



probelte **pharma**

Eficacia

EFICACIA

La **eficacia**, depende de que la vacuna contenga los antígenos necesarios y responsables del poder inmunógeno contra los gérmenes implicados en las infecciones que se intenta controlar, así como una concentración óptima de los mismos. Recordemos al respecto, que las bacterias están compuestas de numerosos antígenos contenidos en distintas porciones (flagelos, pili, cápsula, pared celular, membrana citoplasmática, ribosomas, etc.) o secretados (exotoxinas y exofermentos), con una composición química variable (lipopolisacáridos, polisacáridos, proteínas, etc). Por ello, en los microorganismos en los que no están bien definidas sus fracciones inmunógenas, es preferible utilizar todo el microorganismo, entero, para elaborar la VEB.

La concentración de bacterias en la Inmunoterapia PROBELTE PHARMA es la adecuada para proporcionar un estímulo antigénico óptimo, con un mínimo de reacciones secundarias. Esta concentración varía, según el tratamiento, entre 175 y 2000 millones de gérmenes por ml.

- Seguimientos realizados sobre pacientes adultos afectos de asma intrínseco revelan, tras un tratamiento inmunoterápico, resultados positivos en el 75 % de los casos, al tiempo que se reducen considerablemente las infecciones bacterianas así como la sintomatología asmática. Los resultados en niños son incluso algo mejores, llegando a un 86,2 % de los casos (Oehling, A., 1995).
- Se han realizado estudios doble ciego en 24 pacientes afectos de asma bronquial infeccioso (intrínseco) o enfermedades obstructivas pulmonares. La media de edad fue de $44,4 \pm 9,7$ años en mujeres y de $43,8 \pm 7,6$ años en hombres. En los pacientes tratados con Autovacunas, se observó una mejoría clínica en el 80 % de los casos, constatada por un menor consumo de fármacos, mejora de los parámetros de las espirometrías, desaparición de la disnea, decrecimiento de la cantidad de esputo expectorado, así como un menor número de infecciones recurrentes a medio plazo (Kucharska, E., 1997).

- Tras dos años de observación de 152 pacientes con asma de origen bacteriano, el primer año sin terapia y el segundo con la administración oral de lisados bacterianos, se revelaron los siguientes resultados: Los síntomas clínicos tales como disnea, respiración sibilante y tos, mejoraron en un 66,9 % de los pacientes y el número de infecciones respiratorias se redujo de 2,14/paciente/año a 1,08/paciente/año. No se observaron efectos adversos significativos (Palma-Carlos, A.G., 1988).

El efecto de esta misma terapia con lisados bacterianos, se estudió sobre otros 88 pacientes a los que se les determinaron los niveles de inmunoglobulinas en suero. No se detectaron variaciones significativas de Ig G, Ig A, Ig M o Ig E, después de tres meses de inmunoterapia, en aquellos pacientes con niveles normales de inmunoglobulinas. Sin embargo, en pacientes con bajos niveles en suero de Ig A, se observó un incremento de Ig A después de tres meses de terapia en 8 de 12 pacientes y después de cuatro meses de tratamiento, en uno de los restantes 4 pacientes.

- Grischke y Rüttgers llevaron a cabo un estudio sobre 400 mujeres con infecciones en el tracto urinario, a lo largo de un período de 12 meses. A la mitad de éstas, 202, se les administró una vacuna bacteriana de razas uropatógenas muertas de *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis*, *P. morgani*, *Klebsiella pneumoniae* y *Streptococcus faecalis* y sólo en casos excepcionales, con pronunciada sintomatología, se usó una terapia antibiótica. El grupo de control (198 mujeres) sólo se trató con nitrofurantoína o con el antibiótico más adecuado según el correspondiente antibiograma. Los resultados fueron estadísticamente significativos. En el grupo control, el 24 % de las mujeres sufrieron una o más recaídas. En el grupo tratado con inmunoterapia sólo el 11 % de las pacientes sufrió reinfecciones en los 12 meses siguientes a la terapia bacteriana (Grischke, E.M. y Rüttgers, H., 1987).

El efecto preventivo de esta terapia bacteriana fue particularmente positivo en pacientes con infecciones recurrentes del tracto urinario. Se seleccionaron 32 pacientes de cada grupo con similar historial clínico. En el período de observación de 12 meses se registraron 2 reinfecciones en el grupo tratado con inmunoterapia y 29 en el grupo control. No se observaron efectos adversos en mujeres embarazadas ni en su descendencia.

- Un total de 91 mujeres, susceptibles de infecciones del tracto urinario, se sometieron en Estados Unidos a la fase II de un ensayo clínico que tenía como objetivo constatar la eficacia de una suspensión bacteriana de uropatógenos inactivados por calor (*Escherichia coli*, *Proteus mirabilis*, *P. morgani*, *Klebsiella pneumoniae* y *Streptococcus faecalis*). El tratamiento inmunógeno sobre mujeres sin profilaxis antibiótica supuso un significativo retraso en el tiempo de reinfección (13 semanas) en comparación con el grupo de placebo (8,7 semanas). La tolerancia fue buena (Uehling, D.T. et al., 1994; Uehling, D.T. et al., 1997).

- Mediante estudios realizados al azar en niñas jóvenes y mujeres, se ha encontrado un efecto protector contra las infecciones recurrentes del tracto urinario por inyecciones de uropatógenos convenientemente tratados. Esto puede explicarse por el hecho de que los bajos niveles de Ig A encontrados en la orina de estas pacientes, anteriormente a la inmunización, se elevan significativamente después del tratamiento. El incremento en los niveles de Ig A secretada, así como el efecto protector permanecen durante, al menos, un período aproximado de seis meses.

Determinaciones de Ig A secretada al tracto urinario después de la vacunación con bacterias uropatógenas inactivadas, demostraron que aproximadamente el 75 % de las niñas con infecciones recurrentes en el tracto urinario experimentaron un incremento en la secreción de Ig A y, al mismo tiempo, una disminución en estas infecciones. Esto en comparación con un grupo de niñas a las que sólo se les administró terapia antibiótica y otro grupo completamente sano (Nayir, A. et al., 1995).

- La prostatitis crónica es probablemente una consecuencia de una defensa inmune local deficiente o disminuida de los tejidos epiteliales internos de la próstata. Los microorganismos uropatógenos se pueden hospedar dentro de la glándula prostática o sus acini durante años o incluso décadas, produciendo eventualmente infecciones prostáticas agudas. El tratamiento antibiótico no destruye todos los microorganismos patógenos en los tejidos prostáticos, como lo demuestran las frecuentes reinfecciones. No obstante, una inmunoterapia con uropatógenos inactivados llega a fortalecer el sistema inmune de defensa local, permitiendo así, que los propios organismos sean las armas naturales para combatir la infección. Se estima que hasta un 78 % de pacientes afectados de prostatitis bacteriana, permanecen curados de su infección original.

- Se sometieron 166 pacientes con infecciones recurrentes en el tracto urinario a un estudio multicéntrico, doble-ciego. La duración fue de seis meses, tres de tratamiento con un extracto bacteriano sobre 85 pacientes a los que se les administró oralmente una dosis diaria, mientras que al grupo de control (81 pacientes), se les suministró placebo. El ensayo se completa con tres meses más, de observación, sin tratamiento. Se pudo comprobar que el extracto bacteriano ejerció un significativo efecto curativo, consolidado a lo largo del tiempo, sobre la frecuencia de las infecciones urinarias, con una marcada mejoría en la sintomatología característica. El efecto fue significativamente superior al placebo para la mayoría de parámetros ensayados: número de infecciones, bacteriuria, leucocituria, eritrocituria, nitrituria, albuminuria y pérdidas de orina. Se redujo considerablemente el consumo de antibióticos, quimioterápicos, antisépticos o desinfectantes en el grupo tratado, respecto al placebo. La tolerancia fue buena con tan solo un 2 % de efectos secundarios en el grupo activo. Para los autores del estudio, se concluyó que la terapia con extracto bacteriano se puede considerar como eficiente y bien tolerada para el tratamiento de infecciones del tracto urinario (Schulman, C.C. et al., 1993).

- En la Universidad de Navarra, Oehling y colaboradores han estudiado profusamente a lo largo de los últimos años, la etiopatogenia del asma bronquial. Se encontraron estrechas relaciones entre infección bacteriana y desencadenamiento de la respuesta asmática. En estos estudios se destacó la importancia de un tratamiento consecuente de la infección mediante

antibióticos de amplio espectro, así como la instauración de una inmunoterapia bacteriana (Oehling, A., 1997; Oehling, A. et al., 1997, Oehling, A.K., 1999).

- En tres amplios estudios, dos de ellos doble-ciego, se seleccionó un numeroso grupo de población (más de 5.000 pacientes, ambos sexos, desde la infancia a la edad adulta) multinacional (hasta 14 países), que sufrían infecciones del tracto respiratorio (rinitis, sinusitis, otitis faringitis, laringitis, y/o bronquitis). Se les suministró un lisado bacteriano (*Klebsiella pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Branhamella catarrhalis*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus mitis* y *Staphylococcus aureus*). La administración fue vía oral una vez al día por la mañana, alternándose períodos de tratamiento con intervalos libres de medicación. La duración de los estudios llegó a ser, en el más lardo, de hasta 56 semanas. Se constató la gran eficacia del preparado en la

reducción de la frecuencia, severidad y duración de las infecciones. El descenso en el consumo de antibióticos fue significativo. La tolerancia se consideró buena o muy buena (Rutishauser, M., et al., 1998; Grevers, G., et al., 2000; Ruah, S.B., et al., 2001).

Una Inmunoterapia Bacteriana eficaz ha de realizarse en un período de tres años de duración como mínimo, tal y como se hace con otros antígenos. El tratamiento ha de constar con una concentración adecuada además de tener un apoyo antibiótico idóneo de las infecciones recurrentes, para eliminar el foco y conseguir una mejor respuesta a la inmunoterapia (Oehling, A., 1995).

EFICACIA DE AUTOVACUNAS Y VEB PROBELTE PHARMA.

- Pacientes con cuadros infecciosos respiratorios de repetición, en vías altas, fueron tratados con VEB de Probelte Pharma. Se prestó especial atención a aquellos casos en los que había repercusión otológica. Generalmente eran personas multitratadas, en los inviernos anteriores, con diversos antibióticos, mucolíticos y productos de acción respiratoria.

Los pacientes se dividieron en dos grupos: El grupo A, con edades comprendidas entre 4 y 12 años y grupo B, a partir de 12 años. En el grupo A se buscó, preferentemente, la prevención de la recursividad en las otitis serosas o seromucosas. Por este motivo, se incluyó en la vacuna hasta un 30 % de *Staphylococcus epidermidis*.

En el grupo B, el porcentaje de *S. epidermidis* se redujo hasta un 15 %. En este caso, se buscó la prevención de cuadros repetitivos de patología respiratoria de

origen infeccioso. Se trataba de personas adultas, o en vías de serlo, con sinusitis repetitivas o cuadros de afectación orofaríngea de repetición.

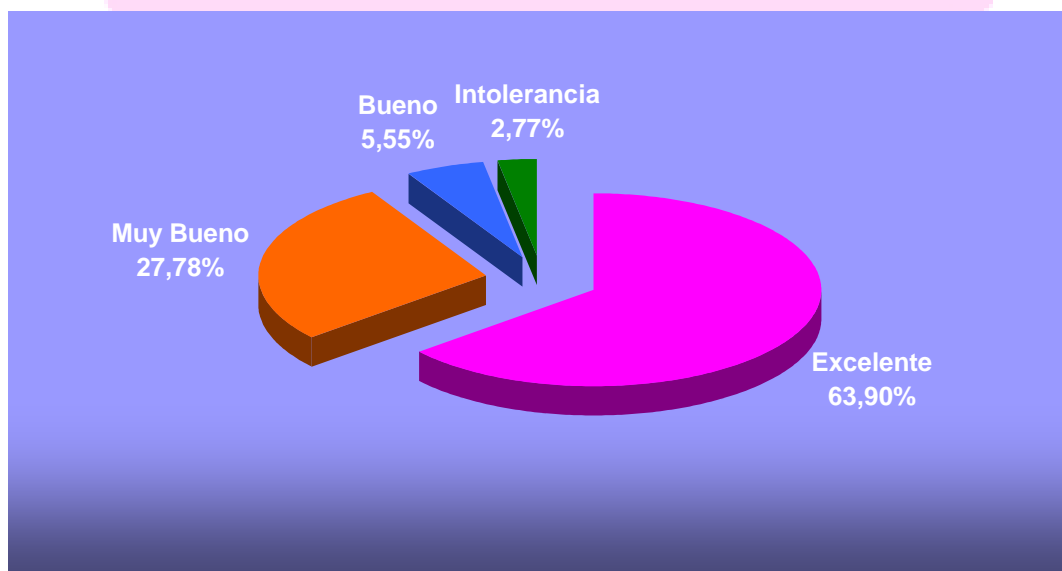
La terapia utilizada fue sublingual en dosis progresivas, preparadas en cuatro frascos de concentración creciente. El tiempo de tratamiento fue de 3 meses y 10 días.

Para evaluar los resultados se consideraron los siguientes puntos:

- 1.-** La impresión subjetiva de los pacientes o de los familiares de los mismos, en el caso de niños.
- 2.-** El número de recaídas del cuadro patológico que hemos pretendido evitar.
- 3.-** La solicitud de nueva vacuna por parte del paciente al llegar el nuevo otoño.

Un total de 46 pacientes se vacunaron en otoño de 1.996, pero el estudio se centró en 36 de ellos, dado que de los 10 restantes no se pudo seguir su evolución.

Del estudio global de los pacientes tratados tanto en el grupo A como en el B, se desprende que los resultados fueron excelentes en el 63,90 % de los casos, muy buenos en el 27,78 %, buenos en el 5,55 %. La intolerancia se estima en un 2,77 % (Gráfica I).



Gráfica I.

El Dr. Knaster, autor de este estudio, concluye que los resultados expuestos son muy favorables en comparación a la evolución de otros enfermos, con situaciones similares, a los que se les ha indicado otro tipo de tratamiento (Knaster, J., 1998).

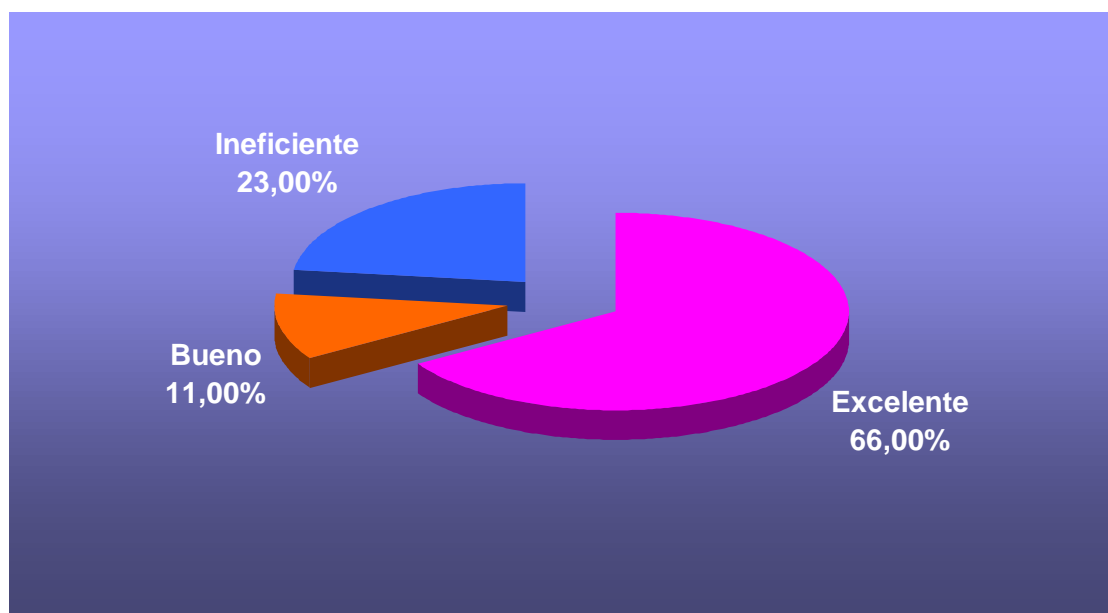
- En el Servicio de Urología del Hospital Miguel Servet de Zaragoza, se utilizaron Autovacunas de Probelte Pharma sobre un total de 12 pacientes afectos de infecciones recurrentes del tracto urinario. Del total de los pacientes, el 65 % fueron varones que presentaban mayoritariamente prostatitis de repetición; la cistitis fue la patología más frecuente en mujeres. Todos ellos presentaban más de tres episodios de reinfección y el 37,5 % refería más de diez episodios a lo largo de toda su vida. La edad media fue de 55 años (rango entre 27 y 69 años). Todos los pacientes contaban con un urocultivo positivo previo al inicio del tratamiento.

Ningún paciente presentaba enfermedad sistémica predisponente (diabetes...) ni alteraciones congénitas del tracto urinario. No se excluyó del estudio la presencia de historia litiásica antigua o presente, de hecho dos pacientes habían sufrido anteriormente cirugía sobre el tracto urinario por enfermedad litiásica (nefrectomía y pielolitotomía). Una mujer presentaba cistocele discreto. Todos ellos tenían una función renal normal e indemnidad del tracto urinario demostrada por ecografía y urografía intravenosa. Cistoscopia y cistografías miccionales no se realizaron de forma sistemática, pero en aquellos pacientes en los que se consideró necesario no se hallaron alteraciones significativas.

En todos los pacientes se inició el tratamiento mediante la administración de la Autovacuna por vía sublingual durante 11 semanas. El tiempo medio de observación tras la conclusión del tratamiento fue de 8 meses. En dicho período, a todos los pacientes les fueron realizados cultivos mensuales o bimensuales, siendo interrogados con la misma cadencia a cerca de los síntomas clínicos que manifestaban.

De una forma global (Gráfica II), se observó que el 66 % de los pacientes no volvió a presentar un solo urocultivo positivo a lo largo de todo el período de seguimiento; el 11 % a pesar de presentar urocultivos positivos inmediatamente después a la conclusión del tratamiento, resultaron negativos en los controles posteriores. El 23 % no mostró respuesta positiva a la Autovacuna oral, iniciándose en ellos distintas estrategias como el uso

de dosis de refuerzo a los 6 meses y vacunación subcutánea (datos aún no disponibles).



Gráfica II.

Ningún paciente abandonó el tratamiento y en ningún caso se observaron efectos secundarios adversos.

La conclusión de este estudio, según los autores, es que el uso de autovacunas de Probelte Pharma reduce la frecuencia de infección recurrente del tracto urinario, apoyando así la idea del efecto beneficioso de esta inmunoterapia (Roncalés, A. y Valdivia, P., 1998)

- En la práctica diaria en consulta ORL, se observan muchos pacientes con patologías de componente infeccioso y/o inflamatorio (faringitis, laringitis, rinosinusitis, otitis media supurada o no, etc.). Estos pacientes necesitan tratamientos frecuentes con antibióticos, mucolíticos, antihistamínicos y/o antiinflamatorios en cada uno de los brotes. Como se desprende de este estudio, estos brotes se repiten entre dos y seis veces (o incluso más) entre los meses de septiembre y marzo, creando una situación de gran dependencia medicamentosa, además de una cierta indisponibilidad laboral y una disminución de la calidad de vida.

Estas patologías pueden afectar a toda la población, pero con mayor frecuencia cuando existen factores predisponentes de tipo climático,

laboral (sector de hostelería, panadería,...), constitución (personas linfáticas, obesas), el hábitat, el entorno geográfico local y general. Mención especial merece las personas con hábitos tabáquicos y/o enolismo, aunque sea moderado.

El estudio se inició en septiembre de 1.996 y concluyó en el mismo mes de 1.997. Se siguió la evolución a 51 pacientes. En la ficha de control de cada paciente se relacionó la patología sufrida antes y después de iniciar la

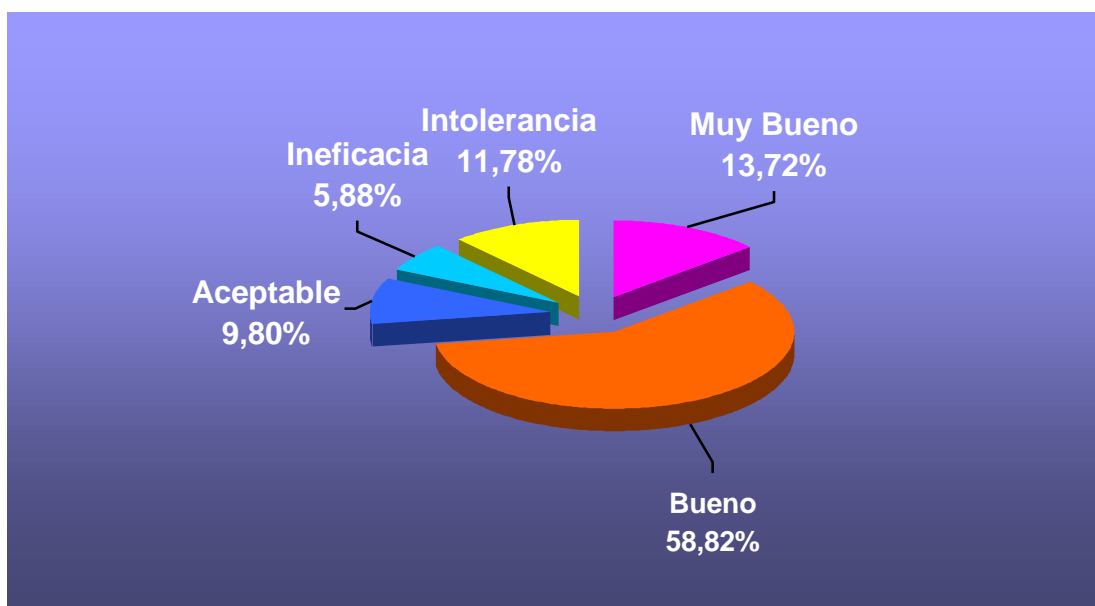
vacunación. El primer control se realizó al tercer mes del inicio, el segundo al sexto mes y el tercero a los doce meses. Se valoró la evolución de los síntomas tanto en frecuencia como en intensidad, resultados parciales, tratamientos necesarios antes y después del inicio de la vacunación, tolerancia de la vacunación, valoración de los resultados y epicrisis de cada uno de los pacientes tratados.

En todos los casos se utilizaron Autovacunas PROBELTE PHARMA. El frotis realizado fue nasal. La vía de administración fue mayoritariamente oral (78 % de los casos) y el resto inyectable subcutánea.

Se pudo observar en esta casuística, que el 12 % de los pacientes presentaba mala tolerancia a los antibióticos orales y que en un 2 % eran alérgicos a la penicilina y/o tetraciclinas. Tampoco fue infrecuente el porcentaje de disbiosis que solía ir asociada de aftas orales y síndromes de malabsorción (14 % de los casos). Las micosis orofaríngeas representaron el 6 %.

La intolerancia a las vacunas fue un hecho probado en este trabajo. En el 11,78 % de los casos se desencadenó la patología que se deseaba tratar, por lo que la vacunoterapia resultó imposible y hubo que suspender el tratamiento. La ineficacia representó el 5,88 %, es decir, la terapia fue tolerada pero inoperante. En total, la ineficacia se estimó en un 17,66 % (Gráfica III).

Según el autor de este trabajo, los resultados de eficacia se consideraron aceptables en el 9,80 % de la casuística, buenos en el 58,82 % y muy buenos en el 13,72 % (Gráfica III).



Gráfica III

La ingesta de medicamentos y, sobretudo, de antibióticos, disminuyó considerablemente (Tabla I). Se observó a lo largo de los 12 meses de estudio, que los pacientes que precisaban cuatro o más tratamientos al año antes de iniciar la vacunación (según antecedentes personales), prácticamente no variaron en porcentaje (entre un 5,88 y un 9,80 % de los casos). En este grupo se encontraban aquellos pacientes que no toleraron la vacuna y fue preciso suspender el tratamiento. Sin embargo, en el grupo de pacientes que requerían tres tratamientos al año (un 23,53 %), al final de los 12 meses, el porcentaje se redujo a cero. El porcentaje de pacientes que, al final del estudio, no necesitó ningún tratamiento aumentó del 0 % al 84,32 % (Moreno, V., 1998).

EVOLUCIÓN EN EL CONSUMO DE ANTIBIÓTICOS Y OTROS MEDICAMENTOS POR AÑO EN RELACIÓN CON LA VACUNACIÓN				
Frec./Trat.	ATCP	3º MES	6º MES	12º MES
4 ó + Trat.	3 (5,88 %)	3 (5,88 %)	5 (9,80 %)	3 (5,88 %)
3 Tratam.	12 (23,53 %)	3 (5,88 %)	0 (0,00 %)	0 (0,00 %)
2 Tratam.	36 (70,59 %)	15 (29,42 %)	0 (0,00 %)	2 (3,92 %)
1 Tratam.	0 (0,00 %)	18 (35,29 %)	7 (13,73 %)	3 (5,88 %)
0 Tratam.	0 (0,00 %)	12 (23,53 %)	39 (76,47 %)	43 (84,32 %)

Tabla I. (ATCP: Antecedentes Personales).



probeltepharma

Probelte Pharma, S.L.U

C/ Antonio Belmonte Abellán, 7 30100 (Murcia)

Tlf: 968 85 85 77

info@probeltepharma.es

www.probeltepharma.es