



11220 4
27
UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

FACULTAD DE MEDICINA

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES
"DR. BERNARDO SEPULVEDA GUTIERREZ"

**EFFECTO DE LA GLICOPROTEINA DE KLEBSIELLA
COMPARADO CON LEVAMIZOL EN PACIENTES CON
DEFICIENCIA DE FAGOCITOSIS**

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA DE
POSTGRADO EN LA ESPECIALIDAD DE

ALERGIA E INMUNOLOGIA CLINICA

P R E S E N T A :

DR. RODOLFO JALLER RAAD

ASESOR: DR. SALVADOR MARTINEZ CAIRO C.



MEXICO CON
TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

ABRIL DE 1996

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

PROTODULO DE INVESTIGACION

EFECTO DE LA GLICOPROTEINA DE KLEBSIELLA COMPARADO CON
LEVAMICOL EN PACIENTES CON DEFICIENCIA DE FAGOCITOSIS.

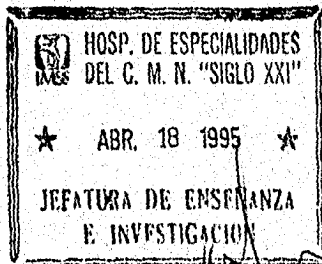
ALUMNO: DR. RODOLFO JALLER RAAD

ASESOR: DR. SALVADOR MARTINEZ-CAIRO C.

CO-ASESOR: DR. VICTOR MANUEL ALMEIDA ARIZU.

HOSPITAL DE ESPECIALIDADES
CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI

D.F. MEX.



DR. NIELS WACHER RODARTE
JEFE DE ENSEÑANZA E INVESTIGACION
DEL HOSPITAL DE ESPECIALIDADES C.M.N. SIGLO XXI

INDICE

INTRODUCCION	1
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	7
HIPOTESIS	8
OBJETIVO	9
MATERIAL Y METODOS	10
RESULTADOS	12
TABLAS	20
DISCUSION	21
CONCLUSION	23
REFERENCIAS	24

DEDICATORIAS

A mis padres:

Quienes con su apoyo, comprensión y estímulo hicieron que lograra todos mis objetivos, y con su cariño y amor mantuvieron una llama viva dentro de mi corazón.

A mis hermanos y sobrinos:

Por creer siempre en mí y en mi trabajo y nunca abandonándome en los momentos difíciles de mi vida

A mis maestros:

Quienes siempre me guiaron por el camino correcto, y con su experiencia y sabiduría permitieron que lograra mi máxima superación

INTRODUCCION.

Las infecciones del árbol bronquial constituyen una de las causas más comunes de recaídas e insuficiencia respiratoria aguda en pacientes con asma bronquial, así como en pacientes bronquíticos crónicos con hiperreactividad bronquial (1,2).

Se ha demostrado que a estos pacientes presentan varios factores que contribuyen a una actividad inmunológica deficiente principalmente por alteración en la fagocitosis (3).

La infección bacteriana destruye el proceso de fagocitosis como por ejemplo: la deficiencia de la actividad fagocítica de los neutrófilos (4-5).

El sistema inmune natural funciona de diversas maneras de defensa que protegen al individuo de los procesos

infecciosos, destacando las barreras físicas (piel, mucosas), factores humerales inespecíficos (anticuerpos, interferón), factores humerales específicos

(anticuerpos, células asesinas) y células del sistema de linfocitos, monocitos, macrófagos, etc. Los factores de defensa se encuentran en el organismo en un estado de alerta constante.

La infección bacteriana destruye el sistema de defensa inmunológico, principalmente por alteración en la fagocitosis (4-5).

de este tipo de esteroides, como el efecto de algunos factores, en el desarrollo del sistema endocrino del sujeto que se va a tratar.

Estos reportes de los efectos de los esteroides en el levamisol, de la glucoproteína de plasma y de otros aspectos de experimentación con la acción de la droga sobre.

El levamisol, un antipelmítico de amplio espectro se ha utilizado para estimular la reactividad celular, para incrementar la fagocitosis en el caso de inmunodeficiencias moderadas (1).

Contra la utilidad de los anticuerpos, se ha demostrado la capacidad de reducir los germenos oportunistas.

La actividad de acción de una superficie de reacción, pero parece que depende de la integridad de los microtubulos, factor indispensable para el adecuado funcionamiento de microtubulos y lisosomas (2).

Diversos estudios se han realizado para probar el efecto inmunomodulador del levamisol (3,4).

Observándose que la dosis necesaria para inducir el levamisol produce la estimulación del sistema inmune es de 10 a 20 mg. en una semana, en dosis de 10 mg. de levamisol.

Se ha reportado en otros estudios, la utilización de esta droga por más de 4 semanas, mostrando resultados similares (11,12).

La glicoproteína de *Klebsiella pneumoniae*, es un producto de origen bacteriano conocido en el laboratorio con la serie RU 41 740 obtenido por extracción orgánica, centrifugación y ultracentrifugación, a partir de la k 201 de *Klebsiella pneumoniae*. Esta compuesta por 2 subunidades macromoleculares, una de las cuales es una glicoproteína de origen capsular (17).

En diversos estudios se ha observado actividad inmunomoduladora (19-20).

Ya que se demostró que activa directamente las células T/B murinas y humanas, provocando incremento de los anticuerpos específicos - más específico del tipo IgG - (18).

Este efecto ejercido sobre la función de los anticuerpos, puede explicar su influencia en infecciones experimentales por gérmenes con desarrollo extracelular como *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* (31).

Se ha reportado en otros estudios que posee in vitro e in vivo capacidad de activación de las funciones fagocíticas de los polimorfonucleares, neutrófilos y macrófagos, lo que

explica el efecto protector observado en infecciones, sobre todo en candidiasis albicans (en donde se incrementa la capacidad de activación de las células mediadoras e inducción de IL-1 (32-36).

Al unirse la actividad linfocítica T y la estimulación directa e indirecta de las funciones de los macrófagos, se explica el efecto protector que confiere en las infecciones experimentales por gérmenes con desarrollo intracelular del tipo de *listeria monocytogenes* y *salmonella typhimurium*.

Se han reportado estudios en farmacología clínica con la *β-D-glucopiranosina de klebsiella*, demostrándose adecuada función de células T, síntesis de anticuerpos y función de macrófagos (37-42).

Se realizaron estudios comparativos de esta droga contra el tórax en pacientes bronquíticos crónicos con HRE avanzadas e infecciones recurrentes; demostrándose incremento de la actividad fagocitaria solo en los pacientes que recibieron GFK en el 100% (50-55).

Se han reportado estudios para valorar la respuesta de anticuerpos, demostrándose que el tratamiento con esta droga induce una elevación más temprana del título de anticuerpos (46-52).

Valdes H., en 1988 realizó ensayo clínico con GFK vs placebo

en pacientes bronquíticos crónicos mostrando la quimioterapia, fagocitosis y muerte intracelular de candida albicans, concluyendo que los pacientes que ingirieron la GPK presentaron elevación significativa en la fagocitosis, en tanto que los tratados con placebo no presentaron modificación alguna (53).

Estudios clínicos en niños con bronquitis crónica e infecciones interrecurrentes en 1985-1987, tratados con GPK vs placebo, se observó una reducción significativa de la frecuencia de exacerbaciones infecciosas y gran disminución del consumo de antimicrobianos postingesta de GPK a dosis de 2mg. por día por 8 días, descanso 3 semanas, 1mg. por día por 8 días, descanso 3 semanas, 1mg. por día por 8 días. En tanto que con la ingesta del placebo no se observó disminución alguna de procesos infecciosos (42,45-47).

Posterior al análisis de estas 2 drogas inmunomoduladoras, nació la necesidad de compararlas. La efectividad del le-amidol ha sido demostrada ampliamente desde hace 15 años, sin embargo; se ha observado que presenta efectos colaterales, o indeseables como náusea, vómito, mareo, alteraciones hepáticas que desaparecen al suspender la terapéutica, agranulocitosis. En cuanto la GPK, su efectividad se ha demostrado al 100%, solo en comparación con el placebo, sin haberse demostrado

en estudios previos efectos secundarios o indeseables.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Una de las características principales, de pacientes atópicos, de vías respiratorias, son infecciones recurrentes, y pacientes bronquíticos crónicos con infecciones recurrentes, con alteración en la fagocitosis, por lo que se han utilizado drogas que estimulan el sistema inmune. Para modular la respuesta fagocitaria, actualmente se encuentra en uso el levamisol y de reciente aparición la GPK, se conoce la dosis terapéutica óptima de cada una, los efectos in vitro e in vivo de cada una, efectos colaterales de una y otra por lo que nos hacemos las siguientes interrogantes:

1. No se conoce la eficacia de la GPK en comparación con el levamisol, en pacientes con atopia respiratoria e HRB con defecto de fagocitosis?
2. Se obtendrá menos o nulos efectos colaterales o secundarios con la administración de GPK, en comparación con la administración del levamisol en pacientes con atopia respiratoria e HRB?

3. Se determinará el número de procesos infecciosos con la administración de GPF, en comparación con la administración de levamisol en pacientes con atopia respiratoria e HRB?

HIPOTESIS

1. Es mayor la eficacia de la respuesta fagocitaria de la GPF que con la del levamisol en pacientes con atopia respiratoria e HRB?
2. La ingesta de GPF producirá menos o nulos efectos colaterales o secundarios, en comparación con la ingesta de levamisol en pacientes con atopia respiratoria e HRB?
3. La ingesta de GPF disminuirá el número de procesos infecciosos, en comparación con la ingesta de levamisol en pacientes con atopia respiratoria e HRB?
4. Hacia mayor diferencia significativa en la eficacia del tratamiento con GPF o será menor el efecto comparado con levamisol a término de un año de estudio en pacientes con dependencia de "agritosis"?

Los tipos de infecciones reducirán la frecuencia y severidad de los procesos infecciosos al término de un año de estudio en pacientes con deficiencia de fagocitosis.

OBJETIVOS

1. Demostrar que la respuesta fagocitaria cuando existe alteración de la misma, será superior a la ingesta de GPM en comparación con la ingesta de levamisol en pacientes con atopia respiratoria e HFE.
2. Demostrar que la administración de GPM, cause menor o igual número de infecciones primarias o secundarias, en comparación con la administración de levamisol en pacientes con atopia respiratoria e HFE.
3. Demostrar que con la ingesta de GPM, los pacientes con atopia respiratoria e HFE, presentarán disminuciones en el número de procesos infecciosos, en comparación con la ingesta de levamisol.
4. Demostrar que existe alguna diferencia en la eficacia del tratamiento con GPM y levamisol al término de un año de estudio, en pacientes con deficiencia de fagocitosis.

5. Demostrar que ambos tratamientos redujeron la frecuencia y severidad de los procesos infecciosos al término de un año de estudio, en pacientes con deficiencia de fagocitosis.

MATERIAL Y METODOS

Se investigó a la población mayor de 16 años de edad, que tienen Dx. asma bronquial, rinitis mixta o rinosinusitis mixta y pacientes con HRB secundaria a procesos infecciosos de vías respiratorias altas y bajas, de repetición o contacto con irritantes primarios. Que acudieron al servicio de Alergia e Inmunología Clínica del H.E.C.M.N. siglo XXI, durante los meses de Enero - Diciembre de 1994. El total de pacientes valorados que reunieron los criterios de inclusión fue de 36, los cuales presentaron alguno de los Dx. antes mencionados y con deficiencia de fagocitosis. Se distribuyó en forma aleatoria a los pacientes en dos grupos homogéneos y se les administró el tratamiento en forma aleatoria, doble ciego con código respectivo (1 para el grupo con GPK y 2 para el grupo con levaduro), se les practicó en forma basal índice fagocitario con la técnica de NBT, previamente validada con 20 sujetos sanos, tomando como normalidad el índice de fagocitosis:

Fagocitos = 0,046 - 0,087
Activado = 0,149 - 0,240
A - R = 0,034 - 0,122
A / R = 2 - 4

Se validó con este índice fagocitario y la realización con la misma técnica a nivel interobservador e intracobservador por 2 químicas del laboratorio de Alergia e Inmunología Clínica del H.E.C.M.N. siglo XXI.

Se les codificó en un cuestionario en donde se les anoto nombre, edad, D.I., índice fagocitario previo al inicio del tratamiento, parámetros que discriminaba inmunodeficiencia mixta, pruebas de función hepática, número de procesos infecciosos, severidad de los mismos, codificados en escalas de medición respectivas. Se les administró a cada paciente el mismo número de comprimidos, en un recipiente opaco y con el código respectivo, utilizando el esquema de 1 semana de tratamiento, descanso 2 semanas, 1 semana de tratamiento, descanso 2 semanas, y dos semanas más seguidas de tratamiento, la dosis de GFK fue de 2mg. al inicio y 1mg. en las siguientes 2 semanas y de 300mg. durante 4 semanas en forma de pulsos.

La duración de la observación de los pacientes fue en total 10 semanas, durante las cuales se les hizo cada 4 semanas para validación de los datos del observador intracobservador.

codificados en escalas respectivas. así como de valoración de distribución de procesos infecciosos en el tiempo, y severidad de los mismos. También codificados en escalas respectivas, además de valoración clínica realizada por 2 médicos del servicio, utilizando los mismos criterios válidos con concordancia interobservacional en forma separada a todos los pacientes del estudio. Al final del estudio se les practicó nuevo índice fagocitario, pruebas de función hepática y BH completa con diferencial. Antes del inicio del estudio se les solicitó a todos los pacientes su autorización por escrito por medio de una carta de consentimiento.

RESULTADOS

Se estudiaron 22 pacientes con asma bronquial, rinosinusitis aguda con HBB aguda crónica y bronquitis crónica con HBB secundaria de los cuales se seleccionaron 50 pacientes por contar con deficiencia de fagocitosis y reunir los criterios de inclusión, los 50 pacientes fueron divididos en forma aleatoria, en dos grupos (Grupo 1) 25 recibieron tratamiento con SPI, Grupo 2, 25 recibieron tratamiento con Levamisol, el Grupo 1 estuvo integrado por 7 hombres y 18 mujeres, el Grupo 2 estuvo integrado por 8 hombres y 17 mujeres.

No existen diferencias significativas en esas pruebas
entre grupos. Se evaluó el índice fagocitario en células
activadas. A - 1 y A - 2, cuyos resultados se muestran en la
tabla 1, en donde se observa un incremento del índice
fagocitario en reposo, con el uso de la GPM con una p
0,000 mientras que no se observa incremento alguno con el
uso del levamisol; sin embargo, no existe diferencia
significativa del índice en reposo contrastado entre
estas sustancias. En la tabla 2, se observa un incremento en
el índice de fagocitosis activada ante el uso tanto de la
GPM como del uso del levamisol, sin existir diferencia
alguna entre estas sustancias.

En la tabla 3, se observa un incremento del índice de
fagocitosis L - 1 ante el uso tanto de la GPM, como del
levamisol, sin existir diferencia alguna entre estas
sustancias.

En la tabla 4, observamos un incremento en el índice de
fagocitosis L - 2, ante el uso tanto de la GPM, como del
levamisol, sin existir diferencia alguna entre estas
sustancias.

En la tabla 5, se muestra que el levamisol no
diferencia fagocitosis L - 3 en reposo y activada.

de la labor y fuerza significati- a sobre el 5% de la
0.01 del 1.000. El periodo de observación fue de 100
a la existencia de las infecciones.

En la tabla c. se observa un número de efectos
secundarios con el uso de la vacuna, siendo significativa la
presencia de vómito y náuseas, mostrando una significancia
estadística limitada. El vomito no muestra diferencias
significativas alguna.

No se observó en ningún caso de alteraciones en las pruebas
de funcionamiento habituales de la agricultura.

Como se puede ver del cuadro, se continúo evaluando el
nivel de infección en B, C, D, E, F; además de la observación
de presencia o ausencia de vómitos y náuseas y de la
fuerza, durante los meses de seguimiento. Se observó en los que
se realizaron todas las evaluaciones cada 7 meses.

En la tabla d. observamos que en el grupo de BFA se presentó
tanto de la fuerza como el nivel de infección en meses de
un valor de 0.001 en el caso de 1.000 del grupo de control.
que indica que el nivel de infección se elevó en los
meses de seguimiento. La diferencia significativa en comparación
con el grupo de control es de 0.001 en el caso de 1.000 y
fuerza significativa en meses de 1.000.

TABLA 1

Tratamiento	R antes	R después	valor p *
GPK.	0.064	0.072	<.000
LEV.	0.064	0.063	N S

*Prueba U de Mann-Whitney.

TABLA 2

Tratamiento	A antes	A después	valor p *
GPK.	0.125	0.165	<.000
LEV.	0.119	0.179	<.000

*Prueba U de Mann-Whitney.

TABLA 3

Tratamiento	A-R antes	A-R después	valor p *
GPK.	0.035	0.130	<.000
LEV.	0.070	0.123	<.000

*Prueba U de Mann-Whitney.

TABLA 4

Tratamiento	A/R antes	A/R después	valor p *
GPK.	1.36	2.44	<.001
LEV.	1.49	2.41	<.000

*Prueba U de Mann-Whitney.

TABLA 5

PROCESOS INFECCIOSOS RECURRENTES

Variable	Tx. GPK.	Tx. LEV.	valor p *
Recaidas	6	5	N S
Severidad			
Leve	4	1	N S
Moderada	2	4	N S
Severa	0	0	---

*Prueba exacta de fisher.

TABLA 6

EFFECTOS SECUNDARIOS O INDESEABLES

Variable	Tx. GPK.	Tx. LEV.	valor p *
Naúsea	2	8	0.06
Vómito	1	2	N S
Mareo	0	7	0.005
Alt. PFH	0	0	----
Agranuloc.	0	0	----

*Prueba exacta de fisher.

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

- 19 -

RESULTADOS 2a. FASE ENSAYO CLINICO GPK vs. LEVAHIZOL

TABLA 1

TRATAMIENTO	R SEPTIEMBRE	R DICIEMBRE	valor p*
GPK	0.070	0.068	NS
LEV	0.068	0.068	NS

* prueba U de Mann-Whitney.

TABLA 2

TRATAMIENTO	A SEPTIEMBRE	A DICIEMBRE	valor p *
GPK	0.185	0.182	<.000
LEV	0.180	0.180	<.000

* prueba U de Mann-Whitney.

TABLA 3

TRATAMIENTO	A-R SEPTIEMBRE	A-R DICIEMBRE	valor p *
GPK	0.130	0.130	<.000
LEV	0.124	0.123	<.000

* prueba U de Mann-Whitney.

TABLA 4

TRATAMIENTO	A/R SEPTIEMBRE	A/R DICIEMBRE	valor p *
GPK	2.44	2.42	<.000
LEV	2.41	2.41	<.000

* prueba U de Mann-Whitney.

TABLA 5

PROCESOS INFECCIOSOS RECURRENTES

SEPTIEMBRE

Variable	Tx.GPK	Tx.LEV	valor p *
Recaidas	0	0	--
Severidad			
Leve	0	0	--
Moderada	0	0	--
Severa	0	0	--

* Prueba exacta de Fisher.

TABLA 6

PROCESOS INFECCIOSOS RECURRENTES

DICIEMBRE

Variable	Tx.GPK	Tx.LEV	valor p *
Recaidas	0	0	--
Severidad			
Leve	0	0	--
Moderada	0	0	--
Severa	0	0	--

DISCUSIÓN

En el presente estudio se utilizó la técnica del IF, para valorar el índice fagocitario, debido a que su interpretación es más sencilla y a que valora los factores involucrados en el proceso de la fagocitosis.

Los resultados obtenidos, nos muestran que los dos esquemas de tratamiento empleados para inmunomodular e incrementar la fagocitosis cuantitativamente y cualitativamente fueron eficaces casi en un 100%, sin existir diferencia significativa entre ambos. En la literatura se ha reportado que el levamisol presenta 77% de eficacia en la restauración de la función fagocitaria de los macrófagos en estudios clínicos (13,15-17), lo que es menor a lo encontrado por nosotros. Por otro lado se reporta que la IF presenta en estudios clínicos (10-12, 17-22, 40-47) una eficacia del 100% en la restauración de la fagocitosis, igual a la que encontramos nosotros.

Este estudio muestra que ambos tratamientos mantuvieron el índice fagocitario hasta el mes de Diciembre, en que se cerró el estudio. (Barral-Díaz et al, 1998), en forma adecuada, mostrando una eficacia del 90-100%, sin existir diferencia significativa entre ambos grupos. Se observó en ambos grupos una disminución del índice fagocitario a partir del mes de Diciembre, en todos los casos por la fagocitosis que a finales de verano se presentó en el curso de estos años.

Elaboración de la respuesta por otros autores (19-17), los efectos secundarios que se presentaron con el tratamiento de levamisol, en orden de importancia fueron: náuseas, mareos, vómito, otros; los cuales solo se presentaron postingesta inmediata del medicamento con duración promedio de 24 hrs. En este estudio, encontramos que postingesta de GPI se presentaron también algunos efectos secundarios como fueron náuseas y vómito, pero con una frecuencia menor que represente diferencia estadísticamente significativa en relación a los tratados con el levamisol. Así mismo, cabe mencionar que en la literatura consultada hasta este momento no se había reportado efecto secundario alguno de la GPI.

Por lo que respecta a la presencia de procesos infecciosos, encontramos similitud tanto en la frecuencia como en la severidad de los mismos, sin que exista diferencia entre los dos tratamientos utilizados, lo que corrobora lo descrito por otros autores, a partir del mes de Julio ya no se documentaron procesos infecciosos en los 2 grupos.

Por todo lo anterior podemos señalar, que aunque no ha, diferencia entre ambos tratamientos en relación a la eficacia, disminución de procesos infecciosos, severidad de los mismos, no existe diferencia significativa en la severidad, frecuencia de los efectos secundarios.

CONCLUSIONES

1. No se documentó diferencia significativa en el índice fagocitario en ambos esquemas de tratamiento durante el año de seguimiento del estudio.
2. No existe diferencia significativa en la eficacia del tratamiento con GPK y levamisol.
3. La presencia de efectos secundarios es significativamente mayor cuando se utiliza levamisol en comparación con GPK.
4. Ambos tratamientos reducen la frecuencia y severidad de los procesos infecciosos.
5. No se presentaron procesos infecciosos en los dos grupos en los últimos 6 meses de seguimiento del estudio.

REFERENCIAS

1. Peter J. Barnes. Allergic inflammatory mediators and bronchial hyperresponsiveness. *Immunology and Allergy clinics of North America*. May 1990; 10(2):241-250.
2. Frank S. Virant. The role of the neutrophil in late-phase asthmatic reaction and airway hyperresponsiveness. *Immunology and Allergy clinics of North America*. May 1990; 10(2):283-294.
3. William Rojas M. Respuesta inmune contra enfermedades infecciosas. *Inmunologia 8a. edicion, Medellin Colombia*. 1990; 295-6.
4. Jerry Dolovich. Modelo de respuesta (reaccion) temprana/tardia: consideraciones para control del Asma y la tos cronica en ninos. *Enfermedades Alergicas. Clinicas Pediatricas de Norteamerica*. 1988; 5:1051-1062.
5. Unnur S. Bjornsdottir. Infecciones respiratorias y Asma. *Alergia clinica. Clinicas Medicas de Norteamerica*. 1992; 4: 927-951.
6. Ivan Roitt. Celulas involucradas en la respuesta inmune. *Inmunologia, 2a. edicion. Hong Kong & Spain*. 1991; (2): 2.2-2.18.
7. Ricardo A. Margni. Regulacion de la respuesta inmune. *Inmunologia e inmunquimica 4a. edicion San Jose 831, Buenos Aires. Argentina*. 1989; (15): 295-309.
8. Stephen T. Holgate. *Basic Mechanisms. Allergy, Hong Kong*. 1993; 1.1-1.14.
9. Daniel F. Stites. *Inmunomodulacion. Inmunologia basica y Clinica 6a. edicion, Mexico, D.F.* 1988: 225-234.
10. Jeffrey G. Adams. *Pharmacokinetics of levamisole. The Journal of Rheumatology Supplement*. 1978; 4: 137-142.
11. Veronica Ruszala-Mallon. Low molecular weight immunopotentiators. *Int J Immunopharmac*. 1988; 10(5): 497-510.
12. B. Rowan-Kelly. Modification of polymorphonuclear leucocyte function by imidazoles. *Int J Immunopharmac*. 1984; 6(4): 389-397.
13. Mayr-A. Comparative studies of the immunostimulating (paramunitizing) effectiveness of BCG, levamisole, *Corynebacterium parvum* and preparations of pox viruses in various in vivo and in vitro test. *Zentralbl-Veterinar med-B*. 1985 Jun; 37(5): 321-337.

14. Khudaiberenov-S.S. Effect of levamisole on nonspecific resistance of patients in the early post-shock period. *Vestn-Khir.* 1986 May; 176(5):93-8.
15. Prusek-w. Immunostimulation in recurrent respiratory tract infections therapy in children. *Arch-Immunol-Ther-Exp-Warsz.* 1987; 35(3):289-302.
16. Sasu-P. Immunomodulating treatment with levamisole in recurrent ulcerophthous stomatitis. *Rev-Pediatr-Obstet-Ginecol-Pediatr.* 1987 Jul-Sep; 36(3):281-84.
17. Romics-I. Effect of levamisole on cellular and humoral immune reactivity and on recurrences in patients with bladder papilloma. *Int-Urol-Nephrol.* 1985; 17(4):323-330.
18. Matusiewicz-R. Immunoregulating influence of levamisole on migration of leukocytes in vivo and in vitro in patients treated for a long time with corticosteroids. *Arch-Immunol-Ther-Exp-Warsz.* 1985; 33(6):763-7.
19. P. Snets. Biostim (RU 41 740), immune functions and infection. *Congres of Berlin.* 6-8 Mai 1987.
20. Moncef Guenounou. Induction of interleukin 1 secretion by murine macrophages and human monocytes after stimulation by RU 41 740, a bacterial immunomodulator. *Int J. Immunopharmac.* 1985; 7(2):287-90.
21. Gialdroni G. Bacterial products as Immunomodulating agents. *Inst. Arch Allergy appl. immun.* 1985; 76, suppl.1: 119-29.
22. Bruvier C. Biochemical Analysis of RU 41 740, a glycoproteic immunomodulating agent from *Klebsiella pneumoniae*. Identification and structure of the first bacterial glycoprotein. *Archivos de la Direccion Medica de Grupo Roussel Mexico.* 1986.
23. Compere F. Synthèse du dossier 41 740 Biostim. *Archivos de la Direccion Medica de Grupo Roussel Mexico.* 1986.
24. Guenounou. Activation des lymphocytes B de souris par le RU 41 740. *C.R. Acad. Sc.* 1984. Paris.
25. Wood C. Influence of RU 41 740 on the murine immune system. T-independent polyclonal B cell activation. *Immunol.* 1984.
26. Martinez-Mazza. IgM and IgG secretion by human B cells exposed to RU 41 740. *CEI Immunol* 1985.
27. Griselli C. Immunomodulation by glycoprotein fraction from *K. pneumoniae*. Yamamura y Kotani eds. *Excerpta medica*, 1982.

28. Efect du RU 41 740 sur l'activation des cellules phagocytaires mononuclees chez la souris. Archivos de la Direccion Medica de Grupo Roussel, Mexico.
29. Conversion of skin tests in cancer patients after a short course of treatment with a new immunostimulating compound. *Cancer Immunol. Immunother.* 1980;8:273-274. *Cancer Immunol. Immunother.* 1980;8:273-74.
30. Lang J.M. RU 41 740 (Biostim) an overview of preclinical studies and phase I clinical trial in cancer patients. New immunomodulating agents and biological response modifiers. *Human Cancer Immunology.* 1982;3:133-9.
31. Lang J.M. Enhancement of delayed cutaneous hypersensitivity by oral administration of RU 41 740 (Biostim) en linfoma patients a randomized double blind multicentric trial. *J Immunopharmac.* 1986;8:687.
32. Dunnis-I. Determination of the antiinfectious activity of RU 41 740 (Biostim) as an example of an immunomodulator. *Adv-Exp-Med-Biol.* 1992;319:165-174.
33. Chirigos-MA. Immunomodulators: Current and future development and application. *Thymus.* 1992;19 suppl. 1:57-20.
34. Fidler-IJ. Therapy of disseminated melanoma by liposome-activated macrophages. *World-J-Surg.* 1992 Mar-Apr;16(2):270-6.
35. Christensen-LD. Effects of immunomodulators on ecto-5'-nucleotidase activity on blood mononuclear cells in vitro. *Scand-J-Immunol.* 1992 Apr;35(4):407-13.
36. Richards-JM. Effective chemotherapy for melanoma after treatment with interleukin-2. *Cancer.* 1992 Jan 15;69(2):427-29.
37. H. Nielsen. Immunostimulation of blood monocyte function in patients treated with RU 41 740 (Biostim). *International Journal of Immunopharmacology.* 1985;7(3):45
38. F. Capsoni. In vitro and ex vivo effects of biostim on human phagocytic cells. *International Journal of Immunopharmacology.* 1985;7(3):46.
39. P.L. Meroni. In vitro and in vivo effects of a new immunomodulating agent (biostim) on human lymphocytes. *International Journal of Immunopharmacology.* 1985;7(3):47
40. Howard M. Role of interleukin 1 in antiimmunoglobulin induced B cell proliferation. *J. exp. Med.* 1983;157:1529-43.

41. Oppenheim. Components of mycobacteria and muramyl dipeptide with adjuvant activity induce lymphocyte activating factor. *Cell Immun.* 1989; 50: 71-75.
42. Nielsen H. Immunostimulation of blood monocyte function by RU 41 740 in patients with chronic bronchitis. *Immunopharmac.* 1986; 8: 889-92.
43. Profeta M.L. Augmentation de la réponse anticorps après vaccination antigrippale chez les personnes âgées par le RU 41 740. 6th. International Congress of Immunology.
44. profeta M.L. Influenza vaccination with adjuvant RU 41 740 in the elderly. *The Lancet.* April 25, 1987; 273.
45. Anthoine D. Etude en double aveugle du biostim dans la prévention des surinfections des patients atteints de bronchopathie chronique. *Rev Pneumol Clin.* 1985; 41: 213-17.
46. Borde J. Effect of Biostim in the prevention of acute exacerbation in patients with chronic bronchitis. 4th Congress of the European Society of Pneumology. 1985, Sep: 23-28.
47. Routin C. Effect of Ru 41 740, a purified immunomodulating compound extracted from *Klebsiella pneumoniae* on the frequency and severity of acute infections exacerbations in patients with chronic bronchitis. *Archivos de la Direccion Medica de Grupo Roussel.*
48. Moller G.J. Influence of RU 41 740 on the murine immune system. T independent polyclonal B cell activation. *J Immunol.* 1984.
49. Touraine J.L. Effets du RU 41 740 sur la réponse des cellules lymphoïdes aux mitogènes in vitro. *Archivos de la Direccion Medica de Grupo Roussel Mexico.*
50. Durandy A. Effets du 41 740 sur la réponse anticorps induite in vitro par le mannane. *Archivos de la Direccion Medica de Grupo Roussel Mexico.*
51. Durandy A. Action du RU 41 740 sur la maturation non spécifique des lymphocytes en présence de PHM in vitro. *Archivos de la Direccion Medica de Grupo Roussel Mexico.*
52. Carles F. Interat du biostim dans la prévention des épisodes de surinfection chez les insuffisants respiratoires par bronchite chronique ou emphyse chronique. *Gazette Médicale de France.* 1981; 77: 271-72.
53. Jaldes E. Estudio sobre el efecto adyuvante de la vitamina D₃ y la vitamina E. *Alacoba en la Asociación de Neumólogos y Neumólogos de España.* *Archivos de la Direccion Medica de Grupo Roussel Mexico.* 1973; 43-47.

54. Julien J. Prevention des infections broncho-pulmonaires non specifiques dans une population de sujets ages presentant des facteurs de risque. archivos de la Direccion medica de grupo Roussel.
55. Dahan R. Protection against acute bronchitis in an elderly population by an immunomodulating compound: Biotim. Congress Mondial de Pharmacologie clinique et therapeutique. Estocolmo Suecia. 1986, julio 27-Agosto 1.