

11237-67
2eje.



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
DIRECCION CORPORATIVA DE SERVICIOS MEDICOS
PETROLEOS MEXICANOS
HOSPITAL CENTRAL NORTE**

FACULTAD
DE MEDICINA
☆ ABR. 12 1994 ☆
SECRETARIA DE SERVICIOS
ESCOLARES
DEPARTAMENTO DE POSGRADO
MDMR

**INMUNDESTIMULANTES DE ORIGEN BACTERIANO
EN EL MANEJO DE LAS INFECCIONES RECURRENTE
DE VIAS AEREAS SUPERIORES EN NIÑOS**

**TESIS QUE PRESENTA EL :
DR. RAUL CUAUHEMOC HERNANDEZ CHAVEZ
PARA OBTENER EL DIPLOMA EN
LA ESPECIALIDAD DE
PEDIATRIA MEDICA**



PEMEX

MEXICO, D. F.

FEBRERO DE 1994

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**



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 está 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.

DR ALFREDO JUAREZ CRUZ
JEFE DEL SERVICIO DE PEDIATRIA

DR FERNANDO ROMERO FERNANDEZ

JEFE DE ENSEÑANZA



DRA ROSA R. MOURIÑO PEREZ

JEFE DE INVESTIGACION

Rosa R. Mourino Perez

FALTA PAGINA

No.

3

DEDICATORIA

A mis padres quienes me han brindado todo su amor y comprensión en todos los momentos de mi vida y formación profesional .

Para mis hermanos José Juan y Nora por su apoyo y otras cosas mas. A la memoria de mi hermana Lila Marina cuyos sufrimientos me motivaron a estudiar Pediatría.

A toda mi familia como una forma de decirles que los quiero .

A mi novia Lilia por su amor y apoyo brindados incondicionalmente.

Al Dr. Arturo Perea Martínez por haberme transmitido su sabiduría y regalarme su amistad.

Al Dr. Alfredo Juárez Cruz por las enseñanzas de bondad , comprensión y los sabios consejos en mi formación profesional y personal.

Al Dr Jesús Díaz Torres Por haberme permitido culminar mi especialidad en el Hospital Central Norte de PEMEX al que brillante y dignamente dirige.

AGRADECIMIENTOS.

Al Laboratorio del Hospital Central Norte de PEMEX .

Muy en especial a la Q.B.P. Cristina Olivares por su disponibilidad para la realización de este estudio.

A todos los Pediatras adscritos al servicio de Pediatría de H.C.N PEMEX.

A mis compañeros pediatras de la generación 1991 - 1994 por todo su apoyo.

Al grupo Roussel por todo el apoyo brindado.

INDICE

	Páginas :
INTRODUCCION	6
FUNDAMENTO DEL PROYECTO	8
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	22
JUSTIFICACION	23
OBJETIVOS E HIPOTESIS	25
MATERIAL Y METODOS	26
CRITERIOS DE INCLUSION EXCLUSION Y ELIMINACION.	28
DEFINICION DE VARIABLES	29
RESULTADOS	30
DISCUSION	37
CONCLUSIONES	41
BIBLIOGRAFIA	42

INTRODUCCION

A través del tiempo, la inquietud de los investigadores y científicos ha sido la búsqueda de medios para evitar las enfermedades, ya que desde hace muchos años es sabido que es preferible evitar un problema que corregirlo. Cuando se trata de enfermedades, en especial las infecciones, ese pensamiento es aún más importante. Aunque desde hace 50 años los antimicrobianos, han permitido disminuir la morbimortalidad sin embargo los pacientes siguen muriendo por infección. En la actualidad es impresionante el avance logrado para la prevención y tratamiento de las enfermedades infecciosas así como el desarrollo de antimicrobianos más potentes, seguros y de espectro más amplio. Así mismo, son considerables y relevantes los esfuerzos hechos para incrementar o restaurar las respuestas inmunitarias contra agentes patógenos y oportunistas.

En general los pacientes infectados se dividen en dos grupos: Una mayoría que responde adecuadamente al tratamiento y una minoría que muestra una respuesta insuficiente. En este último el tratamiento debe intensificarse, aún y cuando los antimicrobianos sean la piedra angular de la terapéutica, pueden utilizarse recursos que disminuyan los efectos nocivos de los productos bacterianos sobre las funciones fisiológicas del huésped y complementen o estimulen sus defensas. Esta forma de tratamiento es la inmunoterapia, para aumentar las defensas del huésped se necesitan anticuerpos protectores obtenidos por medio de inmunización activa o pasiva. Un ejemplo de la primera es a través de vacunas se utilizaran como profilaxis para obtener una respuesta inmunitaria óptima mediada por anticuerpos específicos. En el caso de la inmunidad pasiva artificial en años recientes los avances tecnológicos importantes en la preparación de soluciones con anticuerpos restablecieron la viabilidad de la inmunoterapia contra infecciones e hizo segura la infusión intravenosa de gammaglobulina humana y el desarrollo de anticuerpos monoclonales.

Un mejor conocimiento de la patogenia microbiana y la respuesta inmunitaria celular dan lugar a que también se amplíe más sobre respuesta inflamatoria y los nuevos productos farmacéuticos. La tecnología del DNA recombinante permite utilizar terapéuticamente Interferones, interleucinas y factores estimulantes de colonias, gammaglobulina, sobre todo en pacientes con infecciones bacterémicas y choque séptico con buenos resultados, por lo que cualquier monoterapia es quizá de uso limitado y el enfoque más benéfico para las enfermedades infecciosas podría ser la combinación de tratamiento. Hay que mencionar que apartir del decenio de los noventas en el tratamiento de las infecciones en pediatría se cuenta con antibióticos mas potentes y citocinas activantes por lo que en el futuro las combinaciones potentes de moduladores inmunes, antibióticos y anticuerpos bien podrían ser el enfoque posible más amplio contra los constantes retos terapéuticos de las infecciones que complican los estados alterados de los huéspedes por patologías subyacentes, inmunosupresión, procedimientos invasores, o ambos.

En base a todo lo anterior y con buenos resultados en la curación de procesos infecciosos severos en pacientes graves, se analizan las bases teóricas para poder ofrecer la opción de administrar inmunoestimulantes de origen bacteriano en forma segura dirigidos en forma inespecífica con la finalidad de incrementar las defensas del huésped sobre todo aumento de inmunoglobulinas, interleucinas, factor estimulante de colonias y fagocitosis entre otros, y por ende reducir la frecuencia y duración de las enfermedades respiratorias en niños que como se sabe son de elevada morbimortalidad siendo causa de elevado numero de consulta y de hospitalizaciones en caso de complicaciones graves. Debido a ello se planearán estudios de la eficacia de los nuevos inmunoestimulantes de origen bacteriano de reciente aparición, sobre de los cuales se cuentan con muy pocos estudios en nuestro país. Ofreciendo una alternativa terapéutica para el control y prevención de estos padecimientos.

FUNDAMENTACION DEL PROYECTO

A través del tiempo las enfermedades infecciosas han constituido la causa más importante de morbilidad para el hombre. La evolución en el conocimiento de estas enfermedades , su diagnóstico y tratamiento ha mantenido una línea ascendente . Al respecto del tratamiento , los antimicrobianos constituyen la base del éxito o fracaso en el control de una infección. En los principios de esta década, la terapéutica antiinfecciosa ha mostrado un avance mayor, al anexar la inmunoterapia. En términos generales, podemos resumir en la siguiente forma los pasos que sigue el tratamiento de una infección :

a.- Uso de antimicrobianos . En infecciones leves o graves , los antibióticos logran su resolución en la mayoría de los casos, sin embargo en condiciones especiales, por ejemplo de inmunosupresión independientemente de la que lo cause , el resultado no siempre es tan bueno , de tal forma que demanda una terapia agregada que se describe en los siguientes incisos.:

b.- Inmunoterapia pasiva para infecciones por Gram negativos . El uso de anticuerpos específicos contra Gram negativos ó sus productos , resulta de excelente utilidad en el control de infecciones graves por estos gérmenes.

c.- Anticuerpos policlonales contra lipopolisacáridos . Además de los anticuerpos generados en forma natural contra lipopolisacáridos bacterianos, se describen ya en estudios experimentales el apoyo del suero hiperinmune rico en Inmunoglobulinas específicas contra Gram negativos a través de reacción cruzada con el lípido A.

d.- Anticuerpos monoclonales contra lipopolisacáridos . Los anticuerpos monoclonales son tradicionalmente producidos por la fusión de linfocitos B y células de mieloma , éstos híbridos son capaces de reconocer varios epitopes del core de las endotoxinas , siendo útil contra el lípido A de las endotoxinas al parecer a través de anticuerpos IgM.

e.- Inmunización pasiva con anticuerpos anticitocina . A través de un mecanismo no claro, los anticuerpos anticitocina producidos en forma elevada en infecciones graves, parece ser

útil en el tratamiento de infecciones por Gram negativos. Se han relacionado sus títulos con la producción elevada de factor de necrosis tumoral que suele elevarse en las infecciones graves por Gram negativos , constituyendo en teoría una posibilidad de inmunoterapia .

f.- Inmunomodificadores de enfermedades infecciosas. La tecnología del DNA recombinante ofrece la posibilidad de utilizar Interferón gamma , Interleucinas y factor estimulantes de colonias en las infecciones graves. Al Interferón gamma se le ha demostrado ser de utilidad en pacientes con enfermedad granulomatosa crónica , leishmaniasis , lepra , hepatitis B y C , así como entre otras enfermedades vírales.

g.- Fibronectina. Derivado proteico de 40 000 Daltons , es útil en las infecciones graves del recién nacido , pues favorece a la quimotaxis y opsonización , ayudando con éllo al control de los procesos infecciosos .

h.- Gammaglobulina humana intravenosa . Posee una demostrada capacidad para favorecer al control de infecciones graves en recién nacidos . además de apoyar en la regulación inmune en la púrpura trombocitopénica inmune de evolución crónica.

i.- Granulocitos . Independientemente del transitorio efecto benéfico , motivado por la vida media de los granulocitos , además del alto costo técnico para su obtención y administración , la transfusión de esta terapia de elementos ha comprobado su utilidad en pacientes inmunocomprometidos que cursan con neutropenia grave. (1,2,28,31)

Es evidente que la inmunoterapia señala un avance en el tratamiento de las infecciones graves . Sin embargo la frecuencia de infecciones consideradas como leves , por ejemplo los cuadros infecciosos de vías aéreas superiores son también causa de elevada morbilidad para el hombre , es necesario investigar métodos que permitan su prevención y control con el fin de abatir su frecuencia , los riesgos de complicaciones graves y aún más su diseminación. En México , durante el año de 1988 se registraron casi 10 millones de infecciones de vías respiratorias altas , con una tasa de 11 967.5 casos por 100 000 habitantes . La tendencia de la enfermedad presenta un incremento significativo , si se analiza, comparativamente con el año de 1978 , en el que se informó una tasa de 1 429 casos

por 100 000 habitantes. El grupo de edad más afectado fue el de menores de un año con una tasa de 47 143 casos por 100 000 habitantes , seguidos por el de 1 a 4 años de edad con una tasa de 28 708 casos por 100 000 habitantes , por lo que respecta a mortalidad. 1985 informó un total de 1985 defunciones , lo que representa una tasa de de 2.5 por 100 000 habitantes , de acuerdo con los riesgos de la Dirección General de Epidemiología de la secretaría de salud. En el Hospital Central Norte de Petróleos Mexicanos , en un estudio realizado de Octubre e 1990 a Septiembre de 1991 describe los siguientes resultados , realizado de 42 782 consultas a la enfermedades de aparato respiratorio un total de 23 578 con porcentaje de 55.11% siendo la causas : Faringitis aguda 10 291 43.65% , Amigdalitis aguda 6 561 27.83% , Rinofaringitis aguda 3 187 13.52% , Sinusitis aguda 758 3.21% , Laringitis y traqueitis aguda 222 0.95% , Bronquitis aguda 645 2.73% , Rinitis alérgica 965 4.09% , Bronquitis asmática 860 3.65% , Neumonías 19 0.08% , Bronconeumonía 70 0.29% . Total 23 578 100% . (15)

Lo anterior como se ha visto respalda epidemiológicamente a las infecciones de vías aéreas superiores como la principal causa de consulta en pediatría a nivel nacional así como en nuestro hospital , siendo las amígdalas , faringe y adenoides los órganos mas afectados frecuentemente . Es importante hacer un breve recordatorio en cuanto a las condiciones actuales de la valoración de estos organos y sobre los avances recientes en microbiología e inmunología , con referencia específica en la practica clínica .

Se considera que en las características microbiológicas e inmunológicas de amígdalas y adenoides son frecuentemente aislados : Bacterias aerobias *Streptococo* grupos A,B,C,G, *Haemophiluss influenzae* , *Streptococcus pneumoniae* , *Brananella catarhalis* , *Staphylococcus aureus* , Especies micobacterias , Especies de *Neisseria* , Anaerobios especies de bacteroides y actinomices , especies de *peptococcus*. Virus Epstein Barr , Adenovirus , Sincicial respiratorio , Parainfluenza A y B Herpes simple . Hongos , *Micoplasma* , Parásitos , *Rickettsias*. (16,17,18)

Inmunología : La Inmunología de amígdalas y adenoides desde el punto de vista de Interés clínico. Se ha propuesto que tienen dos grandes funciones :

1.- Inmunidad local

2.- Vigilancia Inmunitaria . Se ha demostrado la producción local de anticuerpos por parte de las células B, en amígdalas y adenoides en reacción a antígenos específicos. La carga Bacteriana mayor y la presencia de H. Influenzae se acompaña de un numero mayor de Inmucitos , así como cambios en relaciones entre los linfocitos T auxiliares y T supresores. Todavía aun más , se ha demostrado que la presencia de Infección crónica recurrente ocasiona concentraciones mayores y menores de Inmunoglobulinas séricas.

Otras funciones Inmunológicas Incluyen modulación de la actividad de los linfocitos B por los T auxiliares y T supresores ; la producción de mediadores de la respuesta inmunitaria , y la población de linfocitos antigénicamente estimulados , a sitios distantes . No ha cesado el debate respecto a la Inmunodepresión del huésped después de amigdalectomía y adenoidectomía.

Se cita extensamente la disminución de la síntesis local de IgA secretoria después de adenoidectomía .

En términos generales es posible que alteración en la ecología de la nasofaringe y la bucofaringe sean la causa primaria de infecciones y enfermedad hiperplásica. Se ha propuesto una patogenia viral-bacteriana de infecciones en amígdalas y adenoides .

En las génesis de la enfermedad se considera importantes los efectos del medio y el estado general del huésped . También se ha reconocido la importancia de los antibióticos , de contaminantes de la dieta , en la aparición de la enfermedad . (K.M. 19.24)

Valoración clínica de amígdalas y adenoides : La clasificación clínica de la enfermedad de adenoides y amígdalas puede ser confusa , lo cual dificulta la comunicación congruente y eficaz entre los médicos por lo que a continuación se da una definición de cada alteración específica de cada una de estas . :

a.- Adenoiditis aguda . El diagnóstico de adenoiditis aguda es difícil y controvertido por lo que los signos y los síntomas asemejan íntimamente a los de rinosinusitis aguda . Incluyen rinorrea purulenta , obstrucción nasal fiebre y a menudo otitis. Como resultado , no es raro que el diagnóstico de adenoiditis aguda se haga en exceso o con frecuencia menor de lo real.

b.- Adenoiditis crónica-aguda recurrente, Cabe considerar como adenoiditis aguda corriente la aparición de mas de cuatro infecciones en una estación o temporada . Los síntomas desaparecen entre una y otra infección. Hay mayor probabilidad de que los niños con adenoiditis aguda y adenoiditis aguda recurrente tengan una evolución prolongada , fiebre , aspecto enfermizo y otitis recurrente o persistente. La infección crónica puede aparecer con síntomas persistentes como se señala , tos crónica y mal aliento . Los datos de valoración radiológica de los senos paranasales serán normales.

c.- Hiperplasia adenoidea obstructiva. La tríada de síntomas de obstrucción nasal con ronquidos y respiración por la boca , rinorrea y voz hiponasal es congruente con hiperplasia adenoidea obstructiva. También puede haber obstrucción funcional o mecánica de la trompa de Eustaquio que culmina en otitis media que no depende del tamaño de las adenoides.

d.- Amigdalitis aguda . El comienzo de faringitis , disfagia y adenitis cervical dolorosa en presencia de amígdalas eritematosas o exudativas es un cuadro compatible con amigdalitis aguda . La confirmación de infección estreptocócica en el cultivo de exudado faríngeo no debe ser el único criterio para el diagnóstico. Hay que prestar consideración , al tratar otras causas bacterianas , particularmente en el caso de infecciones recurrentes o persistentes . El virus de Epstein - Barr también puede causar amigdalitis exudativa aguda y hay que considerar tal posibilidad en el diagnóstico diferencial.

e.- Amigdalitis aguda recurrente. La definición de este cuadro varia de cuatro a siete episodios de amigdalitis aguda en una estación , a cinco episodios al año durante dos años , o tres episodios al año durante tres años.

f.- Amigdalitis crónica . La presencia de faringitis crónica , amigdalolitos , mal aliento y adenopatías cervical dolorosa persistente es compatible con el diagnóstico de amigdalitis crónica, cuando no sea atribuible a otras causas.

g.- Hiperplasia amigdalina obstructiva . La hiperplasia amigdalina constituye un problema cuando surge obstrucción funcional de vías respiratorias o digestivas . Entre los síntomas de obstrucción está ronquidos y alteración del sueño , disfagia , enuresis y problemas conductuales - intelectuales . Las amígdalas intrínsecamente agrandadas en ausencia de estos síntomas o de infección recurrente no deben ser extirpadas. Dos de las manifestaciones más comunes de la enfermedad en adenoides son infección crónica recurrente y la hiperplasia obstructiva .(1)

Ambos procesos tienen efectos notables en oídos y senos paranasales , y por tal razón hay que considerar a las adenoides a la luz de una exploración otorrinolaringológica completa.

Amígdalas : Las amigdalitis sigue siendo la manifestación más común de enfermedad aguda de amígdalas . Entre los signos y síntomas de la forma aguda están faringitis , disfagia , fiebre y dolor de ganglios cervicales en presencia de eritema y exudado en las amígdalas . Muchos médicos utilizan el cultivo de exudado faríngeo como criterio único para diagnosticar y tratar amigdalitis .

Sin embargo , muchos facultativos combaten la amigdalitis con antibióticos antes de recibir los resultados del cultivo de exudado faríngeo . A menudo se logra una respuesta clínica adecuada incluso si no se identifica en el cultivo *Estreptococo B-hemolítico del grupo A*; sin embargo, los médicos sienten aversión por interrumpir el uso del fármaco cuando los pacientes se sientan mejor. Las observaciones mencionadas han forzado la impresión de la importancia de otras bacterias como elementos contribuyentes o causales de la amigdalitis aguda .

La amigdalitis causa complicaciones notables para el paciente y su familia, incluso si no es causada por el *Estreptococo* mencionado . Como se ha señalado, el empleo casi exclusivo de penicilina para combatir la amigdalitis aguda pueda hacer que persistan

otras bacterias que pudieran inducir hiperplasia amigdalina, o agravar el riesgo del estado del portador del Streptococo B-hemolítico del grupo A .

En la amigdalitis aguda, recurrente o crónica las amígdalas pueden tener aspecto normal. En otras ocasiones se advierte eritema, exudado en amígdalas , amigdalolitos y ganglios cervicales dolorosos siempre agrandados . En tales enfermos, el antecedente corroborado de amigdalitis constituye el factor más importante para escoger a los candidatos más adecuados para la operación .

Cuando los registros son inexactos o no se cuenta con ellos , conviene un periodo de observación y confirmación de la enfermedad.

La hiperplasia amigdalina obstructiva se caracteriza por síntomas que se observan en el síndrome de apnea obstructiva, ronquidos intensos con períodos de regularidad, tal vez apnea, resoplido, tos , asfixia nocturna y sueño intranquilo, estos aspectos importantes que indican perturbaciones del sueño. La disfagia también puede surgir particularmente a la ingesta de alimentos . cefaleas matinales , anomalías de la voz , enuresis nocturna y problemas conductuales intelectuales .

La insuficiencia cardiaca congestiva por corazón pulmonar y falta de crecimiento constituyen signos impresionantes aunque raros de la aparición de síndrome de apnea obstructiva del sueño. En niños con anomalías craneofaciales están en particular peligro de presentar apnea obstructiva , incluso en presencia de hiperplasia de tejido linfóide poca intensidad.

No se cuentan con pautas aceptadas para la exploración clínica de las amígdalas . La exploración debe hacerse con la lengua suelo de la boca ; el operador coloca dos en los dos tercios anteriores de la lengua por delante de las papilas circunvaladas, para evitar el reflejo nauseoso que hace que las amígdalas se desplacen hacia adentro y den la falsa impresión de que están agrandadas . De este modo pueden valorarse la extensión inferior de dichas masas. Se ha creado el siguiente sistema que es clínicamente preciso y que puede mejorar la comunicación de datos entre los médicos :

0 : Las amígdalas están en la fosa amigdalina sin interferencia en las vías bucofaríngeas.

+1: Las amígdalas están exactamente por fuera de la fosa amigdalina con obstrucción de menos de 25% de vías respiratorias.

+2: Las amígdalas se identifican fácilmente estando obstruida 25 al 50 %

+3: Las amígdalas ocasionan una obstrucción de 50 a 75 %

+4: Las amígdalas abarcan más del 75% de obstrucción de la vía respiratoria.

Una vez realizado el resumen del tema nos enfrentamos a las condiciones actuales del tratamiento de las infecciones de vías aéreas superiores de repetición. Aquí también como en las enfermedades infecciosas graves los antibióticos constituyen la base de la terapéutica, el abuso, la indicación inadecuada en dosis, días, etc.; no permiten siempre la resolución total de los cuadros. En los últimos años han aparecido y han sido utilizados sustancias inmunomoduladoras o inmunoestimulantes, con el fin de favorecer a su control y aún más a su prevención. (4, 19, 21)

Al respecto existen disponibles ya diferentes preparados que son derivados bacterianos únicos ó múltiples que parece ayudan a mejorar la respuesta inmune para el control para este tipo de infecciones, éstos elementos incluyen a los llamados inmunoestimulantes y a los inmunomoduladores de los cuales describimos algunas de sus características en el párrafo siguiente:

Los inmunomoduladores pueden modificar en forma positiva ó negativa el curso espontáneo de las reacciones inmunológicas. La estimulación de la inmunidad es posible a distintos niveles, por ejemplo; en algunos casos de deficiencia de inmunidad celular, se ofrece una buena respuesta mediante el injerto de células de médula ósea ó de timo. En otras otras circunstancias, también pueden emplearse productos biológicos que son los mediadores normales de las reacciones inmunitarias como es el caso de la Inmunoglobulinas, como una forma de inmunidad pasiva. Otro ejemplo lo constituye la administración del factor de transferencia como apoyo de la respuesta inmune celular. Por último, puede incrementarse

la respuesta inmune sin modificar de manera prolongada al sistema inmune, esta estimulación puede ser específica del antígeno, es decir aplicarse solo un antígeno dado como ocurre en el caso de los adyuvantes. También la estimulación puede ser inespecífica del antígeno y entonces el tratamiento tendrá efectos sobre todas las respuestas inducidas durante la fase de actividad del producto empleado característica propia de los elementos conocidos como inmunoestimulantes. (19,20)

En 1925, Ramon describió el primer adyuvante, ya se sabía que algunos caballos inmunizados en forma repetida con antitoxina diftérica, mostraban aun aumento constante en el título de anticuerpos, mientras que en otros la respuesta se estabilizaba después de algunas inyecciones. Este autor observó, que los caballos que respondían bien presentaban una respuesta inflamatoria intensa en el sitio de la última inyección y propuso la hipótesis que esta reacción podría señalar la intensidad de la respuesta inmune.

Ramon demostró validez de su hipótesis, al probar que la adición de pus a la antitoxina, aumentaba la producción de anticuerpos antitoxina. Poco después se descubrió que los mismos efectos se podrían obtenerse con la taploca y el migajón de pan. Como se dijo la acción inmunógena de numerosas proteínas es débil cuando son inyectadas en forma aislada. En el conejo, la inyección de antitoxina de difteria da lugar a niveles muy bajos de anticuerpos, si la antitoxina es administrada por vía endovenosa y sola. Por el contrario cuando es incorporada en una emulsión de agua en aceite que contiene micobacterias (Adyuvante de Freund), se producen cantidades de anticuerpos. Las sustancias que hacen aumentar la respuesta inmune específica, a un antígeno cuando se mezclan con el o si se administran por lo menos simultáneamente reciben el nombre de adyuvantes. La acción específica de los adyuvantes consiste entonces en incrementar la función inmunogénica de los antígenos, provocando las más de las veces un aumento global en todos los tipos de respuesta inmune. Sin embargo, hay que mencionar que en algunas ocasiones este aumento global de la respuesta inmune, puede facilitar efectivamente el incremento de

una categoría determinada de reacción , al modificar los mecanismos de regulación , en particular la presencia de un antígeno y la retroalimentación de los anticuerpos.

El efecto de los Inmunoestimulantes sobre la respuesta inmune es más amplio , ya que pueden modificar simultáneamente varias formas de reacción , debido a un aumento inespecífico y transitorio de la reactividad inmune. Esta estimulación puede ser global o aplicarse a un tipo de respuesta en particular.

Los adyuvantes se utilizan experimentalmente para aumentar la producción de los anticuerpos o facilitar el desarrollo de la hipersensibilidad tardía . En el hombre, se emplea principalmente en las vacunas. Los Inmunoestimulantes son importantes por su utilidad para el tratamiento de algunos tipos de cánceres y leucemia .

Finalmente existen también productos que tienen al mismo tiempo las propiedades de adyuvantes y de Inmunoestimulantes, como es el caso de el adyuvante completo de Freund y el de las endotoxinas . Este último grupo de sustancias incluyen diversos productos que son agrupados en 5 categorías .

a.- Los adyuvantes aceitosos.

b.- Las sales minerales

c.- Los ácidos nucleicos bacterianos

d.- Las sustancias naturales (Fungales, parasitarias y principalmente de las bacterias).

e.- Los extractos del timo.

De los grupos referidos, por su importancia y su utilidad en campo clínico describiremos algunas características de productos bacterianos y en particular de sus endotoxinas.

EXTRACTOS BACTERIANOS. Las micobacterias constituyen un papel importante en el adyuvante completo de Freund.

Entre otras bacterias que contienen principios activos de adyuvantes o inmunoestimulantes , están : *Corinobacterias*, *Bordetella pertussis* y *Brucella* . Dichas bacterias pueden emplearse completas o en forma de extractos como las endotoxinas que son a la vez fuertes adyuvantes además de Inmunoestimulantes mayores, sin embargo su empleo es

exclusivamente experimental debido a la gran toxicidad de la mayor partes de sus productos , en particular de sus endotoxinas .

ENDOTOXINAS BACETRIANAS. Las endotoxinas antagonizan a las exotóxicas que se difunden fuera de las bacterias, su acción sobre la inmunidad es compleja puesto que son a la vez antígenos , adyuvantes, inmunoestimulantes , tóxicas neurótropas y pirógenos .

ASPECTOS BIOQUIMICOS . Desde hace años se sabe que la adición de la vacuna TAB a otra vacuna mejora de manera importante la eficacia de la vacuna concomitante . El principio activo adyuvante de la Salmonella y más generalmente de la bacterias Gram negativas Salmonella typhi, Bordetella pertussis , Brucellas melitensis , se encuentra contenido en la fracción lipopolisacárida (LPS) de los extractos bacterianos. Para obtener efecto estimulante no es necesario inyectar la toxina en el mismo sitio del antígeno , sin embargo sólo puede obtenerse el efecto máximo cuando la endotoxina se administra al mismo tiempo o menos de 6 horas después de la inyección del antígeno. Se puede aceptar que exista una relación entre la actividad estimulante y la actividad tóxica, los conejos que han adquirido tolerancia a una endotoxina después de una inyección repetida de la toxina correspondiente ya no son sensibles a sus efectos tóxicos ni a su efecto estimulante . Los determinantes antigenicos que confieren su seroespecificidad a la endotoxinas son dados por los oligosacáridos de las cadenas laterales.

La incubación de endotoxinas con sus respectivos antisueros las destoxifica a diferencias de las endotoxinas neurótropas , que son proteínas termolábiles, las endotoxinas lipopolisacáridicas de los gérmenes Gramnegativos son resistente al calor.

Su peso molecular es del orden de 10^6 a 10^7 . Se aisla su principio activo que produce tanto los efectos adyuvantes tanto como tóxicos , resultando ser el lípido A.

El suero normal, tiene la capacidad de degradar y detoxificar las endotoxinas in vitro , mediante factores llamados componentes detoxificantes de la toxina (CDE) .Entre estos hay un factor dependiente de calcio termo estable que degrada el LPS en moléculas tóxicas

de menor tamaño , las que después se degradan y eliminan, y un factor independiente de calcio y termolábil .

Tolerancia a las endotoxinas . Las resistencias de un huésped a dosis letal de endotoxinas aumenta con la inyección previa de una pequeña cantidad de endotoxina que no tenga determinantes antigénicos comunes con la primera .

El fenómeno de tolerancia a la endotoxinas no se relacionan con la inmunización activa , sino más bien parece deberse a una estimulación al sistema reticulohistiocitario . Este efecto junto con la tolerancia se observa con un aumento de la fagocitosis ; por lo contrario el bloqueo del sistema reticulohistiocitario mediante el torostrato sensibiliza al animal a la endotoxina . Sin embargo este mecanismo el BCG o el Zymosan estimulan muchísimo la fagocitosis , sensibilizan a la endotoxinas, mientras que la cortisona que ejerce un efecto protector no tiene un efecto estimulante sobre los macrófagos , sino más bien una acción supresora . Cualquiera que sea su mecanismo , la tolerancia a la endotoxinas no parece ser un efecto inmunológico.

Efectos de las endotoxinas sobre la inmunidad : las endotoxinas tienen efectos meramente adyuvantes cuando agregadas a la preparación antigénica incrementa la producción de anticuerpos. Puede interrumpir un estado, de tolerancia , sin embargo las endotoxinas no tienen efecto alguno sobre las reacciones de hipersensibilidad tardías , aunque este punto sea siendo objeto de controversia . Además tiene un actividad inmunoestimulante en general .

Así una inyección de endotoxina hace aumentar la resistencia inespecífica a la infecciones bacterianas Gram positivas o Gram negativas y también contra algunos virus.

Sin embargo , es necesario un intervalo de algunas horas entre la inyección de la endotoxina y la administración del agente infeccioso. Cuando se administra al mismo tiempo las endotoxinas y el antígeno , por lo contrario , las primeras pueden deprimir la resistencia . Probablemente hay que relacionar la acción inmunoestimulante que tienen con la reciente

observación de un efecto antitumoral , aunque éste es mucho menor que el obtenido con las corinebacterias y las micobacterias.

Modo de acción : Las endotoxinas actúan a la vez sobre los linfocitos B y sobre los macrófagos. Ya esta comprobada la acción sobre los linfocitos B por su exclusividad sobre producción de anticuerpos , que contrasta con una falta por lo menos relativa , de efectos sobre la hipersensibilidad retardada . Por cierto la acción sobre la producción de anticuerpos se obtiene en ausencia de células T , en los ratones B . También se ha comprobado la acción directa sobre las células B por la capacidad que tienen las LPS de estimular proliferación de las células B , por lo menos en ratones , puesto que este efecto no se ha encontrado en el hombre .

La capacidad de las LPS y del lípido A , de activar *in vitro* los macrófagos que han incorporado las LPS de *E. coli* así como la BSA . Por otra parte con las endotoxinas aumenta la producción de interferón por los macrófagos.

Las corinebacterias ; varias corinebacterias , en particular el *Corinebacterium parvum* y el *C. rubrum* son potentes adyuvantes . En contraste el *C. diptheriae* es inactivo . Las corinebacterias son especialmente útiles como adyuvantes de la producción de anticuerpos . Su acción sobre la hipersensibilidad retardada es mucho menos obvia . Las corinebacterias también tienen acción inmunoestimulante ; aumentan las resistencias a las infecciones bacterianas y principalmente a los tumores .

Bordetella pertussis ; la *B. pertussis* es un adyuvante muy fuerte y durante mucho tiempo se atribuyó a su contenido de endotoxina . Sin embargo parece que tiene una proteína termolábil adyuvante que aumenta la sensibilidad a la histamina; de ahí su nombre factor sensibilizante a la histamina.

Otras sustancias ; en ratones la inyección de extractos fosfolípidicos de salmonellas typhi murum incrementan la resistencia a diversas infecciones, así como la depuración sanguínea de bacterias. El extracto bacteriano fosfolípido (EBP) aislado por Fauve a partir de salmonellas , también es un mitógeno que provoca la liberación por los linfocitos de

mediadores que inhiben la difusión de los macrófagos La ubiquinona , aislada de extractos lipídicos a *Escherichia coli* también es inmunoestimulante. Algunos parásitos pueden aumentar de manera inespecífica las defensas inmunitarias , en particular contra gérmenes intracelulares como la *Listeria* , *Salmonella* y la *Brucella* .

La infección por *Benoista* (Jilinson) retrasa el curso de la leucemia de Friend y de la leucemia espontánea del ratón AKR ; también la inoculación de *Toxoplasma gondii* aumenta la resistencia a la leucemia de Friend . La leucemia de L1220 y el sarcoma 180 . Se ha obtenido resultados comparables con *Nippostrongylus brasiliensis* y *Schistosoma mansoni* .

Esta inmunoestimulación parece asociada con la estimulación de los macrófagos , como lo indica la observación de una citotoxicidad directa de los macrófagos de animales infestados ante células tumorales. (1,2,3)

Finalmente el uso de glicoproteínas derivadas de *Klebsiella pneumoniae* obtenidas a través de la técnica del DNA recombinante ha sido documentada como inmunomoduladora tanto en forma de adyuvante así como de inmunoestimulante de la respuesta inmune humoral y celular. A través de la estimulación de la síntesis de las interleucinas 1 y probablemente la 2 , incremento en la expresión de los receptores en macrófagos para C3b y C3b1, así como la elevación de inmunoglobulinas específicamente IgA secretora y sérica, además de incremento de la fagocitosis . (4,5,6,7,8,9,10)

La glicoproteína derivada de *Klebsiella pneumoniae* ha demostrado en varios estudios tanto en adultos como en niños su utilidad en el tratamiento y prevención de las infecciones de vías respiratorias superiores . (11,12,13,14)

El inmunoestimulante que se utilizara para experimentación tiene el nombre comercial de Biostim (RU 41 740) el cual es un inmunomodulador de origen bacteriano obtenido , por extracción orgánica , centrifugación y ultracentrifugación , a partir de la cepa K 201 de *Klebsiella pneumoniae*. Se compone de dos subunidades macromoleculares , una de las cuales es una glicoproteína de origen capsular . (15,16)

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La aparición de inmunomoduladores de origen biológico purificados a través de la técnica del DNA recombinante , que estimula a las células inmunocompetentes aumentando con ello la capacidad de secreción de los mediadores esenciales de la respuesta inmune , como la interleucina 1 y el factor estimulante de colonias , así como el complemento e inmunoglobulinas especialmente IgA secretora y sérica , ofrece una perspectiva para la profilaxis , el control y reducción en la frecuencia de los cuadros infecciosos de vías aéreas superiores , por lo que es posible plantearse como la solución al problema de muchos niños con infecciones respiratorias recurrentes . La evidencia clínica e inmunológica del efecto teórico de los inmunomoduladores está aún en etapa de investigación , en nuestro medio los estudios que podrían respaldar su uso son pocos y probablemente con limitantes metodológicas , por lo que se plantea la necesidad de evaluar su utilidad a través de un ensayo terapéutico con una población estudio y otra semejante que sea una base para comparar los efectos del producto .

JUSTIFICACION

Las infecciones de vías aéreas superiores son la causa más frecuente de morbilidad de muchos países, México no es la excepción, en el informe descrito por la secretaria de salud ocupan el primer lugar dentro las enfermedades que agobian a nuestra población. Específicamente en la edad pediátrica, ocupan de igual forma este lugar dentro de las entidades que padecen los niños. Durante el año de 1988 se registran casi 10 millones de casos de infecciones de vías respiratorias altas, con una tasa de 11 967.5 casos por 100 000 habitantes. La tendencia de la enfermedad presenta un incremento significativo si se analiza comparativamente con el año de 1978, en que se informó una tasa de 1429 casos por 100 000 habitantes, seguido por el de 1 a 4 años con una tasa de 28 708 casos por 100 000 habitantes. Por otro lado, dentro de estas infecciones, las llamadas infecciones recurrentes de las vías aéreas superiores, son una preocupación constantes en nuestro medio, los niños que asisten periódicamente a los servicios de consulta externa y de urgencias pediátricas por esta entidad son cada vez más. Provoca un elevado gasto familiar por la demanda de atención de médica, la adquisición de fármacos (las más de las veces mal indicados y dosificados) y el riesgo siempre asociado de complicaciones en ocasiones mortales. En el Hospital Central Norte de Petróleos Mexicanos, de un total de 42 782 consultas durante un año de Octubre de 1990 a Septiembre de 1991 resultaron las enfermedades de las vías aéreas superiores ser la causa principal por lo que se acudió durante ese año de registro.

Todo lo anterior es una razón suficiente que demanda la investigación constante para obtener recursos terapéuticos que disminuyan su frecuencia, acorten su evolución y limiten las consecuencias enunciadas por tales enfermedades. En el caso de esta investigación, el uso de inmunomoduladores como una arma terapéutica, a través de derivados biológicos purificados, administrados por vía oral y con un riesgo muy limitado de efectos secundarios, nos parece un campo útil para iniciar la investigación de este producto en los niños que

padecen la recurrencia de infecciones respiratorias y que obtendrían un beneficio a través del incremento de su respuesta inmune tanto específica como inespecífica.

OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL: evaluar la utilidad de la glicoproteínas de *Klebsiella pneumoniae* , en el tratamiento y prevención de las infecciones recurrentes de las vías aéreas superiores en niños.

OBJETIVOS SECUNDARIOS : evaluar el efecto de las glicoproteínas derivadas de *Klebsiella pneumoniae* , en la respuesta inmune a través de la medición de inmunoglobulinas IgA e IgG

HIPOTESIS

Siendo las glicoproteínas derivadas de *Klebsiella pneumoniae* , inmunomoduladores inespecíficos de origen bacteriano por su mecanismo de acción , serán útiles en reducir el tiempo de curación en procesos infecciosos agudos de vías aéreas superiores así como la prevención de recurrencias en cuadros infecciosos de vías aéreas superiores de repetición .

MATERIAL Y METODOS :

TIPO DE ESTUDIO

Por sus características generales , se llevó a cabo un estudio que se clasificó como :

- *PROSPECTIVO
- *LONGITUDINAL
- *COMPARATIVO
- *EXPERIMENTAL.

METODOLOGIA

Se realizó un estudio prospectivo , longitudinal y comparativo comprendido entre Agosto de 1993 a Enero de 1994 , para evaluar la utilidad terapéutica del derivado glicoproteico de *Klebsiella pneumoniae* en el tratamiento de las infecciones recurrentes de las vías aéreas superiores . Se incluyeron 84 pacientes , los cuales cumplieron los criterios de selección descritos adelante . El estudio se realizó en forma doble ciego para los médicos que se encargarán de evaluar clínicamente a los pacientes posterior al inicio del estudio . La población se dividió en dos grupos , la selección será realizada en forma aleatorizada y cada grupo cumplirá las siguientes características :

Grupo A . Se incluyeron un total de 42 pacientes , quienes recibirán derivado glicoproteico de *Klebsiella pneumoniae* de acuerdo al siguiente esquema ; tratamiento al mes durante tres meses. Primera fase 8 días ; 2 comprimidos al día por 8 días , Interrumpir tres semanas ; segunda fase por 8 días ; 1 comprimido al día por 8 días , interrumpir tres semanas ; tercera fase 1 comprimido al día por 8 días . (cada comprimido equivale a 1 mg) .

Grupo B . De igual forma esta compuesto por 42 pacientes que recibirán placebo (sacarosa)

de la siguiente forma ; tratamiento al mes por tres meses : Primera fase 2 comprimidos al día por 8 días interrumpir tres semanas ; Segunda fase por 8 días 1 comprimido al día e interrumpir tres semanas ; Tercera fase por 8 días 1 comprimido al día .(cada comprimido equivale a 1 mg).

Ambos grupos fueron comparables por edad, grupo etario , control radiológico de tórax y senos paranasales , eosinófilos en moco nasal y exudado faríngeo .

Así mismo un médico realizó una evaluación del número de recurrencia los días de duración de los síntomas , la necesidad del tratamiento antimicrobiano en cada recada , durante los siguientes 6 meses de iniciada la investigación. Este médico desconoció el grupo al cual corresponde cada paciente .

Se determinó los niveles de inmunoglobulinas a los 84 pacientes al inicio del estudio y 6 meses posteriores al estudio .

De igual forma , ambos grupos fueron evaluados y tratados por los médicos de la consulta externa de pediatría en los casos de recurrencia de infecciones de vías aéreas superiores , siendo desconocida para dichos médicos el grupo de estudio al cual pertenecen cada paciente .

Se realizó un estudio que por sus objetivos y características es considerado como un ensayo terapéutico , la población en estudio será seleccionada de los niños que acuden al Hospital Central Norte de Petróleos Mexicanos . Se agruparon un total de 84 pacientes quienes cumplieron las siguientes cualidades :

CRITERIOS DE INCLUSION

- 1.- **Pacientes de ambos sexos con edad de 2 a 14 años**
- 2.- **Portadores de infecciones recurrentes de vías aéreas superiores**
- 3.- **Pacientes que cuenten con las siguientes estudios ; Inmunoglobulinas IgA IgG , Eosinófilos en moco nasal , exudado faríngeo , Rx de senos paranasales y Tórax.**
- 4.- **Pacientes con peso y talla dentro de límites normales para edad y sexo de acuerdo a las tablas percentilares del Dr. Ramos Galván.**
- 5.- **Pacientes cuyos padres hayan autorizado el uso del derivado glicoproteico de Klebsiella pneumoniae en sus hijos**

CRITERIOS DE EXCLUSION

- 1.- **Pacientes con descompensación aguda de enfermedad alérgica al inicio del tratamiento.**
- 2.- **Pacientes que hayan recibido cualquier tratamiento modificador de la respuesta inmune en las dos semanas previas al inicio del estudio.**
- 3.- **Pacientes desnutridos .**
- 4.- **Pacientes portadores de cualquier inmunodeficiencia congénita o adquirida.**
- 5.- **Pacientes que hayan recibido antibióticos de liberación lenta (penicilina benzatinica) en las últimas tres semanas previas al inicio del estudio.**

CRITERIOS DE ELIMINACION

- 1.- **Pacientes que no hayan recibido el derivado glicoproteico de Klebsiella pneumoniae en forma completa .**
- 2.- **Pacientes que reciban cualquier inmunomodificador distinto al derivado glicoproteico de Klebsiella pneumoniae durante la duración del estudio.**
- 3.- **Pacientes a los cuales no se les haya realizado en forma completa los estudios parafínicos ya enunciados .**
- 4.- **Pacientes a los cuales no se les haya seguido durante el tiempo programado del estudio**

DEFINICION DE VARIABLES (OPERACIONAL Y CONCEPTUAL)

Adenoiditis crónica -aguda recurrente : Se define como la aparición de más de cuatro infecciones en una estación o temporada . Los síntomas desaparecen entre una y otra infección . Hay mayor probabilidad de que los niños con adenoiditis aguda y adenoiditis aguda recurrente tengan una evolución prolongada , fiebre , aspecto enfermizo y otitis recurrente y mal aliento . Los datos de valoración radiológica de senos paranasales son normales .

Amigdalitis aguda : La definición de este cuadro varía de cuatro a siete episodios infecciosos de amigdalitis aguda en una estación , a cinco episodios al año durante dos años , o tres episodios al año durante tres años .

Variable Independiente : Administración por vía oral de Glicoproteína de Klebsiella pneumoniae .

Variable Dependiente : Numero de infecciones respiratorias superiores en los 5 meses siguientes a la administración de la Glicoproteína de Klebsiella pneumoniae .

-Duración de los síntomas de infecciones respiratorias superiores después de la administración de la Glicoproteína de Klebsiella pneumoniae con o sin uso de antimicrobianos.

-Niveles de Inmunoglobulinas séricas después de la administración de Glicoproteína de Klebsiella pneumoniae al inicio del estudio y a los 6 meses siguientes .

RESULTADOS :

Se estudiaron un total de 84 pacientes ; eliminándose 32 por la suspensión del tratamiento en 10 casos y los 22 restantes por no haber seguido el control durante el tiempo programado de estudio.

El grupo A estuvo integrado por 29 pacientes , 15 de sexo femenino y 14 de sexo masculino y el grupo B por 23 pacientes , 9 y 14 respectivamente

El grupo A tuvo un promedio de edad 5.3 ± 3.2 años , y grupo B de 5.6 ± 2.9 años.

Se evaluaron los siguientes indicadores previo al tratamiento en ambos grupos :

- 1.- Control radiológico de senos paranasales y Tórax resultando ser normales para ambos grupos.
- 2.- Cuantificación de Eosinófilos en moco nasal en ambos grupos resultando no haber diferencias significativas estadísticamente ($p = 0.32$)
- 3.- Se realizó exudado faríngeo en ambos grupos no encontrándose gérmenes distintos ($p = 0.45$)

DISTRUBUCION DE LA MUESTRA ESTUDIADA :

SEXO EN AMBOS GRUPOS

SEXO	GRUPO A	GRUPO B	TOTAL
FEMENINO	15	9	24
MASCULINO	14	14	38
TOTAL	29	23	52

GRUPO A : PACIENTES TRATADOS CON GLICOPROTEINA DE K. pneumoniae.

GRUPO B: PACIENTES TRATADOS CON PLACEBO

EDAD EN AMBOS GRUPOS

EDAD	GRUPO A	GRUPO B
2 A 5 AÑOS	18	11
6 A 10 AÑOS	9	10
11 A 13 AÑOS	2	2

CONTROL RADIOLOGICO PREVIO AL TRATAMIENTO

EN AMBOS GRUPOS :

SNPN Y TX	NORMALES	%
GRUPO A	29	100
GRUPO B	23	100

SNPN = SENOS PARANASALES

TX = TORAX

EOSINOFILOS % EN MOCO NASAL PREVIO AL TRATAMIENTO

EN AMBOS GRUPOS :

EOSINOFILOS % MN.	GRUPO A	GRUPO B
0 A 5	23	19
12 A 25	4	2
27 A 99	2	2

MN = MOCO NASAL

NORMAL = 0 %

CULTIVO DE EXUDADO FARINGEO PREVIO AL TRATAMIENTO

EN AMBOS GRUPOS :

C.E.F.	GRUPO A	GRUPO B
NORMAL	26	19
PATOLOGICO	3	4

C.E.F = CULTIVO EXUDADO FARINGEO

NORMAL = FLORA BACTERIANA

HABITUAL

PATOLOGICO = E. pyogenes Beta hemolítico grupo A.

SEXO	P = 0.36
EDAD	P = 0.07
SENOS PARANASALES Y TORAX	NO EVALUABLE
EOSINOFILOS EN MOCO NASAL	P = 0.32
EXUDADO FARINGEO	P = 0.45

En referencia a los indicadores antes descritos no se encontraron diferencias estadísticamente significativas lo que hace idónea la comparación entre ambos grupos de la muestra estudiada.

Se realizó la comparación de resultados entre grupos e intragrupo para poder obtener conclusiones en el grupo de experimentación.

Analizando número y duración de las infecciones e inmunoglobulinas séricas A y G antes y después del tratamiento respectivamente con los siguientes resultados :

El número de infecciones previas al tratamiento en ambos grupos fue para el grupo A una media de 6.4 ± 1.6 y para el grupo B de 5.8 ± 1.6 ($p < 0.001$) y al número de infecciones posterior al tratamiento, el grupo A se observó una media de 1.4 ± 0.7 y en el grupo B de 3.6 ± 0.6 ($p < 0.001$)

En el grupo A (experimental) el número de infecciones disminuyó significativamente ($p < 0.001$) después del tratamiento

NUMERO DE INFECCIONES EN 12 MESES PREVIOS AL TRATAMIENTO

EN AMBOS GRUPOS :

INF. PREV.*	GRUPO A	GRUPO B
3 A 5	15	14
7 A 9	14	9

*INF. PREV.= INFECCIONES EN 12 MESES PREVIOS

NUMERO DE INFECCIONES 6 MESES POSTERIORES AL TRATAMIENTO

EN AMBOS GRUPOS :

INF. POST. TX.*	GRUPO A	GRUPO B
0 A 2	26	1
3 A 5	3	22

*INF. POST.= INFECCIONES EN 5 MESES POSTERIOR AL TRATAMIENTO .

La duración en días promedio de las Infecciones previo al tratamiento en ambos grupos , fue en el grupo A una de 6.9 ± 1 y el grupo B de 6.3 ± 0.9 ($p < 0.001$) y en la duración posterior al tratamiento el grupo A con una media de 5 ± 1.2 y el grupo B de 6.3 ± 0.8 ($p < 0.001$).

En el grupo A (experimental) la duración de los procesos infecciosos disminuyó significativamente ($p < 0.001$) después del tratamiento .

DURACION EN DIAS PROMEDIO DE LA INFECCIONES PREVIO AL TRATAMIENTO

EN AMBOS GRUPOS :

DIAS	GRUPO A	GRUPO B
5 A 7	22	21
8 A 10	7	2

DURACION DE LAS INFECCIONES EN DIAS PROMEDIO 6 MESES POSTERIORES AL

TRATAMIENTO EN AMBOS GRUPOS :

DIAS	GRUPO A	GRUPO B
0 A 5	23	4
6 A 8	6	19

La Inmunoglobulina A previo tratamiento en ambos grupos , fue para el grupo A una media de 119.5 ± 65.03 y para el grupo B de 95.17 ± 51.09 ($p = 0.02$) y la inmunoglobulina A posterior al tratamiento , el grupo A se observó una media de 136.58 ± 61.03 y el grupo B de 109.34 ± 55.28 ($p = 0.02$).

En el grupo A (experimental) la Inmunoglobulina A incremento significativamente después del tratamiento ($p = 0.02$).

INMUNOGLOBULINA A EN AMBOS GRUPOS :

IgA PREVIO TX	GRUPO A	GRUPO B
8 A 84	10	12
85 A 281	19	11

INMUNOGLOBULINA A SERICA POSTERIOR AL TRATAMIENTO

EN AMBOS GRUPOS :

IgA POSTERIOR AL TX.	GRUPO A	GRUPO B
8 A 82	8	8
86 A 271	21	15

NORMAL = 85 A 385

La Inmunoglobulina G previo al tratamiento en ambos grupos fue para el grupo A una media de 1157.20 ± 309.36 y para el grupo B de 1264.95 ± 347.16 ($p = 0.33$) y la Inmunoglobulina G posterior al tratamiento el grupo A se observó una media de 1202.03 ± 303.23 y en el grupo B de 1217.73 ± 296.74 ($p = 0.33$).

En el grupo A (experimental) la Inmunoglobulina G no incremento siendo estadísticamente no significante ($p = 0.33$) después del tratamiento.

INMUNOGLOBULINA G EN AMBOS GRUPOS

PREVIO TRATAMIENTO :

IgG PREVIO TX	GRUPO A	GRUPO B
600 A 1765	26	21
1795 A 1896	3	2

INMUNOGLOBULINA G EN AMBOS GRUPOS**POSTERIOR AL TRATAMIENTO**

IgG POSTERIOR AL TX	GRUPO A	GRUPO B
425 A 1746	28	22
1796 A 1902	1	1

NORMAL = 565 A 1765**INDICADORES POSTERIORES AL TRATAMIENTO****DEL GRUPO EXPERIMENTAL**

INFECCIONES RESPIRATORIA	P = 0.00
DURACION DE INFECCIONES	P = 0.00
INMUNOGLOBULINA A	P = 0.02
INMUNOGLOBULINA G	P = 0.33

Los resultados de los indicadores antes referidos son estadísticamente significativos a excepción de la inmunoglobulina G que no presentó diferencia, por lo que se corrobora que el inmunestimulante de origen bacteriano por vía oral disminuye la frecuencia, duración de los procesos infecciosos e incrementa la inmunoglobulina A.

DISCUSION :

La importancia de los procesos infecciosos y las consecuencias que motivan, siempre son un fundamento claro para la investigación. La evolución terapéutica de los procesos infecciosos se desarrolla ininterrumpidamente , la aparición de antimicrobianos; ha sido sin duda la piedra angular de tal desarrollo , década tras década, año tras año son innumerables los fármacos que aparecen en el mercado, algunos de cobertura amplia, otros considerados de especificidad para determinados agentes pero prácticamente todos ellos útiles para el médico. (15,20,21)

En los años noventas, la aparición de la llamada inmunoterapia, a través de inmunización pasiva artificial , así como inmunización activa natural generada con la transfusión de anticuerpos específicos, el uso de estimuladores de colonias granulocíticas, administración de fibronectina , etc. han marcado un momento interesante en el tratamiento de la enfermedades infecciosas. (22,23,24)

Sin embargo hasta el momento es evidente que el programa de terapia antiinfecciosa se había detenido en el aspecto curativo, hoy tenemos en disposición innumerables productos considerados como inmunoestimulantes o inmunoadyuvantes que permiten la posibilidad de desarrollar una condición de inmunidad que permite la prevención de procesos infecciosos y muy probablemente favorecen a la respuesta inmunitaria en caso de que dichos procesos se instalen en un organismo. (25,26,27)

El presente estudio precisamente orienta este conocimiento en la prevención de procesos infecciosos de vías aéreas superiores de repetición en niños. El uso de preparados bacterianos específicamente el derivado glicoproteico de *Keibsiella pneumoniae* se considera de utilidad para producción de inmunoglobulina A, incrementar los receptores específicos de C3, así como probablemente estimular a la síntesis y función de alguna linfocinas , es decir tiene la capacidad de ser inmunoestimulante inespecífico de la respuesta inmune en el organismo. (28,29,30,31,32,33)

Para el objetivo específico de esta investigación, elegimos niños con cuadros infecciosos de repetición debido a la frecuencia de éstos en nuestro medio, además de la propiedad del producto de actuar sobre la producción de IgA. Nuestros pacientes que completaron el estudio ascendieron a 52 niños, de los cuales creamos 2 grupos que por sus características de edad, sexo, frecuencia y duración de sus cuadros infecciosos son perfectamente comparables; así mismo semejan condiciones de inmunidad en cuanto a la frecuencia deficiencia de Inmunoglobulina A, punto que es interesante de mencionar pues si bien es cierto que las infecciones de repetición se han asociado en pacientes con hipogammaglobulinemia tipo A, en nuestro estudio destacó la frecuencia que encontramos de tal anomalía, ya que ascendió a 22 que equivale al 42.3 % del total. Tal situación si bien es cierto ha sido comentada por los autores como una condición incluso normal en el hombre, también es comprobado que son los que más riesgo de padecer infecciones. (17, 18)

Por otra parte es conveniente mencionar que la frecuencia de cuadros infecciosos de repetición en vías aéreas es consecuencia de un elevado número de consultas al pediatra, médico general y otorrinolaringólogo, condición que se agrava aún más cuando observamos que tiene como consecuencia el uso indiscriminado de antimicrobianos, algunas veces mal indicados en dosis y especificidad, y el riesgo de generar cepas microbianas resistentes. De tal manera, que el objeto asociado a lograr una inmuoestimulación en nuestro paciente agregaría la posibilidad de disminuir la frecuencia y duración de infecciones, y el costo médico y económico que conlleva. (19, 20)

Los resultados al respecto, reflejan que el número de cuadros infecciosos, durante el año previo a la inmuoestimulación es en promedio de 6.4 ± 2.3 , cifra que disminuyó a 1.4 ± 0.7 , procesos por seis meses después del tratamiento, comparativamente al grupo tratado con placebo que reveló resultados estadísticamente distintos.

Por otro lado también en lo que toca a la duración de las infecciones el grupo tratado con inmuoestimulante mostró un decremento estadísticamente significativo, al disminuir de 6.9 ± 1 días a 5 ± 1.2 con el tratamiento, comparativamente al del grupo tratado con placebo que

mostró un resultados de 6.3 ± 0.8 pre y postratamiento que no es considerado significativo estadísticamente.

En la evaluación Inmunológica, el reporte de IgA previa al uso de inmunoestimulante también mostró un resultado positivo al incrementar significativamente de acuerdo al análisis estadístico aunque es importante mencionar que dicho incremento en cifras reales no fué tan ostensible, lo que podría hacer pensar ó bien que es otro la forma de acción del fármaco o que la medición del anticuerpo pudo no haber sido realizada en tiempo exacto al punto máximo de Inmunoestimulación.

Es evidente que hay que considerar dos situaciones del presente estudio. Primero, el número de pacientes estudiados para el tipo de enfermedad podría no hacer extrapolables los resultados a toda una población sin embargo motivaría a incrementar la muestra para superar esta limitante. En segundo lugar, el tiempo de seguimiento es sólo de 6 meses, lo cual podría ser corto debido a que el criterio utilizado para considerar recurrencia es de un año. ¶

Al respecto si consideramos la cifra de infecciones en el grupo tratado con Inmunoestimulante, no llega a ser la mitad el obtenido después del tratamiento al número de infecciones previas a su administración, así mismo no modifica tampoco el resultado positivo en cuanto a la duración de los procesos, que fué ostensiblemente menor posterior al Inmunoestimulante.

Finalmente y aunque es debatible, cabe mencionar que el seguimiento fué realizado en los 6 meses de mayor incidencia de los procesos infecciosos respiratorios (al final y principio del año) lo cual podría sugerir Indirectamente que la evolución de los niños podría ser siendo buena en los siguientes meses.

Es prudente resaltar que Independientemente de los resultados anteriores, el abordaje clínico y paracínico de los niños con este problema no debe ser distinto al acostumbrado, en búsqueda de padecimiento infectoalérgicos que generalmente suelen ser causa común de recidivas. Sin embargo el hallazgo frecuente en nuestro estudio de hipogammaglobulinemia

tipo A, es una condición que debe ser tomada en cuenta cuando no se documentó a la anterior.

Consideramos que es una obligación ofrecer una explicación al número de pacientes que fueron excluidos del estudio, sin duda alguna que son objeto de considerar que el abandono haya sido consecuencia de una pobre respuesta inmediata al manejo asociada a la desesperación justificada a sus padres que podrían haber optado por otras medidas terapéuticas, sin embargo creemos que mucho de ello se debió a las condiciones administrativas que existen en nuestro hospital y las pocas posibilidades de haber realizado la segunda evaluación.

CONCLUSIONES :

Los resultados obtenidos en el presente estudio ofrecen las siguientes consideraciones :

- 1.- Las infecciones respiratorias superiores de repetición en niños tiene una relación importante con hipogammaglobulinemia tipo A .
- 2.- El derivado glicoproteico de *Klebsiella pneumoniae* como inmunestimulante inespecífico, tiene una acción importante en la inmunidad humoral corroborándose al incrementar la inmunoglobulina A y confirmando esto en los pacientes con IgA baja incrementándola aunque no a cifras tomadas como normales de acuerdo al laboratorio. Sin embargo desde el punto de vista clínico con una buena respuesta al reducir el número , duración y severidad de los procesos infecciosos respiratorios superiores posterior a su administración en el tiempo indicado. Por otro lado el derivado glicoproteico permite ser de una administración técnicamente fácil y además sin observarse efectos secundarios indeseables y con un costo accesible.
- 3.- Los resultados obtenidos en este estudio no pueden extrapolarse a la población en general en virtud de que la muestra es pequeña en relación a la prevalencia de este padecimiento, sin embargo permiten pensar en que estudios con un mayor número de pacientes y un seguimiento mayor de por lo menos un año podrían dar resultados iguales o semejantes que permitan fundamentar su uso en pacientes con infecciones respiratorias superiores de repetición.

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Alvarez B. L., Massey R. L. y Cois.
Reducción de la frecuencia e intensidad de infecciones respiratorias por medio de un Inmunoestimulante oral Pulmonar OM .
Inv. Méd. Int. 1993 ; 20 : 172 - 186 .
- 2.- Binaco L. E.
Tratamiento de las infecciones en pediatría en el decenio de los noventas (primera parte)
Práct. Ped. 1993 ; 2 : 5 : 23 - 25
- 3.- Binaco L. E.
Tratamiento de las infecciones en pediatría en el decenio de los noventas (segunda parte)
Práct. Ped. 1993 ; 2 : 6 : 11 - 20 .
- 4.- Bellon G. , Ounis I. et al.
Tratamiento preventivo de infecciones respiratorias recurrentes con RU 41749 en 3008 niños
ANN. PEDIATR. 37 ; 535 - 540 París Francia.
- 5.- Bruvier C. et al.
Biochemical Analysis of Ru 41 740 a glycoprotein immunomodulating Agent from Klebsiella pneumoniae .
Archivos de la dirección médica de Grupo Roussel.
- 6.- Brodsky L.
Valoración actual de amígdalas y adenoides
Clínicas pediátricas de norteamérica 1989; 6 : 1649 - 1667 .
- 7.- Bach J,F.
INMUNOLOGIA
Ed. Limusa 1990 : 851 - 872 .
- 8.- Brook I.
Microbiología del anillo de Waldeyer
Clínicas otorrinolaringológicas de norteamérica
Ed. Interamericana 1987; 2 : 272 - 291
- 9.- Bellanti J.A.
INMUNOLOGIA
Ed. Interamericana 1986 : 209 - 218
- 10.- Capsoni F. Minonzio . F. et al.
Increased expression of C3b and C3bi receptors on human neutrophils and monocytes induced by glycoprotein extract from Klebsiella pneumoniae (RU 41740)
Int. J. Immunopharmac. 1991; 13 : 227 - 233

- 11.- Cypcar D , Starky J. et al.
Impacto de las infecciones respiratorias sobre el asma
Clinicas pediátricas de norteamérica 1992 ; 6 : 135 - 1367
- 12.- Christou N.V . MD Zakaluzny I. et al.
The effect of the Immunomodulator RU 41740 (blostim) on the specific and nonspecific immunosuppression induced by thermal injury or protein deprivation.
Arch Surg - Vol 123 Feb 1988 ROUSSEL S.A. C.V. ; 207 - 211 .
- 13.- Duhamel J.F. , I Ounis. et al.
Utilización de Blostim en las infecciones respiratorias recurrentes en el niño . Estudio doble ciego en dos formas galénicas orales .
Revue Internationale de Pédiatrie 1990 ; 198 : 67 - 72
- 14.- Fiszer S. , Rommain B.M. et al.
Hyaluronic acid-degrading enzymes in rat alveolar macrophages and in alveolar fluid : stimulation of enzyme activity after oral treatment with the immunomodulator RU 41740
Biology of the Cell 1985; 63 : 355 - 360 .
- 15.-Gonzalez S.N., Torales T. A. y cols.
Infectología clínica pediátrica
Ed. Trillas 5a edición 1993 : 45 - 58 ; 69 - 95
- 16.- Guenounou M. , Vacheron F. et al.
Immunological Activities of RU 41740 , a glycoprotein extract from Klebsiella pneumoniae .
Ann. Immunol. (Inst. Pasteur) 1984; 135 : 59 - 69
- 17.- Guenounou . P. Smets . J. Agneray et al.
Immunomodulating activity of RU 41740 , a glycoprotein Extract from Klebsiella pneumoniae
Farmacol and therapia 1984. 1
- 18.- Huston D.P. MD, Kvanaugh F et al.
Immunoglobulin deficiency syndromes and therapy
The J. Allergy Clin Immunol. 1991 ; 87 : 1 Part 1
- 19.- Levi P. S. y cols.
Otorrinolaringología pediátrica
Ed. Interamericana 1985 : 13 - 23 ; 87 - 99
- 20.- Lacaille F. et al.
Administración de RU 41740 (blostim) un inmunomodulador en la profilaxis antiInfecciosa de las afecciones respiratorias agudas .
Masson 1988 Archivos de la dirección médica del grupo Roussel S.A .C.V.
- 21.-Lenoir G. et al.
El extracto de glicoproteínas de Klebsiella pneumoniae (blostim) previene las infecciones del tracto respiratorio superior , en los niños con fibrosis quística.
Drugs Investigation 3 1991 : 76 - 81

- 22.- Nielsen and J. Bonde et al.
Immunostimulation of blood monocyte function by RU 41740 (biostim) in patients with chronic bronchitis
Int. J. Immunopharmac. 1986 ; 6 :589- 592 .
- 23.- Pech A , Zanaret M . et al.
Estudio del biostim en doble ciego controlado por placebo en las rino-faringitis recurrentes en el niño.
Les Cahiers D O.R.L.Tomo XXII 3 ; 1987 París Francia.
- 24.- Richtsmeier W. J. y Shikhani A.H. et al.
Fisiología e Inmunología del tejido linfóide faríngeo .
Clínica otorrinolaringológicas de norteamérica
Ed. Interamericana 1987; 2 : 235 - 245 .
- 25.- Ramos Jimenez J.
Estudio aleatorio doble ciego sobre la eficacia de biostim versus placebo en infecciones del tracto respiratorio superior en niños .
Archivos de la dirección médica de Grupo Roussel S.A. C.V. 1992
- 26.- Rozenberg - Arska and M.R. Visser.
Infectious Disease Therapy In the 1990s Where are we Heading?
Drugs 1992; 5 : 629 - 636 .
- 27.- Rajagopalan P. , Douron E. and Col.
Direct activation of human monocyte - derived macrophages by a bacterial glycoprotein extract inhibits the intracellular multiplication of virulent Legionella pneumophila serogrup 1
Infection and Immunity 1987 : 2234 - 2239 .
- 28.- Stites D.P. , A. J. Terr y Cois.
Inmunología básica y clínica
Ed. m/m 7a edición 1993 : 121-134; 191-203; 751-764;927-932 .
- 29.- Smets P. , Zalisz and F. Bolsnic.
Biostim (RU 41740) , Immune Functions and Infection
Congres DE BERLIN 6 - 8 MAI 1987 Archivos de la dirección médica del grupo Roussel S.A. de C.V.
- 30.- Wood C. and Moller G.
Influence of RU 41740 , a glycoprotein extract from Klebsiella pneumoniae on the murine system .
The Journal of Immunology 1985; 135 : 131 - 136 .
- 31.- Volz A . M , and K.H. Charles .
Interferons 1992 How much of the promise has been realised ?
Drugs 1992; 3 : 285 - 294 .