



**REPÚBLICA DE CUBA  
UNIVERSIDAD DE CIENCIAS MÉDICAS  
“JOSÉ ASSEF YARA”  
CIEGO DE ÁVILA  
UNIDAD DOCENTE DE MORÓN**

**TÍTULO:** Inmunoterapia bacteriana en pacientes con asma bronquial con componente infeccioso y sensibilización celular.

**AUTOR:** Lic. Yamilet Rodríguez Hechavarría  
Profesor Instructor

**INFORME FINAL EN OPCIÓN AL TÍTULO DE MÁSTER EN  
ENFERMEDADES INFECCIOSAS.**

**CIEGO DE ÁVILA, 2010**



**REPÚBLICA DE CUBA**  
**UNIVERSIDAD DE CIENCIAS MÉDICAS**  
**“JOSÉ ASSEF YARA”**  
**CIEGO DE ÁVILA**  
**UNIDAD DOCENTE DE MORÓN**

**TÍTULO:** Inmunoterapia bacteriana en pacientes con asma bronquial con componente infeccioso y sensibilización celular.

**AUTOR:** Lic. Yamilet Rodríguez Hechavarría  
Profesor Instructor

**TUTOR: MSc.** Dra. Nelva E, González Cedré  
Especialista de Primer Grado en Alergología  
Profesora Asistente  
Máster en Enfermedades Infecciosas

**ASESORA: MSc.** Dra. Madelaine Espinosa Domínguez  
Especialista de Primer Grado en MGI y Alergología  
Profesora Instructora  
Máster en Enfermedades Infecciosas

**INFORME FINAL EN OPCIÓN AL TÍTULO DE MÁSTER EN ENFERMEDADES INFECCIOSAS.**

**CIEGO DE ÁVILA, 2010**

## **PENSAMIENTO**



## ***Pensamiento***

*¿Para qué, sino para poner paz entre los hombres han de ser los adelantos de la ciencia!*

*JOSÉ MARTÍ*

## **AGRADECIMIENTOS**



## *Agradecimientos*

*A la MSc. Nelva González Cedré.*

*A la MSc. Madelaine Espinosa Domínguez*

*A mis compañeros del departamento de Alergia por su ayuda incondicional*

## DEDICATORIA





## **RESUMEN**



## **RESUMEN**

Se realizó una investigación en el Hospital General Provincial Docente Capitán Roberto Rodríguez Fernández de Morón en el período comprendido de enero a octubre del 2010 un estudio de intervención de tipo pre-experimental antes después con el objetivo de determinar la efectividad del tratamiento con vacunas terapéuticas con extractos bacterianos en pacientes con diagnóstico de Asma bronquial con componente infeccioso que presentaran sensibilización celular a bacterias. El universo de estudio estuvo conformado por los pacientes residentes en el área Norte de Morón con el diagnóstico de asma bronquial y un componente infeccioso asociado que asistieron a consultas de alergología de dicho hospital y la muestra se integró por los pacientes asmáticos que reunieron los criterios de selección establecidos (40 pacientes). A todos los casos se les realizó una prueba demorada con extractos alérgicos bacterianos para determinar la sensibilización bacteriana y el 100% que resultaron sensibilizados recibieron tratamiento con vacunas terapéuticas bacterianas (gérmenes respiratorios) por un período de 6 meses con el objetivo de comprobar la efectividad del mismo. Obtuvimos como resultado de nuestra investigación la mejoría clínica de los pacientes asmáticos y la disminución de infecciones respiratorias en los mismos.

**Palabras Clave:** Sensibilización bacteriana, inmunoterapia, asma bronquial con componente infeccioso.

## INDICE



<b>INDICE</b>	<b>Pag</b>
Introducción.....	1
Capítulo I: Marco Teórico.....	8
Capítulo II: Aspectos Metodológicos.....	29
Capítulo III: Análisis y discusión.....	39
Conclusiones:.....	46
Recomendaciones:.....	48
Referencias Bibliográficas.....	49
Anexos	

## INTRODUCCION



## **INTRODUCCIÓN**

El asma es una de las enfermedades respiratorias crónicas más interesantes para el médico que realiza práctica clínica e investigativa, debido a la importante y creciente demanda de solicitud de atención médica a causa de esta enfermedad (1).

Varias han sido sus definiciones e intentos por describirla. Algunos autores la definen como una enfermedad inflamatoria crónica de las vías aéreas con episodios recurrentes de limitación al flujo de aire, producción de mucus y tos, la cual está modulada y controlada por mecanismos inmunológicos.

Otros la describen de forma más detallada como un trastorno inflamatorio crónico de las vías aéreas en la que están implicados muchos elementos celulares, particularmente, mastocitos, eosinófilos y linfocitos, ocasionando esta inflamación en individuos susceptibles episodios de sibilancia, disnea, tiraje torácico y tos, sobre todo por las noches y primeras horas de la mañana, con síntomas que se asocian a una obstrucción generalizada y variable del flujo aéreo, que con frecuencia revierte espontáneamente o con tratamiento y la inflamación produce un aumento de la respuesta de las vías aéreas a estímulos diversos (2,3).

Desde el punto de vista genético el AB es considerada como una enfermedad compleja multifactorial, ya que está determinada por la interacción entre una heterogeneidad genética y factores ambientales que regulan la expresión de sus manifestaciones físicas, químicas y fisiológicas, es decir, su fenotipo, el cual es influenciado por eventos precoces en la vida, tales como la intensidad y duración de la exposición a alérgenos (especialmente los dermatofagoides), la dieta, las infecciones

respiratorias y a lo mejor, la presencia o ausencia de factores protectores que estimulan las poblaciones linfocitarias Th. (4)

Aún cuando el asma ha sido reconocida desde la antigüedad, sólo hasta hace muy poco tiempo se aceptó que, aunque los factores genéticos son la interacción de esos factores con los elementos ambientales la que determina la prevalencia real de la enfermedad. (5)

En la misma dirección, la mortalidad, morbilidad y prevalencia de AB han aumentado por todo el mundo en las 3 últimas décadas, por lo cual se ha propuesto que guarda relación con los numerosos factores antes mencionados.

El AB afecta por igual a ambos sexos, en los países desarrollados es más común en niños que en adultos, con cierta tendencia de predominio en niños varones.

Puede comenzar en cualquier época de la vida, aunque generalmente debuta antes de los 25 años de edad. Se considera que afecta entre 5 y 10 % de la población mundial, pero en este sentido, la prevalencia del asma se muestra muy variable en diferentes partes del mundo. Uno de los niveles más alto de prevalencia se encuentra en la isla de Tristan da Cunha (Atlántico Sur) donde 46 % de la población padece de AB. En las islas Carolinas Orientales, unas 1000 millas al norte de Papua, Nueva Guinea, la incidencia es 30 %. (6)

Es una enfermedad ampliamente extendida, sobre todo en países con costas, por ejemplo Inglaterra, Nueva Zelanda y Cuba, así como en las urbes con alta contaminación ambiental (México, Tokio, Lima, Santiago de Chile, etc.).

En nuestro país al menos 4 millones de individuos padecen la enfermedad. Se plantea que ocupa el primer lugar entre las enfermedades que ocasionan mayor número de urgencias en nuestro municipio, reportándose más de 1700 consultas y cerca de 300

ingreso anuales según reporte de departamento de estadística de Hospital General Docente de Morón, por lo que dicha cifra constituye un problema económico y médico para las instituciones y la familia.

Hoy se acepta que la variedad y grado de exposición a los alérgenos durante la niñez puede determinar el lugar y especificidad de enfermedad alérgica en las vías respiratorias. Los alérgenos, considerados la causa desencadenante más frecuente e importante de las crisis agudas de asma Bronquial.

Cada vez es más evidente la importancia de la carga alérgica en el desarrollo, tanto de la atopia como del AB. La mayoría de los asmáticos son atópicos y en poblaciones de niños y adultos la Hipereactividad Bronquial (HRB) está asociada con la atopia (medida por los test cutáneos) en tal forma que los autores señalan que cuanto más severa sea la HRB, más severa es la atopia. En el orden práctico esto se ratifica cuando al retirar al paciente de la exposición a los alérgenos disminuye la severidad del asma clínica y de la HRB. (7)

Los asmáticos son más propensos a las infecciones respiratorias bacterianas que los sujetos normales. Sin embargo, no hay evidencias documentadas de que las infecciones bacterianas inicien el asma en individuos previamente normales. En otros, la mayoría, sí son capaces de desencadenar episodios de sibilancia. El micoplasma es capaz de provocar crisis de asma bronquial como una respuesta de IgE, en mayor proporción en adultos. Se ha planteado, a partir de estudios experimentales, que estas bacterias, incrementan en las vías aéreas la presencia de linfocitos T y eosinófilos, células que en el AB son importantes componentes del proceso inflamatorio. (8)

Un número de publicaciones ha surgido que las infecciones respiratorias bacterianas en etapas tempranas de la vida pueden desempeñar un papel en la patogénesis del

asma en el joven. Existen indicios de que las infecciones bacterianas pueden predisponer a los alérgenos, iniciando el proceso de sensibilización alérgica. (9,10). En Cuba ha existido en los últimos 5 años un incremento de las IRA, según registros se demandan anualmente una atención médica de 5 millones de personas constituyendo alrededor del 30% de las consultas externas.

El costo del tratamiento de las IRA es elevado, por pérdidas económicas (ausentismo laboral) y gastos en medicamentos, hospitalizaciones, etc. En el 75 % de las IRA se prescriben antibióticos y en la mayoría de las veces son innecesarios, lo que incrementa los costos y la resistencia bacteriana. Además en el mundo se malgastan todos los años 8 billones de dólares en drogas utilizadas para tratar los síntomas de las IRA, las cuales tienen poco o ningún efecto (11).

La incidencia de las IRA supera con creces todas las demás enfermedades infecciosas tomadas en conjunto, se caracteriza por su aparición masiva en la población y el amplio espectro de agentes causales (12)

Entre los factores que pueden desencadenar una crisis de exacerbación de la enfermedad asmática se encuentran las infecciones de las vías aéreas y de ellas se destacan las infecciones bacterianas. Se plantea que las bacterias tienen la capacidad de secretar toxinas muchas de las cuales pueden desempeñarse como superantígenos y en estas condiciones pueden modular la síntesis de IgE. Existe diversos ejemplos como es el caso del *Staphylococcus aureus* quien es capaz de estimular los procesos inflamatorios mediante una activación excesiva de células T y macrófagos . Evidencia de un nuevo mecanismo de estimulación inmunológica en interacción con células presentadoras de antígenos a través del MHC clase II.(13)

Durante muchos años los alergólogos han utilizado vacunas bacterianas como terapia alternativa en la modulación de la respuesta inmune en los pacientes con asma bronquial y componente bacteriano infeccioso; sin embargo, a pesar de su uso frecuente existen pocas publicaciones que abordan el tema.

En consecuencia, todos estos hallazgos enfocan la posibilidad del uso de extractos bacterianos como modulador del proceso inflamatorio en el asma bronquial con componente infeccioso, por lo que se hace necesario encontrar elementos vitales del problema que nos permitan avalar los resultados.

Además teniendo en cuenta que el Asma bronquial constituye en nuestro medio y en el mundo un problema de salud por su elevada morbimortalidad, la implicación económica que representa para el paciente y para el estado por el elevado costo del tratamiento de la enfermedad y sus complicaciones, la implicación laboral y escolar de la misma y la afectación de la calidad de vida para el paciente decidimos realizar este trabajo de investigación con el objetivo de determinar la sensibilización celular a bacterias en los pacientes con asma bronquial y componente infeccioso, evidencias necesarias para estos tipos de estudios y su continuidad con inmunoterapia con extractos bacterianos de gérmenes respiratorios.

**Pregunta de investigación:**

¿Cuál será la eficacia de la inmunoterapia con vacunas bacterianas en los pacientes con asma bronquial con componente infeccioso y sensibilidad bacteriana?

**Objeto de la investigación:**

Paciente con asma bronquial con componente infeccioso que acudan a la consulta de Alergología.

**Hipótesis:**

Si se emplea el tratamiento con vacunas terapéuticas, con extractos bacterianos (gérmenes respiratorios) en los pacientes con el diagnóstico de asma bronquial con componente infeccioso, y que tengan sensibilización bacteriana que acudan a la consulta de Alergología del Hospital General Provincial Docente Roberto Rodríguez Fernández de Morón se estará en condiciones de mejorar y controlar dicha patología evitando las crisis agudas de asma y complicaciones mejorando así la calidad de vida de estos pacientes en el más breve plazo.

## **OBJETIVOS**

### **Objetivo General:**

Evaluar la efectividad de la inmunoterapia con vacunas bacterianas de gérmenes respiratorios en el tratamiento de los pacientes con diagnóstico de Asma bronquial con componente infeccioso y que tengan sensibilidad celular a bacterias.

### **Objetivos Específicos:**

- 1- Caracterizar los sujetos estudiados según edad y sexo.
- 2.- Determinar in vivo positividad de la prueba demorada a bacterias de forma general y por los diferentes tipos.
- 3.- Interpretar la reacción según el tamaño del nódulo.
- 4.- Medir la eficacia del tratamiento con inmunoterapia con extracto bacteriano de gérmenes respiratorios según:
  - ✓ Frecuencia mensual del uso de antibiótico.
  - ✓ Estado clínico del paciente.
- 5.- Proponer un nuevo protocolo de tratamiento para los pacientes con asma bronquial y componente infeccioso.

# **CAPÍTULO I: FUNDAMENTACIÓN TEÓRICA DE LA INMUNOTERAPIA BACTERIANA EN PACIENTES ASMÁTICOS CON COMPONENTE INFECTIVO Y SENSIBILIZACIÓN CELULAR.**



## **CAPITULO I: FUNDAMENTACIÓN TEÓRICA SOBRE INMUNOTERAPIA BACTERIANA EN PACIENTES CON ASMA BRONQUIAL CON COMPONENTE INFECTIVO Y SENSIBILIZACIÓN CELULAR**

### **Antecedentes históricos de las IRA y del Asma Bronquial.**

La Microbiología ha tenido un proceso histórico de desarrollo. Aunque los microorganismos se originaron hace aproximadamente 4.000 millones de años, la Microbiología es relativamente una ciencia joven. Los primeros microorganismos se observaron hace 300 años y sin embargo pasaron unos 200 años hasta que se reconoció su importancia.

Siguiendo el ya clásico esquema de Collard (1976), podemos distinguir cuatro etapas o periodos en el desarrollo de la Microbiología:

1. Primer periodo, eminentemente especulativo, que se extiende desde la antigüedad hasta llegar a los primeros microscopistas.
2. Segundo periodo, de lenta acumulación de observaciones (desde 1675 aproximadamente hasta la mitad del siglo XIX), que arranca con el descubrimiento de los microorganismos por Leeuwenhoek (1675).
3. Tercer periodo, de cultivo de microorganismos, que llega hasta finales del siglo XIX, donde las figuras de Pasteur y Koch encabezan el logro de cristalizar a la Microbiología como ciencia experimental bien asentada.
4. Cuarto periodo (desde principios del siglo XX hasta nuestros días), en el

que los microorganismos se estudian en toda su complejidad fisiológica, bioquímica, genética, ecológica, etc., y que supone un extraordinario crecimiento de la Microbiología, el surgimiento de disciplinas microbiológicas especializadas

(Virología, Inmunología, etc), y la estrecha imbricación de las ciencias microbiológicas en el marco general de las Ciencias Biológicas.

La existencia de los microorganismos no se conoció hasta la invención del microscopio. La primera persona en describir los microorganismos en detalle fue el holandés Antonie van Leeuwenhoek en 1684, a los cuales denominó animálculos.

La primera referencia segura sobre el microscopio (1621) se debe a Constantijn Huygens, quien relata que el inglés Cornelis Drebbel tenía en su taller un instrumento magnificador, que recibió el nombre de *microscopium* en 1625, en la *Accademia dei Lincei*, de Roma.(14).

Ya en 1546 Girolano Fracastoro había sugerido que las enfermedades podían deberse a organismos tan pequeños que no podían verse y que eran transmitidos de una persona a otra. Sin embargo, el descubrimiento de que las bacterias pueden actuar como agentes específicos de las enfermedades infecciosas en los animales fue realizado a través del estudio del carbunco, infección grave de los animales domésticos que es transmisible al hombre

Esta serie de experimentos se ajustaban a los criterios necesarios para poder establecer la relación causal entre un organismo específico y una enfermedad específica. Estos criterios se conocen como los postulados de Koch:

1. El microorganismo debe estar presente en todos los casos de la enfermedad.
2. El microorganismo debe ser aislado del hospedador enfermo y obtenerse en cultivo puro en el laboratorio.

3. La enfermedad específica debe reproducirse cuando un cultivo puro del microorganismo se inocula a un hospedador susceptible sano.
4. El microorganismo debe ser recuperable de nuevo a partir del hospedador inyectado experimentalmente.

El descubrimiento posterior de los virus (Dimitri Ivanovski en 1892; el virus del mosaico del tabaco pasaba los filtros que retenían a las bacterias), agentes que no crecen en medios artificiales en el laboratorio como lo hacen las bacterias, han permitido realizar algunas modificaciones en los postulados de Koch.

Este trabajo sobre el carbunco condujo rápidamente a la edad de oro de la bacteriología. En 25 años la mayoría de los agentes bacterianos de las principales enfermedades humanas habían sido descubiertos y descritos.

También se descubrió la inmunización, un proceso que estimula las defensas del cuerpo frente a la infección. Se empezó a aplicar la quimioterapia, tratamiento de las enfermedades con una sustancia química, a medida que los investigadores encontraban medicamentos más efectivos. También influyó la sanidad pública, sobre todo la higiene relacionada con los alimentos y aguas.(15)

La inmunoterapia data de los años 1911 por Leonard Noon pero realmente ha sido en los años 1980 con el adelanto de la industria farmacéutica por un lado que nos ha ofrecido antígenos correctamente estandarizados y por otros , su utilización reducidas ha manos expertas (Alergólogos) ha logrados que los resultados finales en este tipo de tratamiento sean totalmente positivos e incuestionables. En el momento actual su utilización es creciente siendo uno de los tratamientos prescritos en los adolescentes.

No fue hasta 1997 la organización mundial de la salud en ginebra deciden cambiar la terminología de extracto alérgico por la de vacuna alérgica porque muchas de estas vacunas alérgicas utilizadas en la inmunoterapia con alérgenos ya no son extractos crudos, sino que están definidos en unidades biológicas.(16).

El término asma bronquial deriva de una palabra griega *ασμα* que significa canto, ruido y dificultad respiratoria. Fue referida por Hipócrates, Galeno y Areteo de Capadocia aproximadamente (460-130 a.n.e), en el siglo I, y la clasificaron en diferentes tipos de dificultades respiratorias:

Disnea: Dificultad respiratoria de leve intensidad.

Asma: Para describir la mediana intensidad.

Ortopnea: Para describir la severa intensidad.

Fue Areteo de Capadocia quien primero hace la descripción clínica de la enfermedad, haciendo énfasis en su carácter paroxístico, ya en los años 30 a.n.e

Celso dio tal nombre (Asma) a la falta de aire moderada que presentaban los soldados al realizar ejercicio físico. En 1819 Laenec describe los primeros signos físicos de la enfermedad gracias a la invención de estetóscopos, ya en 1960 Solter

realizó una descripción clínica de la enfermedad que no ha sido superada hasta la actualidad. (17).

## **1.2: Antecedentes conceptuales y referenciales acerca de las infecciones respiratorias y el asma bronquial.**

Las infecciones respiratorias desde el punto de vista conceptual engloban una serie de entidades producidas por microorganismos como bacterias, virus y

micoplasma, caracterizadas por afectar las vías respiratorias altas y bajas y se describen las entidades nosológicas de acuerdo con el lugar donde predominen los síntomas. como catarro común, rinitis serosa o infecciosa, faringitis, sinusitis, otitis media, bronquitis, laringotraqueitis, y neumonía.

Desde el punto de vista genético el AB es considerada como una enfermedad compleja multifactorial, ya que está determinada por la interacción entre una heterogeneidad genética y factores ambientales que regulan la expresión de sus manifestaciones físicas, químicas y fisiológicas, es decir, su fenotipo, el cual es influenciado por eventos precoces en la vida, tales como la intensidad y duración de la exposición a alérgenos (especialmente los dermatofagoides), la dieta, las infecciones respiratorias y a lo mejor, la presencia o ausencia de factores protectores que estimulan las poblaciones linfocitarias Th. (18).

Aún cuando el asma ha sido reconocida desde la antigüedad, sólo hasta hace muy poco tiempo se aceptó que, aunque los factores genéticos son la interacción de esos factores con los elementos ambientales la que determina la prevalencia real de la enfermedad. (19).

En la misma dirección, la mortalidad, morbilidad y prevalencia de AB han aumentado por todo el mundo en las 3 últimas décadas, por lo cual se ha propuesto que guarda relación con los numerosos factores antes mencionados. (20).

El AB afecta por igual a ambos sexos, en los países desarrollados es más común en niños que en adultos, con cierta tendencia de predominio en niños varones. (21).

Puede comenzar en cualquier época de la vida, aunque generalmente debuta antes de los 25 años de edad.

Se considera que afecta entre 5 y 10 % de la población mundial, pero en este sentido, la prevalencia del asma se muestra muy variable en diferentes partes del mundo. Uno de los niveles más alto de prevalencia se encuentra en la isla de Tristan da Cunha (Atlántico Sur) donde 46 % de la población padece de AB. En las islas Carolinas Orientales, unas 1000 millas al norte de Papua, Nueva Guinea, la incidencia es 30 %. (22).

Encuestas epidemiológicas más recientes, llevadas a cabo en sitios distantes y con características ambientales, estacionales y de contaminación diferentes (Inglaterra, Alemania, Australia y zonas rurales de Chile) han demostrado que en los últimos 40 años de prevalencia del AB se ha duplicado, lo que se explica, no por un viraje genético hacia el aumento de la respuesta alérgica o de actividad a la inflamación bronquial, sino por influencias ambientales como el tabaco y la contaminación química; por ejemplo, el incremento de irritantes atmosféricos

(dióxido de sulfuro y partículas contaminantes) causantes de contaminación y otras causas originadas por el amplio uso de compuestos químicos como la tartrazina, otros agentes colorantes, y la aspirina, los cuales pueden tener efectos adversos sobre el asma en la sociedad occidental, de la misma manera que los izocianatos y formaldehídos han provocado un incremento significativo del asma ocupacional.(23).

A pesar de su alta prevalencia, todavía no se conoce la causa (o causas) que provocan el asma bronquial (AB).

En esta enfermedad, además de la reconocida obstrucción bronquial reversible, se acepta también la presencia de un proceso inflamatorio de la mucosa bronquial y para explicar las numerosas hipótesis etiopatogénicas se apoyan en la existencia, bien documentada, de ciertas condiciones asociadas a la aparición del asma, entre ellas están la herencia, la atopia, infecciones y otras.(24).

Hasta ahora no se ha logrado descubrir el “gen del asma. “ Las dificultades para estudiar el AB como un fenotipo clínico parten de la existencia, claramente identificadas, de subgrupos de asma, como por ejemplo, la extrínseca, la intrínseca y el asma ocupacional. (25).

El Asma es una enfermedad hereditaria y que no se trata de un padecimiento provocado por defecto en un solo gen, sino más bien por un trastorno poligénico.

Aunque los factores genéticos tienen influencia en la aparición del asma, los factores ambientales son más importantes, de tal manera que hoy es aceptado que para que un individuo desarrolle asma debe tener antes predisposición

genética a la enfermedad y quedar expuesto a precipitantes ambientales apropiados. (26).

Hoy se acepta que la variedad y grado de exposición a los alérgenos durante la niñez puede determinar el lugar y especificidad de enfermedad alérgica en las vías respiratorias. Los alérgenos, considerados la causa desencadenante más frecuente e importante de las crisis agudas de asma Bronquial.

Cada vez es más evidente la importancia de la carga alérgica en el desarrollo, tanto de la atopia como del AB. La mayoría de los asmáticos son atópicos y en poblaciones de niños y adultos la Hipereactividad Bronquial (HRB) está asociada

con la atopia (medida por los test cutáneos) en tal forma que los autores señalan que cuanto más severa sea la HRB, más severa es la atopia. En el orden práctico esto se ratifica cuando al retirar al paciente de la exposición a los alergenos disminuye la severidad del asma clínica y de la HRB. El origen de los alergenos puede ser evaluado sobre 3 posibilidades. (27).

- ✓ Alergenos originados fuera del hogar y en toda la comunidad.
- ✓ Alergenos originados en el ambiente del hogar.
- ✓ Alergenos ocupacionales.

Numerosos medicamentos se relacionan de forma peligrosa con el desarrollo del asma bronquial. En los pacientes asmáticos sensibles a la aspirina y a los antiinflamatorios no esteroides o uno de estos, el cuadro clínico provocado puede llegar a ser catastrófico, lo que obliga a alejar estos medicamentos. En los casos de urticaria crónica, entidad típicamente atópica, los salicilatos son capaces de

agravar el rash entre 20 y 50 % de estos pacientes (28). Es bueno recordar que los salicilatos del tipo no acetilado son frecuentes en la dieta.

Los asmáticos son más propensos a las infecciones respiratorias víricas que los sujetos normales. Sin embargo, no hay evidencias documentadas de que las infecciones virales inicien el asma en individuos previamente normales. En otros, la mayoría, sí son capaces de desencadenar episodios de sibilancia. El micoplasma es capaz de provocar crisis de asma bronquial como una respuesta de IgE, en mayor proporción en adultos. Se ha planteado, a partir de estudios experimentales, que estos virus, y en particular los rinovirus, incrementan en las

vías aéreas la presencia de linfocitos T y eosinófilos, células que en el AB son importantes componentes del proceso inflamatorio. (29).

Un número de publicaciones ha surgido que las infecciones respiratorias en etapas tempranas de la vida (resfriados, gripes y bronquitis) pueden desempeñar un papel en la patogénesis del asma en el joven. Existen indicios de que las infecciones víricas en niños de corta edad, sobre todo por virus de parainfluenza, rinovirus, influenza A y B, pueden predisponer a los alérgenos, iniciando el proceso de sensibilización alérgica. (30).

Los niños que han tenido bronquiolitis causada por el virus sincitial respiratorio y el rinovirus tienen una prevalencia aumentada de asma de hasta 70 % y, en general, se considera que en ellos entre 20 y 50 % de los ataques asmáticos son por infecciones virales agudas.(31).

Un número elevado de publicaciones a sugerido que las infecciones respiratorias en etapas tempranas de la vida pueden desempeñar un papel en la patogénesis del asma bronquial infantil. Existen indicios de que las infecciones víricas en niños de corta edad, sobre todo por virus de parainfluenza, rinovirus e influenza pueden predisponer a los alérgenos iniciando el proceso de sensibilización alérgica (32).

Los niños que han tenido Bronquiolitis causada por el virus sincitial respiratorio y el rinovirus tienen una prevalencia aumentada de asma de hasta un 70% y en general se considera que en ellos entre el 20 y 50% de los ataques asmáticos son por infecciones virales agudas (33).

Si bien no se ha establecido con toda totalidad la relación entre las infecciones virales de tracto respiratorio y el desencadenamiento del asma bronquial se señala que constituye un factor etiológico en el desarrollo de la atopia en particular las infecciones virales en edades tempranas de la vida, que se encuentra dado por la relación que existe de estos virus sobre el tracto respiratorio provocando una HRB por tres mecanismos fundamentales: (34).

1. Inhibición del sistema nervioso autónomo, fundamentalmente por la vía colinérgica, el receptor m-3 y la vía no adrenérgica no colinérgica que es capaz de producir un potente broncodilatador que es el Ácido nítrico.
2. Alteraciones en la geometría de las vía áreas dado por edema de la mucosa y hipersecreción de mucus.
3. Proceso inflamatorio dado por un aumento en la respuesta específica por incremento de los linfocitos T y por la respuesta inespecífica dada por células como las Epiteliales, Endoteliales, Macrófagos, Monocitos.

Las células epiteliales juegan un importante papel ya que son capaces de captar a los Rinovirus y permanecer con ellos por un periodo de tiempo prolongado. También ha sido mencionada la estrecha relación entre el asma y la sinusitis bacteriana, se calcula que entre el 25 el 70% de los pacientes alérgicos padecen de sinusitis sabe que entre el 4 y el 90% de los niños alérgicos padecen de otitis medias secretora (35).

Por último la rinitis infecciosa o rinosinosis infecciosa es la más frecuente de las rinitis no alérgicas en niños en edad preescolar (36).

En los últimos años existen publicaciones que proponen la hipótesis que las infecciones respiratorias frecuentes en los lactantes pueden influenciar el proceso de selección clonal de linfocitos T. Es así como las infecciones virales se acompañan de niveles altos de interferón gamma y bajos niveles de interleuquina 4 (IL4) lo que estimula al linfocito B a la producción de inmunoglobulina M, G y A y suprime la IgE. Al contrario los linfocitos T con mayor exposición a alérgenos, o con bajo nivel de interferón gamma provee al linfocito B para la producción de una mayor cantidad de IgE de este balance dependerá el nivel de IgE y el componente alérgico futuro que tendrá influencia en los cuadros obstructivos (37).

Algunos autores están en contra de la hipótesis de que las infecciones virales por sí, pueden ser un factor predisponente para el desarrollo de asma en sujetos susceptibles, muy al contrario señalan que podrían incluso ser un factor protector, ya que pueden proteger al paciente contra ésta, pues la respuesta inmune a infecciones virales sería de tipo celular Th1, a diferencia de la de los alérgenos que es de tipo humoral Th2.

El pronóstico de las enfermedades alérgicas en general es favorable si se diagnostica y maneja correctamente desde su inicio. Sin embargo si se permite su evolución natural sin tratamiento etiológico adecuado, la afección sólo mejora o desaparece en el 10 % de los casos en edades comprometidas entre 7 y 10 años,

el 90% restante puede pasar a la cronicidad y perpetuación de los síntomas (38,39).

La fisiopatología del AB aún es desconocida. No obstante, en los últimos años se han dado algunos pasos importantes en su conocimiento. Hoy día es considerada como una enfermedad inflamatoria de las vías aéreas, condición presente en todos los estudios clínicos, incluso, en pacientes que sólo presentan síntomas ligeros y en cualquier grado de severidad. En ella se encuentra edema, hipersecreción de la mucosa y un incremento en la hipermotricidad de los bronquios y bronquiólos frente a estímulos diversos; asociadamente estarán presentes alteraciones en el mucus y la mucosa del aparato ciliar.

Más recientemente, los aspectos de remodelación de las vías aéreas han venido a ocupar el más alto nivel dentro de la fisiopatología del AB, en la que tienen un

papel muy importante las células inflamatorias (en particular, los linfocitos y eosinófilos) y los mediadores químicos.(40).

La actualización de la fisiopatología del AB exige abordar, con la mayor profundidad posible, los principales aspectos básicos; estos son:

1. Las células inflamatorias y sus mediadores químicos, productores de inflamación y edema de la mucosa bronquial.
2. Hiperreactividad bronquial.
3. Remodelación de las vías aéreas.
4. Control neurohumoral.

Resulta obligado tener en cuenta la obstrucción bronquial, con su componente broncoespástico del músculo liso bronquial (por excesiva respuesta a

concentraciones normales de mediadores y estimulación autonómica), la relevante participación de la inflamación y el remodelado de las vías aéreas. Tantos aspectos a considerar expresan claramente que el defecto del AB abarca más de una categoría, con lo cual se ratificaría el concepto de que “el AB es una condición heterogénea con diferentes causas subyacentes en diferentes sujetos”. (41).

En estos pacientes podemos encontrar síntomas tales como sudoración, febrículas, agotamiento cianosis o no, el paciente puede estar cooperativo, irritable, confuso o toma de la conciencia habrá taquicardia con FC 110 /min; la presión arterial está cercana a los límites superiores normales o ligeramente hipertenso.

En general el diagnóstico de crisis de asma bronquial se trae por la sibilancia y es fácil de establecer en jóvenes, sin trastornos médicos recurrentes; acompañados del cortejo sintomático lo que se conformará cuando se establezca una respuesta rápida al tratamiento broncodilatador. (42).

El abordaje escalonado y progresivo, tanto en sentido ascendente como descendente, del tratamiento del asma bronquial (AB) se inició en Canadá a partir de los trabajos dirigidos por Dolo Vich, Hargreave y Newhouse. Desde entonces numerosos países y sociedades han emitido normativas y recomendaciones de uso consensuado, que pretenden armonizar el tratamiento y control del AB desde el grado más intermitente y ligero (a controlar por el médico de la familia) hasta el más complicado y grave (en el ámbito de las Unidades de Urgencia). (43).

Aspiramos a que la mayoría de nuestros asmáticos, con el tratamiento integral adecuado, muestren pocos síntomas y sólo escasa interrupción de sus actividades cotidianas. Se dice que para lograrlo, el mejor tratamiento del AB, sería aquel que pudiera eliminar todos los factores inducentes conocidos, siempre que ello sea posible.

Nosotros consideramos como “óptimo” aquel que logre controlar los síntomas y la función pulmonar y, a la vez mantenga este control.

Con frecuencia el tratamiento medicamentoso aparece como una gran batalla en donde se deciden o la introducción de un nuevo producto con numerosas virtudes o la defensa “casi irrefutable” del empleo de un fármaco ya establecido, pero a una dosis, menor o mayor, de lo habitual; el empleo de esteroides va desde el

“facilismo” de la indicación en etapas y situaciones que no corresponde, a la demora innecesaria y peligrosa en las condiciones en que deben ser empleadas. (44).

Las distintas formas de administrar los broncodilatadores, o el empleo de antibióticos, por poner algunos ejemplos, solo expresan la mala individualización del tratamiento, el esquematismo, o lo superficial del emplear medicamentos para resolver a corto plazo las CAAB sin profundizar en si resultarán convenientes a mediano o a largo plazo; esta mala atención a la individualidad del tratamiento tampoco cree que, el ajuste cuidadoso y el cumplimiento disciplinado y consciente por parte del paciente (“adherencia” o integración al tratamiento), son parte inseparable de este.

Por tanto, parece lógico que los principales objetivos generales del acercamiento terapéutico al paciente asmático, se mantengan muy cercanos a lograr los resultados siguientes:

1. La mejor función pulmonar posible, con un mínimo de repercusión de la enfermedad en su calidad de vida, lo que equivale a minimizar el ausentismo a las actividades deportivas sin restricción alguna.
2. Emplear la menor cantidad posible de medicamentos, para facilitar un tratamiento sencillo, fácil de cumplir y concitar su más elevada aceptación.
3. Disminuir la frecuencia y severidad de los ataques agudos y evitar ingresos por crisis agudas.
4. Reducir al mínimo los efectos secundarios del tratamiento.
5. Educar al paciente acerca de su enfermedad y su tratamiento, elemento preventivo de inapreciable valor.

Los agentes bacterianos, principalmente el *Streptococcus pneumoniae* (Neumococo), y el *Haemophilus influenzae* tipo B (Hib), son las causas más frecuentes de neumonías adquiridas en la comunidad. Más de 4 millones de niños menores de 5 años, mueren por IRA todos los años; una gran parte de ellos en el mundo en vías de desarrollo. La causa de la mayoría de estas muertes es la neumonía. Las neumonías no asociadas con el sarampión producen el 70 % de estas muertes; las neumonías pos-sarampión el 15 %; la tos ferina el 10 % y; los síndromes de bronquiolitis y croup el 5 %.(30-34) Muchas de esas muertes pudieran evitarse si se utilizase el régimen de tratamiento estandarizado de antibióticos y la prevención mediante vacunas contra el sarampión y tos ferina

(evitaría 1 millón de muertes); vacuna conjugada contra el Hib (reduciría el 4 % de las muertes); vacuna conjugada contra el Neumococo (reduciría el 10 % de las muertes). (45).

En los países desarrollados el Neumococo es una causa frecuente de neumonía fatal, a pesar de que existe una guía efectiva para el tratamiento antibiótico y vacunas conjugadas y no conjugadas contra el Neumococo .

La incidencia de las IRA supera con creces todas las demás enfermedades infecciosas tomadas en conjunto, se caracteriza por su aparición masiva en la población y el amplio espectro de agentes causales (46).

Se plantea que las bacterias tienen la capacidad de secretar toxinas muchas de las cuales pueden desempeñarse como superantígenos y en estas condiciones pueden modular la síntesis de IgE. Existe diversos ejemplos como es el caso del estafilococos áureos quien es capaz de estimular los procesos inflamatorios mediante una activación excesiva de células T y macrófagos evidencia de un nuevo mecanismo de estimulación inmunológica en interacción con células presentadoras de antígenos a través del sistema mayor de histocompatibilidad (MHC- clase II) (47).

La presencia de bacterias altera los mecanismos de defensa del tracto respiratorio produciendo cambios que predisponen a futuras infecciones y aumenta la hiperactividad bronquial.

Los productos bacterianos y las proteasas producidas por las células inflamatorias inhiben la actividad mucociliar directamente o por lesión del epitelio

Respiratorio. Estos productos bacterianos ocasionan una respuesta inflamatoria aumentando los niveles de enzimas proteolíticas y elastolíticas capaces de inducir lesiones destructivas del epitelio de las vías aéreas.

Por todo lo anterior podemos resumir que los mecanismos de la infección bacteriana que provocan y desarrollan los procesos alérgicos como el asma bronquial son:

- ✓ -Reflejo rinosinubronquial por exposición de las fibras C y salida de neuropeptidos lo que produce hiperreactividad bronquial.
- ✓ Alteraciones de las células cebadas por bacterias.
- ✓ Reconocimiento específico.
- ✓ Unión al FimH ( manosa unida ha lectina de las células cebadas) llamadas fimbrias que salen de la superficie bacteriana.
- ✓ La Ig E específica a diferentes bacterias.
- ✓ Toxinas bacterianas (lipopolisacaridos) activan la vía clásica del complemento.
- ✓ Unión bacteriana a la Ig G y C3b, uniéndose estos a los receptores presentes en el mastocito.

Si además tenemos presentes que en el paciente alérgico existen alteraciones inmunológicas que facilitan las infecciones como son:

- ✓ Disminución de la capacidad de síntesis de IgG, IgM, e IgA.
- ✓ Alteración funcional de los linfocitos T.
- ✓ Disminución cuantitativa de las células T supresoras.

- ✓ Aumento de las síntesis de IL-4 y disminución de la síntesis de interferon gamma.
- ✓ Alteraciones de la activación del sistema mononuclear fagocítico.
- ✓ Disminución del quimiotactismo de los neutrófilos.

Por lo que es importante insistir en que el proceso infeccioso bacteriano también es importante en la patogenia y permanencia del estado asmático. El asma es una enfermedad crónica en la que la inflamación desempeña un papel fundamental. Los mecanismos responsables del mantenimiento de la cascada inflamatoria sólo se conocen parcialmente, y hay algunos indicios de que la infección crónica bacteriana por patógenos intracelulares podrían desempeñar un papel en su etiopatogenia.

Basados en la teoría de los superantígenos bacterianos y por ser una infección frecuente en estos casos, durante muchos años los alergólogos han utilizado vacunas bacterianas como terapia alternativa en la modulación de la respuesta inmune.

Se denomina inmunoterapia bacteriana a la administración de cantidades crecientes de antígenos bacterianos con el objetivo de disminuir los síntomas asociados y aumentar la inmunidad del paciente. El antígeno bacteriano utilizado tiene la característica y la capacidad de generar una respuesta inmunológica favorable; por lo que se les administra a los pacientes con infecciones recurrentes que no mejoran con la terapéutica antibiótica convencional. (48).

La inmunoterapia es específica e individualizada para cada paciente, se utiliza en condiciones óptimas, como no infecciones activas en ese momento, es decir como una correcta indicación. Los extractos deben ser de gran calidad y usados en dosis apropiada.

Mecanismos de acción de la inmunoterapia bacteriana.

- ✓ Aumento del número de células T.
- ✓ Incremento particular de células  $T_s$  ( $CD_8^+$ ) y células  $T_c$ .
- ✓ Inducción de la producción de interferón gamma tanto por macrófagos como por células T.
  
- ✓ Aumento de la síntesis de inmunoglobulinas y en particular la  $I_gA$  y  $I_gG$ .
- ✓ Activación de la vía alternativa del complemento a través de  $C_{3b}$ .
- ✓ Disminuye la fase tardía de la respuesta inmune al disminuir la liberación de factores proinflamatorios.
- ✓ Disminuye la respuesta del órgano de choque.

Otros estudios plantean que la vacuna de extractos bacteriana, utilizada en dosis pequeñas, tiene actividad en forma inespecífica, estimulando la producción de  $I_{gs}$  ( $I_gA$ ,  $I_gG$ ), así como el aumento significativo de superóxidos, liberación de enzimas lisosomales, índice fagocitarios. Su uso con un lapso de tres a seis meses revela resultados satisfactorios en las infecciones cutáneas, respiratorias y mastitis, disminuyendo el uso de antibióticos y antihistamínicos, así como disminuyendo el número de recaídas y el costo del tratamiento. (49).

En la literatura se ha informado que los extractos bacterianos tienen un efecto inmunomodulador y regulador de la migración de las células inflamatorias. Uno de

estos estudios demostró in vitro que la toxina del estafilococo áureos estimulaba la mortalidad y adherencia de los granulocitos. Rojas por su parte informa que después de la administración del extracto aumenta la expresión de la L- selectina por parte de los neutrófilos, lo que sugiere una mayor activación de la célula, y reduce el número de neutrófilos que expresan LFA-1. La reducción de LAF-1 secundaria a la estimulación con extractos bacterianos puede significar una modificación en la producción de citocinas y de esta forma afectar la producción de células, produciéndose una regulación en la expresión de esta molécula y su

participación en el fenómeno. Esto sugiere que los extractos pueden tener un efecto modulador de la respuesta inmune y quizás participen en eventos claves de la respuesta inflamatoria y de la migración celular.

En consecuencia es indispensable continuar estudiando dichos efectos con el propósito de que puedan ser usados también en el tratamiento de enfermedades inflamatorias como el asma bronquial. (50).

## **CAPITULO II: CONCEPCIÓN METODOLÓGICA DE LA INVESTIGACIÓN**



## **CAPITULO-II: CONCEPCIÓN METODOLÓGICA DE LA INVESTIGACIÓN.**

Se realizó una investigación en el servicio de Alergología del Hospital General Provincial Docente “Capitán Roberto Rodríguez Fernández”, ubicado en la calle Zayas s/n esquina Libertad en la ciudad de Morón, un estudio de intervención de tipo pre-experimental antes -después con el objetivo de determinar la eficacia de la inmunoterapia bacteriana en pacientes con asma bronquial con componente infeccioso así como su sensibilización celular a bacterias. , que asistieron a la consulta de Alergología del Hospital durante el periodo comprendido entre Enero del 2010 y Octubre del 2010.

El universo de estudio lo conformaron los pacientes que acudieron a consulta en ese periodo y que fueron diagnosticados con la patología. La muestra finalmente quedó constituida por 40 individuos con la enfermedad

. Para la selección de la muestra se tuvieron en cuenta los siguientes criterios de selección.

### **CRITERIOS DE INCLUSION DE LOS PACIENTES.**

- Edad comprendida entre 15 y 45 años de ambos sexos.
- Pacientes con diagnóstico de Asma Bronquial
- Historia de sepsis respiratorias de origen bacteriano
- Consentimiento de participar en la investigación.

### **CRITERIOS DE EXCLUSIÓN**

Pacientes con antecedentes de Enfermedades autoinmunes, tumorales e inmunodeficiencias.

- Pacientes Psiquiátricos, embarazo.
- Infección bacteriana (desde 90 días antes).
- Uso de drogas que interfieren con la respuesta cutánea celular con anterioridad a la prueba: Corticoides tópicos y sistémicos 60 días antes.

### **FUNDAMENTOS METODOLÓGICO DE LA INVESTIGACIÓN.**

La estrategia metodológica del Trabajo se basa en principios, categorías y leyes del Materialismo Dialéctico y del método científico, aplicados al estudio de una parte de la realidad social.

Los métodos aplicados durante la investigación fueron:

#### **Métodos del nivel teórico:**

- **Análisis – síntesis:** Permitió penetrar en lo fundamental de lo observado, separar lo esencial de lo secundario, determinar lo importante a partir de la bibliografía revisada y extraer lo necesario para la solución del problema.
- **Análisis histórico –lógico:** Se selecciona con el objetivo de poder estudiar la trayectoria real de los fenómenos y acontecimientos en el

- de cursar de su historia, por lo que se emplea para indagar sobre el asma bronquial y las infecciones bacterianas..
- **Inducción – deducción:** Porque en la investigación se establecen generalizaciones que confirman empíricamente la hipótesis.
- **Hipotético –deductivo:** Por deducir la hipótesis como respuesta al problema de la investigación trazada.

#### **Métodos empíricos:**

- **La observación:** Mediante la misma se conoce la realidad del proceso, para así diagnosticar y lograr resolver el objetivo general de la investigación antes mencionado.
- **La encuesta o instrumento** (anexo No.2): Se utilizó como técnica para la obtención de la información dada sus características de búsqueda de información rápida y económica.
- **Análisis documental:** permitió hacer un estudio de las tendencias mundiales en cuanto al comportamiento de la enfermedad a nivel mundial nacional y provincial y la importancia del seguimiento de la enfermedad para su mejor control.
- **El procesamiento estadístico:** Se utilizó para comparar los datos obtenidos como resultado del instrumento aplicado; el procesamiento se realizó en una microcomputadora PENTIUM, utilizando el paquete estadístico SPSS para Windows y se utilizaron los programas Microsoft Word y Excel 2007.

## Operacionalización de las Variables

Variable	Tipo	Escala	Descripción
Edad	Cuantitativa Continua	15 -30 años 31 -45 años	Según la edad
Sexo	Cualitativa nominal Dicotómica	Femenino Masculino	Según sexo biológico
Sensibilización cutáneo para los diferentes antígenos bacterianos.	Cualitativa nominal	Estafilococo áureos Estreptococo $\beta$ Hemolítico. Pseudomona aeruginosa Neumococo	Según sensibilización al extracto bacteriano utilizado
Lectura de pruebas cutáneas	Cuantitativa ordinal	Lectura 24 horas negativa Lectura 48 horas-positiva Lectura 72 horas-positiva	Según sensibilización al extracto bacteriano utilizado
Tamaño del nódulo obtenido en	Cuantitativa continua	De 0 a 4mm –negativa Más de 5 mm- positiva De 15 y más –hiperergia.	Según los valores de Referencia

las pruebas		:	
Estado del paciente	Cualitativa Ordinal	Mejor:<2 infecciones al mes Curado:0 infecciones en un mes Igual: 2 o más infecciones en un mes	Según la frecuencia de las infecciones respiratorias

### **TÉCNICA DE RECOLECCIÓN DE LA INFORMACIÓN:**

Se confeccionó un cuestionario (Anexo N° 2) donde se recogieron todas las variables de interés para la investigación. Además a todos los pacientes se les realizó historia clínica alergológicas completa.

A los pacientes que integraron la muestra se les realizó prueba cutánea demorada in vivo para determinar sensibilización específica a bacterias (prueba de hipersensibilidad retardada a antígenos bacterianos).

### **METODOLOGÍA PARA REALIZAR PRUEBAS CUTÁNEAS DEMORADAS IN VIVO A ANTÍGENOS BACTERIANOS (14):**

- 1- Limpieza de la piel de la región correspondiente a la cara interna del antebrazo mediante torunda impregnada en alcohol al 76%.
- 2- En la cara interna del antebrazo con separación de 3cm se inyecta por vía intradérmica 1ml del extracto a concentración de 250 millones de bacterias por ml con aguja 26 fina.

3- Traslado al área de espera 30 minutos.

4- Lectura a las 48 y 72 horas.

#### **INTERPRETACIÓN DE LA PRUEBA:**

- De 0 a 4mm –lectura negativa.
- Más de 5mm – lectura positiva.
- 15mm y más- reacción hiperegrgia.

Las inyecciones serán aplicadas con un orden preestablecido a concentración de 250 millones de bacterias por ml.

#### **ORDEN DE APLICACIÓN DE LOS EXTRACTOS:**

- 1- Staphylococcus aureo.
- 2- .Streptococcus beta hemolítico.
- 3- Pseudomona aeruginosa.
- 4- Neumococo

#### **PROCEDENCIA DE LOS EXTRACTOS:**

Se utilizaron extractos acuosos elaborados y estandarizados en el departamento de alergia del Hospital de Morón .Para conocer la concentración de bacterias por ml se determinó la turbidez por método nefelómetro de Mc Farland. Ajustando el número de bacterias por ml ( $12 \times 10^8$ ) y a partir de ella la dilución a aplicar en la prueba.

#### **SEGURIDAD DE LOS PRODUCTOS:**

Todos los productos fueron reconstituidos y diluidos oportunamente en el laboratorio de alergia del Hospital Gen, Prov. Docente de Morón y se

almacenaran en refrigeración de 4 a 8 grados centígrados de temperatura. Los productos fueron manipulados exclusivamente por el personal que participó en el estudio

Posteriormente a los paciente con sensibilización celular a los extractos bacterianos se le aplicó tratamiento con inmunoterapia con bacteria ( GR) durante 6 meses.

Para el uso de la inmunoterapia usamos las siguientes diluciones del extracto de gérmenes respiratorio ( GR).

Frasco 1 - 50 000 000 gérmenes/ml del extracto

Frasco 2 - 100 000 000 gérmenes /ml del extracto

Frasco 3 - 250 000 000 gérmenes /ml del extracto

Como pauta se utilizó el método de Johnston modificado, comenzando por el frasco 1, administrando de forma subcutánea en el deltoide una vez semanal, 0.1cc la primera semana de tratamiento, luego 0.15cc la segunda semana, 0.25cc la tercera semana y 0.35cc la cuarta semana, terminado con el frasco 1 en un período de cuatro semanas. Continuamos con el frasco 2, aplicando la misma cantidad de extracto semanal que el anterior, por un período de 4 semanas y por

último usamos el frasco 3 siguiendo la misma pauta semanal durante 4 semanas.

Al terminar este ciclo se continuó con la inmunoterapia de mantenimiento con la dilución del frasco 3 se administra de 0.35cc semanal por 4 semanas y después

quincenal hasta completar los 6 meses del tratamiento; siendo esta una forma de inmunización rápida con gérmenes respiratorio.

La evaluación clínica se realizó a los seis meses después de haber comenzado el tratamiento

### **TÉCNICAS DE ANÁLISIS Y PROCESAMIENTO DE LA INFORMACIÓN:**

La información obtenida fue vaciada en cuadros estadísticos para su mejor análisis e interpretación y fueron utilizadas medidas de resumen para variables cualitativas y cuantitativas ( porcentaje) así como medidas de tendencia central y variabilidad como la media y la desviación estándar.

También se calcularon indicadores para medir el desempeño de un procedimiento diagnóstico o sea la capacidad diagnóstica intrínseca de la prueba:

**Sensibilidad (S):** Capacidad de la prueba para detectar a un sujeto enfermo o la enfermedad que se investiga.

Resultados verdaderos positivos

$$S = \frac{\text{Resultados verdaderos positivos}}{\text{Total de pacientes con la enfermedad}} \times 100$$

Total de pacientes con la enfermedad

**Especificidad (E):** Capacidad de la prueba para identificar como sujeto sano a los que efectivamente lo son o la ausencia de enfermedad.

Resultados verdaderos negativos

$$E = \frac{\text{Total de pacientes no enfermos}}{\text{Total de pacientes}} \times 100$$

Total de pacientes no enfermos

Valor predictivo positivo (**VP+**): Probabilidad condicional de que un individuo que tenga una prueba positiva tenga realmente la enfermedad.

Numero de enfermos y positivos

$$VP+ = \frac{\text{Numero de enfermos y positivos}}{\text{Total de pacientes positivos}} \times 100$$

Total de pacientes positivos

Valor predictivo negativo (**VP-**): Probabilidad condicional de que un individuo que tenga una prueba negativa no tenga realmente la enfermedad.

Numero de sanos y negativos

$$VP- = \frac{\text{Numero de sanos y negativos}}{\text{Total de pacientes negativos}} \times 100$$

Total de pacientes negativos

También se calcularon Intervalos de confianza (IC) para ambos indicadores y poder reforzar nuestra precisión de la prueba diagnóstica con un nivel de significación de

$\alpha = 0.05$ , para una confiabilidad del 95%.

$$p \pm 1.96 \cdot \frac{\alpha}{2} \sqrt{\frac{p \times q}{n}}$$

Los datos se procesaran en una computadora Pentium IV, usando el paquete de datos estadístico SPSS para Windows, la técnica de recolección de la información fue manual y computarizada.

Los resultados se exponen en cuadros estadísticas en correspondencia con los objetivos trazados y se analizaron para emitir las conclusiones.

Esta investigación fue realizada según los requisitos establecidos por el comité académico de la maestría en enfermedades infecciosas y respetando los principios éticos de la investigación científica del departamento de postgrado de la Universidad de Ciencias Médicas de Ciego de Ávila.

## **CAPITULO III: ANÁLISIS Y DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS**



**CAPITULO III: ANÁLISIS Y DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS:**

Inmunoterapia bacteriana en pacientes con asma bronquial con componente infeccioso y sensibilización celular.

**Tabla1: Distribución de los pacientes según edad y sexo.**

---

Grupos de Edades	Sexo		Total	%
	Femenino	Masculino		
15-30	10	4	14	35
31-45	16	10	26	65
<b>Total</b>	<b>26</b>	<b>14</b>	<b>40</b>	<b>100</b>

---

Fuente: Encuesta

En la tabla 1 se observa que predominó el sexo femenino con un 65% y 26 pacientes se encontraron en el grupo de edad comprendido entre los 31 y los 45 años constituyendo el mayor porcentaje de los pacientes estudiados.

La bibliografía plantea que el asma bronquial afecta por igual a ambos sexos, puede comenzar a cualquier edad aunque es más frecuente antes de los 25 años, en los países desarrollados tiene mayor prevalencia en niños que en adultos con cierta tendencia de predominio en varones en las primeras edades de la vida en la adolescencia se igualan pero en la adultez prima en el sexo femenino coincidiendo con los resultados encontrados en nuestra investigación.

**Tabla 2: Positividad general de las pruebas cutáneas demoradas a las bacterias.**

<b>Positividad.</b>	<b>Nº</b>	<b>%</b>
Si	40	100
No	-	-
<b>Total</b>	<b>40</b>	<b>100</b>

-----

Como se puede apreciar en la Tabla 2 todos los pacientes con el diagnóstico de asma bronquial con componente infeccioso de nuestra investigación presentaron una sensibilización celular positiva a las bacterias testadas.

Se plantea que las bacterias tienen la capacidad de secretar toxinas muchas de las cuales pueden actuar como superantígenos y en estas condiciones actúan modulando la síntesis de IgE. Existen diversos ejemplos como es el caso de los estafilococos áureos quien es capaz de estimular los procesos inflamatorios mediante una activación excesiva de células T y macrófagos (13) lo que evidencia un nuevo mecanismo de estimulación inmunológica en interacción con células presentadoras de antígenos. La presencia de bacterias altera los mecanismos de defensa del tracto respiratorio produciendo cambios que predisponen a futuras infecciones y aumenta la hiperactividad bronquial. Los productos bacterianos y las proteasas producidas por las células inflamatorias inhiben la actividad mucociliar directamente o por lesión del epitelio respiratorio. Estos productos bacterianos

aumentan los niveles de enzimas proteolíticas y elastolíticas capaces de inducir lesiones destructivas del epitelio de las vías aéreas.(47)

**TABLA N° 3: Sensibilización cutáneo celular in vivo positivas para los diferentes antígenos bacterianos.**

Tipo de Bacteria	N°	%
Estafilococo áureos	36	90 %
Estreptococo $\beta$ hemolítico.	14	35 %
Pseudomona aeruginosa	12	30%
Neumococo	28	70 %

En nuestro grupo de pacientes asmáticos se pudo observar que la positividad a las pruebas demoradas con bacterias que operó con mayor medida fue al estafilococo áureos para el 90% de reacción nodular positiva, seguido en orden de frecuencia por el neumococo con 28 pacientes para un 70%.

Del análisis de estos resultados se puede inferir que la alta sensibilización cutánea celular al estafilococo áureos y al *Streptococcus pneumoniae* (Neumococo), en los pacientes asmáticos estudiados puede estar determinada por la alta exposición a estos gérmenes, situación descrita por Fernández Salgado y Col. (10) en varias investigaciones quien plantea que los agentes bacterianos, principalmente el *Streptococcus pneumoniae* (Neumococo) y el estafilococcus áureos son las causas

más frecuentes de neumonías adquiridas en la comunidad y en los países desarrollados el Neumococo es una causa frecuente de neumonía fatal, a pesar de que existe una guía efectiva para el tratamiento antibiótico y vacunas conjugadas y no conjugadas contra el Neumococo .

Por ser una infección frecuente, durante muchos años los alergólogos han utilizado vacunas bacterianas como terapia alternativa en la modulación de la respuesta inmune con el objetivo de disminuir los síntomas asociados y aumentar la inmunidad del paciente. El antígeno bacteriano utilizado tiene la característica y la capacidad de generar una respuesta inmunológica favorable; por lo que se les administra a los pacientes con infecciones recurrentes que no mejoran con la terapéutica antibiótica convencional.(49).

**TABLA N° 4: Sensibilidad cutánea para los diferentes antígenos bacterianos atendiendo al diámetro del nódulo.**

Tipo de Bacteria	DIÁMETRO		DEL NÓDULO	
	MEDIA	SD	MÍNIMO	MÁXIMO
Estafilococo áureos	5.60	3.31	2.50	16.50
Estreptococo $\beta$ Hemolítico.	4.70	2.70	1.00	12.00
Pseudomona aeruginosa	1.60	0.76	0.00	7.00
Neumococo	5.50	3.30	2.00	16.0

La tabla 4 muestra que el mayor valor de la media correspondió al Estafilococo áureos y al Neumococo lo que los ubica en los primeros lugares de sensibilización y esto puede estar dado por la alta incidencia de estos gérmenes en la comunidad.

Al realizar un análisis con los diferentes grupos se aprecia que no difieren mucho entre sí con excepción de la Pseudomona aeruginosa en la que la media del nódulo fue muy baja.

**Tabla 5 Frecuencia Mensual del uso de antibióticos antes y después del**

**tratamiento.**

<b>Frecuencia Mensual</b>	<b>Antes</b>		<b>Después</b>	
	<b>Frec</b>	<b>%</b>	<b>Frec</b>	<b>%</b>
	Una vez	9	22.5%	6
Dos Veces	26	65.0%	-	-
Tres veces	5	12.5%	-	-
<b>Total</b>	<b>40</b>	<b>100%</b>	<b>6</b>	<b>15%</b>

En esta tabla (5) se puede apreciar que antes del tratamiento la necesidad del uso de antibióticos en dos o más ocasiones mensual era en un 77.5% de los pacientes y después del tratamiento con inmunoterapia con gérmenes respiratorios sólo un 15% necesitó medicación, una vez al mes.

En la literatura se ha informado que los extractos bacterianos tienen un efecto inmunomodulador y regulador de la migración de las células inflamatorias.( 49) Rojas por su parte informa que después de la administración del extracto bacterianos aumenta la expresión de la L- selectina por parte de los neutrófilos(13), lo que sugiere una mayor activación de las células, y reduce el

número de neutrófilos que expresan LFA-1. Esto sugiere que los mismos pueden tener un efecto modulador de la respuesta inmune y quizás participen en eventos claves de la respuesta inflamatoria y de la migración celular.

Los resultados antes expuestos coincide con la literatura revisada que plantea que el uso de la inmunoterapia con extracto bacterianos por espacio de 6 meses revela resultados satisfactorios en las infecciones bacterianas recurrentes, disminuyendo el número de recaídas por lo tanto disminuye el uso de antibióticos, y el costo del tratamiento.(49 )

**TABLA 6: Estado clínico del paciente antes después de la Inmunoterapia.**

Estado del Paciente	Antes		Después	
	FREC	%	FREC	%
Curado	-	-	34	85
Mejor	-	-	6	15
Igual	40	100	-	-
<b>TOTAL</b>	<b>40</b>	<b>100</b>	<b>40</b>	<b>100</b>

En la Tabla 6, se aprecia que antes del tratamiento el 100% de los pacientes presentaban enfermedades respiratorias de origen bacteriano recurrentes y crisis de asma frecuentes y después de la terapia inmunoestimulante el 85% tuvo curación, o sea ausencia de infecciones respiratorias bacterianas y buena evolución del asma.

Los estudios en adultos sugieren que una proporción de un 6% de todas las exacerbaciones asmáticas es por infección, estas se asocian al aumento de las crisis y al estrechamiento de las vías aéreas.( 8).

La mejoría clínica del paciente asmático con tratamiento fue franca, pudiendo considerarse la inmunoterapia bacteriana como un tratamiento alternativo.

## CONCLUSIONES



## **CONCLUSIONES**

En nuestra investigación llegamos a la conclusión que los pacientes con el diagnóstico de asma bronquial relacionada con infecciones bacterianas recurrentes presentaron un 100% de sensibilidad a extractos bacterianos y una vez aplicado el tratamiento con vacunas de gérmenes respiratorios por un período de 6 meses mejoraron el componente infeccioso, disminuyendo la frecuencia y la intensidad de sus crisis.

## RECOMENDACIONES



## **RECOMENDACIONES**

Sugerimos que los pacientes que presenten Asma Bronquial asociadas a procesos respiratorios infecciosos de etiología bacteriana, como causa desencadenante de sus crisis, que no mejoren con la terapéutica antibiótica adecuada y presenten recidivas frecuentes, sean remitidos a la consulta de alergología del Hospital de Morón, con el objetivo de evaluar el posible uso de inmunoterapia con extractos de gérmenes respiratorios.

## REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS



## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Colectivo de autores. Protocolos terapéuticos en el Asma Infantil (.SENP, SEICAP), 2006.
2. Asher MI , Anderson HR, Stewart AW et al. World wide variations in prevalence of asthma symptoms : the international study of asthma and allergies in childhood (ISAAC). Eur Respir J 2007 12:315-335.
3. Kaur B , Anderson HR, Austin J, Burr M , Harkins LS , Strachan DP et al. prevalence of asthma symptoms , diagnosis and treatment in 12-14 years – old children across. Great Britain.(ISAAC,VK). BrMed J 2005; 118-124 ,
4. CC. Racial differences in Physiologic parameters related asthma among middle - Class Children. Chest 2005, 117, 1336 - 1344.
5. Grant EN, Lyttle CS, Weiss KB. The relation of socioeconomic factors and racial / ethnic differences in us asthma mortality. Am J public Health 2005; 90: 1923-1935.
6. Zapata M, A; Vergel R, G: Aspectos Farmacológicos de la terapéutica del paciente asmático. Rev. Cub Med gen integ. 2005
7. Negrin Vellariurno José A. Asma Bronquial .Aspectos básicos para un tratamiento integral según la etapa clínica. La Habana: Editorial Ciencias Medicas, 2004.
8. Abreu Suárez G. Infecciones Respiratorias Agudas. Rev. Cubana. Med Gen Integral 1991; 7: 129 – 140.

9. Riverón RW, Rojo I, González R. Mortalidad por enfermedades respiratorias agudas en menores de 15 años en Cuba. *Rev Cubana Hig Epidemiol* 1986; 24(3):279-89.
10. Fernández Salgado M, Rubio Batista J. Factores predisponentes de infecciones respiratorias agudas en el niño. *Rev. Cubana Med Gen Integr* 1990; 6(3):400-8.
11. Razón R, Rojas M, Carriles M. Enfermedades Respiratorias Agudas. Qué hacer y qué no hacer. *Rev Cubana. Pediatr* 1987; 59 (4): 687 – 692.
12. Organización panamericana de Salud. Infecciones Respiratorias Agudas: Guía para la planificación, Ejecución y Evaluación de las Actividades de Control Dentro de la Atención Primaria de Salud. Washington: Organización Mundial de la Salud, 1988.
13. Rojas R, Cisnero N, Moreno J, Martínez. Extracto de *Staphilococos áureos*. En la expresión de L selectina y LFA-1 en pacientes con asma bronquial. *Rev. Alergia. Méx.* 1999; 46(2): 41-8.
14. Jawetz E, Melnick JL, Adelbert EA. *El mundo microbiano*. 9na ed. La Habana: Pueblo y Educación; 1985.
15. Cordiés L, Machado L, Hamilton L. Principios generales de la terapéutica antimicrobiana. *Acta Médica*. 1998; 8(1):13-27. Bogaert H. *Manual de Dermatología*. Londres: Masey Company; 1997.
16. artínez PH, Chavorria JT , Miranda FJ. Uso de vacunas bacterianas de *Staphylococcus* en pacientes pediátricos con sinusitis crónica. *Rev. Alergia México*. 1997 may-jun; XLV (3): 3-7.

17. Sociedad española de Alergia e Inmunología clínica editores. Alergológicas. "ALERGOLÓGICAS 2008" factores epidemiológicos, clínicos y socioeconómicos de las enfermedades alérgicas en España en 2005. Luzan 5, S:A.de Ediciones ;2006.
18. Eldia J, Boddy P, Barriga P, Aguilar AL, Espinal H. Experiencia Hondureña en el Control de las Infecciones Respiratorias Agudas Infantiles. Boletín de la OFIC, Sanit Panam 1997; 110 (5): 390 – 400.
19. Moreno Jiménez, JC. IRA Y asma Bronquial Infantil (Revisión). Alergol Inmunol Clin 2000;15: 279-295
20. Santana Quincoso CM. Morbilidad por asma bronquial con componente infestivo en el área de salud del Policlínico docente de Playa T-1 Seminario SOCUDEF-MINSAP 2005.
21. Nelson WE; MD; Maughan VC; MD; Mckay J, MD. Asma Bronquial en: Editores Nelson .Tratado de pediatría .Madrid: Interamericana, 2006.
22. Anónimo. Corticoides y antibióticos. The Pharmaceutico, Letter. 2004; 5 (1): 1-3
23. Camarasa JG. New advances in contact allergology, allergy Immunol. Paris. 1997; 29(10): 306 – 09.
24. Pérez R. Asma Bronquial. Epidemiología En: Salas j, Pérez R, Rocio M. Curso abierto y a distancia sobre Asma. Fascículo 1. México: Editorial Monotza; 2001. p. 37-42.
25. Ronmark E, Perzonowski M, Platt's M. Incidence rates and risk factors for asthma among school children. Respir Med. 2002; 96 (12):1006-13.
26. Barraza V. Prevalencia de asma y otras enfermedades alérgicas. Salud Pública Méx. 2001; 43(5);433-43.

- 27.** Hijaji Z, Ezeamozie C, Khan M, Donarsan A. Characteristic of Asmatic Children in Kuwait. *J. Asthma*. 2002; 39(7): 603-9.
- 28.** Tello A, Villar J, Sulman N. Prevalencia y severidad del asma en la población infantil de la ciudad de ORAN, provincia Salta Argentina. *Archivos Argentinos de Alergia e Inmunología clínica*. 2003; 34(3): 75-80.
- 29.** Méndez-Cabeza V, et all. Manejo de las IRA en Atención Primaria. *Medifam*, feb. 2005, vol.13, no.2, p.23-32. ISSN 1131-5768.
- 30.** Rodríguez GY, Sierna MJ, Ponce CA et al. IRA. Un nuevo enfoque. Experiencia en el Hospital Infantil de México. *Bol Med Hosp Infant Mex* 1995;5:316-328
- 31.** Lossa, G. R.; Valzacchi, B. Estimación del costo de las infecciones Hospitalarias. *Bol. of Sanit Panam* 101(2):134- 139. 2006.
- 32.** Aiba, S, Shiozakilt, Matsumoto. Hared Ikeyat, *Hospital Infection and our*
- 33.** González Cedré. N. Intervención Educativa sobre las IRA y su impacto en las enfermedades alérgicas.
- 34.** Cabrera, L. N. El Laboratorio de Microbiología en la Política de Antimicrobianos. H.D.C.Q. "Joaquín Albarran" 1mer Taller Internacional sobre Antibióticos. "Antibioticos' 93". Ciudad de la Habana. Cuba Nov, 2006.
- 35.** Calderon L, Facenda E, Machado L, Ullema K, Rodríguez D, Gómez E. Modulation of the especific allergic response dy mite allergens encapsulated into liposomes. *Vaccine* 2006; 4 (2): 38-39.

36. Pene J, Rousset F, Briere F. IgE production by normal human lymphocytes is induced by IL4 and suppressed by interferons. Proc Natl Acad Sci USA 2005; 85: 6880-4.
37. Dajani, A. S.; Bisno, A. L.; Chung, K. J. et al. Prevention of bacterial endocarditis. Recommendations By the American Heart Association. J.A.M.A. 264:2919, 2005.
38. Mallack P, Klappler J. Staphylocoecal enterotoxins and their relative. Science 1990; 19: 705-18.
39. Andrew J. Walter N . Circulating Adhesion molecule in disease .Immune today 2003; 14: 504-12.
40. Fontana V. Gamma interferon produced human natural killer cells but not T cell during Staphylococcal stimulation. Infect Immun 1993; 433-39.
41. Lud M, Van Kooy k, Fiador C. Insandoutsut LFA-1. Immunology today 1995; 16: 479-83.
42. Mc Gowan, J. E. Jr. Antimicrobial Resistance in Hospital Organisms and its relation to Antibiotic use. Rev.Infec.Dis.5:1030-1048, 2005.
43. Anónimo. Tratamiento del AB. The Pharmaceutical Letter. 2005; 5 (4): 1-2 Horan, T.C.; Gaynes R.P.; Martone W.J. et al.: Infect Control Hosp. Epidemiol 13:606, 2006.
44. Marr, J. J.; Maffet, H. L.; Kunin, C. M.; Guidelines for improving the Use of Antimicrobial in Hospital: A Statement by the Infections Diseases Society of America. J.Infect Dis. 157(3):869-876,2006.
45. Campell D.E, Kemp A.S. Proliferation and production of interferon gamma and IL 4 in response to staphylocoecal superantigen and staphylococcus aureus in childhood atopic dermatitis. Clin. Exp Immunol. 1997; 107 (2): 392-397.

- 46.** Dajani, A. S.; Bisno, A. L.; Chung, K. J. et al. Prevention of bacterial endocarditis. Recommendations By the American Heart Association. *J.A.M.A.* 264:2919, 2005.
- 47.** Kauyoueu A, Demir A, Oscakar B, Asthma and allergy in Turkish University students. *Allergol Inmunopatol.* 2001; 29(6):264-71.
- 48.** Montefort S, Muscat H, Cavana S, Lenicker H. Alergy conditions in 5-8 years old Maltese schoolchildren, prevalence ,severtty and associated risk factors. *Pediatric Allergy Inmunol* 2002; 13 (2):98-104.
- 49.** García GI, Castillo RA . Efectividad de vacunas bacterianas en enfermedades como linfangitis, colitis infecciones cutaneas. Hospital Calixto García. 2006.
- 50.** Quintiliani, R.; Klimek, J. J; Nightingale, C.H. Restriction polices for therapy with combination antibiotics, *J.Infect Dis* 153:645-647.2005.

## ANEXOS



## ANEXO- 1

### Consentimiento de participación en la investigación

El que suscribe \_\_\_\_\_

Está de acuerdo a participar en la investigación: Inmunoterapia bacteriana en pacientes con asma bronquial con componente infeccioso y sensibilización celular.

Que se efectuará en el servicio de alergología del Hospital General Provincial Docente Roberto Rodríguez Fernández”

Para firmar este consentimiento el autor de la investigación me ha informado que:

- El asma bronquial es una de las enfermedades más frecuentes en Cuba y el mundo.
- Esta enfermedad puede evolucionar a un grado de severidad superior que altere la calidad de vida del paciente.
- Es necesario el conocimiento de los factores que influyen en su evolución natural para así poder tomar medidas que contribuyan a su adecuado manejo.
- Sólo se requiere de usted la realización de la prueba demorada a antígenos bacterianos, prueba sencilla que no afectará su salud ni comprometerá la evolución de la enfermedad en el caso de los pacientes con asma bronquial.
- Después según resultado de la prueba recibiré tratamiento con inmunoterapia con extracto bacteriano de gérmenes respiratorio por espacio de 6 meses

Los exámenes médicos que se le van a aplicar, no ponen en peligro su vida, la ocurrencia de reacciones adversas es muy baja y si apareciera alguna, están garantizado todo lo que se necesita para esta eventual reacción.

Firma del paciente \_\_\_\_\_

**ANEXO-2**

**Modelo de recolección de datos**

**A- Datos generales**

1. Nombre \_\_\_\_\_
2. Número de inclusión \_\_\_\_\_
3. Dirección \_\_\_\_\_
4. Edad \_\_\_\_\_
5. Sexo F\_\_\_\_\_ M\_\_\_\_\_

**B-Factores infecciosos asociados al asma bronquial.**

1- Infecciones si\_\_\_ no \_\_\_

2-No de infecciones en el mes \_\_\_\_\_

Si cultivo microbiológico de exudado de secreciones respiratorias especificar el germen\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

Si recibió recientemente tratamiento con antibióticos especificar cual:

\_\_\_\_\_

---

**C-INFORME DE PRUEBAS CUTÁNEAS DEMORADAS:**

**24 Horas**

- 1- Staphylococcus áureas \_\_\_\_\_
- 2- Streptococcus beta hemolítico \_\_\_\_\_
- 3- Pseudomona aeruginosa \_\_\_\_\_
- 4- Neumococo \_\_\_\_\_

**48 Horas**

- 1- Staphylococcus áureas \_\_\_\_\_
- 2- Streptococcus beta hemolítico \_\_\_\_\_
- 3- Pseudomona aeruginosa \_\_\_\_\_
- 4- Neumococo \_\_\_\_\_

**72 horas**

- 1- Staphylococcus áureas \_\_\_\_\_
- 2- Streptococcus beta hemolítico \_\_\_\_\_
- 3- Pseudomona aeruginosa \_\_\_\_\_
- 4- Neumococo \_\_\_\_\_

Evaluación final de la prueba:

---

---

---

---

**D- DESCRIPCIÓN DE REACCIÓN ADVERSA AL EXAMEN**

Descripción clínica de la reacción adversa a la prueba demorada con antígenos bacterianos:\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

E-Evolución clínica del paciente después de recibir tratamiento con inmunoterapia con gérmenes respiratorio.

Mejor -----

Curado -----

Igual -----

F- Necesidad del uso de antibióticos después de recibir tratamiento con inmunoterapia con gérmenes respiratorio

No de veces-----

## **ANEXO-3**

### **Aporte práctico de la tesis**

El aporte práctico de esta investigación consiste en una nueva estrategia de trabajo en el servicio de alergología del Hospital General Provincial Docente Roberto Rodríguez de Morón de utilizar en el tratamiento del Asma Bronquial con componente infeccioso resistente a la terapéutica con antibióticos y sensibilidad celular a bacterias un nuevo protocolo de tratamiento con inmunoterapia con gérmenes respiratorios como modulador del proceso.

Para la inmunoterapia utilizar las siguientes diluciones del extracto de gérmenes respiratorio (GR).

Frasco 1 - 50 000 000 gérmenes/ml del extracto

Frasco 2 - 100 000 000 gérmenes /ml del extracto

Frasco 3 - 250 000 000 gérmenes /ml del extracto

Como pauta utilizar el método de Johnston modificado, comenzando por el frasco 1, administrando de forma subcutánea en el deltoide una vez semanal, 0.1cc la primera semana de tratamiento, luego 0.15cc la segunda semana, 0.25cc la tercera semana y 0.35cc la cuarta semana, terminado con el frasco 1 en un período de cuatro semanas. Continuamos con el frasco 2, aplicando la misma cantidad de extracto semanal que el frasco anterior, por un período de 4 semanas y por último usamos el frasco 3 siguiendo la misma pauta semanal durante 4 semanas. Al terminar este ciclo se continua con la inmunoterapia de mantenimiento con la dilución del frasco 3 y se administra 0.35cc semanal por 4 semanas y después quincenal hasta completar los 6 meses del tratamiento.