



## Evaluación de la eficacia de glucoproteínas de *Klebsiella pneumoniae* en infecciones recurrentes

Federico Saracho Weber,\* Victoria Vázquez Ramos,\*\* Dra. Clotilde Ayala Barajas\*\*\*

### RESUMEN

La terapia basada en la inmuoestimulación ofrece una alternativa útil para la disminución y prevención de los episodios de infecciones del tracto respiratorio. Los extractos de glucoproteínas de *Klebsiella pneumoniae*, tienen acción inmuoestimulante, ya que operan a nivel de la síntesis de anticuerpos en la inmunidad humoral y en la fagocitosis.

Se realizó un estudio clínico abierto, multicéntrico, comparativo, con placebo, aleatorizado, doble ciego. El tratamiento se administró por un lapso de 8 días consecutivos al mes, durante 3 meses seguidos, a una dosis de dos cápsulas de glucoproteínas de *K. pneumoniae* de 1 mg al día o placebo. Las evaluaciones se realizaron a los tres, nueve y doce meses. Se incluyeron 524 sujetos de uno y otro sexo. La población se dividió en dos grupos, niños y jóvenes desde 2 años hasta menores de 18 y adultos mayores de 18 años. Los sujetos que recibieron glucoproteínas de *K. pneumoniae* tuvieron disminución estadísticamente significativa ( $p < 0.05$ ) con respecto al grupo que recibió placebo en los siguientes signos y síntomas evaluados: Promedio en el número de episodios infecciosos y duración de los mismos, duración del tratamiento con antibióticos, disfagia, temperatura, secreción nasal, tos, dolor, volumen de expectoración purulenta y las características de la membrana timpánica. En el grupo de niños y jóvenes, es en donde la inmunoterapia a base de extracto de glucoproteínas de *K. pneumoniae* mostró tener una mayor eficacia.

**Palabras clave:** Glucoproteína de *Klebsiella pneumoniae*, inmunoterapia, sistema inmune, aparato respiratorio.

### ABSTRACT

The therapy based on immune stimulation represents a good alternative to prevent and reduce the infectious episodes of the respiratory tract. *Klebsiella pneumoniae* glycoproteins extracts have an immunostimulant action, since they work at the antibodies synthesis level, in the humoral immunity and the phagocytosis.

An open, multicentric, comparative, randomised, double blind trial with placebo was carried out. The treatment was administered for 8 consecutive days in a month, during 3 months, at doses of 2 capsules of *K. pneumoniae* glycoprotein of 1 mg per day, or placebo, the patients were evaluated at intervals of three, nine and twelve months.

Five hundred twenty four subjects (female and male) were included in the trial, in two groups: children and young people (above 2 years and below 18 years old) and adults (above 18 years old).

The results showed that the patients treated with *K. pneumoniae* glycoprotein extract had a

\* Director General de Servicios de Salud del Edo. de Chihuahua, SSA.

\*\* Director Médico.

\*\*\* Gerente Médico de Investigación Clínica. Aventis Pharma, SA de CV, México DF.



statistically significant reduction ( $p < 0.05$ ) in relation with the group that was treated with placebo, in the following evaluated symptoms: Average in the number and duration of the infectious episodes, in the number of treatments with antibiotics, dysphagia, body temperature, nasal secretion, cough, pain, purulent expectoration volume and the mebrane tympanic aspect. The immunotherapy based on *K. pneumoniae* glycoproteins extract showed major efficacy in the group of children and young people.

**Key words:** *Klebsiella pneumoniae* glycoprotein, immunotherapy, immune system, respiratory tract.

## INTRODUCCIÓN

Las infecciones recidivantes de las vías respiratorias, constituyen un problema de salud muy frecuente en la práctica clínica otorrinolaringológica y neumológica, los grupos más afectados los constituyen los niños y los ancianos.<sup>1</sup>

Generalmente los episodios infecciosos recurrentes de las vías respiratorias representan adicionalmente un reto interesante para el clínico, muchos de los cuales son incapacitantes tanto por su frecuencia como por las complicaciones a las que conllevan.

Actualmente existe un problema adicional al tratar estos episodios recurrentes "la resistencia bacteriana a diversos fármacos", como resultado del abuso y mal uso de los fármacos antimicrobianos.

En México las infecciones del aparato respiratorio constituyen un serio problema de salud pública que afecta a la población en general. Durante 1998, se presentaron 6,697 casos nuevos por cada 100,000 habitantes.<sup>2</sup>

La bronquitis, amigdalitis, laringitis y los padecimientos asmáticos son los que demandan una mayor atención tanto de los servidores como de los servicios de salud.<sup>3</sup>

Los padecimientos infecciosos de las vías respiratorias, se caracterizan por producir elevada discapacidad (ausentismo laboral y/o escolar, mal estado general etc.), así como costos elevados por su atención. La neumonía e influenza en 1998 constituyeron la séptima causa de muerte en la población en general, con una tasa de 21.0 por 100,000 habitantes, en tanto que la muerte por bronquitis, enfisema y asma ocupó el decimotercer lugar con una tasa de 9.0 por 100,000 habitantes en la población en general.

En la población infantil la neumonía e influenza ocupa la tercera causa de muerte con una tasa de 192.2 por 100,000 habitantes. En tanto que la bronquitis, enfisema y asma ocupan el noveno lugar con una tasa de 17.9 por 100,000 habitantes. En la edad posproductiva la neumonía e influenza constituye la quinta causa de muerte con una tasa de 234.4 por 100,000 habitantes, en tanto que la bronquitis, asma y enfisema ocupan el octavo lugar con una tasa de 157.2 casos nuevos por 100,000 habitantes.<sup>3</sup>

Debido a las características de los episodios recurrentes de las vías respiratorias,<sup>4</sup> es necesario no sólo incidir en la gravedad del problema sino también preve-

nir una nueva recurrencia y sus posibles consecuencias. Gracias a los grandes progresos alcanzados durante las últimas décadas en el campo de la inmunología, se ha encontrado que diversas sustancias tienen una elevada capacidad para producir efectos inmunomoduladores (predominantemente inmunoestimulante), abriendo nuevos horizontes en tratamiento profiláctico de las infecciones recurrentes de las vías respiratorias.<sup>5,6</sup> Los inmunomoduladores actúan en uno o más procesos de la respuesta inmunológica, provocando su estimulación o la restauración de su actividad normal cuando por diferentes circunstancias se encuentra parcialmente disminuida.<sup>7</sup>

Existe actualmente un inmunomodulador activo de origen bacteriano obtenido de extractos de la pared y membrana celulares de *Klebsiella pneumoniae* serotipo 01K2-Biostim<sup>®</sup>,<sup>8</sup> cuyos principios activos son la proteína P1 (glucoproteína con ácido urónico), F1 (glucoproteína sin ácido urónico) y aminoácidos, los cuales reflejan su actividad a nivel de las **células fagocíticas**, activan la acción bactericida de polimorfonucleares, aumentan la fagocitosis mediante la incorporación de glucosamida marcada, aumento de las clonas de los granulocitos en la médula ósea y bazo, así como una actividad citotóxica natural *in vitro*. Con respecto a la **inmunidad humoral**, acelera la maduración de los linfocitos B y estimula la producción de anticuerpos, sobre todo del tipo IgG. En la **inmunidad con mediación celular**, incrementa el número de linfocitos T (actividad proliferativa) y aumenta la citotoxicidad. En cuanto a su **acción sobre mediadores *in vivo***, la tasa sérica del factor estimulante de colonias se encuentra incrementado, aumenta la proliferación y actividad de macrófagos y granulocitos y, la producción de Interleucina IL1.<sup>9-14</sup>

Se ha demostrado que el incremento de la actividad inmunológica producida por estos extractos permite la rápida erradicación de una diversidad de agentes patógenos. Lo que incide de manera significativa en la reducción del número de pacientes con infecciones.

## OBJETIVO

El objetivo del presente estudio, fue evaluar la eficacia y tolerabilidad de las glucoproteínas de *K. pneumoniae* en el tratamiento y evolución de infecciones recurrentes del



tracto respiratorio superior, así como establecer su efecto sobre la severidad y renuencia de las infecciones en niños, jóvenes y adultos.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio clínico, abierto, multicéntrico comparativo, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo. La muestra estuvo conformada por 524 sujetos de uno y otro sexo, todos ellos mayores de 2 años de edad, los cuales se distribuyeron en dos grupos. El grupo I estuvo integrado por pacientes mayores de 18 años; el grupo II, por sujetos mayores de 2 años pero menores de 18 años de edad.

Los criterios de inclusión fueron: Tener más de dos años de edad, presentar de un episodio actual de enfermedad respiratoria aguda y/o crónica (asma otitis, sinusitis o bronquitis), antecedente al menos de tres episodios de infecciones del tracto respiratorio en el año precedente, factibilidad de que el paciente pudiera ser evaluado durante un año, y el consentimiento informado por escrito del paciente o su tutor legal.

Se excluyeron a los pacientes con antecedentes de haber recibido tratamiento con medicamentos inmunosupresores o inmunomoduladores; antibióticos con fines preventivos y/o vacunas antibacterianas seis meses previos al inicio del estudio. Tratamiento con antibiótico siete días previos al ingreso al estudio, pacientes con padecimientos alérgicos, desnutrición, enfermedad subyacente severa, rápidamente fatal (ejemplo cáncer), padecimientos autoinmunes y aquellos que no pudieran ser evaluados durante el período que requería el estudio o los que no otorgaron su consentimiento (o su tutor legal).

Los pacientes se asignaron aleatoriamente y de manera ciega al grupo de tratamiento, fueron tratados por un período de 8 días consecutivos cada mes, durante 3 meses seguidos, administrándoles dos cápsulas de glucoproteínas de *K. pneumoniae* de 1 mg al día o placebo. Los pacientes fueron evaluados al final de los meses: tres, nueve y doce.

Se consideró que el tratamiento con glucoproteínas de *K. pneumoniae* era clínicamente eficaz cuando se observó diferencia estadísticamente significativa entre el grupo de estudio vs el grupo que recibió placebo en los siguientes parámetros: número de episodios infecciosos, duración promedio en días de los episodios infecciosos, intensidad y/o severidad del proceso infeccioso, duración promedio de los días de hospitalización, promedio en la duración en días de administración de terapia con antibióticos.

El plan de análisis fue descriptivo e inferencial para las variables de eficacia primaria, secundaria y de tolerabilidad, según correspondió, dependiendo del tipo de variable, se aplicaron las siguientes pruebas estadísticas:  $\chi^2$ , t de Student, t de Wilcoxon, Kruskal-Wallis y

análisis de *varianza*. Se consideró significativo el valor observado de la prueba estadística, cuando  $p < 0.05$ .

## RESULTADOS

Se evaluaron un total de 524 sujetos de ambos sexos, mayores de 2 años de edad y se dividieron en población adulta (grupo I) y niños/jóvenes (grupo II). Los pacientes fueron asignados aleatoriamente al tratamiento (activo o placebo) de manera doble ciega, en base al número de identificación consecutivo al ingreso al estudio. Del total de los pacientes incluidos, 284 (54.2%) recibieron tratamiento a base de glucoproteínas de *K. pneumoniae* y 240 (45.8%) placebo.

### Grupo I

El grupo I estuvo conformado por 272 pacientes, el promedio de edad fue de 45.2 años, ( $\pm$  DE 19.3). El 55.9% de los sujetos eran del sexo masculino y 44.1% del femenino.

La proporción de diagnósticos en el grupo I se muestra en la *figura 1* en donde la enfermedad que más predominó fue la bronquitis asmática (44%), seguida de sinusitis (28%) y otitis (26%). En grupo 54.8% recibieron glucoproteínas de *K. pneumoniae*.

### Grupo II

En el grupo II se incluyeron a 252 sujetos, el promedio de edad en este grupo fue de 5.6 años ( $\pm$  DE 3.5). El 63.1% eran hombres y 36.9% fueron mujeres. El 53.6% recibió glucoproteínas de *K. pneumoniae*. El 47% de los sujetos tenía sinusitis, 31% otitis y sinusitis y 18% asma (*Figura 2*).

### Variables de eficacia primaria y secundaria

Las variables evaluadas fueron: número de episodios infecciosos, duración del episodio en días, número de tratamientos con antibióticos, días de ausentismo laboral/escolar, disfagia, dolor, secreción nasal, tos, disnea, volumen de la expectoración, características de la secreción purulenta, así como el aspecto de la membrana timpánica.

Los signos y síntomas fueron evaluados en cada visita, tanto al interior del grupo como entre tratamientos.

### Grupo I

#### Comparación entre tratamientos:

Las diferencias entre los grupos de tratamiento (glucoproteína de *K. pneumoniae* vs placebo) no fueron significativas para ninguna variable analizada. En la visita realizada a los 3 meses, las diferencias entre los tratamientos fueron estadísticamente significativas para las

siguientes variables: volumen de expectoración, expectoración purulenta y dolor. En la evaluación a los 12 meses de seguimiento, las diferencias entre los dos tratamientos fueron significativas ( $p < 0.05$ ) para los siguientes signos y síntomas: Promedio en el número de episodios infecciosos, número de antibióticos empleados, temperatura, secreción nasal, tos, dolor, volumen de expectoración, expectoración purulenta y aspecto de la membrana timpánica (*Cuadros I y II*).

#### Comparación intra-tratamientos:

Al interior del grupo que recibió glucoproteína de *K. pneumoniae*, todas las variables bajo estudio mostraron diferencias significativas al comparar la evaluación basal con la realizada a los 3 y 12 meses. Sólo en la evaluación de duración de episodios infecciosos, número de tratamientos con antibióticos y días de ausentismo no se encontraron diferencias significativas cuando se comparó la visita inicial con la final.

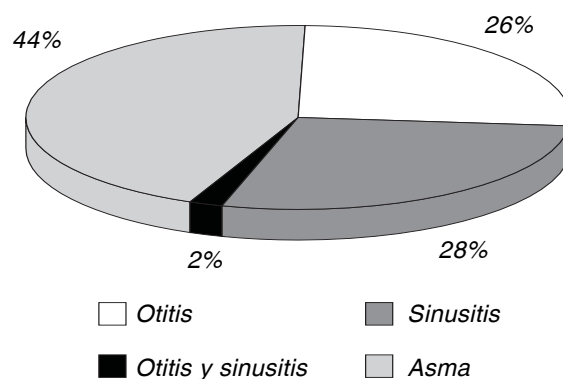
Al interior del grupo placebo a excepción de los días promedio de duración de los episodios infecciosos, el número de tratamientos con antibiótico, los días de ausentismo, la expectoración purulenta y el aspecto del tímpano, todas las variables presentaron diferencias significativas al comparar la visita basal con la de tres y doce meses.

En el *cuadro I* se aprecia que el grupo de pacientes que recibieron glucoproteína de *K. pneumoniae* mostró una clara tendencia hacia la mejoría de los signos y síntomas evaluados durante las visitas, sin embargo no todas las diferencias son estadísticamente significativas.

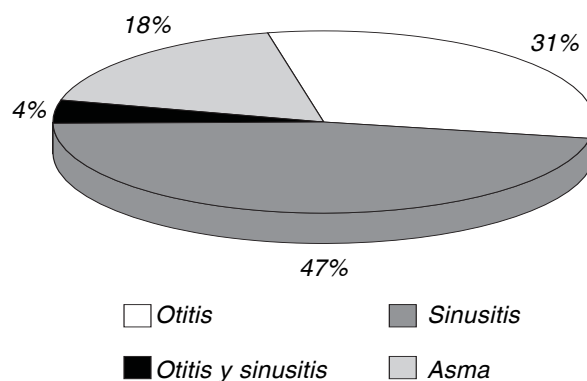
En el *cuadro II* se aprecia claramente que el grupo de sujetos que recibió glucoproteína de *K. pneumoniae* presenta una disminución de los signos y síntomas durante el período de tratamiento, no obstante que no todas las diferencias muestran diferencia estadísticamente significativa.

#### Grupo II

En la vista basal las diferencias entre los grupos no fueron significativas para ninguna variable.



**Figura 1.** Distribución según tipo de diagnóstico en la población de adultos (Grupo I).



**Figura 2.** Distribución según tipo de diagnóstico en la población de niños y jóvenes (Grupo II).

**Cuadro I.** Diferencias entre los grupos de tratamiento, en sujetos mayores de 18 años (variables continuas).

| Variable                  | Visitas de evaluación | Glucoproteínas de <i>K. pneumoniae</i><br>Media (+ DE) | Placebo<br>Media (+ DE) | Diferencias entre tratamientos (valor de $p$ ) |
|---------------------------|-----------------------|--------------------------------------------------------|-------------------------|------------------------------------------------|
| Número de episodios       | 12 meses              | 1.1 (1.2)                                              | 1.7 (1.2)               | 0.0002*                                        |
| Temperatura               | 12 meses              | 36.72 (0.74)                                           | 37.03 (0.9)             | 0.007*                                         |
| Duración de los episodios | 12 meses              | 6.39 (4.83)                                            | 8.45 (6.5)              | 0.043*                                         |

\* Diferencias estadísticamente significativas  $p \leq 0.05$

Cuadro II. Diferencias entre los grupos de tratamiento, en pacientes mayores de 18 años (variables categóricas).

| Variable                                  | Visitas de evaluación | Glucoproteínas de <i>K. pneumoniae</i> % de pacientes | Placebo % de pacientes | Diferencias entre tratamientos (valor de p) |
|-------------------------------------------|-----------------------|-------------------------------------------------------|------------------------|---------------------------------------------|
| Dolor                                     | Basal                 | 54.6                                                  | 45.4                   | NS**                                        |
|                                           | 3 meses               | 43.7                                                  | 56.3                   | 0.02*                                       |
|                                           | 12 meses              | 29.2                                                  | 70.8                   | <0.001*                                     |
| Secreción purulenta                       | Basal                 | 54.4                                                  | 45.4                   | NS**                                        |
|                                           | 3 meses               | 44.9                                                  | 55.1                   | NS**                                        |
|                                           | 12 meses              | 37.9                                                  | 62.5                   | 0.007*                                      |
| Tos                                       | Basal                 | 97.6                                                  | 100                    | NS**                                        |
|                                           | 3 meses               | 68.7                                                  | 79.0                   | NS**                                        |
|                                           | 12 meses              | 58.9                                                  | 77.2                   | 0.028*                                      |
| Volumen de expectoración                  | Basal                 | 93.8                                                  | 93.8                   | NS**                                        |
|                                           | 3 meses               | 54.3                                                  | 79.0                   | 0.0022**                                    |
|                                           | 12 meses              | 47.3                                                  | 69.6                   | .00111*                                     |
| Expectoración purulenta                   | Basal                 | 92.0                                                  | 91.8                   | NS**                                        |
|                                           | 3 meses               | 48.6                                                  | 76.4                   | 0.0015*                                     |
|                                           | 12 meses              | 53.3                                                  | 78.8                   | 0.0067*                                     |
| Aspecto de la membrana timpánica (normal) | Basal                 | 48.5                                                  | 51.9                   | NS**                                        |
|                                           | 3 meses               | 10.4                                                  | 22.0                   | NS**                                        |
|                                           | 12 meses              | 7.0                                                   | 23.3                   | 0.0212*                                     |
| Disfagia                                  | Basal                 | 11.0                                                  | 26.0                   | NS**                                        |
|                                           | 3 meses               | 55.4                                                  | 44.6                   | 0.0308*                                     |
|                                           | 12 meses              | 26.8                                                  | 21.6                   | 0.0004*                                     |

\*Diferencia estadísticamente significativa  $p < 0.05$  \*\*Diferencia estadísticamente no significativa*Comparación entre tratamientos:*

En la evaluación realizada a los pacientes en la visita a los tres meses se encontraron diferencias significativas, cuando se compara al grupo que recibió glucoproteína de *K. pneumoniae* vs el que recibió placebo.

En la visita a los 12 meses, las diferencias fueron estadísticamente significativas en las variables; número de episodios infecciosos y duración de los mismos, número de tratamientos con antibióticos, disfagia, disnea, dolor, secreción nasal y aspecto del tímpano (Cuadros III y IV).

*Comparación intra-tratamientos:*

Al interior del grupo que recibió glucoproteínas de *K. pneumoniae* como tratamiento, todas las siguientes variables presentaron diferencias estadísticamente significativas al comparar la visita basal con la realizada a los tres y a los doce meses: número de infecciones, duración de la infección en días, número de tratamientos con antibióticos, disfagia, dolor, secreción nasal, tos, disnea y aspecto del tímpano, en tanto que el volumen de la expectoración, expectoración purulenta, temperatura y días de ausentismo escolar y/o laboral no presentaron diferencias estadísticamente significativas.

En el grupo de placebo las variables: número de episodios infecciosos, duración de los episodios, número de tratamientos con antibióticos, disfagia, dolor, secreción nasal, disnea, tos y aspecto del tímpano, presentaron diferencias significativas al comparar la visita basal con la de los tres meses. A los doce meses, a excepción de los días promedio de duración de los episodios infecciosos, disnea y volumen a la expectoración, todas las variables tuvieron diferencias estadísticamente significativas.

En el cuadro III se observa que el grupo de glucoproteínas de *K. pneumoniae* presentó una clara mejoría en comparación al grupo de placebo, sin embargo no todas las diferencias encontradas fueron estadísticamente significativas.

En el cuadro IV se aprecia claramente que el grupo de sujetos que recibió glucoproteína de *K. pneumoniae* presenta una disminución de los signos y síntomas durante el período de tratamiento, no obstante que no todas las diferencias fueron estadísticamente significativas

## DISCUSIÓN

La importancia de las infecciones respiratorias radica en su elevada incidencia, complicaciones y la resis-



cia a los tratamientos que han desarrollado los agentes causales. No obstante hoy en día se cuenta con considerables logros en cuanto a tratamiento para este tipo de padecimientos, pero no se debe de olvidar el lugar preponderante de las medidas preventivas, las cuales son un elemento esencial en el combate de cualquier enfermedad. Diversos factores predisponen a la población a ser susceptibles a las infecciones respiratorias, algunos de estos factores son inherentes al sujeto,

mientras que otros están relacionados directamente con el medio ambiente.

Los diferentes estudios clínicos realizados con Biostim® en pacientes pediátricos con infecciones respiratorias recurrentes han demostrado que en los casos de bronquitis crónica reduce el número y severidad de episodios infecciosos, disminuye la duración de los episodios de secreción e incrementa la acción de los antibióticos. Asimismo, se ha observado una excelente tolerancia y los efectos

**Cuadro III. Diferencias entre ambos grupos, en pacientes mayores de 2 años y mayores de 18 (variables continuas).**

| Variable                  | Visitas de evaluación | Glucoproteínas de <i>K. pneumoniae</i><br>Media<br>(+ DE) | Placebo<br>Media<br>(+ DE) | Diferencias entre tratamientos<br>( valor de p) |
|---------------------------|-----------------------|-----------------------------------------------------------|----------------------------|-------------------------------------------------|
| Numero de Episodios       | 12 meses              | 8.0<br>(3.5)                                              | 7.2<br>(3.2)               | <0.002*                                         |
| Numero de Antibióticos    | 12 meses              | 1.5<br>(1.5)                                              | 4.1<br>(2.7)               | <0.0001*                                        |
| Duración de los episodios | 3 meses               | 8.3<br>(9.8)                                              | 5.7<br>(4.5)               | 0.044*                                          |
|                           | 12 meses              | 4.7<br>(3.0)                                              | 9.0<br>(9.5)               | 0.02*                                           |
| Temperatura               |                       | 36.7<br>(1.2)                                             | 37.1<br>(1.0)              | 0.007*                                          |
|                           | 3 meses               | 36.6<br>(1.2)                                             | 37.0<br>(0.95)             | 0.006*                                          |
|                           | 12 meses              |                                                           |                            |                                                 |

\*Diferencia estadísticamente significativas  $p \leq 0.05$

**Cuadro IV. Diferencias entre los grupos de tratamiento, en pacientes mayores de 2 años y menores de 18. (variables categóricas).**

| Variable                                  | Visitas de evaluación | Glucoproteínas de <i>K. pneumoniae</i><br>% de pacientes | Placebo<br>% de pacientes | Diferencias entre tratamientos<br>( valor de p) |
|-------------------------------------------|-----------------------|----------------------------------------------------------|---------------------------|-------------------------------------------------|
| Dolor                                     | Basal                 | 69.9                                                     | 71.8                      | NS**                                            |
|                                           | 3 meses               | 11.9                                                     | 33.3                      | < 0.0001*                                       |
|                                           | 12 meses              | 12.7                                                     | 24.5                      | 0.01*                                           |
| Secreción nasal                           | Basal                 | 93.7                                                     | 82.3                      | NS**                                            |
|                                           | 3 meses               | 26.0                                                     | 56.3                      | 0.0003*                                         |
|                                           | 12 meses              | 21.8                                                     | 43.8                      | 0.0009*                                         |
| Disnea                                    | Basal                 | 92.5                                                     | 88.2                      | 0.0077*                                         |
|                                           | 3 meses               | 9.1                                                      | 25.0                      | 0.005*                                          |
|                                           | 12 meses              | 15.4                                                     | 50.0                      | NS**                                            |
| Disfagia                                  | Basal                 | 20                                                       | 36                        | NS**                                            |
|                                           | 3 meses               | 35.7                                                     | 64.3                      | 0.004*                                          |
|                                           | 12 meses              | 8.0                                                      | 14.3                      | 0.0016*                                         |
| Aspecto de la membrana timpánica (normal) | Basal                 | 48.1                                                     | 37.8                      | NS**                                            |
|                                           | 3 meses               | 84.6                                                     | 72.5                      | 0.03*                                           |
|                                           | 12 meses              | 93.5                                                     | 83.5                      | 0.02*                                           |

\*Diferencia estadísticamente significativas  $p \leq 0.05$

\*\*Diferencia estadísticamente no significativa



secundarios han sido menores a 6%.<sup>15-17</sup> Estos mismos resultados se han observado en estudios realizados en pacientes adultos con bronquitis crónica.<sup>1,15</sup>

Nuestros resultados confirman la acción protectora de Biostim®, el cual demostró en este estudio ser más eficaz en el grupo de niños y jóvenes que recibieron glucoproteínas de *K. pneumoniae*. La disminución del número de episodios, número de antibióticos utilizados y dolor, en comparación al grupo que recibió placebo, tuvo diferencias estadísticamente significativas. En el grupo de adultos, se observó una tendencia hacia la mejoría en los signos y síntomas, a pesar de que no todas las diferencias observadas fueron estadísticamente significativas.

De este estudio se puede concluir que el tratamiento con glucoproteínas de *K. pneumoniae* (Biostim®) tuvo una influencia positiva en la evolución clínica de episodios infecciosos recurrentes tanto en niños (< 12 años) como en adultos (> 18 años) en ambos grupos, lo cual concuerda con los resultados de otros estudios similares.

#### BIBLIOGRAFÍA

1. Voisin C. L'estimulation des défenses immunitaires de l'appareil respiratoire. *Sem Hop Paris* 1982; 251-53.
2. Secretaría de Salud. *Anuario Estadístico México*, 1998.
3. Secretaría de Salud. *Mortalidad 1998*
4. Lode H. Respiratory infection: the disease. *Clin Ther* 1985; 7: 149-241.
5. Gialdroni G and Grassi C. Bacterial products as immunomodulating agents. *Int Arch Allergy Appl Immun* 1985; 76(suppl.1): 119-127.
6. Semets P, Zalitz R and Boissac F. Biostim (RU 41740), immune functions and infections. *Prod Int Sym. Immunomodulators and non-specific host defense mechanisms against microbial infections*. Berlin. *Pargamon Press, Adv Biosc* 1987; 68: 85-102.
7. Fauci AS, Risenberg SA and Sherwin SA. Immunomodulators in clinical medicine. *Ann Inter Med* 1987; 106: 421-433.
8. Bruvier C, Montreuil J, Fournet B et al. Study of a glycoprotein possessing an immunostimulant activity isolated from *Klebsiella pneumoniae* (abstract). *International Congress on Glycoconjugates*, Viena, 1981.
9. Marin C. Glycoprotein extraites de *Klebsiella pneumoniae*: Réactivatur immunitaire global théorie et pratique 1982; 24: 75-89.
10. Nielsen H and Bonce J. Immunostimulation of blood monocyte function by RU 41740 (Biostim) in patients with chronic bronchitis. *Ints L Immunopharmacol* 1986; 8: 589-592.
11. Bruvier JF. Increased alveolar neutrophil count and superoxide anion generation after oral administration of Ru 41740 5<sup>th</sup> *International Congress of Immunology*, Kyoto 1983.
12. Griscelli C, Grosppierre B, Mintreul J. Immunomodulation by glycoprotein fractions isolated from *Klebsiella pneumoniae*. En Yamura Y Kiotoni S (eds.) *Immunomodulations by microbial products and related synthetic compound. Excerpt Medica, Amsterdam*. 1982: 261-65
13. Guenounnou M, Smets P, and Agneray J. Immunomodulating activity of RU 41740, a glycoprotein extract from *Klebsiella pneumoniae*. *Farm Ter* 1985; 1: 28-32.
14. Wood Cd and MöllerG. Influence of RU 41740, a glycoprotein extract from *Klebsiella pneumoniae* on the murine system I.-T-independent polyclonal B cell activation. *J Immunol* 1984; 132(2): 616-21.
15. Bonfis P. Prophylaxie des infections des voies respiratoires chez l'enfant par le RU41740. *La Presse Médicale* 1988; 17: 1450-52.
16. Duhamel JF and Onuis I. Utilization du Biostim dans les infections respiratoires récidivantes de l'enfant. Etude en double insu deux formes galéniques orales. *Rev Intern Pédiatrie* 1990; 198: 67-72.
17. Ramos J J. Estudio aleatorio doble ciego sobre eficacia de Biostim versus placebo en el tratamiento de infecciones respiratorias bajas en adultos. *International Congress of Chemotherapy. Estocolmo*. 1993.
18. Espinosa RF, Orozco MS, Berrón PR. Modulares de la respuesta inmune. *Alerg Asma Inmunol Pediatr* 1996; 5: 89-94.
19. Viallat JR, Costantini D, Boutin C et al. Etude en double aveyle d'un immunomodulateur d'origine bactérienne (Biostim) dans la prevention des épisodes infectieux chez bronchitique chronique. *Pomon Coeur* 1983: 39-53.
20. Marin C. Glycoprotein extraites de *Klebsiella pneumoniae*: Réactivatur immunitaire global théorie et pratique. 1982; 24: 75-89.
21. Viallat JR, Costantini D, Boutin C et al. Etude en double aveyle d'un immunomodulateur d'origine bactérienne (Biostim) dans la prevention des épisodes infectieux chez le bronchitique chronique. *Pomo Coeur* 1983; 39: 53.
22. O'connor D, Cordell R, Pickering L. Infecciones frecuentes en estancias infantiles. *Atención Médica* 1998: 14-27.