



BUAP

Facultad de Medicina

Hospital Universitario de Puebla

“ Eficacia clínica y seguridad del extracto bacteriano completo sublingual como adyuvante de la inmunoterapia alérgeno-específica en la rinoconjuntivitis alérgica”

Tesis para obtener el diploma de:
Especialidad en Alergia e Inmunología Clínica.

Presenta:

Dra. Natalia Elizabeth Valdés González CVU: 505643

Director de tesis:

Dr. Juan Jesús Ríos López CVU: 907613

Asesor metodológico:

Dr. José Sergio Papaqui Tapia CVU: 476823

Asesores:

Dra. Aída Inés López García CVU: 475356

Dr. Chrystopherson Gengyny Caballero López CVU: 494630

Dra. Daniela Rivero Yeverino CVU: 434951



Puebla, Puebla, enero 2025

Agradecimientos

A DIOS

Por darme la oportunidad día a día de crecer como persona y como profesionalista y así poder ayudar a los pacientes.

A MI FAMILIA

Mi madre, mi padre, mi hermana y mi hermano por ser fuente de admiración, por mantener paz en mi entorno y siempre estar al pendiente de mi persona. Por su apoyo incondicional, su amor y comprensión.

A MIS MAESTROS

Dra Aida I. López, Dr. Ríos, Dr. Caballero , Dra. Daniela Rivero, Dr. Papaqui y química Erika.

A todos ellos por ser parte de este logro profesional, por ser un apoyo en la realización de este proyecto y por siempre compartir sus experiencias. Gracias por sus enseñanzas y disciplina.

A MIS PERRITOS

Aunque ellos no sepan lo feliz y acompañada que me siento cada vez que llego a casa, porque me animan y olvido lo difícil que algunos días suelen ser. Por desvelarse conmigo en mis noches de estudio. Doy gracias a Dios porque los puso en mi camino.

A MIS COMPAÑEROS DE RESIDENCIA

Desde mis R más, mis R menos, mi CoR, aquellos médicos residentes que rotaron en nuestro servicio y los pasantes del servicio social, no tengo palabras para decir lo importante que fueron en este camino llamado Residencia, fuimos una familia, fuimos hermanos, fuimos amigos y en esta trayectoria nos volveremos a encontrar.

Índice

Abreviaturas.....	4
Resumen.....	5
Introducción.....	6
Antecedentes generales.....	6
Antecedentes específicos.....	9
Planteamiento del problema.....	12
Justificación	12
Hipótesis.....	13
Objetivos.....	13
Objetivos generales.....	13
Objetivos específicos.....	13
Material y métodos.....	14
Resultados.....	16
Discusión.....	18
Conclusiones.....	20
Fortalezas.....	20
Debilidades.....	20
Bibliografías.....	21
Anexos.....	23
Autorización de impresión de tesis.....	26

Abreviaturas

CD: células dendríticas

CDm: células dendríticas mieloides

CTLA-4: antígeno 4 del linfocito T citotóxico

FEV1: volumen espiratorio forzado en 1 segundo

GM-CSF: factor estimulante de colonias de granulocitos y monocitos

IFN- γ : interferón gama

IgE: inmunoglobulina E

IL-3: interleucina 3

IL-4: interleucina 4

IL-5: interleucina 5

IL-9: interleucina 9

IL-13: interleucina 13

ITE: inmunoterapia alérgeno-específica

ITESL: inmunoterapia alérgeno-específica vía sublingual

MAPK: proteína cinasa activada por mitógenos

NF- κ B: factor nuclear kappa B

PAMP: patrones moleculares asociados a patógenos

PCBL: lisado bacteriano químico polivalente

PD-L1: ligando 1 de muerte programada

PMBL: lisado bacteriano mecánico polivalente

PRR: receptores de reconocimiento de patógenos

RQLQ: cuestionario de calidad de vida de rinoconjuntivitis alérgica

sIgE: IgE específica

TGF- β : factor de crecimiento transformante β

Th0: linfocito T cooperador virgen

Th1: linfocito T cooperador tipo 1

Th2: linfocito T cooperador tipo 2

Th9: linfocito T cooperador tipo 9

Th17: linfocito T cooperador tipo 17

Th22: linfocito T cooperador tipo 22

Threg: linfocito T regulador

TNSS: Prueba de severidad de los síntomas nasales

Resumen

Introducción: La rinitis o rinoconjuntivitis alérgica tiene un alto impacto en la calidad de vida, el único tratamiento modificador de la enfermedad es la inmunoterapia alérgico-específica que puede contener adyuvantes como la suspensión bacteriana con el objetivo de inmunoregular, inducir tolerancia y mejorar el perfil de seguridad.

Objetivos: Evaluar eficacia clínica, seguridad, disminución de medicación y número de infecciones durante la administración de la suspensión bacteriana extracto completo vía sublingual como adyuvante de la inmunoterapia alérgico-específica en rinitis o rinoconjuntivitis alérgica.

Material y métodos: estudio experimental, aleatorizado, doble ciego, controlado, prospectivo y longitudinal, que incluyó pacientes de 5 a 60 años de edad, con rinitis o rinoconjuntivitis alérgica moderada o severa. Los pacientes se dividieron aleatoriamente en dos grupos: grupo experimental (ITESL más suspensión bacteriana extracto completo) y grupo control (ITESL). Se evaluó TNSS, RQLQ, medicación diaria, número de infecciones y efectos adversos a los 30, 60 y 90 días de la intervención.

Resultados: Se incluyeron 40 pacientes, 65% mujeres con promedio de edad de 18.25 años. Tanto el grupo experimental como el grupo control incluyó 20 pacientes. Hubo mejoría clínica estadísticamente significativa al término de la intervención con valor de $p=0.049$ (IC 95%: 0.01, 2.59) en el grupo experimental. Las infecciones de vías respiratorias disminuyeron en ambos grupos. El uso de medicación se redujo al mes de seguimiento en el grupo experimental y no así en grupo control. Los efectos adversos presentados fueron del grupo control.

Conclusiones: El uso de la suspensión bacteriana extracto completo como adyuvante de la ITE es eficaz y segura, reduce el número de infecciones así como la necesidad de medicamentos.

Palabras clave: calidad de vida, extracto bacteriano, efectos adversos, infecciones, rinoconjuntivitis alérgica

Introducción

Antecedentes generales

Las enfermedades alérgicas tienen un gran impacto en la salud de los niños. Las tasas de incidencia infantil de asma, dermatitis y rinitis alérgica están aumentando gradualmente, y este aumento es incluso evidente en los adultos, esto debido a cambios en el medio ambiente, la evolución económica, social y la urbanización mundial, provocando aumento de la prevalencia de los trastornos alérgicos, que se estima en un 20% de la población. La hipótesis de la higiene postulada por Strachan señala la necesidad evolutiva del contacto entre el huésped y el medio ambiente, ya que se ha demostrado mayor incidencia de sensibilización alérgica y asma en individuos que viven en entornos más limpios; así también hay un papel crucial de la inmunidad innata y está estrechamente relacionada con la disminución de la carga de enfermedades infecciosas gracias a las vacunas, los antibióticos y las medidas higiénicas. El desarrollo del sistema inmunitario en la infancia es un periodo crucial durante el cual afloran los fenotipos alérgicos y el aumento de la exposición a antígenos microbianos durante este periodo puede disminuir el riesgo de atopia.¹⁻⁴

La rinitis alérgica (RA) es una afección ampliamente prevalente de las vías respiratorias altas. Afecta entre 10% y 40% de la población mundial (entre el 10%- 30% en adultos; y hasta el 40% en niños). La RA se caracteriza por rinorrea, congestión nasal, estornudos y prurito nasal pudiendo afectar la calidad de vida al limitar actividades o interferir en el sueño. En la mayoría de los casos también se observan síntomas oculares como prurito, epífora e inyección conjuntival. El cuestionario de síntomas nasales (TNSS) nos da puntajes que marcan la gravedad de la enfermedad (leve con 0-5, moderada con 6-10 y grave de 11-15). Según las directrices actuales, se utilizan para el tratamiento de rinitis alérgica: corticosteroides intranasales, antihistamínicos H1 intranasales y orales, anticolinérgicos e inmunoterapia alergenoespecífica.⁵⁻⁸

La fisiopatología de las enfermedades alérgicas respiratorias se inicia cuando la mucosa del paciente se expone al alérgeno al que está sensibilizado, ya que en ésta se encuentran las células dendríticas (CD), las cuales introducen al alérgeno en el tejido linfoide y lo presentan a los linfocitos Th0, éstos se diferencian en células Th2, que inician el proceso inflamatorio alérgico y liberan numerosas citocinas como IL-3, IL-4, IL-5, IL-9, IL-13 y GM-CSF. La IL-4 y la IL-13 que son responsables de estimular a los linfocitos B para que produzcan IgE específica (sIgE), mientras que la IL-5 es responsables de la afluencia de eosinófilos a los tejidos nasales. En los pacientes con rinitis alérgica, encontramos un desequilibrio del sistema inmunitario que implica un predominio de las respuestas de las células Th2 sobre las respuestas de las células Th1. La hipótesis de los viejos amigos señala el papel beneficioso de las bacterias simbióticas y los parásitos en la maduración de las células dendríticas y el mantenimiento del equilibrio Th1/Th2, así una clave para tratar los trastornos alérgicos puede ser una presentación controlada de antígenos bacterianos que podría sustituir a la mencionada exposición en las primeras etapas de la vida.^{4,7}

La inmunoterapia alérgeno-específica es una modalidad terapéutica utilizada en algunas enfermedades relacionadas con reacciones de hipersensibilidad inmediata (mediada por IgE), modificando la historia natural de la enfermedad alérgica. En ésta se administran dosis crecientes de un alérgeno específico induciendo tolerancia inmunológica al alérgeno involucrado y, en consecuencia, disminución paulatina de sus síntomas, así protege a los pacientes de la inflamación alérgica cuando se exponen nuevamente a los alérgenos. El principal mecanismo es inducir producción de IgG alérgeno-específicos que interfiere con la unión entre la inmunoglobulina E específica y el alérgeno. Las células epiteliales y las citocinas clave también desempeñan un papel importante en el proceso de la inmunoterapia, el agotamiento de las células Th CD4+ se considera un mecanismo potencial que conduce a la tolerancia inmune. Esta tolerancia también es dada por la producción de linfocitos Treg CD4+ CD25+ Foxp3+ que producen IL-10 y TGF- β . Una inmunoterapia alérgeno-específica exitosa puede no sólo aliviar los síntomas clínicos, sino que también inhibe la secreción de citocinas de tipo 2 local o

sistémica, y se ha demostrado una inhibición de linfocitos Th9 y por consiguiente disminución de IL-9 y TGF- β .²

La inmunoterapia alérgeno-específica no se administra como monoterapia, debe considerarse parte de un tratamiento integral que incluye educación, control ambiental y tratamiento farmacológico. Su eficacia y seguridad por vía subcutánea y sublingual (SL) se ha confirmado en análisis sistematizados de estudios aleatorizados doble ciego, controlados con placebo, que han mostrado sus efectos clínicos benéficos en rinitis y asma alérgica causadas por ácaros, pólenes de pastos, árboles y malezas, así como en anafilaxia por picadura de himenópteros. En la ITESL se ha validado una escala para clasificar sus efectos adversos como son prurito en boca, labios, uvular, presencia de dolor abdominal, náuseas, vomito, acidez gástrica e irritación de garganta, y lo clasifica como leve si no requirió tratamiento y continuó la ITESL, moderado si requirió tratamiento y continuó la ITESL y severo si requirió tratamiento y discontinuó la ITESL. Las fases de la ITE se dividen en tres: fase temprana, que dura horas a semanas y donde se logra la desensibilización de basófilos; fase intermedia, que se prolonga durante meses, aquí aumenta la población de linfocitos T reguladores y disminuye la población de linfocitos T efectoras (Th1, Th2, Th9, Th17, Th22) y durante la fase tardía que toma años, se reduce la actividad y el número de células cebadas y eosinófilos, así como el cambio de isotipos de inmunoglobulinas específicas para el alérgeno como la IgG4.^{2,8,9,10}

Algunas preparaciones de inmunoterapia sublingual (ITESL) incluyen adyuvantes, con el objetivo de ampliar el efecto terapéutico mediante la modulación de la respuesta inmune o mejorar el perfil de seguridad. Los probióticos y lisados bacterianos se han investigado por esta razón y se ha demostrado mejor inducción de la tolerancia, además han sido utilizados desde hace décadas como adyuvantes en la inmunoterapia debido a su efecto modulador. En la guía japonesa, se explica que la vacuna bacteriana estimula la inmunorregulación, refiriendo que la mucosa oral contiene células dendríticas mieloides (CDm), cuya superficie contiene abundantes receptores tipo Toll 2 y 4 (TLR-2 y TLR-4) que se activan con productos bacterianos.

Su activación estimula la expresión de moléculas coestimuladoras como PD-L1 y B7H3, y la producción y liberación de IL-10. Las CDM también estimulan las células Treg. Así también en GUMIT 2019, se sugiere utilizar productos bacterianos en pacientes que además de enfermedades alérgicas tengan infecciones de vías respiratorias recurrentes. Esta vacuna bacteriana o lisados bacterianos son extractos bacterianos polivalentes o monovalentes, que se obtienen a partir de las cepas patógenas más frecuentes. Las infecciones de las vías respiratorias también son un problema en pacientes con enfermedad alérgica respiratoria, ya que exacerban o desencadenan los síntomas, por lo que se han empleado lisados bacterianos como inmunomoduladores para disminuir su frecuencia.^{4,11-12}

Antecedentes específicos

Los extractos bacterianos se obtienen de dos formas: 1) Química: los lisados bacterianos químicos polivalentes (PCBL) se someten a una lisis alcalina, durante la cual la membrana celular bacteriana se descompone debido a un pH elevado en el intervalo de 11.5 a 12.5. Además, la desnaturalización de las proteínas reduce la inmunogenicidad tras su administración. Dentro de los PCBL se encuentra el OM-85 BV que contiene extractos derivados de 8 especies bacterianas (*Staphylococcus aureus*, *Streptococcus viridans*, *Streptococcus pyogenes*, *Diplococcus pneumoniae*, *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella ozaenae*, *Neisseria catarrhalis* y *Haemophilus influenzae*). 2) Mecánica: los lisados bacterianos mecánicos polivalentes (LBMP) soportan la lisis por ultrasonificación (mediante la cual se utilizan ultrasonidos para inactivar la pared celular bacteriana) o por homogeneización a alta presión. Se dice que este método es más eficaz ya que, en su transcurso, no se alteran las estructuras de los antígenos bacterianos ya que produce menos daño a los antígenos bacterianos y menos contaminación química en comparación con la lisis química. En consecuencia, pueden presentar una mayor inmunogenicidad y, por tanto, una mayor eficacia clínica que las PCBL. Hay comprimidos sublinguales que contienen lisados de bacterias comúnmente responsables de infecciones de las vías respiratorias altas y bajas, los cuales son: *Neisseria catarrhalis*, *Streptococcus pneumoniae*,

Streptococcus pyogenes, *Streptococcus viridans*, *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae*, *Klebsiella pneumoniae*, *Streptococcus oralis*, *Moraxella catarrhalis* y *Klebsiella ozaenae*.^{1,3,5,7, 11-14}

El **mecanismo de acción** que presentan los lisados bacterianos, se basa en una respuesta inmunitaria innata provocada por patógenos, ya que conduce a la estimulación del tejido linfoide localizado en la mucosa, tanto a nivel local como sistémico. El antígeno bacteriano es reconocido a través de los receptores tipo Toll como el TLR4 que es crucial en la activación de las CD, éstas presentan el antígeno al linfocitos T antígeno-específicos en los ganglios linfáticos regionales y posteriormente modulan a las células B para un cambio de isotipo a inmunoglobulina A (IgA) que confiere protección de mucosas frente a patógenos respiratorios, dicho cambio de isotipo se da por la secreción de TGF- β , y miembros de la familia del TNF- α como el factor de activación de las células B y un ligando inductor de la proliferación; a continuación, los linfocitos activados circulan a través de la sangre y la linfa antes de depositarse finalmente en el tejido linfoide asociado a mucosas distantes. También el TLR2 se encuentra implicado, y su activación induce la producción de citocinas inducida por PCBL. Las citocinas producidas por CD por las vías dependientes de NF- κ B (clave para macrófagos y linfocitos) y MAPK son el IFN- α , IFN- β e IL-8. La liberación de citocinas proinflamatorias moviliza a las células efectoras, promueve la producción de citocinas antivirales, la activación de los macrófagos y de las células NK en adición a la mitigación de los eosinófilos, alcanzando no sólo la inmunidad celular, sino también la humoral. Esto trae como consecuencia una baja de respuesta inmunitaria asociada a Th2 como consecuencia, menores niveles de IL-4, IL-5 e IL-10, aumento de IgA, elevación de los niveles de la citocina específica Th1 (IFN- γ e IL-2), restablecimiento del equilibrio Th1/Th2 y aumento de la población de células T reguladoras CD25⁺ Foxp3⁺ en el tejido de la mucosa de las vías respiratorias, éstos potencian la apoptosis de la subpoblación de linfocitos Th2 por la secreción de IL-10, TGF- β y moléculas de superficie celular inhibitoras (CTLA-4). Podría decirse, entonces, que se inhibe la producción de citoquinas inflamatorias alérgicas y producción de IgE.^{1,3-5,13-15}

Los lisados bacterianos pueden administrarse por vía oral, intranasal o sublingual; las 2 últimas vías activan la inmunidad local de la mucosa a nivel del epitelio respiratorio y la submucosa. La administración sublingual de PMBL ha demostrado una mayor eficacia protectora que el PCBL oral, la duración de su efecto inmunológico es hasta 4 meses después de la última administración, esto gracias a la generación y estimulación de células CD4+ y CD8+ de memoria antígeno-específicas, además de la elevada concentración de CD observada en la mucosa sublingual. Los patrones moleculares asociados a patógenos (PAMP) pueden presentarse y ser reconocidos por los receptores de reconocimiento de patrones (PRR) de forma más eficaz. Varios estudios confirman que las CD de la mucosa interactúan con los antígenos lipopeptídicos con más avidez que los macrófagos, lo que permite una opción innovadora de vacuna no invasiva que no requiere adyuvantes adicionales y se necesitan dosis más pequeñas de lisado bacteriano.^{3,4, 9,15-17}

Varios estudios confirman que las CD de la mucosa interactúan con los antígenos lipopeptídicos con más avidez que los macrófagos, lo que permite una opción innovadora de vacuna no invasiva que no requiere adyuvantes adicionales y se necesitan dosis más pequeñas de BL.^{3,4, 9,14-15}

Tanto el PMBL como el PCBL parecen ser eficaces para reducir los recuentos de eosinófilos en la sangre y en los líquidos de lavado nasal y broncoalveolar. Janeczek y cols., investigaron el impacto del PMBL en el curso clínico de la RA en niños, demostrando que la administración sublingual del fármaco producía una disminución del recuento de eosinófilos en frotis nasales, además se observó una reducción significativa de IL-5 e IL-13 en el líquido de lavado broncoalveolar. Teniendo en cuenta que la mayoría de las investigaciones demostraron que las BL reducen los niveles de IL-4, IL-5, IL-13 y eosinófilos, podemos suponer que tienen un impacto positivo en la disminución de la respuesta de tipo Th2. En estos estudios también se demostró aumento en los linfocitos T reguladores CD4+CD25+FOXP3+ en niños asmáticos tratados por vía sublingual con PMBL. Se ha demostrado que el tratamiento con lisado bacteriano en rinitis alérgica hay mejoría tres veces mayor en el grupo tratado en comparación con los controles.^{1,3-5, 7, 12,13-14}

Cuando los lisados bacterianos son administrados sublingualmente durante 10 días al mes durante 3 meses consecutivos contra placebo, prohibiendo el uso de medicación antialérgica, se ha observado mejoría significativa de la gravedad de los síntomas de rinitis alérgica en 61.5% de los pacientes, dicha mejoría se notó en las 2 a 3 semanas después del inicio del tratamiento y persistió durante un periodo de seguimiento de 3 meses.⁷

Planteamiento del Problema

Los extractos bacterianos reportados en la bibliografía son eficaces como adyuvantes en el tratamiento de las enfermedades respiratorias alérgicas, sin embargo, no se han realizado estudios donde se utilicen estos extractos bacterianos en combinación con inmunoterapia alérgico-específica, ambos por vía sublingual vs inmunoterapia alérgico-específica sola y su impacto en la mejoría clínica de los pacientes con rinitis o rinoconjuntivitis alérgica.

Justificación

Se ha demostrado que los extractos bacterianos tienen un efecto inmunomodulador y en los estudios revisados se ha visto mejoría clínica, por este motivo el presente estudio trata de identificar si en nuestro medio existe mejoría tanto clínica como en la calidad de vida con la administración de extracto bacteriano completo vía sublingual como adyuvante de la inmunoterapia alérgico-específica en rinoconjuntivitis alérgica.

Hipótesis

**Hipótesis alterna:* Los pacientes con rinoconjuntivitis alérgica por ácaros con inmunoterapia alérgico-específica y suspensión bacteriana extracto completo vía sublingual, presentarán mejoría en los puntajes de TNSS disminuyendo su grado de severidad, así como mejoría en la calidad de vida medida con el cuestionario RQLQ durante la administración de ésta.

**Hipótesis nula:* Los pacientes con rinoconjuntivitis alérgica por ácaros con inmunoterapia alérgico-específica y suspensión bacteriana extracto completo vía sublingual, no presentarán mejoría en los puntajes de TNSS ni mejoría de la calidad de vida medida con el cuestionario RQLQ durante la administración de ésta.

Objetivos

Objetivo General

- Determinar la eficacia clínica y seguridad de la administración de extracto bacteriano completo vía sublingual como adyuvante de la inmunoterapia alérgico-específica en rinoconjuntivitis alérgica por ácaros.

Objetivos Específicos

- Identificar si hay disminución en el uso de medicación en los pacientes con rinoconjuntivitis alérgica por ácaros durante el tratamiento de extracto bacteriano completo vía sublingual como adyuvante de la inmunoterapia alérgico-específica.
- Determinar si hay reducción del número de infecciones de vías respiratorias en los pacientes con rinoconjuntivitis alérgica por ácaros durante el tratamiento de extracto bacteriano completo vía sublingual como adyuvante de la inmunoterapia alérgico-específica.

Material y métodos

Se realizó un estudio experimental, aleatorizado, doble ciego, controlado, prospectivo y longitudinal, en el que participaron pacientes de 5 a 60 años de edad que acudieron al servicio de Alergia e Inmunología Clínica del Hospital Universitario de Puebla, durante el periodo de Enero a Septiembre 2024, con diagnóstico de rinitis o rinoconjuntivitis alérgica moderada o severa por TNSS y sensibilizados a *Dermatophagoides pteronyssinus* y/o *Dermatophagoides farinae* en pruebas cutáneas o IgE alérgeno-específica en suero, y a los cuales se les inició inmunoterapia alérgeno-específica vía sublingual.

Se excluyeron del estudio a pacientes con antecedentes de enfermedades cardiovasculares (arritmia cardíaca, infarto agudo de miocardio) o insuficiencia hepática crónica, asma grave, pacientes embarazadas, uso de betabloqueadores, inmunosupresores o inmunomoduladores, enfermedades en las que el uso de epinefrina está contraindicado (neumopatía crónica, con angina inestable, infarto agudo de miocardio reciente, arritmia significativa o hipertensión no controlada), inmunodeficiencia primaria o secundaria; enfermedades autoinmunes, oncológicas, desórdenes psiquiátricos, reacciones sistémicas graves a ITE y lesiones orales con pérdida de la continuidad de la mucosa oral.

Los pacientes se dividieron en dos grupos con un método aleatorio simple. En el grupo A o experimental se incluyeron los pacientes con inmunoterapia alérgeno-específica para *Dermatophagoides pteronyssinus* y/o *Dermatophagoides farinae* más suspensión bacteriana extracto completo de IPI ASAC ® vía sublingual, y en el grupo B o control se incluyeron a los pacientes con inmunoterapia alérgeno-específica para *Dermatophagoides pteronyssinus* y/o *Dermatophagoides farinae* sin suspensión bacteriana extracto completo de IPI ASAC ® vía sublingual. La severidad de los síntomas de rinitis alérgica se evaluó mediante el cuestionario TNSS, donde la gravedad se basó en las puntuaciones: 0-5 para síntomas leves, 6-10 síntomas moderados; y 11-15 síntomas graves, porque interfieren con el

sueño o actividades. También se evaluó la calidad de vida en rinitis o rinoconjuntivitis alérgica mediante cuestionario RQLQ y en base a las puntuaciones, se le asignó el término leve para una media entre 0-2, moderada 2.1-4 y severa 4.1-6. Se les preguntó acerca del uso de medicación diaria, infecciones de vías respiratorias presentadas y efectos adversos debidos a la administración de la inmunoterapia alérgeno-específica con o sin suspensión bacteriana extracto completo vía sublingual. Todas estas variables se evaluaron y preguntaron al ingresar al estudio así como a los 30, 60 y 90 días del inicio de la inmunoterapia alérgeno-específica vía sublingual (ITESL) con o sin suspensión bacteriana extracto completo en las concentraciones administradas de 1:25, 1:5, 1:1 respectivamente.

De los datos obtenidos se realizó estadística descriptiva de resumen mediante la determinación de promedios, porcentajes y frecuencias. Los resultados del tratamiento fueron analizados utilizando la prueba t de Student para muestras independientes para comparar las medias entre los dos grupos en el post-tratamiento. Los cambios dentro de cada grupo fueron evaluados con la prueba t de Student para muestras relacionadas. Los análisis se realizaron con un nivel de significancia de 0.05, y todos los cálculos fueron realizados con el software Art of Stat.

Se estimó la eficacia clínica de la inmunoterapia alérgeno-específica con y sin suspensión bacteriana extracto completo vía sublingual mediante la comparación del estado basal y el estado clínico durante el seguimiento, esto mediante el puntaje obtenido por los cuestionarios TNSS y RQLQ. La seguridad se midió mediante interrogatorio acerca de los efectos adversos presentados durante la aplicación de la ITESL.

El presente trabajo de investigación fue aprobado por el Comité de Ética del Hospital Universitario de Puebla de la Benemérita Universidad Autónoma de Puebla y autorizado con el número de registro CEIHUP 2023/048. A todos los participantes se les explicó el protocolo de estudio y se obtuvo su consentimiento y asentimiento informado por escrito, previo a su inclusión.

Resultados

Se incluyeron 40 pacientes con diagnóstico de rinitis o rinoconjuntivitis alérgica persistente moderada y/o severa, sensibilizados a *Dermatophagoides pteronyssinus* y/o *Dermatophagoides farinae*, de los cuales 26 (65%) fueron mujeres y 14 (35%) hombres, con un promedio de 18.25 años (DE 13.06). El grupo experimental incluyó 20 pacientes (50%), 11 mujeres, y edades de 5 a 37 años. El grupo control se integró por 20 pacientes (50%), 15 mujeres, y edades de 5 a 48 años. No hubo pacientes eliminados.

Respecto a la gravedad de los síntomas nasales evaluados con el cuestionario TNSS, la puntuación de la media inicial en el grupo experimental fue de 9.10 y en el grupo control de 10.20, y después de 3 meses de intervención la media fue de 1.10 y 2.40 respectivamente, existiendo mejoría clínica significativa en cada grupo por separado con valor de $p < 0.0001$, sin embargo, al hacer el comparativo entre grupos solo hubo diferencia estadísticamente significativa al término de la intervención con $p = 0.049$ (IC 95%: 0.01, 2.59). **Tabla 1, gráfica 1.**

La calidad de vida fue evaluada mediante el cuestionario RQLQ obteniendo una media inicial en grupo experimental de 1.84 y en grupo control de 2.34; después de 3 meses de seguimiento, el puntaje de la media en el grupo control fue 0.73 y en el grupo experimental 0.40, existiendo mejoría clínica significativa en ambos grupos con valor de $p < 0.0001$, sin embargo, al hacer el comparativo entre grupos no hubo diferencia estadísticamente significativa con $p = 0.11$ (IC 95%: -0.09, 0.76). **Gráfica 2.**

La media del número de infecciones de vías respiratorias en el grupo experimental fue de 1.20 y en grupo control de 0.95; al término de la intervención su media fue de 0.20 y 0.10 respectivamente. En cada grupo se observó reducción del número de infecciones en rango 0-1. Al hacer el comparativo entre grupos al final de la intervención, su p tuvo un valor de 0.38 (IC 95%: -0.333, 0.133).

El uso de medicamentos en el grupo experimental fue del 85% de sus integrantes y 70% en grupo control, al término del seguimiento disminuyó a 15% y 30% respectivamente. Sin embargo en el primer mes de intervención el grupo experimental redujo 33% el uso de medicamentos y en grupo control no hubo cambio. **Gráfica 3.**

Respecto a la seguridad, se tuvo 1 paciente de 29 años con prurito lingual y oral en el segundo y tercer mes de intervención respectivamente pero sin requerir tratamiento; y 1 paciente de 44 años con prurito oral en el tercer mes que requirió antihistamínico; ambos pacientes pertenecían al grupo control y no ameritaron suspender la ITESL.

Discusión

En algunas preparaciones de inmunoterapia sublingual se incluyen adyuvantes como lisados bacterianos que han demostrado inducción de la tolerancia, sin embargo no hay estudios reportados en nuestro medio.^{4,11}

La revisión sistemática realizada por Janeczek et al., incluyó varios estudios en los que se administró lisados bacterianos en pacientes con rinitis alérgica con el fin de evidenciar que su uso añadido a la inmunoterapia alergenoespecífica disminuye la gravedad de los síntomas y que además es seguro, tales estudios incluye el realizado por Meng et al, el cual fue un ensayo clínico aleatorizado doble ciego en el que se incluyeron 60 pacientes, administrándose OM-85 contra placebo por 4 semanas observando disminución en la severidad de los síntomas; otro de los estudios analizados fue el de Emeryk et al, cuyo ensayo clínico aleatorizado de etiqueta abierta incluyó 38 pacientes, de los cuales 20 se les administró PMBL-Ismigen® vía sublingual por 3 meses observando mejoría clínica respecto al grupo control evaluada por TNSS, reducción de medicación y sin efecto adverso durante el seguimiento; Kowalska et al, realizaron un ensayo clínico aleatorizado doble ciego con inclusión de 40 pacientes, en el grupo experimental administraron ácido polivaccinum intranasal por 6 semanas, evaluaron la sintomatología nasal por medio de la escala analógica visual para síntomas nasales, concluyendo que hay mejoría clínica, reducción de medicación y seguridad sobre su uso. Estos resultados presentados en cada ensayo clínico concuerdan con nuestro estudio en cuanto a la disminución en la gravedad de los síntomas, reducción en el uso de medicación y seguridad en su administración, sin embargo difiere en el tipo de lisado bacteriano ya que en el presente estudio se utilizó suspensión bacteriana extracto completo, además de que dicha suspensión bacteriana se incluyó como adyuvante en la preparación de la ITE y no por separado. Otras diferencias encontradas son la vía de administración, tiempo de intervención y diseño del estudio.⁷

No se encontraron ensayos clínicos como el nuestro, que usaran suspensión bacteriana extracto completo o lisados bacterianos como adyuvante de ITE comparando la disminución de infecciones o la mejora en la calidad de vida respecto al grupo control, sin embargo, varios estudios reportan disminución

en el número de infecciones del tracto respiratorio en enfermedades alérgicas debidas al uso de éstos, como lo reportado por Lu et al, que incluyeron 60 pacientes asmáticos, divididos en 2 grupos: un grupo con OM-85 y otro con corticosteroide inhalado, su seguimiento fue de 3 meses y se concluyó una disminución de la sintomatología y número de infecciones respiratorias; otro estudio fue el de Razi et al, en este ensayo clínico aleatorizado controlado con placebo se administró OM-85 por 3 meses, observándose disminución de exacerbaciones asmáticas e infecciones respiratorias; el presente estudio se asemeja a los ya mencionados en cuanto a disminución de síntomas y reducción de infecciones respiratorias.¹⁸

En la revisión sistemática realizada por Janeczek et al., menciona mejoría de la gravedad de los síntomas de rinitis alérgica posterior a 2 - 3 semanas después del inicio del tratamiento con lisados bacterianos administrados sublingualmente durante 10 días al mes durante 3 meses consecutivos contra placebo, prohibiendo el uso de medicación antialérgica; nuestros resultados concuerdan respecto a lo mencionado ya que se observó mejoría clínica desde el primer mes de intervención.^{7,18}

Conclusiones

El uso de la suspensión bacteriana extracto completo como adyuvante de la ITE es eficaz y segura, reduce el número de infecciones así como la necesidad de medicamentos.

Fortalezas

Estudio de intervención, prolectivo, aleatorizado y doble ciego. Uso de extractos alérgicos estandarizados. El seguimiento de cada paciente se realizó mediante cuestionarios validados internacionalmente. El estudio se realizó por los integrantes del servicio de Alergia e Inmunología del Hospital Universitario de Puebla por lo que la metodología de trabajo fue uniforme.

Debilidades

La subjetividad de los síntomas varían de paciente a paciente de acuerdo al grado de tolerabilidad, comorbilidades y su entorno. El número de infecciones mencionado por el paciente no fue corroborado ni atendido por nuestro servicio. No determinamos biomarcadores.

Bibliografía

1. Li C, Zhou H, Zhang W, Che D. Bacterial lysate treatment in allergic disease: A systematic review and meta-analysis. *Pediatr Allergy Immunol.* 2021; 32: 1813– 1823.
2. Rodríguez-Pérez N, Oyoqui-Flores J, Stone-Aguilar H y cols. Inmunoterapia específica con alérgenos. En: Lozano-Saenz JS, Del Río-Navarro BE, Sacre-Hazouri JA, Ortega-Matell JA. *Asma, Alergia e Inmunología Clínica en Pediatría.* 2ª Edición. México. 2019: 360-365
3. Kearney AC, Dziekiewicz M, Feleszko W. Immunoregulatory and immunostimulatory responses of bacterial lysates in respiratory infections and asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2015; 1: 1-6
4. Kaczynska A, Klosinska M, Janeczek K et al. Promising Immunomodulatory Effects of Bacterial Lysates in Allergic Diseases. *Front Immunol.* 2022; 13: 1-13. doi: 10.3389/fimmu.2022.907149
5. Bartkowiak-Emeryk M, Emeryk A, Roliński J et al. Impact of Polyvalent Mechanical Bacterial Lysate on lymphocyte number and activity in asthmatic children: a randomized controlled trial. *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2021; 17(10):1-8
6. Larenas-Linneman D, Salas-Hernández J, Del Río-Navarro BE y cols. MIA 2021, Manejo Integral del Asma. Lineamientos para México. *Rev Alerg Mex.* 2021;68 (1):s1-s122
7. Janeczek K, Kaczynska A, Emeryk A et al. Perspectives for the Use of Bacterial Lysates for the Treatment of Allergic Rhinitis: A Systematic Review. *Journal of Asthma and Allergy.* 2022; 15: 839-850
8. López-García AI, Sacre-Hazouri JA, Héctor Stone Aguila H. Rinitis alérgica. En: En: Lozano-Saenz JS, Del Río-Navarro BE, Sacre-Hazouri JA, Ortega-Matell JA. *Asma, Alergia e Inmunología Clínica en Pediatría.* 2ª Edición. México. 2019: 89-104
9. López-García AI, Rivero-Yeverino D y Caballero-López CG. Inmunoterapia alérgica específica. En: Rivero-Yeverino D, Caballero-López CG. *Inmunoalergia para médicos de primer contacto.* 1ª Edición. México. 2021: 97-105.

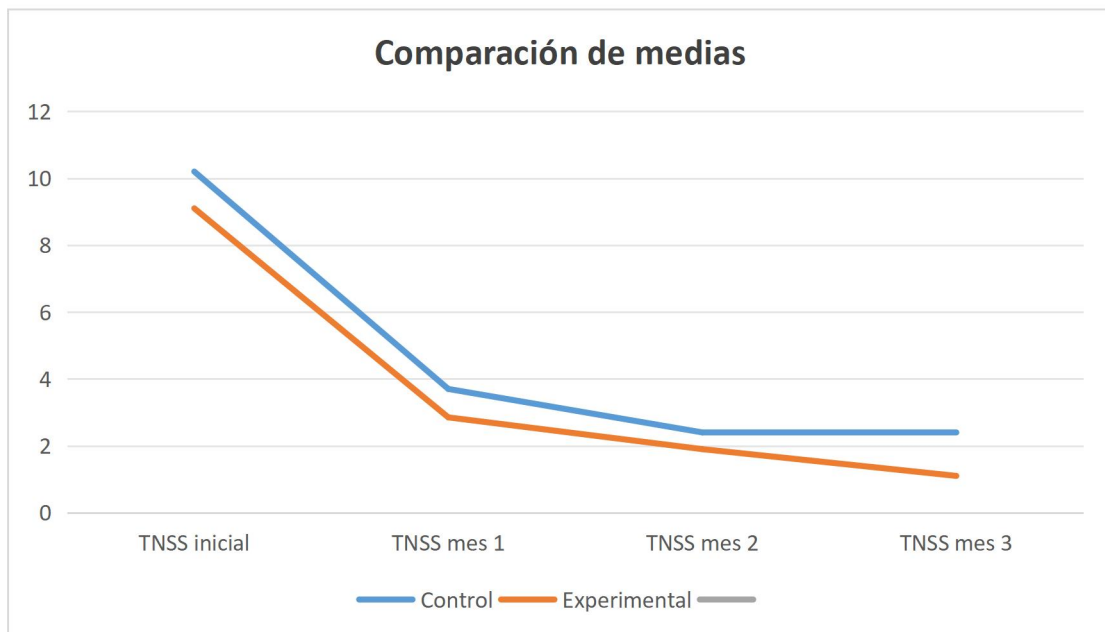
10. Passalacqua G, Nowak-Węgrzyn A y Canonica GW. Local Side Effects of Sublingual and Oral Immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2016; 1: 1-9
11. Cao H, Guan L, Liu X et al. Adjuvant role of probiotics in allergen-specific immunotherapy. 2022; 245: 1-549
12. Larenas-Linnemann D, Luna-Pech JA, Rodríguez-Pérez N y cols. Capítulo 8. Extractos alergénicos. En: Larenas-Linnemann D, Luna-Pech JA, Rodríguez-Pérez N y cols. *GUIMIT 2019. Guía Mexicana de Inmunoterapia. Guía de diagnóstico de alergia mediada por IgE e inmunoterapia aplicando el método ADAPTE.* *Rev Alerg Mex.* 2019; 66 (1): 75-84
13. Suarez N, Ferrara F, Rial A et al. Bacterial Lysates as Immunotherapies for Respiratory Infections: Methods of Preparation. *Front Bioeng Biotechnol.* 2020; 8:545. doi: 10.3389/fbioe.2020.00545
14. Suarez N, Ferrara F, Rial A et al. Bacterial Lysates as Immunotherapies for Respiratory Infections: Methods of Preparation. *Front Bioeng Biotechnol.* 2020; 8:545. doi: 10.3389/fbioe.2020.00545
15. Lu Y, Li Y, Xu L et al. Bacterial lysate increases the percent age of natural killer T cells in peripheral blood and alleviates asthma in children. *Pharmacology.* 2015; 95(3): 139- 144.
16. Jurkiewicz D, Zielnik-Jurkiewicz B. Bacterial lysates in the prevention of respiratory tract infections. *Otolaryngol Pol.* 2018; 72(5): 1-8. doi: 10.5604/01.3001.0012.7216.
17. De Boer GM, Zolkiewicz J, Strzelec KP et al. Bacterial Lysate Therapy for the Prevention of Wheezing Episodes and Asthma Exacerbations: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Eur Respir Rev.* 2020; 29(158): 1-13
18. Kaczynska A, Klosinska M, Janeczek K, et al. Promising Immunomodulatory Effects of Bacterial Lysates in Allergic Diseases. *Front Immunol.* 2022;13: 907149.

Anexos

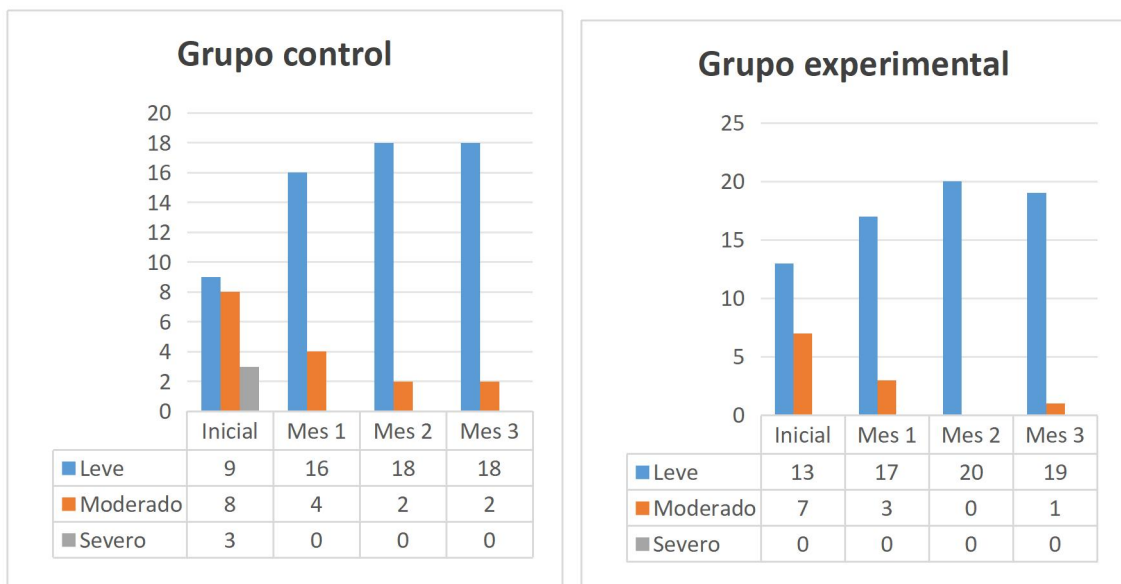
Tabla 1. Comparación de la puntuación de medias en el cuestionario TNSS en ambos grupos al inicio y durante los 3 meses de seguimiento.

Variable	Grupo experimental	Grupo control	Valor p
Puntaje por TNSS inicial			
Media ± DE	9.10 ± 2.43	10.20 ± 2.67	0.18
Puntaje por TNSS mes 1			
Media ± DE	2.85 ± 2.37	3.70 ± 3.37	0.36
Puntaje por TNSS mes 2			
Media ± DE	1.90 ± 1.92	2.40 ± 2.66	0.50
Puntaje por TNSS mes 3			
Media ± DE	1.10 ± 1.37	2.40 ± 2.48	0.049

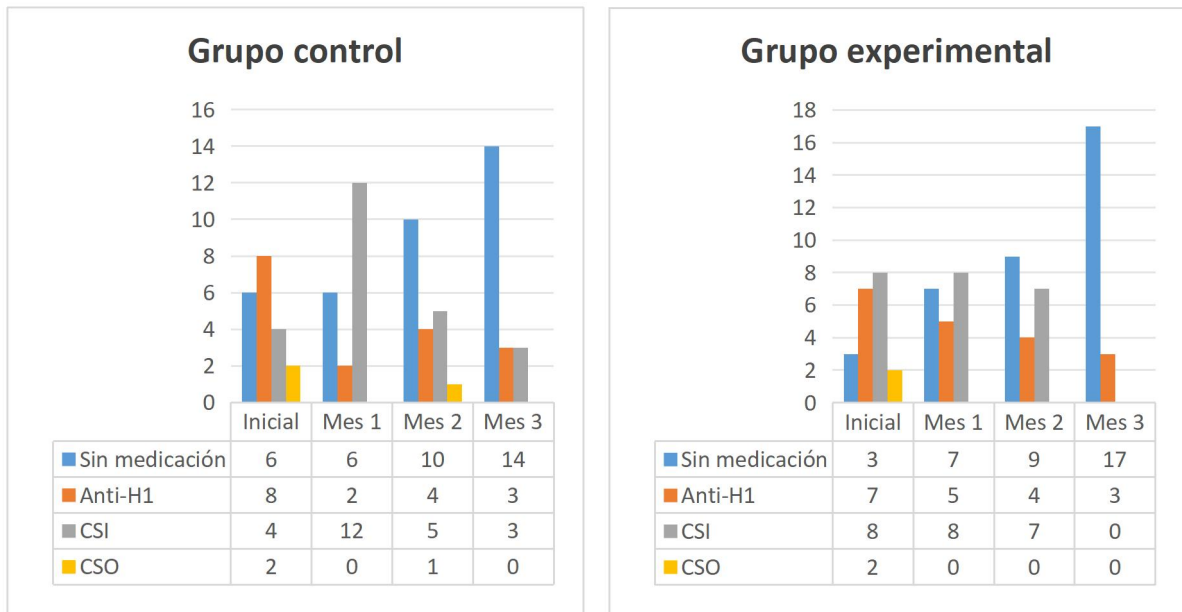
Gráfica 1. Comparación de medias del cuestionario TNSS entre grupo control y grupo experimental



Gráfica 2. Comparación del cuestionario de calidad de vida de rinitis alérgica (RQLQ) entre grupo control y grupo experimental



Gráfica 3. Comparación del uso de medicamentos entre grupo control y grupo experimental



Autorización de impresión de tesis



**BENEMERITA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE PUEBLA
HOSPITAL UNIVERSITARIO DE PUEBLA
SUBDIRECCION DE ENSEÑANZA, INVESTIGACION Y CAPACITACION EN SALUD**

AUTORIZACIÓN DE IMPRESIÓN DE TESIS

Por este medio la Subdirección de Enseñanza, Investigación y Capacitación en Salud del Hospital Universitario de Puebla, para la evaluación de la tesis de la alumna **Natalia Elizabeth Valdés González**, manifiesta que después de haber revisado su tesis: **“Eficacia clínica y seguridad del extracto bacteriano completo sublingual como adyuvante de la inmunoterapia alérgeno-específica en la rinoconjuntivitis alérgica”** desarrollada bajo la dirección del **Dr. Juan Jesús Ríos López** y el asesoramiento metodológico del **Dr. José Sergio Papaqui Tapia**, el trabajo se **ACEPTA** para proceder a su impresión.

Al cumplir con este último requisito, usted será considerado candidato a obtener el Diploma de la Especialidad en: **Alergia e inmunología clínica.**

Emite su voto aprobatorio:

Atentamente
“Pensar bien, para vivir mejor”
H. Puebla de Z., a 23 de enero 2025

Dr. Alonso Antonio Collantes Gutiérrez
Subdirectora de Enseñanza, Investigación y Capacitación en Salud
Hospital Universitario de Puebla

Hospital
Universitario
de Puebla

25 Poniente 1301, Col. Volcanes
Puebla, Pue. C.P. 72410
(222) 229 55 00 Ext. 6200 y 6162