

11220



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISION DE ESTUDIOS DE POST GRADO

CENTRO MEDICO NACIONAL  
20 DE NOVIEMBRE  
ISSSTE

**INMUNOMODULACION EN INFECCIONES DE VIAS RESPIRATORIAS RECURRENTE**

**T E S I S**

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:  
**MEDICO ESPECIALISTA EN INMUNOLOGIA  
CLINICA Y ALERGIA**

**P R E S E N T A:  
DRA. ANA BERTHA SOTELO OCAMPO**



ASESOR DE TESIS:

DR. ALFONSO JAVIER MIRANDA FERIA.

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**

1996

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

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

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



# HOJA DE FIRMAS

*[Handwritten signature]*

**DR. ALFONSO JAVIER MIRANDA FERIA**

PROFESOR TITULAR DEL CURSO

*[Handwritten signature]*

**DR. ALFONSO JAVIER MIRANDA FERIA**

ASESOR DE LA INVESTIGACION

*[Handwritten signature]*

**DR. JESUS REY GARCIA FLORES**

COORDINADOR DE ENSEÑANZA DE A DIV. DE MED. INTERNA

30/1/96

**DRA. AURA ERAZO VALLE**

SEFATURA DE INVESTIGACION  
Y JEFE DEL DEPTO. DE INVESTIGACION Y DIVULGACION

*[Handwritten signature]*

**DR. EDUARDO LLAMAS GUTIERREZ**

JEFE DE ENSEÑANZA E INVESTIGACION



SEFATURA  
DE ENSEÑANZA

# INDICE

RESUMEN.....	1
INTRODUCCION.....	2
MATERIAL Y METODOS.....	7
RESULTADOS.....	9
ANALISIS DE RESULTADOS.....	19
CONCLUSIONES.....	20
BIBLIOGRAFIA.....	21

## RESUMEN

En el presente trabajo se estudian 20 niños con IVRS Recurrentes, a los cuales se les indica 2 de los inmunomoduladores con los que se cuenta en el Servicio de Inmunología Clínica del C.M.N. 20 de Noviembre ISSSTE; Levamisol y Vacuna Bacteriana. Los resultados demuestran que ésta problema es más frecuente en niños del sexo masculino, de 5 años o menos, con socialización temprana, está relacionado con Atopla, cuyos parámetros Inmunológicos como características de las amígdalas, alteraciones en las Inmunoglobulinas, ASLO, y EFP sugieren alteración de la Respuesta Inmune Humoral en los que administrando uno o ambos Inmunomoduladores, según el caso, disminuyen significativamente el Número e intensidad de los episodios Infecciosos en un año, sin que se presenten modificaciones en la inversión de la relación Linfocitos/Neutrófilos, otra de las variables más frecuentemente encontradas.

## INTRODUCCION

Un individuo sano, es un individuo que vive en armonía entre el micro y el macroambiente, cuando éste equilibrio se rompe, aparece la enfermedad. En éste fenómeno existen aspectos fundamentales, entre ellos, el más importantes la integridad del Sistema Inmunológico y su capacidad para responder adecuadamente a las agresiones externas, otra es la edad del individuo. Sabemos que en los extremos de la vida algunas enfermedades son más frecuentes; en la senilidad por ejemplo la aparición o manifestación de problemas malignos, durante la infancia; las infecciones, y de éstas las de vías respiratorias superiores son las más frecuentes, causan una elevada morbimortalidad a nivel mundial, y en éste país una de las 10 primeras causas de demanda de atención en las Salas de Urgencias de los Hospitales y una de las primeras 5 en las de Consulta Externa. Además tiene una repercusión muy importante en la ausencia escolar y laboral por licencia materna.

Muchos han sido los intentos para el control de éstos problemas, entre ellos el uso de la gran gama de antibióticos con los que actualmente se cuenta en el mercado, solos o combinados con fórmulas de Inmunoestimulación, hasta las vacunas orales polivalentes o específicas para los antígenos de los microorganismos que con más frecuencia producen éstas infecciones. Otros medicamen-

tos que mucho se han estudiado son el LEVAMISOL y la VACUNA BACTERIANA, por su efecto como inmunoestimuladores inespecíficos. Ambos son recursos con los que actualmente se cuenta en el Servicio de Inmunología Clínica y Alergia del C.M.N. 20 de Noviembre del ISSSTE, y con los que se tiene casi diez años de experiencia clínica.

En el presente estudio se prueba la efectividad de éstos medicamentos en la Inmunoprofilaxis de las Infecciones de Vías Respiratorias Superiores de Repetición.

Las infecciones de vías respiratorias agudas, causan 4 millones de muertes durante la infancia en los países desarrollados (1). Es precisamente durante esta etapa de la vida cuando son más frecuentes, ya que existe una inmadurez transitoria del sistema inmunológico, (8) y por la misma razón existe susceptibilidad a que haya repetición de éstos cuadros infecciosos. Para que las infecciones se consideren recurrentes, es necesario que se presenten más del número esperado para la edad del niño durante un año. Para los menores de 3 años, 8 episodios agudos; para los mayores de 3 años 6 episodios agudos, ambos en un año (5), sin importar la localización de las mismas: Senos Paranasales, Faringe, Laringe, Amígdalas o combinados.

En lo concerniente a la patogénesis de las infecciones respiratorias recurrentes, algunos investigadores reportan un papel importante de los factores --

ambientales, la socialización temprana y las disfunciones inmunológicas como alteraciones en las subpoblaciones de linfocitos, deficiencias de subclases de IgG, neutropenias en la infancia, y las deficiencias de opsonización y/o fagocitosis durante las infecciones (4), además de la fuerte relación con Atopia, la cual ha sido determinada por Pruebas Cutáneas en algunos estudios de investigación. Se ha considerado una incapacidad de éstos pacientes para formar anticuerpos específicos, y esto puede hacerlos susceptibles a las infecciones recurrentes (7).

La claritromicina un nuevo agente antibiótico de tipo macrólido, con facultades de Inmunoestimulación, demostró un incremento significativo en la fagocitosis y en la actividad de las células NK (4). Las vacunas polivalentes orales han demostrado tener varios efectos sobre la respuesta inmune; como la elevación de las concentraciones de IgA secretoria en saliva (3,10), otros estudios demuestran que los linfocitos T de pacientes que han recibido vacuna polivalente oral son capaces de aumentar la concentración de linfocitos CD4, así como mejorar la activación de moléculas de membrana de los polimorfonucleares, denominadas CD11b, y CD16, que sugieren activación celular y un aumento en la capacidad de defensa de las mismas (2). La vacuna polivalente oral usada en combinación con inmunoglobulinas ha demostrado tener efectos reduciendo la frecuencia e intensidad de las infecciones.

El levamisol, un isómero del tetramisol, droga activa contra nemátodos, utilizada a dosis de 2.1 a 3.1 mg/kg/2 veces por semana por 2 meses, en niños con -

infecciones recurrentes de las vías respiratorias , demostró tener efectos benéficos disminuyendo significativamente la frecuencia e intensidad de las mismas, esto - medido en número de infecciones en un año y en la desaparición de síntomas -- constitucionales como fiebre, principalmente (9), el mecanismo probablemente sea debido a un efecto restaurador en algunas funciones inmunológicas. (11).

La vacuna bacteriana de lisado de estafilococo aureus y albus, utilizada en dosis pequeñas, estimula la producción de anticuerpos específicos (13), en otros estudios demostró el aumento significativo de la reductasa INT, y la producción de su -- peróxidos así como la liberación extracelular de enzimas lisosómicas derivadas de leucocitos polimorfonucleares (14), otros estudios miden parámetros inmunológi-- cos después del uso de ésta vacuna, los cuales fueron: Índice de fagocitosis, y gammaglobulinas séricas, los respectivos resultados indican mejoría de los mismos, -- (15), además parece haber una reducción en la severidad y en la frecuencia de -- los episodios clínicos de las infecciones recurrentes de las vías respiratorias.

Las infecciones de vías respiratorias son una de las primeras 10 causas de demanda de atención médica, tanto en Consulta Externa como en las Salas de Urgencias de los Hospitales, en éstas últimas por fiebre y peligro de convulsiones - en los niños, la edad más frecuente de éstos padecimientos es durante la infancia sin embargo, no es tan raro en la edad adulta, por lo que además de las repercusiones en la salud de los que las padecen, hay también ausencias laborales frecuentes por cuidados maternos o por Incapacidades Médicas. Es por ésto por lo-

que es importante el manejo de las infecciones como tales, pero más aun lo es la identificación y el tratamiento de la causa de la aumentada frecuencia de éstos procesos infecciosos, que al parecer se trata de una Disregulación del Sistema Inmune, tal parece que lo anterior se logra con 2 Inmunomoduladores: - Levamisol y Vacuna Bacteriana, en el presente estudio se trata de demostrar- que éstos disminuyen la frecuencia y/intensidad de las Infecciones de vías Respiratorias Superiores, usados solos o simultáneamente.

## MATERIAL Y METODOS

Se llevó a cabo un estudio Prospectivo, comparativo, y transversal, en el cual se incluyeron 22 pacientes; admitidos en el Servicio de Inmunología Clínica y -- Alergia durante el período comprendido de marzo a octubre de 1994, con Dx. de Infección de Vías Respiratorias Superiores Recurrentes, entre 0 y 18 años de - edad, a los que se les administró uno o dos de los inmunomoduladores ensaya dos.

Se dividieron en 3 grupos:

- 1) Pacientes con Infecciones de Vías Respiratorias Superiores Recurrentes - sin alteraciones Inmunológicas.
- 2) Pacientes con Infecciones de Vías Respiratorias Superiores Recurrentes - con alteraciones Inmunológicas.
- 3) Pacientes con Infecciones de Vías Respiratorias Superiores Recurrentes - con o sin alteraciones Inmunológicas, con más del doble de infecciones - esperadas para su edad en un año.

Al grupo 1 se le administró Levamisol, a dosis de 2.5 mg/kg/2 veces por semana por 8 semanas, el Laboratorio fabricante es Janssen y el nombre comercial es Decaris, la presentación es de tabletas de 100 mg.

Al grupo 2 se le administró vacuna Bacteriana, la cual es una fórmula de lisado de Staphylococo aureus 400 millones, más Staphylococo albus 200 millones se presenta en frasco de 30 ml, es elaborada por Laboratorios Freeman, se administró a dosis crecientes desde 1 a 10 ml, aplicando dos veces por semana -- de 0.1 cc a 1.0 cc. por vía S.C.

Al grupo 3 se le administraron ambos medicamentos simultáneamente. A to--

dos los grupos se les observó por un período de un año.

Se midieron parámetros Inmunológicos antes y después del tratamiento, los --  
cuales fueron: BH completa, Inmunoglobulinas, Antiestreptolisinas (ASLO), Eosi-  
nófilos en moco nasal (EMN), Electroforesis de Proteínas (EFP) y Cultivo de Exu-  
dato faríngeo. De las variables clínicas se tomaron en cuenta: Edad y Sexo, No  
de infecciones al año, presencia de fiebre, características de las amígdalas (ta---  
maño y presencia de criptas). Se consideró que había alteración Inmunológica-  
si al menos uno de los parámetros de lab. se encontraba alterado.

La mejoría se midió en la reducción del no. de infecciones en el año de obser-  
vación y la ausencia de fiebre durante éstos episodios.

Se eliminaron dos pacientes, pues no completaron un año de tratamiento.

La información se recabó directamente del paciente en las consultas al Servi-  
cio y se anotó en una hoja colectora de datos, previamente elaborada para --  
ello, para el análisis de los datos se utilizaron medidas de tendencia central y -  
la comprobación de la Hipótesis se llevó a cabo mediante un Análisis Estadísti-  
co de Chi<sup>2</sup>.

## RESULTADOS

De los 20 pacientes que se estudiaron, la edad promedio fué de 4.5 años, -- en cuanto al sexo: 14 (70%), fueron de sexo masculino y 6 (30%) del femenino, el promedio de Infecciones antes del tratamiento en un año fué de 14.5, y posterior- al mismo fué de 2.17, en el 95% de los pacientes, disminuyó el no. de Infeccio--- nes en un año. Al inicio del tratamiento 17 (85%) de los pacientes presentaban -- fiebre con las infecciones y después sólo 3 (15%).

En cuanto al tamaño de las amígdalas 3 pacientes (15%), las tenían GI, 10- (50%), GII, y 6 (30%), GIII, sólo 1 paciente (5%), había sido amigdalectomizado. En 6 pacientes (30%), se encontraron las amígdalas lisas, 6 (30%), con pocas --- criptas y 7 (35%) con número de criptas normal.

En lo que respecta a Exámenes de Laboratorio, en la BH en 14 niños (70%) se apreció inversión de la relación Linfocitos/Neutrófilos, sólo en 6 (30%), se en- contró normal. Después del tratamiento sólo 7 (35%), en algún momento mejora- ron ésta relación, variable que no fué constante. Las Igs. se encontraron altera--- das en 10 pacientes (50%), IgA disminuida en 5 (25%), y aumentadas las cifras -- de IgG e IgM en otros 5 (25%). En 9 de los niños (45%) se reportaron ASLO dis- minuidas, en 3 de ellos (15%) aumentadas y en 8 (40%) normales.

Las Pruebas Cutáneas fueron positivas en 13 (65%), y sólo en 2 (10%) fue- ron negativas, los EMN fueron normales en 8 (40%), aumentados sólo en 5 (25%)

La EFP en cuanto a determinación por gramos, fué normal en 10 pacientes- (50%), en 8 (40%), se encontraron cifras elevadas en alfa 1 y alfa 2, en cambio en

la gráfica, sólo 2 (10%), fué normal, y en 12 (60%), se encontró alterada básicamente alfa 1, alfa 2 y beta.

Los eosinófilos periféricos, fueron normales en 14 (70%) y aumentados en 6 (30%) de los niños.

Los gérmenes más frecuentemente encontrados fueron: *Neisseria sp* en 13 niños (65%), *Streptococo Viridans* en 16 (80%) y *Staphylococo aureus* en 8 (40%). En el grupo 1 se incluyeron 4 pacientes (20%), en el grupo 2, sólo 2 (10%), y en el grupo 3, 14 pacientes (70%).

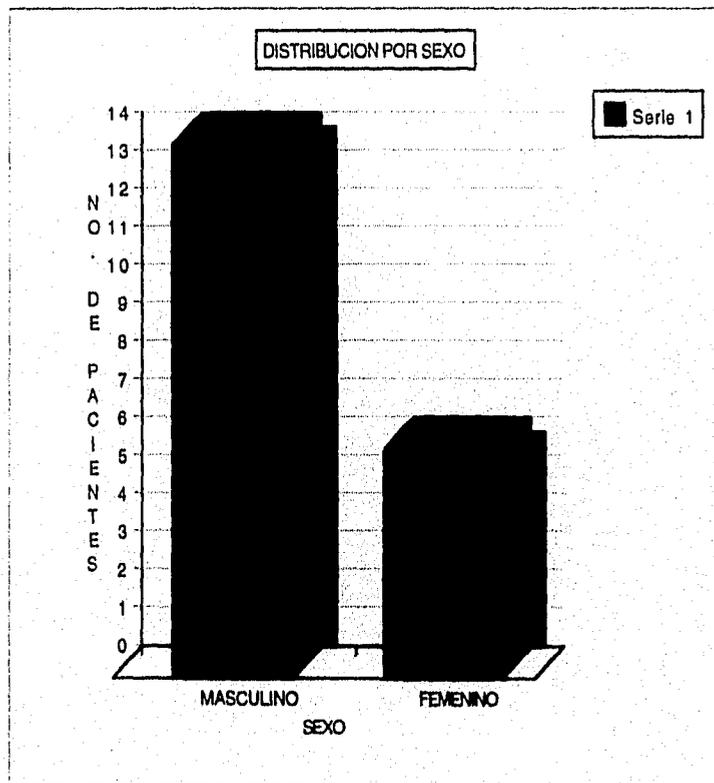
14 Pacientes (70%), habían sido enviado a Guarderías en etapas tempranas de la vida.

#### **RESULTADO DEL ANALISIS ESTADISTICO:**

Se comprobó la Hipótesis con una Prueba de Chi 2, con un nivel de significancia de 0.05 y 1 grado de libertad. El resultado de la Chi 2 obtenida fué menor que el de las tablas, por lo que se rechaza la Hipótesis de Nulidad y se concluye que sí hay diferencia estadísticamente significativa entre el número de infecciones antes y después del tratamiento.

# IURS RECURRENTES

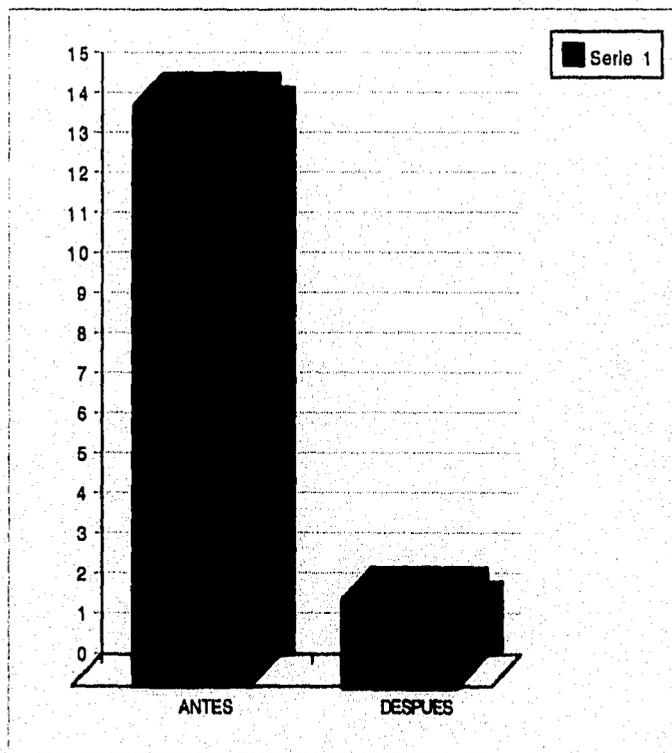
"fig. 1"



# IURS RECURRENTES

## NUMERO DE INFECCIONES ANTES Y DESPUES DEL TRATAMIENTO

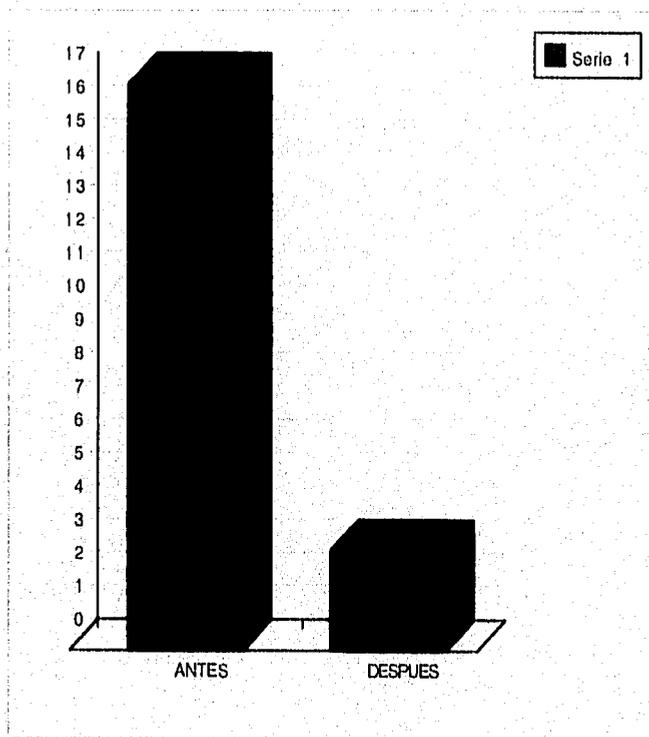
"fig. 2"



## IVAS RECURRENTES

### NO. DE NIÑOS CON FIEBRE ANTES Y DESPUES DEL TRATAMIENTO

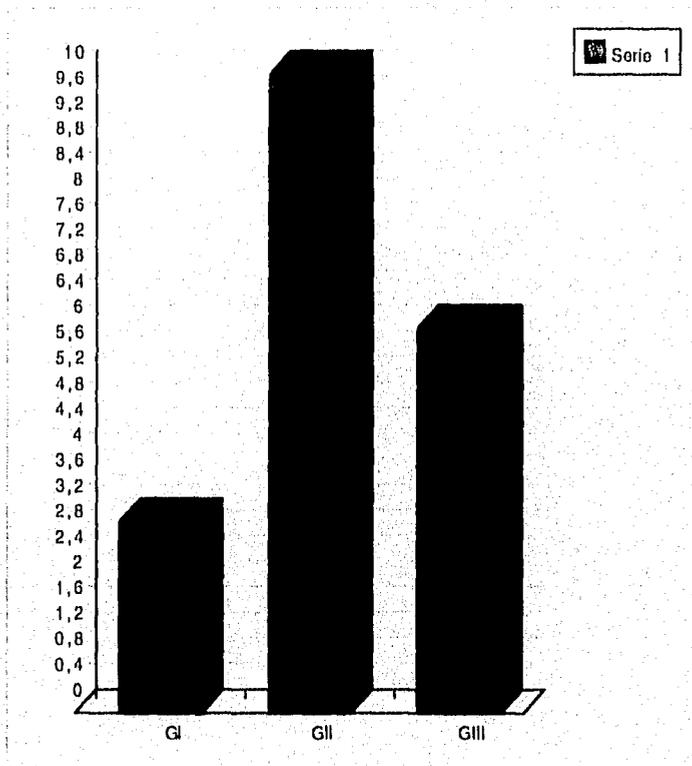
Fig. No. 3



# IURS RECURRENTES

## TAMAÑO DE LAS AMIGDALAS

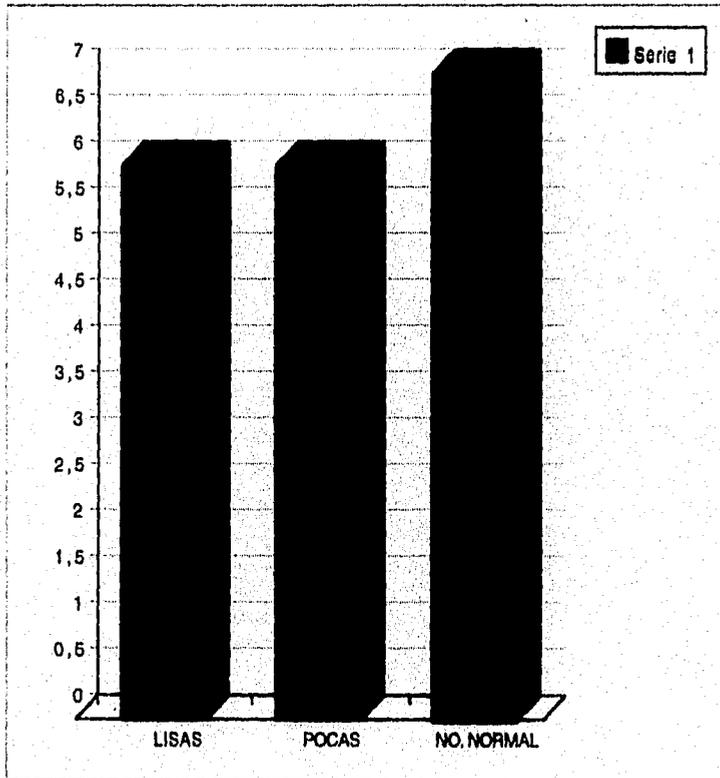
Fig No. 4



# IDAS RECURRENTE

## NUMERO DE CRIPTAS EN LAS AMIGDALAS

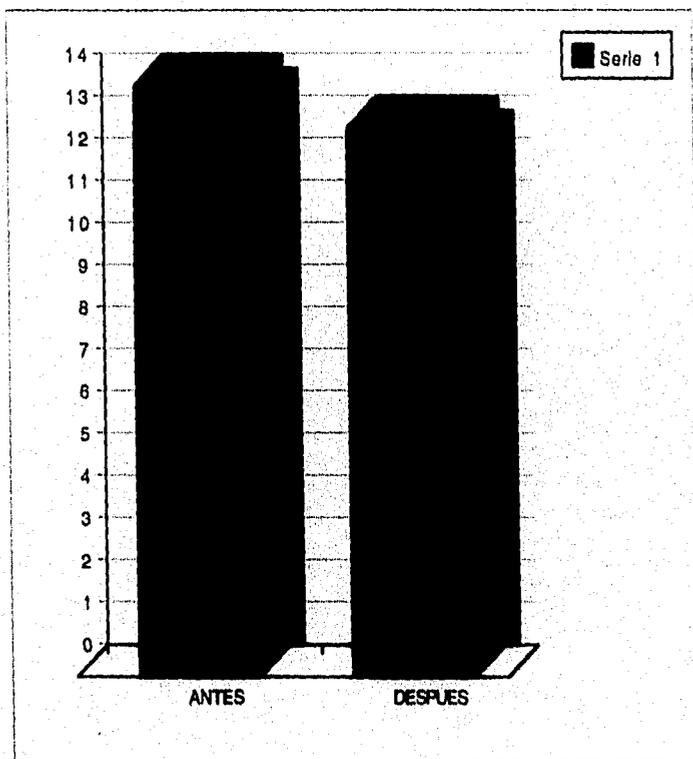
Fig No. 5



# IURS RECURRENTES

## INVERSION DE LA RELACION LINFOCITOS/NEUTROFILOS ANTES Y DESPUES DEL TRATAMIENTO

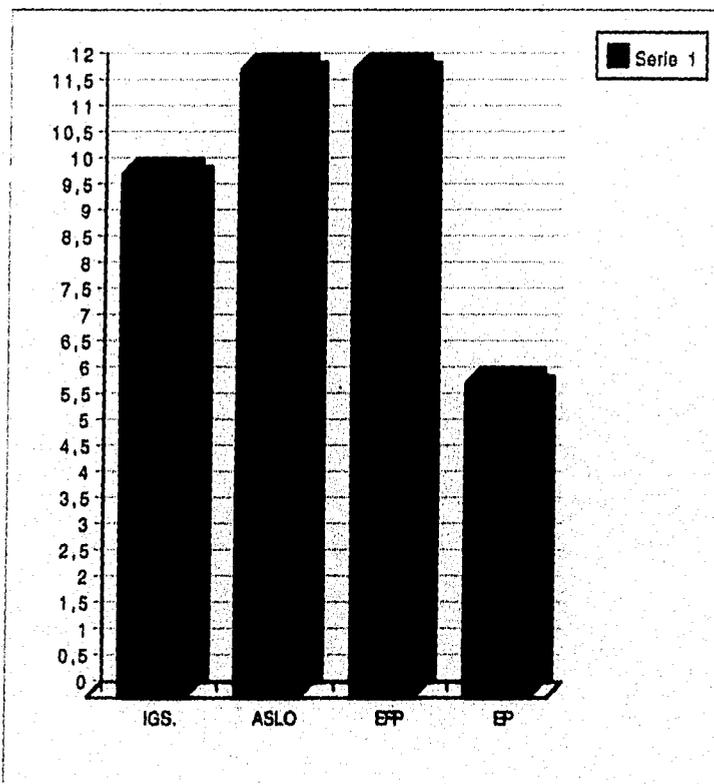
Fig. No. 6



## IGRS RECURRENTES

### ANORMALIDADES DE LABORATORIO

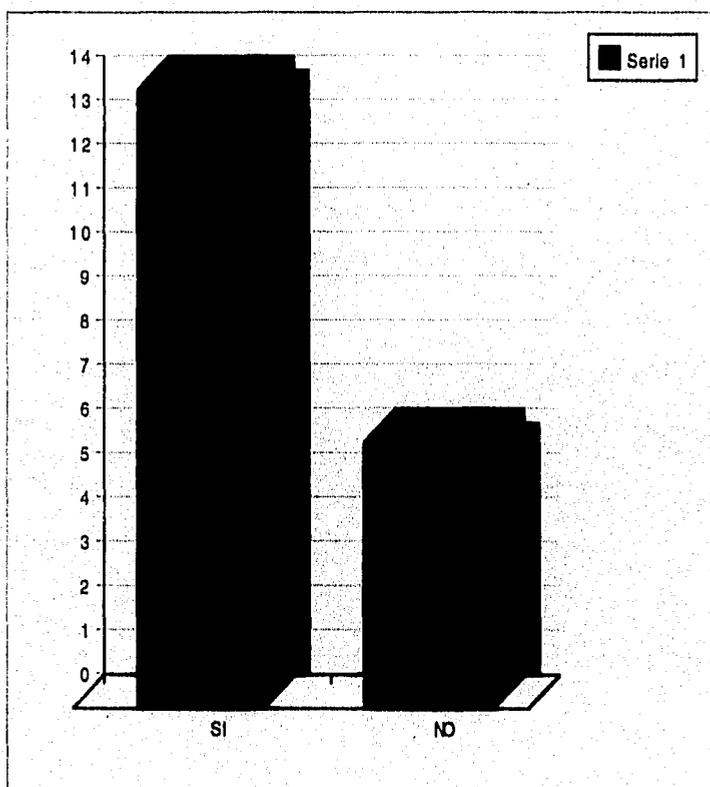
Fig. No. 7



# IURS RECURRENTES

## NO. DE NIÑOS QUE ACUDIAN A GUARDERIA

Fig. No. 8



## ANALISIS DE RESULTADOS

El comportamiento epidemiológico de los niños estudiados es similar al reportado en la literatura, más frecuente en < de 5 años, en el sexo masculino, se relaciona con atopia y con socialización temprana.

El número de infecciones al año, disminuye significativamente usando uno o los dos Inmunomoduladores, dependiendo del caso.

El no. de criptas en las amígdalas, tiene una relación inversamente proporcional al no. de infecciones en un año. El tamaño de las amígdalas no tuvo relación.

La variable más constante de los parámetros de laboratorio, fué la inversión de la relación Linfocitos/neutrófilos, pero no hubo modificación significativa después del tratamiento, por lo que no se considera que tenga relación con la frecuencia de las infecciones.

Las alteraciones en las Inmunoglobulinas, en ASLO, y en EFP, se relacionan con el no. de infecciones, por lo que se deduce que el mayor problema está en la Respuesta Inmune Humoral.

## **CONCLUSIONES**

Los niños de 5 años o menos con 6-8 infecciones en Vías Respiratorias en un año, deben ser sometidos a un Protocolo de Estudio que comprenda: BHC, ASLO, EFP, Inmunoglobulinas, y PC.

Debe investigarse más a fondo Atopia.

El tratamiento se elijirá de acuerdo a los resultados con uno o dos de los Inmunomoduladores estudiados.

Los Inmunomoduladores estudiados disminuyen la frecuencia e intensidad de las Infecciones de Vías Respiratorias Superiores,

## BIBLIOGRAFIA

- 1 Cattaneo, A, Current role of vaccination in preventing acute respiratory infections in children in developing countries, Monaldi, Arch., Chest., Dis., Feb. 1994 vol. 49., no., I, pág. 57-60.
- 2 Fattorossi, A.; Biselli, R.; Casciaro, A., Oral Polyvalent Vaccine (Bucallin-Berna)-administration activates selected T-cell subsets and regulates the expression of polymorphonuclear leukocyte membrane molecules, J. Clin., Lab. Immunol. 1992.; vol 38, No. 2, pág. 95-101.
- 3 Spiropoulos K; Lymberopoulos D.; Garantziotis G., Salivary Immunoglobulin A production in chronic bronchitis patients given an orally administered bacterial extract, respiration. 1993; vol 60 No. 6 , pág. 313-318.
- 4 Scaglione P.; Ferrara P.; Dugnani S.; Demartini G.; Immunostimulation by Clarithromycin in healthy volunteers and chronic bronchitis patients, J. Chemother, Agosto 1993, vol 5 No. 4, Pág. 228-232.
- 5 De Mattia D.; Decandia P.; Ferrante P.; Pace D.; Martire B.; Effectiveness of thymostimulin and study of lymphocyte dependent antibacterial activity in children with recurrent respiratory infections. Immunopharmacol. Immunotoxicol. -- Agosto 1993; vol. 15 no. 4, pág 44-59.
- 6 Guerra E.; Papetti C.; Rosso R.; Visconti E.; The clinical and immunological efficacy a combination of immunoglobulins and an oral polyvalent antibacterial vaccine in recurrent respiratory infections. Clinical ter. Enero 1992; vol. 140 No. 1, pág. 33-41.
- 7 Zora Ja.; Silk HJ.; Tinkelman DG.; Evaluation of postimmunization titers in children with recurrent infections and normal levels of immunoglobulin. Ann -- Allergy. Abril 1993, No. 70, vol. 4; pág 283-288.
- 8 Saunders La.; Rijkers Gt.; Kuis W.; Tenbergen Meekes AJ.; Defective antipneumococcal polysaccharide antibody response in children with recurrent respiratory tract infections. J. Allergy Clin. Immunol.; Enero 1993, vol. 91 no. 1, pág. - 110-119.
- 9 Prandota J.; Kobylinska J.; Llpowska K.; Administration of Levamisole to children with disease exacerbation caused by recurrent respiratory infections.- --- Pol Tyg Lek. Julio 1989, Vol. 44 No. 28-29, pág 673-676.
- 10 Kapellerova A.; Sulko M.; Krovínova A.; Jakubovska M.; Immunologic indicators in the treatment of recurrent respiratory diseases using peroral bacterial-

vaccines. *Cesk Pediatr.* Agosto 1989, vol. 44 no. 8, pág. 454-458.

- 11 Longo F.; Lepore L.; Agosti E.; Panizan F.; Evaluation of the effectiveness of thymomodulin in children with recurrent respiratory infections. *Pediatric Medical Chir Nov.* 1988, Vol. 10 No. 6, Pág. 603-607.
- 12 Latil F.; Arnaud A.; Lagier F.; Charpin J.; Prevention of infections in chronic bronchitis using vaccination and/or immunomodulation. *Rev. Mal. Respir.* 1988, vol. 5 no. 1; pág. 31-35.
- 13 Romanov VA.; Abaitova NE.; Abd Al Ahad.; The methods for correcting with specific and nospecific immunomodulators the immunopathological processes arising from the administration of a staphylococcal vaccine. *Microbiol Epidemiol. Immunobiol.* Febrero 1992, Vol. 2, pág. 59-62.
- 14 Takacova J.; Kotulova D.; Kasickova A.; The effect of Staphylococcus aureus vaccine on professional phagocytes in vitro and in vivo. *Bratisl Lek Listy.* Agosto 1993. Vol. 94 no. 8. pág. 44-448.
- 15 Tulecka, T.; Michalska W.; Cybulski Z.; Chylak J.; Effect of treatment with autologous staphylococcal vaccine on the course of the immunologic process. *Med. Dosw. Microbiol.* 1993, Vol. 45, No. 2, pág. 263-265.
- 16 Tyler JW.; Cullor JS.; Ruffin DS.; Immunization and immunotherapy for mastitis. *Vet. Clin. North.Am.Food Anim.Pract.* Nov. 1993, Vol. 9 No. 3, pág. 537-549.