mundial de la Salud emitió una clasificación que hace mención especial en la coexistencia que presenta la rinitis alérgica con asma, pudiendo esta última presentar exacerbaciones cuando se presenta actividad de la rinitis alérgica, por lo que se debe investigar la presencia de ambas entidades en los pacientes con enfermedad alérgica de la vía respiratoria. Se propone que la gravedad de la rinitis alérgica se clasifique con base en la frecuencia de los síntomas, así como su interferencia con las actividades de la vida cotidiana y el sueño. Esto muestra el impacto que puede tener esta condición y no únicamente si se trata de un proceso estacional o perenne. Así, la divide en leve (no interfiere con actividades de la vida cotidiana ni el sueño) o moderada/severa (interfiere con el sueño, ejercicio, actividades laborales y escolares), intermitente (menos de 4

días a la semana o menos de 4 semanas) o persistente (más de 4 días a la semana o más de 4 semanas), pudiendo combinarse estas categorías ¹.

(Ver anexo 1)

Patogénesis.

La IgE es un anticuerpo producido por las células plasmáticas que se encuentran en las superficies mucosas (ocular, de vías respiratorias e intestino) similar a la distribución de la IgA. La IgE se une a receptores específicos de alta afinidad en los basófilos y células cebadas, designados como FcεRI. La unión de un alérgeno a dos moléculas específicas de IgE en la superficie celular es suficiente para causar activación de estas células, lo cual ocasiona liberación de mediadores vasoactivos como histamina, triptasa, leucotrienos, prostaglandinas y varias citocinas y quimiocinas⁸. Los síntomas de la reacción alérgica inmediata (fase temprana) como estornudos, prurito, rinorrea y obstrucción nasal son debidos a dichos mediadores. Los factores quimiotácticos ocasionan la migración de células inflamatorias como basófilos, eosinófilos y leucocitos polimorfonucleares. El reclutamiento de estas células se acompaña de liberación de sustancias vasoactivas, lo que culmina en la reacción retardada (fase tardía) con recrudecimiento de los síntomas. Con la exposición a un alérgeno, las fases temprana y tardía son fáciles de reconocer, esta última ocurriendo 4 a 6 horas de la reacción inicial⁹. Con la exposición persistente, como ocurre con los alérgenos intradomiciliarios (polvo o caspas de animales), el proceso inflamatorio de fase tardía es continuo, lo que da lugar a síntomas crónicos. Está bien descrito que con los alérgenos extradomiciliarios como el polen, la persistencia de la inflamación resulta en mayor sensibilidad a las exposiciones subsecuentes, con menores cantidades de polen necesarias para desencadenar los síntomas, los cuales además suelen ser más intensos.

La producción de inmunoglobulina del tipo IgE es secundaria a un cambio en la producción de citocinas de las células Th hacia un perfil Th2. Son tres las citocinas principalmente implicadas en el cambio a este fenotipo alérgico: IL-4, IL-5 e IL-13.

Las primeras dos causan un cambio de isotipo de las células B hacia la producción de IgE. La IL-5 es crucial para la activación y supervivencia de los eosinófilos, célula fundamental en la respuesta alérgica. Una vez que este cambio hacia un perfil Th2 ocurre, tiende a perpetuarse. Las personas atópicas probablemente se encuentren genéticamente predispuestas al fenotipo Th2⁸.

La sensibilización que ocurre en la rinitis alérgica es casi siempre debida a factores transportados en el aire y que son inhalados (aeroalérgenos). Éstos provienen de fuentes intradomiciliarias -como ácaros del polvo, hongos y cucarachas- o extradomiciliarias -pólenes, caspas de animales- y pueden tener picos con patrón estacional o ser perennes⁸.

Diagnóstico.

El diagnóstico se realiza con base en el cuadro clínico: la presencia de prurito nasal y estornudos, la gravedad y progresión de los síntomas, el predominio estacional, los factores desencadenantes, la exposición ambiental, el uso de medicamentos y factores que disminuyen la sintomatología. La historia familiar de enfermedad atópica sugiere rinitis alérgica. A la exploración física se puede encontrar una coloración azulada por debajo de los ojos (“ojeras alérgicas”), y el signo de Dennie-Morgan, los cuales son secundarios a edema. La línea transversa en el dorso de la nariz se ve en niños que empujan sus palmas bajo de la nariz de manera crónica en respuesta al prurito o a la rinorrea. Los cornetes se observan edematosos, congestivos y eritematosos. Se puede observar hiperplasia linfoide en la faringe posterior, así como respiración oral secundaria a la obstrucción nasal. Es posible realizar determinación de anticuerpos IgE específicos in vitro; sin embargo, la prueba diagnóstica con mayor sensibilidad, costo y efectividad es la prueba cutánea, ya sea por prick (pinchazo), parche o intradérmicas¹². Estudios de laboratorio como la IgE sérica total, eosinófilos periféricos y eosinófilos nasales son sugestivos, pero no se consideran diagnósticos.

Tratamiento.

El tratamiento comprende tres esferas: (1) Medidas de higiene ambiental, (2) Farmacológico e (3) Inmunoterapia específica.

Medidas de control ambiental y evitación de alérgenos: implican tanto la evitación de alérgenos, en caso de estar plenamente identificados (sustancias a las que el paciente tiene hipersensibilidad mediada por IgE) y la evitación de desencadenantes inespecíficos o irritantes. Los pólenes y mohos al aire libre debido a su presencia generalizada son difíciles de evitar. La reducción de la exposición al aire libre durante la temporada en la que está presente un tipo particular de polen al que el paciente está sensibilizado, puede ser de alguna utilidad^{10, 11}.

El tratamiento farmacológico incluye grupos de fármacos sistémicos y locales, siendo los esteroides tópicos la principal opción de acuerdo a las guías internacionales^{13, 14}.

La inmunoterapia específica (ITE) con alérgenos previamente denominada desensibilización: ha agrupado una cantidad considerable de investigación clínica que ha establecido la eficacia de su aplicación. Se trata de un proceso a largo plazo. A menudo la terapia debe mantenerse durante 3-5 años. Para determinar su uso deben realizarse pruebas con alérgenos específicos, mediante alguna de las distintas técnicas disponibles (intradérmica, parche o prick) . La respuesta inmediata se valora comparando la reacción a un alérgeno dado con los controles, que son histamina (control positivo) y una solución inerte (control negativo). La valoración del resultado de acuerdo a las guías internacionales debe ser ligada a la historia clínica¹².

Glicofosfopeptical.

El glicofosfopeptical (GFP) es una molécula compuesta por polisacáridos de origen fúngico y proteínas de origen vegetal, adsorbidos en una matriz inorgánica de fosfato-sulfato-cálcico¹³. Dichos polisacáridos son componentes de la pared celular de hongos como especies de *Candida sp*¹⁵.

Estudios realizados anteriormente han demostrado la utilidad de este tipo de moléculas para estimular la inmunidad innata en pacientes con diversas patologías, principalmente procesos infecciosos, en los cuales se utiliza como adyuvante^{16,17}. También se ha demostrado que el uso de adyuvantes adicionados a la inmunoterapia específica mejora la respuesta clínica de los pacientes alérgicos al acelerar la conversión de la respuesta Th hacia el fenotipo Th2¹⁸⁻²³. Estos efectos parecen ser resultado de la estimulación a inmunidad innata (células dendríticas) vía el reconocimiento de esta molécula por receptores no específicos.

2. JUSTIFICACION.

Es conocido el efecto inmunomodulador de diversos adyuvantes asociados a inmunoterapia específica en enfermedades alérgicas. Sin embargo, no se ha documentado si en el caso particular del GFP asociado a ITE, éste mejora la respuesta clínica. El GFP es un medicamento con efectos inmunoestimulantes demostrados en diversos estudios de padecimientos infecciosos y alérgicos. Está disponible de manera comercial y en la Institución. En el Servicio se usa en el tratamiento de pacientes con infecciones de repetición, dentro de ellos, pacientes con rinitis alérgica.

Hemos observado que los pacientes con rinitis alérgica en tratamiento con ITE y GFP cursan con menor frecuencia de infecciones y exacerbación de síntomas alérgicos en comparación con los tratados con ITE sola. Esto no se ha documentado mediante estudio metodológico.

3. PREGUNTA DE INVESTIGACION.

¿El glicofosfopeptical adicionado a la inmunoterapia específica produce mejoría clínica superior en pacientes con rinitis alérgica comparados con aquellos tratados sólo con inmunoterapia específica?

4. HIPOTESIS.

El glicofosfopeptical adicionado a la inmunoterapia específica produce mejoría clínica superior en pacientes con rinitis alérgica en comparación con aquellos tratados sólo con inmunoterapia específica.

5. OBJETIVOS.

OBJETIVO GENERAL.

Evaluar la respuesta clínica al glicofosfopeptical en pacientes con rinitis alérgica tratados con inmunoterapia específica, en comparación con pacientes que no fueron tratados con este adyuvante.

OBJETIVOS ESPECIFICOS.

Evaluar respuesta clínica en pacientes con rinitis alérgica tratados con inmunoterapia específica y glicofosfopeptical.

Evaluar respuesta clínica en pacientes con rinitis alérgica tratados con inmunoterapia específica sin glicofosfopeptical.

6. MATERIALES Y METODOS.

A. Universo de trabajo.

- Expedientes de pacientes con diagnóstico de rinitis alérgica registrados en el Servicio de Inmunología Clínica y Alergia del Centro Médico Nacional “20 de Noviembre” del ISSSTE, en tratamiento con inmunoterapia específica.

B. Tipo de estudio.

Estudio observacional, retrospectivo, comparativo, analítico.

C. Criterios de ingreso al estudio.

C.1. Criterios de inclusión.

- Mayores de 4 años y menores de 70 años.
- Ambos sexos.
- Con diagnóstico de rinitis alérgica.
- En tratamiento con inmunoterapia específica.

C.2. Criterios de exclusión.

- Pacientes con tratamiento inmunosupresor.
- Paciente con antecedente de cáncer.

C.3. Criterios de eliminación.

- Pacientes con expediente incompleto.
- Pacientes que hayan abandonado el tratamiento.

D. Selección de la muestra

Se incluyeron expedientes clínicos de todos los pacientes que reunían los criterios de inclusión de manera consecutiva. 30 pacientes con el diagnóstico de rinitis alérgica tratados con inmunoterapia específica y glicofosfopeptical y 30 pacientes sólo con inmunoterapia específica. Los pacientes ingresaron entre 2008 y 2010 y debieron llevar tratamiento por al menos 6 meses. Se realizó muestreo no probabilístico de casos consecutivos. El diagnóstico se basó en cuadro clínico y realización de pruebas cutáneas positivas a alérgenos comunes mediante intradermorreacción.

E. Descripción de variables.

Alérgeno.

DEFINICION : Un alérgeno es una sustancia que puede inducir una reacción de hipersensibilidad (alérgica) en personas susceptibles, que han estado en contacto previamente con él.

ESCALA DE MEDICION: categórica

UNIDAD DE MEDICION: pólenes, caspas de animales y hongos

Cuenta diferencial de leucocitos en biometría hemática.

DEFINICION : Los leucocitos son un conjunto heterogéneo de células sanguíneas que son los efectores celulares de la respuesta inmune, así intervienen en la defensa del organismo contra sustancias extrañas o agentes infecciosos (antígenos).

Neutrófilos: Los neutrófilos, denominados también polimorfonucleares (PMN), son glóbulos blancos de tipo granulocito. Miden de 12 a 18 μm y es el tipo de leucocito más abundante de la sangre en el ser humano. Se presenta del 60 al 75%.

Eosinófilos: Leucocito granulocito pequeño, posee gránulos citoplásmicos. Estas proteínas granulares son responsables de muchas funciones proinflamatorias, principalmente en la patogénesis de las enfermedades alérgicas, como célula efectora de hipersensibilidad inmediata, así como en la muerte de parásitos.

Linfocitos: Están comprendidos dentro de los agranulocitos. Son los leucocitos de menor tamaño (entre 7 y 15 μm), y representan del 24 a 32% del total en la sangre periférica. Los linfocitos son células de alta jerarquía en el sistema inmune, principalmente encargadas de la inmunidad específica o adquirida.

ESCALA DE MEDICION: Cuantitativa continua.

UNIDADES DE MEDICION: Número de células/ mm^3 .

Inmunoglobulina E.

DEFINICION: Es un tipo de anticuerpo (o inmunoglobulina) que sólo se ha encontrado en los mamíferos. Desempeña un papel importante en la alergia y se asocia sobre todo con hipersensibilidad de tipo I. La IgE también se ha implicado en las respuestas del sistema inmune a la mayoría de los gusanos parásitos.

ESCALA DE MEDICION: Cuantitativa continua.

UNIDADES DE MEDICION: Unidades Internacionales/mL.

FOXP3.

DEFINICION: FOXP3 (Forkhead box P3) es un gen implicado en las respuestas del sistema inmunológico. Es un miembro de la familia de proteínas FOX, funciona como regulador maestro en el desarrollo y función de las células T reguladoras. El mecanismo preciso de control aún no se ha establecido, las proteínas FOX pertenecen a la familia de reguladores transcripcionales forkhead/winged-helix y se asume que ejercen control a través de interacciones con un ADN similar durante la transcripción. Se determina por nefelometría.

ESCALA DE MEDICION: Cuantitativa continua.

UNIDAD DE MEDICION: Porcentaje

Inmunoglobulina G.

DEFINICION CONCEPTUAL: El anticuerpo IgG está involucrado predominantemente en la respuesta inmune secundaria. Es la inmunoglobulina más abundante y está distribuida en partes aproximadamente iguales en la sangre y los líquidos de los tejidos, constituye el 75% de las inmunoglobulinas séricas en los seres humanos.

DEFINICION OPERACIONAL: Determinación de esta glucoproteína mediante nefelometría.

ESCALA DE MEDICION: Cuantitativa continua.

UNIDADES DE MEDICION: Unidades Internacionales/mL.

Variables demográficas.

Edad.

DEFINICION: El número de años cumplidos, referidos por el paciente desde su nacimiento a la fecha de realización del estudio.

ESCALA DE MEDICION: Cuantitativa continua.

UNIDAD DE MEDICION: Años.

Género.

DEFINICION: Sexo de asignación del sujeto..

ESCALA DE MEDICION: Nominal dicotómica.

UNIDAD DE MEDICION: Hombre o mujer.

Tratamiento.

DEFINICION: Uso de glicofosopeptical como adyuvante a inmunoterapia especifica, 500mg vía oral cada 8 horas

ESCALA DE MEDICION: Nominal dicotómica

UNIDAD DE MEDICIÓN: Sin tratamiento, con tratamiento

Respuesta Clínica:

DEFINICION: Cambio en la gravedad y frecuencia de los síntomas (rinorrea, obstrucción nasal, estornudos, prurito nasal) de acuerdo a la clasificación de guías (Consenso ARIA; anexo 1) y número de infecciones al año.

GRAVEDAD DE LOS SINTOMAS:

DEFINICION: Gravedad y frecuencia de los síntomas de acuerdo a la clasificación de ARIA.

ESCALA DE MEDICION: Ordinal

UNIDAD DE MEDICIÓN: Leve intermitente, leve persistente, moderada-grave intermitente, moderada-grave persistente.

NUMERO DE INFECCIONES.

DEFINICION: Número de procesos infecciosos respiratorios (signos y síntomas que se presentan asociados a infección viral o bacteriana y que hayan ameritado tratamiento específico) documentados en el expediente durante 6 meses.

ESCALA DE MEDICION: Cuantitativa discontinua

UNIDAD DE MEDICION. Número de infecciones en 6 meses.

F. Procedimiento.

Estudio retrospectivo de revisión de expedientes clínicos de pacientes registrados en el Servicio de Inmunología Clínica y Alergia del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre del ISSSTE con diagnóstico de rinitis alérgica en tratamiento con inmunoterapia específica. Se incluyeron pacientes que hayan ingresado entre enero de 2008 y junio de 2010, con diagnóstico establecido por cuadro clínico y positividad a pruebas cutánea antes del inicio de ITE. Se identificaron así mismo pacientes que además recibieron glicofosfopeptical durante la inmunoterapia específica.

Se corroboró que el expediente contara con hoja de pruebas cutáneas mediante intradermorreacción, en las cuales se demostrara positividad a alérgenos comunes. Se incluyeron para análisis pruebas de laboratorio que se utilizan en pacientes del Servicio de Inmunología Clínica (biometría hemática, IgE, IgG, Foxp3). Se utilizó hoja de recolección de datos que incluye variables demográficas, datos clínicos y de laboratorio (Anexo 2).

Se evaluó la respuesta clínica mediante la identificación de número de infecciones, gravedad y frecuencia de síntomas, además de parámetros de laboratorio; antes del inicio del tratamiento y 6 meses después del inicio del mismo en ambos grupos. Se realizó análisis estadístico de los resultados mediante métodos descriptivos (medias, rangos, porcentajes), así como pruebas de comparación, para variables numéricas con T de Student y para variables categóricas con prueba de Wilcoxon; apoyándose en software SPSS versión 17. Por el tipo de estudio se prescindió de obtener consentimiento informado de los participantes.

7. CONSIDERACIONES ÉTICAS.

El trabajo de investigación fue aprobado por el Comité Local Investigación de la institución.

Este estudio no representa ningún riesgo a los pacientes. r al mínimo. Las muestras sanguíneas son las mismas que se requieren para el diagnóstico y seguimiento de los pacientes. Los pacientes no fueron sometidos a ninguna intervención. Por la naturaleza del estudio no se requirió de consentimiento informado.

8. RESULTADOS.

Se completó el estudio con los 60 pacientes (30 de cada grupo).

La media de edad global fue de 31 años (4-58), con 22 hombres (36.6%) y 38 mujeres (63.3%).

Para el grupo ITE la media de edad fue 31 años (4-58) con 9 hombres (30%) y 21 mujeres (70%); mientras que para el grupo ITE+GFP la media de edad fue 36 años (4-68) con 13 hombres (43.3%) y 17 mujeres (56.6%). (Tabla 1).

Para el total de pacientes, antes del inicio de tratamiento se encontró que el 50% presentaban el grado de severidad leve intermitente y leve persistente el 43.3%. Sólo dos pacientes (3%) presentaron el grado moderado-severo intermitente y otros dos moderado-severo persistente.

En el grupo ITE antes del inicio de tratamiento, 14 pacientes (46.6%) presentaron el grado leve intermitente, 14 leve persistente (46.6%) y sólo un paciente (3.3%) se clasificó en cada grupo de moderada-severa intermitente y moderada-severa persistente. En el grupo ITE+GFP encontramos 16 pacientes (53.3%) con leve intermitente, 12 (40%) con leve persistente y un paciente (3.3%) en cada uno de los tipos moderada-severa. (Tabla 1)

Utilizando pruebas de medias relacionadas se observa de manera global (con ambos tratamientos) y de manera separada que los dos grupos presentaron mejoría clínica: en cuanto al número de infecciones (en un periodo de 6 meses) y mejoría de los síntomas (al pasar a una grado de severidad menor según ARIA).

(Tabla 2, Gráficas 1 y 2)

Al comparar entre ambos grupos (ITE vs. ITE+GFP) el número de infecciones posterior al tratamiento, resultó no haber diferencia estadísticamente significativa ($p= 0.61$)

En cuanto a los síntomas resultó haber mejoría para todos los pacientes, así como al dividirlos en ambos grupos de tratamiento (Tabla 1). Sin embargo, al comparar los resultados entre ambos grupos mediante prueba de U Mann-Whitney no se reportó diferencia estadísticamente significativa ($p= 0.61$)

Al comparar los resultados de valores de laboratorio, se eliminaron los parámetros para los cuales no se tenían datos completos (subclases de IgG, Foxp3), sólo analizándose los valores de biometría hemática, IgG e IgE. (Cuadro 1). No se encontraron diferencias significativas para ninguna de las variables analizadas.

9. DISCUSION Y CONCLUSIONES.

Está demostrada la utilidad del uso de la ITE para el tratamiento de la rinitis alérgica, siendo además la única medida que modifica la historia natural de la enfermedad. Así mismo, estudios comentados previamente hacen evidente el beneficio del uso de inmunoestimulantes en distintas enfermedades cuya etiología consiste en alteraciones del sistema inmune, particularmente en enfermedades alérgicas.

El glicofosfopeptical, al igual que otros inmunoestimulantes de origen natural, se obtiene a partir de extractos de diferentes microorganismos. En este caso particular, de la pared de *Candida sp.* Aunque no se conoce con exactitud el mecanismo de acción, se ha demostrado que mejora la respuesta inmunológica ante infecciones; sin embargo, no se encontraron estudios sobre su uso en enfermedades alérgicas. Este parece ser el primer estudio que analiza este probable beneficio y se basó en observaciones empíricas, así como en la información reportada en la literatura que demuestra la utilidad de otros inmunoestimulantes en el mismo contexto de enfermedad alérgica.

Para realizar el estudio se decidió hacerlo de manera retrospectiva basado en la información del expediente clínico, ya que toda la información necesaria está archivada en ellos y no es necesaria ninguna intervención ni autorización de los pacientes. Inicialmente se incluyeron distintas variables para obtener información más completa y no sólo datos sobre evolución clínica.

Con respecto a valores de laboratorio, las variables de mayor utilidad pudieran ser los niveles de inmunoglobulina IgG subtipo 4 y el marcador Foxp3. La primera por estar demostrado que se eleva con el tratamiento a base de ITE, y el segundo por un ser un marcador de células reguladoras que también pueden modificarse con esta terapia. Desafortunadamente no se contó con reactivos durante distintos momentos del tratamiento de los pacientes, por lo que solo un pequeño grupo de ellos cuentan con dichos resultados, haciendo imposible su inclusión para el análisis.

Sin embargo, el objetivo del estudio es analizar respuesta clínica, lo cual se pudo realizar. La variable infecciones consistió en determinar la ocurrencia de infecciones respiratorias durante 6 meses, antes y durante el período de observación. Así mismo, se logró recabar la información necesaria para valorar mejoría de síntomas (variable grado de severidad de rinitis alérgica). Los resultados muestran que en este estudio no se pudo demostrar estadísticamente diferencias significativas entre ambos grupos cuando se analizaron las dos variables, tanto ocurrencia de infecciones respiratorias como severidad de los síntomas. Por otro lado sí se demostró mejoría clínica en ambos grupos analizados como un solo conjunto y en ambos grupos por separado; lo que era esperado. Esto nos haría concluir que la hipótesis de investigación se descarta en sentido estricto, pero debemos tomar en cuenta las limitaciones del estudio que pueden afectar de manera significativa el resultado:

- a) La n de la muestra es pequeña, lo que causa una distribución anormal de los datos y un bajo poder en los resultados.

Esto puede mejorarse si se continúa el presente estudio y se amplía el número de participantes.

- b) Los pacientes fueron incluidos al cumplir los criterios emitidos, no obstante que no todos fueron tratados al mismo tiempo. Sólo se corroboró que siguieran el tratamiento durante 6 meses.

De ampliarse el estudio se pueden incluir pacientes que además hayan sido tratados en el mismo periodo de tiempo, incluso, se puede realizar otro de tipo prospectivo.

- c) La información se obtuvo del expediente de manera retrospectiva sin entrevistar a los pacientes para verificar información.

El principal problema de esto reside en la confiabilidad del expediente, que puede no ser adecuada debido a la falta de estandarización del mismo y de la falta de adecuados sistemas de información, a pesar de contar con normas oficiales y bases de datos.

- d) Los pacientes incluidos tienen diferentes sensibilizaciones a alérgenos comunes. No se incluyó un análisis de esta información para especificar para qué tipo de alérgenos se utilizó la ITE.

Esta limitante debe ser tomada en cuenta, puesto que los estudios reportados en enfermedad alérgica y uso de inmunoestimulantes se realizaron principalmente en pacientes con ITE de un solo alérgeno, particularmente la maleza Ambrosia.

- e) Se utilizó la escala de gravedad de los síntomas según el consenso ARIA en sustitución de resultados de cuestionarios de calidad de vida

estandarizados, lo cual es la medida adecuada para valorar respuesta clínica en esta patología.

Esta consideramos es la principal limitante. Los estudios clínicos usan de manera rutinaria cuestionarios de calidad de vida estandarizados. En nuestro estudio no utilizamos este instrumento por no contar todos los pacientes con el mismo. Este es llenado por el mismo paciente y reporta un valor numérico, lo que lo hace un mejor instrumento.

A pesar de todo lo anterior y de no poder comprobar la hipótesis del estudio, consideramos que su utilidad reside en sentar las bases para futuros trabajos que puedan contar con una mayor cantidad y calidad de información para analizar el posible beneficio de la terapia analizada. Insistimos en que la observación empírica y los trabajos previos ameritan realizar más estudios para descartar o apoyar esta terapéutica.

10. BIBLIOGRAFIA.

1. Bousquet J, Van Cauwenberge P, Khaltaev N. Allergic rhinitis and its impact on asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 108: S147–334.
2. Lamb CE, Ratner PH, Johnson CE, et al. Economic impact of workplace productivity losses due to allergic rhinitis compared with select medical conditions from an employer perspective. *Curr Med Res Opin* 2006; 22: 1203–10.
3. Kessler, Almeida DM, Berglund P, et al. Pollen and mold exposure impairs the work performance of employees with allergic rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2001; 87: 289–95.
4. Spector SL. Overview of comorbid associations of allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 1997; 99: S773-80.
5. International Consensus Report on Diagnosis and Management of Rhinitis. International Rhinitis Management Working Group. *Allergy* 1994; 49(19 Suppl):1-34.
6. Dykewicz MS, Fineman S. Executive Summary of Joint Task Force Practice Parameters on Diagnosis and Management of Rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1998; 81: 463-8.
7. Van-Cauwenberge P, Bachert C, Passalacqua G, Bousquet J, Canonica G, Durham S, et al. Consensus statement on the treatment of allergic rhinitis. EAACI Position paper. *Allergy* 2000; 55: 116-34.
8. Abbas AK, Lichtman AH. Immediate hypersensitivity. In: Abbas AK, Lichtman AH, editors. *Cellular and molecular immunology*. 5th edition. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2005. p. 432–52.
9. Walden SM, Proud D, Bascom R, et al. Experimentally induced nasal allergic responses. *J Allergy Clin Immunol* 1988; 81: 940–9.

10. Solomon WR, Weber RW, Dolen WK. Common allergenic pollen and fungi. In: Bierman CW, Pearlman DS, Shapiro GG, et al, editors. Allergy, asthma, and immunology from infancy to adulthood. Philadelphia: WB Saunders Company; 1996. p. 93–114.
11. Chew GL, Higgins KM, Gold DR, et al. Monthly measurements of indoor allergens and the influence of housing type in a northeastern US city. *Allergy* 1999; 54: 1058–66.
12. The European Academy of Allergology and Clinical Immunology. Position paper: allergen standardization and skin tests. *Allergy* 1993; 48: S48–82.
13. Brown GD, Gordon S, et al. Glucans and mammalian Immunity. *Immunity* 2003, 19: 311-315
14. Martinez- Vilchez S, Molina-Jimenez F et al. AM3, a natural glycoconjugate, induces the functional maturation of human dendritic cells . *Br J Pharmacol.* 2008 June; 154(3): 698–708.
15. Millan-Rodriguez F, et al. Estudio piloto del tratamiento coadyuvante de la cistitis recidivante de la mujer mediante AM3. *Actas Urol Esp* 2003; 27
16. Brieva A, Guerrero JL. Inmunoferon®, a glycoconjugate of natural origin, inhibits LPS-induced TNF- α production and inflammatory responses. *Int Immunopharm* 2001; 1: 1979-1987
17. De BG, Moulin V, Pajak B, et al. The adjuvant monophosphoryl lipid A increases the function of antigen-presenting cells. *Int Immunol* 2000;12:807– 15.

18. Mothes N, Heinzkill M, Drachenberg KJ, et al. Allergen-specific immunotherapy with a monophosphoryl lipid A-adjuvanted vaccine: reduced seasonally boosted immunoglobulin E production and inhibition of basophil histamine release by therapy-induced blocking antibodies. *Clin Exp Allergy* 2003;33:1198–208.
19. Bohle B, Jahn-Schmid B, Maurer D, et al. Oligodeoxynucleotides containing CpG motifs induce IL-12, IL-18 and IFN-gamma production in cells from allergic individuals and inhibit IgE synthesis in vitro. *Eur J Immunol* 1999;29:2344–53.
20. Tighe H, Takabayashi K, Schwartz D, et al. Conjugation of immunostimulatory DNA the short ragweed allergen amb a 1 enhances its immunogenicity and reduces its allergenicity. *J Allergy Clin Immunol* 2000;106:124–34.
21. Marshall JD, Abtahi S, Eiden JJ, et al. Immunostimulatory sequence DNA linked to the Amb a 1 allergen promotes T(H)1 cytokine expression while downregulating T(H)2 cytokine expression in PBMCs from human patients with ragweed allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2001;108:191– 7.
22. Tulic MK, Fiset PO, Christodoulou P, et al. Amb a 1 immunostimulatory oligodeoxynucleotide conjugate immunotherapy decreases the nasal inflammatory response. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113:235– 41.

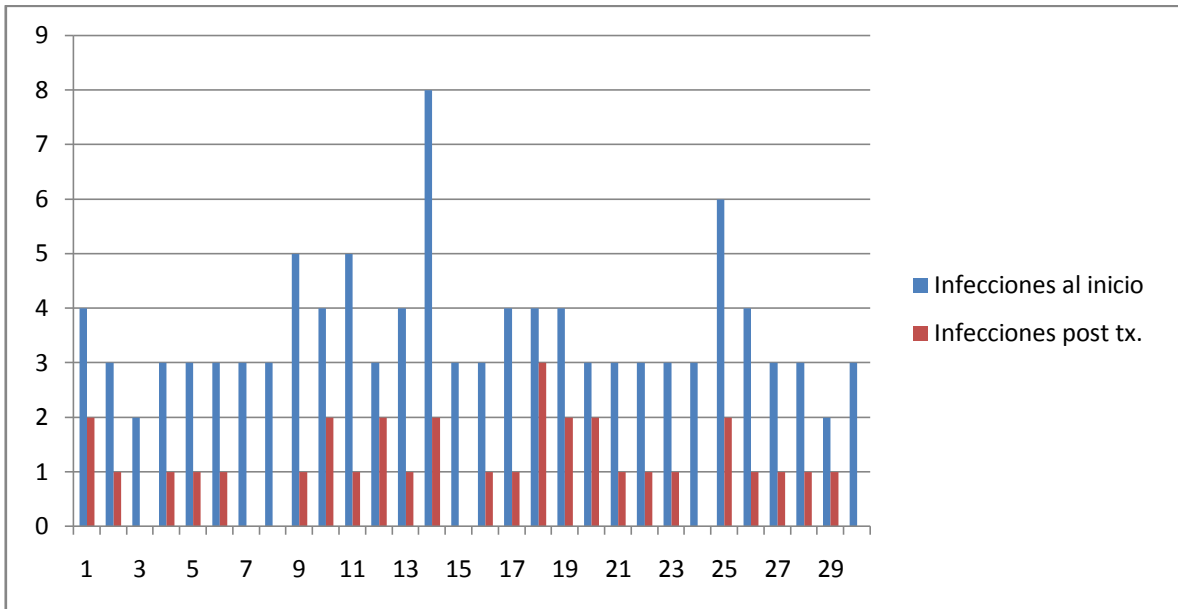
Tabla 1. Características de los pacientes

	Pacientes con ITE	Pacientes con ITE+GFP
Número	30(100%)	30
Edad (años)	31 (4-58)	36 (4-68)
Hombres (%)	9 (30%)	13 (43.3)
Leve intermitente	14 (46.6)	16 (53.3)
Leve persistente	14 (46.6)	12 (40)
Moderada-severa intermitente	1 (3.3)	1 (3.3)
Moderada-severa persistente	1 (3.3)	1 (3.3)

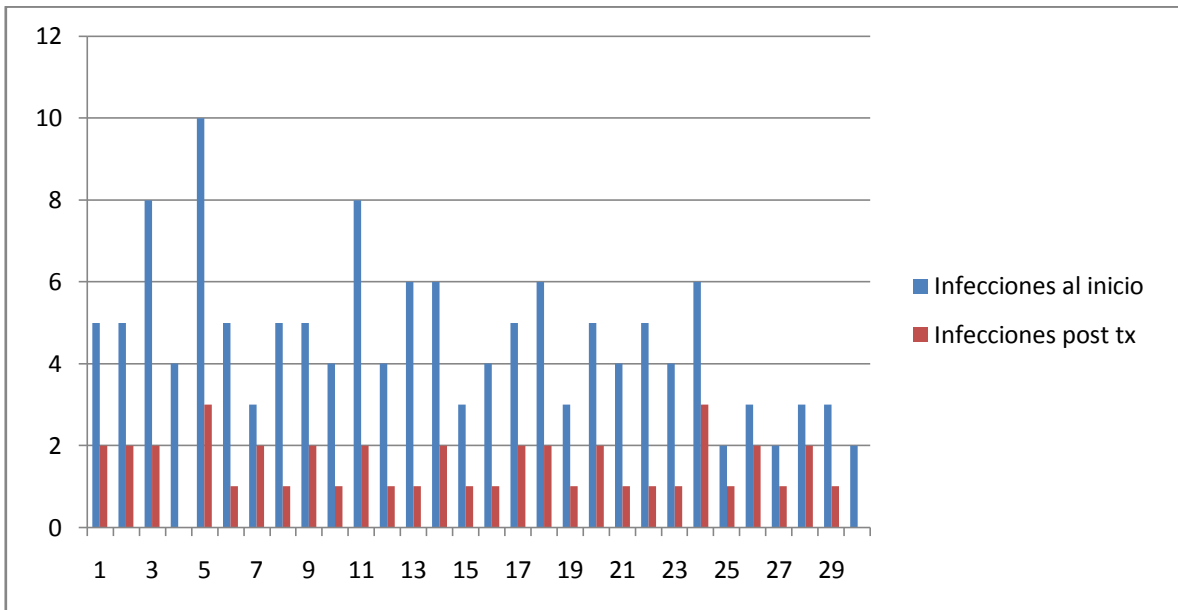
Tabla 2. Resultado del análisis al comparar variables antes del tratamiento y 6 meses después

	Global n=60	ITE n=30	ITE+GFP n=30
No. de infecciones	p= 0.000	p= 0.00	p= 0.000
Gravedad y frecuencia de síntomas ARIA	p= 0.000	p= 0.000	p= 0.000

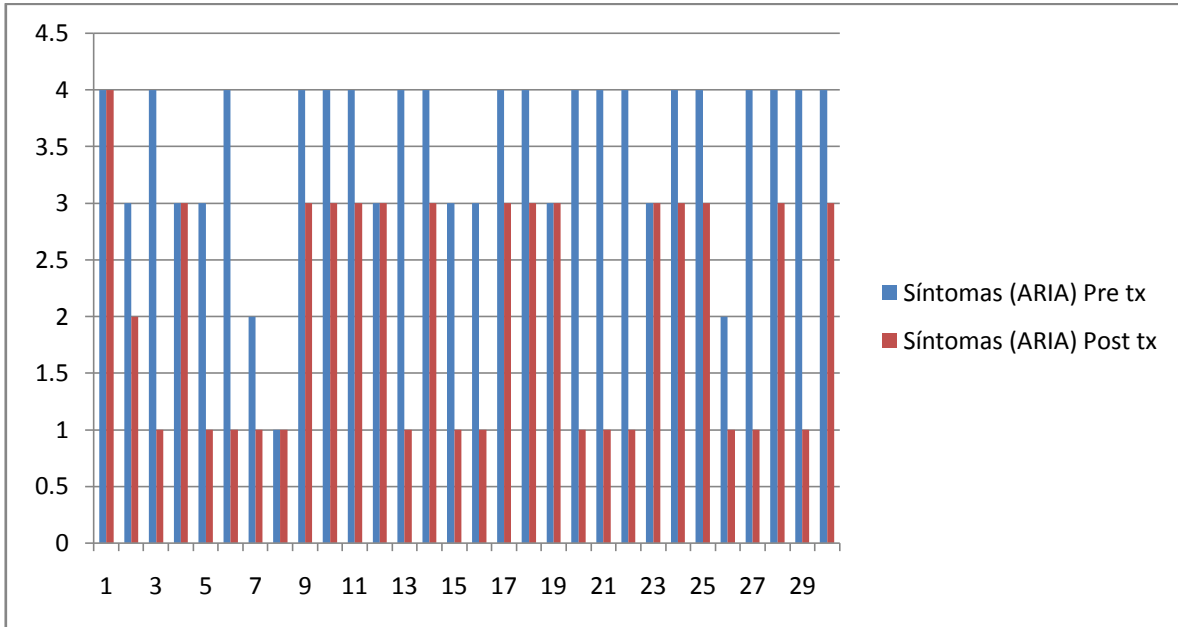
Gráfica 1. Número de infecciones antes y después de tratamiento con ITE(n=30)



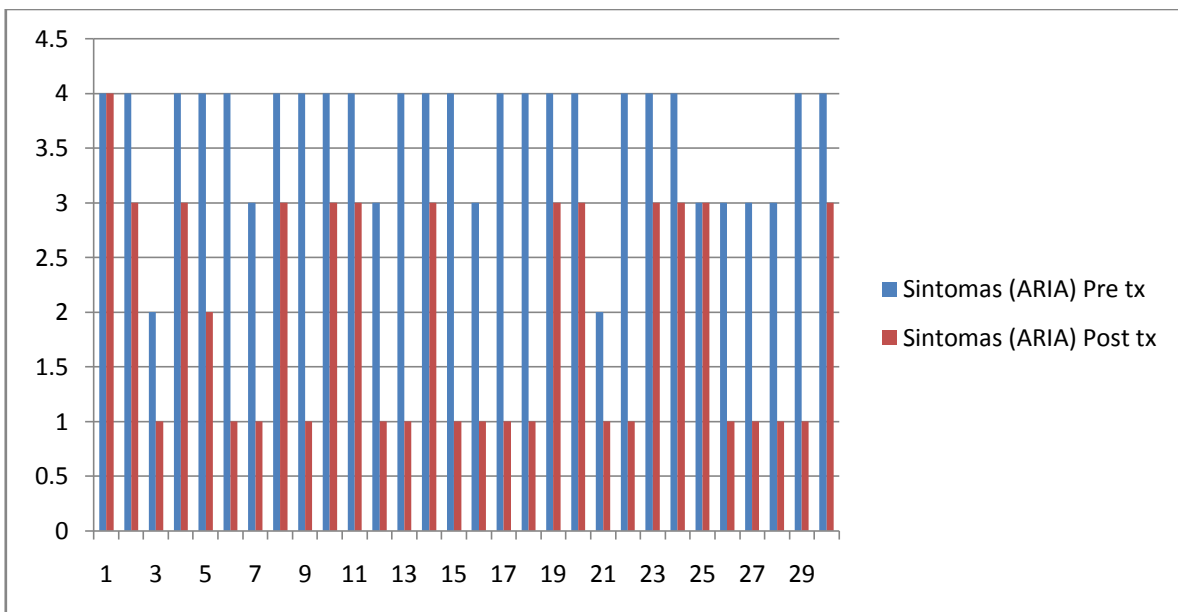
Gráfica 2. Número de infecciones antes y después de tratamiento con ITE+GFP (n=30)



Gráfica 4. Síntomas (escala según ARIA, modificado a valor numérico) para el grupo ITE



Gráfica 5. Síntomas (según ARIA, modificado a valor numérico) para el grupo ITE+GFP



Cuadro 1. Valores de p para los distintos valores de laboratorio

Paired Samples Test

		Paired Differences				
		95% Confidence Interval of the Difference				
		Lower	Upper	t	df	Sig. (2-tailed)
Pair 1	Lin_ini - Lin_final	-136.94103	237.40769	.537	59	.593
Pair 2	Neu_ini - Neu_final	-489.05361	429.85361	-.129	59	.898
Pair 3	Eos_ini - Eos_final	-5.30268	106.60268	1.811	59	.075
Pair 4	IgE_ini - IgE_final	-45.18653	79.87487	.555	59	.581

Anexo 1. Tabla de recolección de datos

NOMBRE	CEDULA	EDAD y GENERO (años/M-F)	ITE (sí/no)	GFP (sí/no)	IgE UI/ml	Foxp3 %	IgG UI/ml	Subclases de IgG UI/ml	Leu totales cels/ml	Neu cels/ml	Linfocitos cels/ml	Eosinòfilo cels/ml	Infec. Inic/6m.	ARIA Escala de gravedad
1														
2														
3														
4														
5														
6														
7														
8														
9														
10														
11														
12														
13														
14														
15														
16														
17														
18														
19														
20														
.														
.														
.														
n=60														

Anexo 2. Clasificación de gravedad de rinitis alérgica (Consenso ARIA)

TABLA III. Clasificación de la rinitis alérgica (ARIA)

-
1. "Intermitente" significa que los síntomas están presentes:
 - Menos de 4 días a la semana,
 - o durante menos de 4 semanas.
 2. "Persistente" significa que los síntomas están presentes:
 - Más de 4 días a la semana
 - y durante más de 4 semanas
 3. "Leve" significa que no están presentes ninguna de las circunstancias siguientes:
 - Trastornos del sueño
 - Deterioro de las actividades diarias, de ocio y/o deportivas
 - Impedimento de la asistencia a la escuela y/o al trabajo
 - Síntomas molestos.
 4. "Moderada-grave" significa que están presentes una o más de las circunstancias siguientes:
 - Trastornos del sueño
 - Deterioro de las actividades diarias, de ocio y/o deportivas
 - Impedimento de la asistencia a la escuela y/o al trabajo
 - Síntomas molestos