

ARTÍCULO
DE REVISIÓN

Dra. Manuel Acosta Armendariz
Dra. Ada Claudia Muñoz
Martínez
Dra. Lucía de los Ángeles Díaz
Moreno
Dr. Francisco Zapata Díaz*

Eficacia y grado de aceptación del tratamiento preventivo con fracciones ribosomales en niños con infección respiratoria recurrente

* Pensiones Civiles del Estado de
Chihuahua. Chihuahua, Chi.

RESUMEN

Antecedentes. Las recurrencias y las complicaciones de los procesos infecciosos y el ausentismo (laboral y escolar) tienen un impacto directo en la economía familiar; por todo ello, siempre resultará mejor una estrategia de anticipación y prevención de la enfermedad que curarla temporalmente.

Objetivo. Demostrar que el inmunoestimulante ribosomal disminuye el número de episodios infecciosos recurrentes de las vías respiratorias, el consumo de antibióticos y de otros medicamentos así como el ausentismo escolar y laboral.

Material y método. Estudio prospectivo, longitudinal, descriptivo y de observación en el que se incluyeron 208 pacientes pediátricos, seis meses de edad en adelante, con riesgo elevado o potencial de recurrencia de infecciones respiratorias agudas, elegidos de la consulta externa de pediatría del Hospital de Pensiones Civiles del Estado de Chihuahua, que acudieron entre el 15 de mayo del 2000 y el último día de marzo del 2001.

Resultados. Se estudiaron 208 pacientes entre cinco meses y siete años de edad. El 82% de los pacientes (n= 170) había sufrido cuatro episodios infecciosos durante los seis meses previos al estudio. Durante el periodo de tratamiento sólo 74% de los pacientes (n= 153) tuvo de uno a tres episodios de infección respiratoria. La totalidad de los pacientes tuvieron fiebre concomitante con el cuadro infeccioso, 65% de ellos (n= 135) con duración mayor a tres días. Durante la fase de tratamiento 4% de los episodios infecciosos no cursaron con fiebre y en 40% de ellos tuvo una duración de uno a dos días. En la fase posterior al tratamiento 59% de los pacientes (n= 122) no tuvo fiebre y en 41% restante (n= 86) la duración de la misma fue de uno a dos días. La duración del tratamiento antimicrobiano previo al estudio fue de ocho a 10 días en 35% de los casos (n= 73) y de cinco a siete días en 65% (n= 135). Durante la fase de tratamiento, el esquema de duración se redujo a 7% para los primeros y a 58% para los segundos.

Conclusiones. Se confirma que los inmunoestimulantes son un recurso eficaz en la prevención de afecciones bacterianas del aparato respiratorio en niños y adultos pues disminuyen su recurrencia, impiden la cronicidad, acortan el periodo de convalecencia y reducen la intensidad de las infecciones. El costo-beneficio de la prevención no sólo reduce el gasto en antimicrobianos sino los días de ausentismo escolar y laboral.

Palabras clave: infección respiratoria recurrente, prevención, pacientes pediátricos, fracciones ribosomales.

ABSTRACT

Background. Recurrence and complications of infectious processes and absenteeism (occupational and scholar) have a direct impact on familial economy; thus, disease-preventive strategies are always better than curing diseases temporally.

Objective. To demonstrate that the ribosomal immunostimulant *Ribovac*® reduces the number of recurrent respiratory tract infectious episodes, the consumption of antibiotics and other drugs and the scholar and parental absenteeism.

Material and methods. A prospective, longitudinal, descriptive and observational study including 208 pediatric patients was carried out. Subjects, who were older than five months, with a high or potential risk of recurrence of acute respiratory diseases, were chosen from the outpatient clinic of pediatrics from the Hospital de Pensiones Civiles of the Chihuahua State, who attended from May 15th, 2000 to March 31st, 2001. **Results.** Two hundred eight patients were studied; age ranged from six months to seven years old. Eighty-two percent of subjects (n= 170) had suffered from four infectious episodes during the previous six month period. During treatment period only 74% of patients (n= 153) had one to three episodes of respiratory infection. All patients had fever concomitant to the infectious episode, in 65% (n= 135) it lasts more than three days. After treatment 59% of patients (n= 122) did not have fever and in the remaining 41% (n= 86) it lasts one to two days. Length of previous-to-study antimicrobial treatment was of 8-10 days in 35% of cases (n= 73) and of five to seven days in 65% (n= 135). During treatment phase, length scheme was reduced to 7% for the former and 58% for the latter.

Conclusions. It is confirmed that this immuno-stimulant agent is an efficacious resource in the prevention of respiratory bacterial illnesses in children and adults, because they reduce infection recurrence, avoid chronicity, shortens the convalescence period and reduce the intensity of infections. Cost-benefit of prevention reduces not only costs in antimicrobial agents, but also days of scholar and occupational absenteeism.

Key words: recurrent respiratory infection, prevention, pediatric patients, ribosomal fractions.

ANTECEDENTES

Las infecciones recurrentes de la vía respiratoria que sufren los niños y los adultos aún son motivo de preocupación por las secuelas que pueden originar (problemas auditivos, asma y bronquiectasias).^{2,18}

Algunos factores que predisponen a la infección recurrente son: la deficiencia o inmadurez del sistema inmunológico, la deficiencia de hierro, el tabaquismo pasivo, la contaminación ambiental, la atopía, etcétera.^{18,23-25}

La irritación, inflamación y lesión de las membranas mucosas que cubren la nariz, los senos y los pulmones son factores que favorecen el ingreso y estancia de los gérmenes causantes de enfermedades. Las alergias al polvo, polen y moho comunmente causan lesión a las membranas mucosas que puede aumentar la susceptibilidad a las infecciones.^{12,16, 23,34}

Los microorganismos vinculados con más frecuencia con las infecciones respiratorias son: *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* y *Streptococcus pyogenes*. El tratamiento que suele administrarse para combatir a estas bacterias es sintomático y de corta duración, circunstancia que lejos de resolver el problema lo agrava.^{13,19,23,24}

Los mecanismos de defensa que posee el organismo para controlar la agresión y la invasión de

agentes infecciosos se han agrupado en tres niveles de complejidad creciente: barreras anatómicas, respuesta innata y adquirida.^{2,14,16,17,29}

En las vías respiratorias, las barreras anatómicas están representadas por todos los mecanismos dependientes de la mucosa y el epitelio respiratorio, y comprenden la eliminación dependiente del transporte mucociliar y la filtración aerodinámica.^{15,16,27,29}

La respuesta innata o natural corresponde a varios mecanismos humorales y celulares que involucran al proceso inflamatorio, a la fagocitosis, al sistema del complemento con sus diferentes fracciones biológicamente activas, a los reactantes de fase aguda, citocinas, células asesinas y células que liberan mediadores, como los mastocitos y los eosinófilos.

La respuesta inmunitaria depende de las células inmunocompetentes (linfocitos T y B) y corresponde a la reacción más compleja; además, posee ciertas características particulares: especificidad, diversidad, memoria, perfeccionamiento, alivio espontáneo y discriminación.

El sistema inmunológico del recién nacido es antigénicamente inexperto y está disminuido desde el punto de vista funcional. Gracias al traspaso placentario, el niño nace con concentraciones de inmunoglobulina G (IgG) semejantes a las del adulto. La leche humana proporciona la IgA local

que migra hacia los compartimentos de mucosas, junto con células inmunitarias y otros factores de protección.^{23,26,27,29}

El recién nacido prematuro tiene alterado o insuficientemente desarrollado su sistema de defensa. La inmunidad celular de los lactantes, hasta los dos años, suele ser deficiente al igual que su respuesta inmunitaria local y su cantidad de anticuerpos. Así mismo, su capacidad de respuesta a los antígenos polisacáridos está insuficientemente desarrollada.^{13,18,19}

En los recién nacidos de bajo peso se hacen notorias ciertas fallas en la fagocitosis, sobre todo frente a infecciones graves. Las concentraciones de las inmunoglobulinas séricas se modifican a lo largo de los primeros años y puede decirse, en términos globales, que el desarrollo completo de los mecanismos de defensa se alcanza alrededor de los siete años de edad.^{15,16}

¿Cuántos procesos infecciosos virales pueden considerarse normales en un niño, en el lapso de un año? Entre seis y diez. Cuando estos procesos infecciosos se entremezclan con una o dos infecciones bacterianas puede tratarse de una inmunodeficiencia o algún otro problema grave. De acuerdo con algunos investigadores, quienes padecen dos infecciones bacterianas sistémicas (sepsis, meningitis u osteomielitis) o tres infecciones respiratorias (neumonías, sinusitis, etc.) o infecciones bacterianas (celulitis, linfadenitis, otitis supurada y otras) en un año deben ser estudiados y observados con mucho más detenimiento que el paciente con cuadros aislados.²³⁻²⁵

Los antibióticos son tan efectivos en la erradicación de bacterias que puede decirse que se ha ganado la guerra contra las infecciones bacterianas. Sin embargo, la aparición de microorganismos resistentes a los antibióticos se ha convertido en un problema de salud sumamente preocupante.^{20,23,33}

Los costos por el uso de antibióticos, las complicaciones de los procesos infecciosos y el ausentismo (laboral y escolar) tienen un impacto directo en la economía familiar; por todo ello, siempre resultará mejor una estrategia de anticipación al daño y la prevención de la enfermedad que curarla tempo-

ralmente. La prevención puede realizarse de dos maneras:

La primera de ellas es pasiva, con la administración de inmunoglobulinas, cuya acción no es mayor a 21 días, debiendo repetir la dosis con el consiguiente aumento en el costo del tratamiento. La segunda, también pasiva, consiste en la administración de antígenos que favorezcan la producción de anticuerpos específicos. *Rivobac*® es un compuesto activo de ribosomas bacterianos y proteoglicanos membranales de *Klebsiella pneumoniae* diseñado para reforzar al organismo en contra de las infecciones del oído, la nariz, la garganta o broncopulmonares.^{12,13,23,31}

Esos ribosomas se seleccionan de las cuatro cepas bacterianas responsables de la mayor parte de las infecciones estacionales que aquejan a los niños: *Haemophilus influenzae* tipo A, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes* del grupo A y *Klebsiella pneumoniae*. Los proteoglicanos membranales de *Klebsiella pneumoniae* “encapsulada” son útiles para estimular las defensas inmunológicas no específicas.^{12,15,17,31,34}

Los ribosomas bacterianos, con ayuda de los proteoglicanos de membrana, tienen un efecto inmunoestimulante específico y no específico; actúan en forma simultánea sobre diversos sistemas inmunológicos del cuerpo movilizand todas las defensas y combatiendo la infección. En 1965, a partir de las investigaciones de Youmans (EUA), se demostró la actividad inmunogénica de ciertos ribosomas bacterianos.

Los mecanismos de defensa estudiados son:

Inmunidad específica mediada por células

Inmunidad no específica mediada por células con incremento en la fagocitosis de los leucocitos polimorfonucleares, macrófagos y la estimulación de las células asesinas. (N K's)

Inmunidad no específica mediada humoralmente con estimulación policlonal no específica de linfocitos B, de inmunoglobulinas y varias citocinas.

La inmunoestimulación es una opción de inmunoterapia antiinfecciosa de estimulación, basada en las propiedades inmunogénicas de los ribosomas

bacterianos y las propiedades inmunoestimulantes de las fracciones membranales. Los ribosomas bacterianos son la sede principal del poder inmunógeno de la bacteria.^{12,13,22,24,25,30}

OBJETIVOS

Demostrar que el inmunoestimulante ribosomal *Rivobac*[®] disminuye el número de episodios infecciosos de las vías respiratorias recurrentes en un grupo de 208 pacientes pediátricos que asisten a la consulta externa de pediatría de Pensiones Civiles del Estado de Chihuahua.

Además, demostrar que *Rivobac*[®] disminuye el consumo de antibióticos y otros medicamentos coadyuvantes en los pacientes pediátricos estudiados con episodios infecciosos respiratorios recurrentes, así como el ausentismo escolar de los niños y laboral de los padres.

Justificación

Está demostrado que el uso de inmunoestimulantes reduce el número, duración y gravedad de los episodios infecciosos recurrentes de las vías respiratorias, mejora las condiciones generales del paciente y disminuye la cantidad de medicamento utilizado. Además, reduce el riesgo de resistencia bacteriana, reacciones secundarias y costo de los tratamientos, sin demérito de la calidad de la atención recibida por el paciente.^{12,13,23,24}

MATERIAL Y MÉTODO

Se incluyeron 208 pacientes pediátricos de seis meses de edad en adelante, provenientes de la consulta externa de pediatría del hospital de Pensiones Civiles del Estado de Chihuahua, atendidos entre el 15 de mayo del 2000 y el último día de marzo del 2001. Se trata de un estudio prospectivo, longitudinal, descriptivo y de observación. Los pacientes objeto de estudio se seleccionaron porque reunían el criterio de riesgo elevado o potencial de recu-

rrencia de infecciones respiratorias agudas, como hacinamiento, en especial en las guarderías o hábitos higiénicos deficientes.

Los criterios de inclusión fueron: pacientes entre seis meses y siete años de edad, de uno y otro sexo, con más de tres episodios de infección respiratoria en un lapso de seis meses previos al estudio y que contasen con consentimiento informado y firmado por los padres o tutores.

Los criterios de exclusión fueron: pacientes que hubieran recibido o estuvieran siendo tratados con inmunoestimulantes, inmunodepresores o inmunoglobulinas durante tres meses previos, excepto los productos biológicos contemplados en la Cartilla Nacional de Vacunación.

Se excluyó también a quienes tenían alguna de las siguientes características o situaciones:

Tratamiento a largo plazo con esteroides o medicamentos homeopáticos.

Adenoidectomía o inserción de tubos de ventilación planeada al ingreso al estudio, tratamiento con vacunas hiposensibilizantes, padres no cooperadores, o bien quienes padecían enfermedades anergizantes: tuberculosis, lupus, cáncer, VIH, diabetes mellitus, calagenopatías o atopia.

Los datos se recolectaron mediante cuestionarios a los padres de los niños y se concentraron en hojas de programa Excel de computadora, para su cálculo.

Criterios de eliminación

Recibir tratamiento con cualquier otro inmunoestimulante durante el estudio.

En todos los pacientes incorporados al estudio se valoraron: número de episodios infecciosos, promedio de días con fiebre, tratamiento antimicrobiano (tipo, duración y dosis), hospitalizaciones por infección respiratoria, días de estancia hospitalaria y de ausentismo laboral de los padres.

Los criterios de valoración de la eficacia clínica se basaron en el número de episodios infecciosos durante el periodo de tratamiento de seis meses y la duración del tratamiento antimicrobiano.

RESULTADOS

Se estudiaron 208 pacientes entre seis meses y siete años de edad, con una media de tres a cuatro años; de ellos, 128 (62%) correspondieron al sexo masculino (gráfica 1). El 82% de los pacientes (n= 170) tenía antecedentes previos al estudio de haber sufrido cuatro episodios infecciosos durante los seis meses previos al estudio. Durante el periodo de tratamiento 74% de los pacientes (n= 153) sólo tuvo de uno a tres episodios de infección respiratoria (gráfica 2).

La totalidad de los pacientes tuvieron fiebre concomitante con el cuadro infeccioso, 65% de ellos (n= 135) con duración mayor a tres días. Durante la fase de tratamiento 4% de los episodios infecciosos no cursaron con fiebre y en 40% de ellos tuvo una duración de uno a dos días. En la fase posterior al tratamiento 59% de los pacientes (n= 122) no tuvo fiebre y en el 41% restante (n= 86) la duración de la misma fue de uno a dos días (gráfica 3).

Por lo que se refiere al tratamiento antimicrobiano, la totalidad de los pacientes lo recibieron en los episodios previos al estudio. Una vez dentro del estudio, el porcentaje de prescripción de antibióticos disminuyó 26% y en la fase posterior 30%. La indicación

de antibióticos betalactámicos fue la mayor, seguida de macrólidos y sulfas (gráfica 4).

La duración del tratamiento antimicrobiano previo al estudio fue de ocho a 10 días en 35% de los casos (n= 73) y de cinco a siete días en 65% (n= 135). Durante la fase de tratamiento el esquema de duración se redujo en 7% para los primeros y en 58% para los segundos (gráfica 5).

El 7% de los pacientes (n= 14) se hospitalizó en algún momento de la fase previa al estudio; durante el periodo de tratamiento ninguno requirió hospitalización y sólo 1% (n= 2) lo ameritó en la fase posterior.

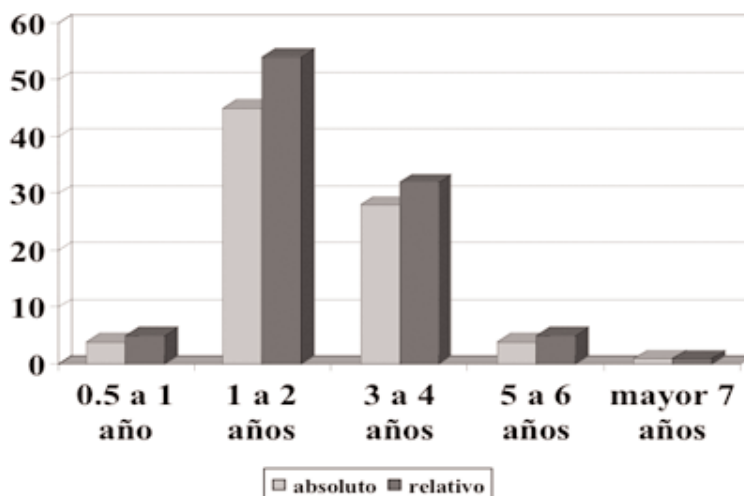
El 37% de los padres tuvieron que ausentarse de su trabajo durante la fase previa, ninguno durante el tratamiento y 1% en la fase posterior (gráfica 7).

El 38% de los pacientes (n= 79) dejó de asistir a la escuela en la fase previa, 19% (n= 39) durante el tratamiento y 1% (n= 2) en la fase posterior (gráfica 6).

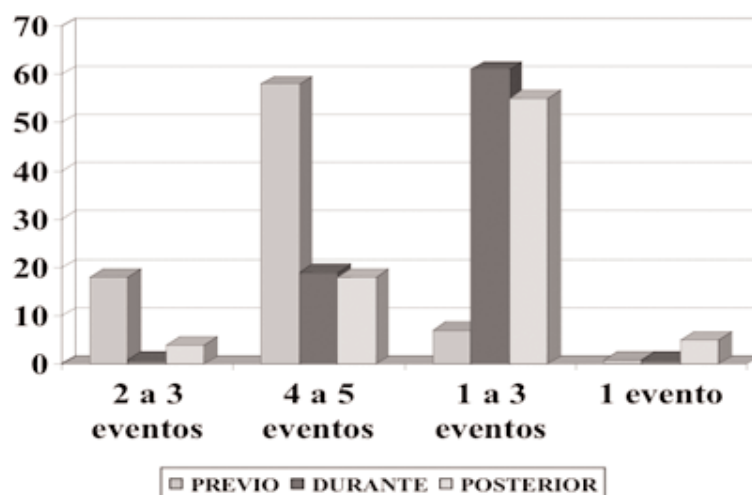
DISCUSIÓN

La historia clínica, por sí misma, contribuye a definir si la causa de la alta recurrencia de infecciones se debe a alguna deficiencia inmunológica o es ori-

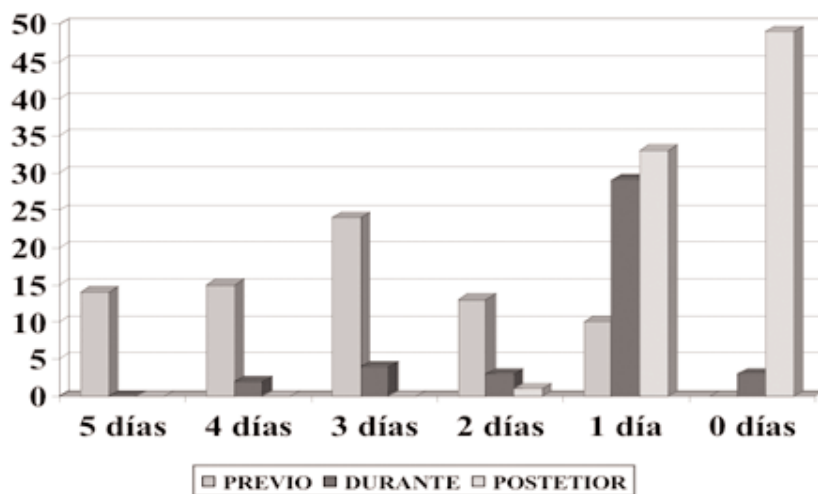
Distibución de Población Estudiada de acuerdo a edad

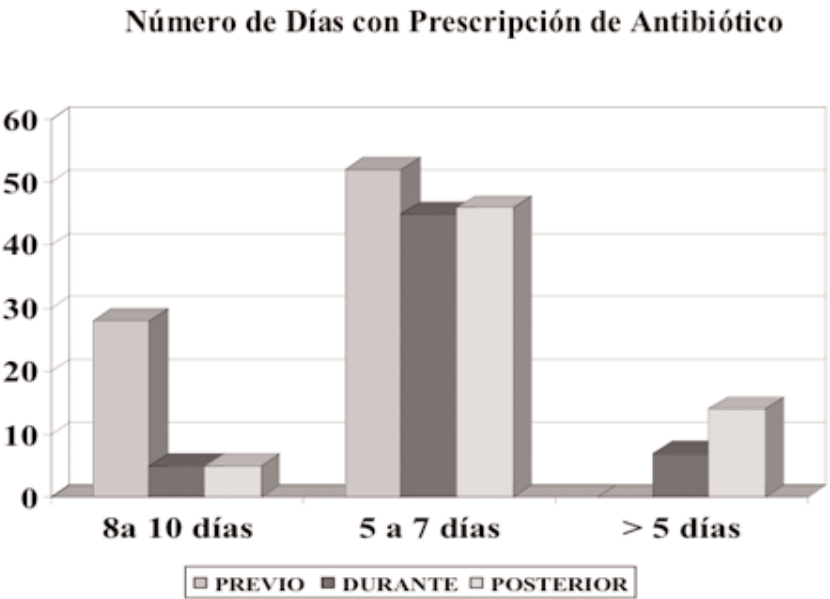
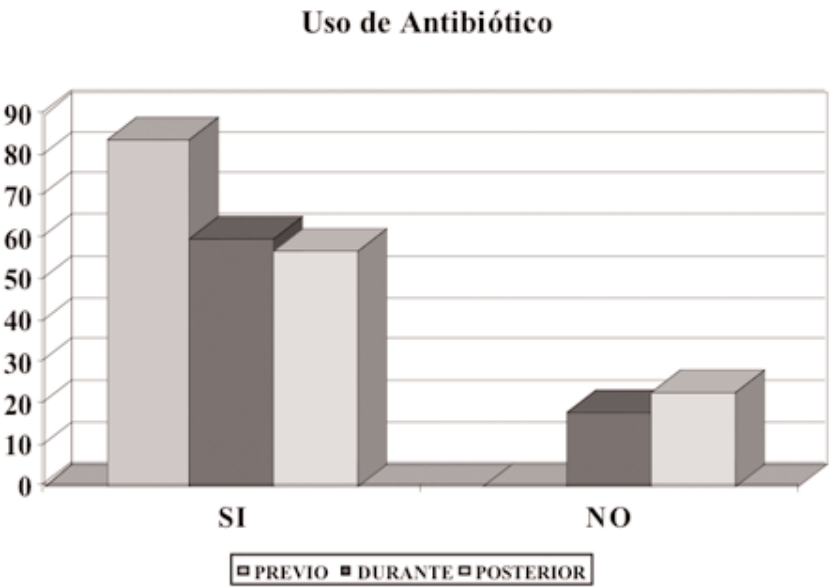


Número de días con eventos Infecto-Respiratorios

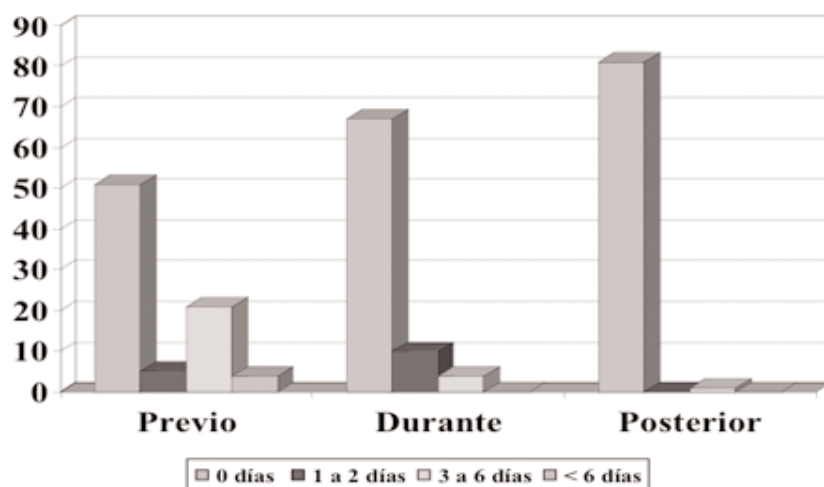


Número de días con fiebre

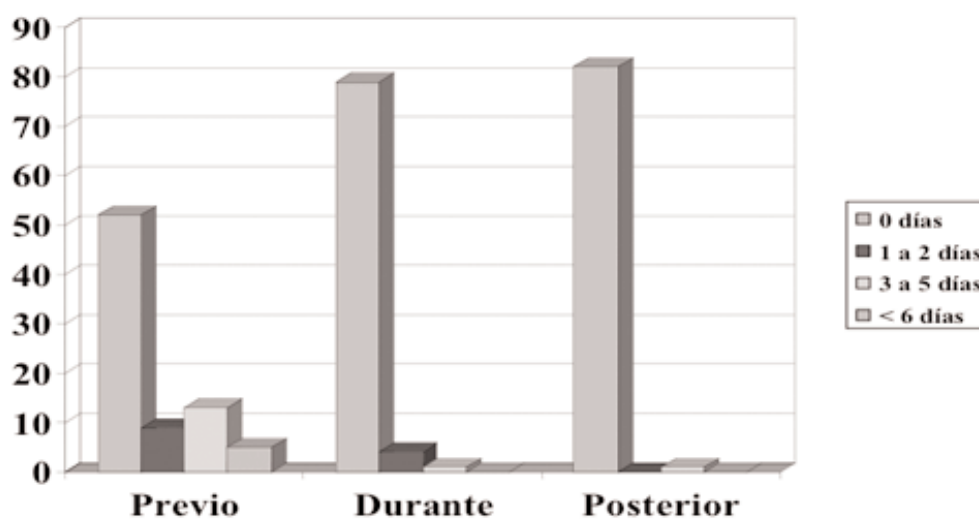




Días de Ausentismo Escolar



Número de días con Ausentismo Laboral



ginada por la convivencia en ambientes inadecuados que favorecen el contagio de enfermedades.

Si los estudios y la historia clínica muestran un sistema inmunológico en apariencia competente, el tratamiento deberá encaminarse a resolver la infección presente y a disminuir, en lo posible, las oportunidades de contagio. Otra estrategia puede incluir el uso de medicamentos o vacunas que potencian ciertas áreas del sistema inmunológico.

La identificación oportuna de muchos de los problemas de inmunodeficiencia puede ayudar a maximizar el potencial de crecimiento y desarrollo normal, y puede contribuir a prevenir la posibilidad de muerte prematura.

En la actualidad se dispone de inmunoestimulantes específicos para muchos tipos de inmunodeficiencias. Por ejemplo, las formas más comunes de inmunodeficiencia se tratan con infusiones de inmunoglobulinas intravenosas (IGIV). El alergólogo o el inmunólogo tienen experiencia en el uso de medidas de apoyo que ayudan a minimizar la infección y aceleran la recuperación. La mayoría de los pacientes con alguna inmunodeficiencia pueden llevar una vida normal, activa y productiva con la asistencia de un médico calificado que pueda ayudarles a controlar su situación.^{2,24}

Existen diversos estudios abiertos, doble ciego, realizados en niños y adultos a quienes se han administrado tabletas que contienen fracciones ribosomales y membranales de diferentes bacterias *Klebsiella pneumoniae* (35%), *Streptococcus pneumoniae* (30%), *Streptococcus pyogenes* (30%), *Haemophilus influenzae* (5%) y proteoglicanos de *Klebsiella pneumoniae* (Rivobac®) y en quienes se ha comprobado la disminución en el número, duración y gravedad de los episodios infecciosos, con mejoría en las condiciones generales del paciente y disminución de la cantidad de antibióticos a utilizar.

Tanto en el ámbito nacional como en el internacional, en especial en Europa, el uso de fracciones ribosomales Inmunoestimulantes ha generado resultados satisfactorios, similares, equiparables o superiores en algunos casos a los aquí reportados, particularmente en poblaciones en mayor riesgo de infec-

ciones recurrentes en el aparato respiratorio, como son los niños y los ancianos. Un importante número de publicaciones fueron examinadas en el metaanálisis de 28 estudios realizado por Boyle y que muestra disminuciones que van desde el 60% del número de infecciones y reducciones en el consumo de antibióticos alrededor de 80%. En México recientemente Castañeda y cols. publicaron sus experiencias en grupos de riesgo relacionado con la población de guarderías obteniendo disminución importante en los episodios infecciosos de 81% y mejorías superiores a 90% en los parámetros que también se evaluaron en este estudio como son: consumo de antibióticos, ausentismo escolar y laboral.^{13,18-21,23,24,28,32,34}

La experiencia derivada de estos resultados y que se encuentra en rangos similares a otros estudios, pudo demostrar que un ciclo estándar de tratamiento con este compuesto a base de fracciones ribosomales resultó muy útil para disminuir la frecuencia de infecciones recurrentes del tracto respiratorio, en la población infantil que de suyo es mucho más susceptible a recurrencias. Esta protección puede prolongarse hasta alrededor de un año como ha sido demostrado en otros estudios con esta combinación de Ribosomas bacterianos y proteoglicanos membranales,^{18,19,21,28} y la consecuente disminución del consumo de antibióticos tal como se pudo constatar en los resultados del presente estudio, representa en sí, no sólo una ventaja terapéutica por la evitación de resistencias bacterianas y de los riesgos inherentes a la terapia antibiótica, sino también por el beneficio sobre el impacto económico al ámbito familiar.^{15,16,20,32,33}

Por último, la disminución en el ausentismo escolar así como el laboral para los padres, que fue documentado en el estudio, impacta de manera positiva el desempeño socio-económico tanto de los pacientes como de los padres a su cuidado.^{1,2,13,24}

CONCLUSIONES

Cada día es mayor el número de estudios que demuestran que el uso de inmunoestimulantes es un recurso

eficaz como medida de prevención de afecciones bacterianas del aparato respiratorio en niños y adultos. Estos fármacos disminuyen las recurrencias de tales infecciones y contribuyen a evitar la transición a un estado de cronicidad. Acortan el periodo de convalecencia y reducen la intensidad de las infecciones.^{12,23,25}

El costo-beneficio de la prevención no sólo reduce el gasto en antimicrobianos sino los días de ausentismo escolar y laboral. En el caso de los niños, la faltas escolares repercute de manera directa en su nivel de aprendizaje por lo que evitar tales ausencias contribuirá a elevar su rendimiento.^{13,23,24,31}

REFERENCIAS

1. Paupe J. Immunotherapy with an oral bacterial extract (OM-85 BV) for upper respiratory infections. *Respiration* 1991; 58: 150-54.
2. Vautel JM, Cauquil J, Perruchet AM, Thomas AM. Prevention of recurrent ear, nose, and throat infections in young children with Ribomunyl®: double-blind placebo-controlled study. *Curr Ther Res* 1993; 53: 722-29.
3. Collet JP, Ducruet T, Kramer MS, et al. Stimulation of nonspecific immunity to reduce the risk of recurrent infections in children attending day-care centers. *Pediatr Infect Dis J* 1993; 12: 648-52.
4. Quezada A, Maggi L, Pérez MA, Rodríguez J. Effect of bacterial antigen lysate on IgG and IgA levels in children with recurrent infections and hypogammaglobulinemia. *J Invest Allergol Clin Immunol* 1999; 9: 225-29.
5. Rodríguez OAR. Amoxiclav-Ribovac vs Ribovac-inmunoglobulina en niños con infección respiratoria alta recurrente. *Alergia, Asma e Inmunología Pediátricas* 2001; 10(3): 104-18.
6. Quezada LA. Uso de inmuoestimulantes en pediatría. *Rev Chil Pediatr* 1999; 70(3): 123-29.
7. Kim PE, Musher DM, Glezen WP, Rodríguez-Barradas MC, Nahm WK, Wright CE. Association of invasive pneumococcal disease with season, atmospheric conditions, air pollution and the isolation of respiratory viruses. *Clin Infect Dis* 1996; 22: 100-6.
8. Quiambao BP, Gatchalian SR, Halonen P, Lucero M, Sombrero L, Paladin FJ, et al. Coinfection is common in measles-associated pneumonia. *Pediatr Infect Dis J* 1998; 17: 89-93.
9. Sonoda S, Gotoh Y, Bann F, Nakayama T. Acute lower respiratory infections in hospitalized children over a 6 years period in Tokio. *Pediatric Int* 1999; 41: 519-24.
10. Parrott RH, Vargosko AJ, Kim HW, Chanock RM. Clinical syndromes among children. *Am Rev Respir Dis* 1963; 88: 73-88.
11. Videla C, Carballal G, Misirlian A, Aguilar M. Acute lower respiratory infections due to respiratory syncytial virus and adenovirus among hospitalized children from Argentina. *Clin Diagn Virol* 1998; 10: 17-23.
12. Boyle P, Bellanti JA, Robertson C. Metaanálisis de estudios clínicos publicados sobre una vacuna ribosómica (Ribomunyl) en la prevención de las infecciones respiratorias. *Biodrugs* 2000 Dec; 14(6): 389-408.
13. Castañeda JL, Chávez R. Estudio de eficacia de un tratamiento preventivo de 3 meses de duración con derivados ribosomales en niños con infección respiratoria recurrente que asisten a guardería. *Rev. Enf Inf Ped* 2002 Abr-Jun; 15(60): 121-26.
14. Youmans A. & Youmans G. Immunogenic Activity of a ribosomal fraction obtained from Mycobacterium tuberculosis. *Journal of bacteriology* 1965 May; 89(5): 1291-98.
15. Roques C, Frayret MN, Luc J. et al. Effect of an *in vivo* immunostimulant treatment on PMN functions interaction with antibiotics *in vitro*. *Int J. immunopharmacol* 1991; 13: 1051-57.
16. Roques C, Frayret MN, Luc J, et al. *In vitro* stimulation of polymorphonuclear cell adhesion by Ribomunyl and antibiotic + Ribomunyl combinations; effects on CD 18, CD 35 and CD 16 expression. *Int J Immunopharmacol* 1993; 15: 163-73.
17. Zanin C, Perrin P, Perruchet AM, et al. Antibody-producing cells in peripheral blood and tonsils after oral treatment of children with bacterial ribosomes. *Int J Immunopharmacol* 1994; 16: 497-505.
18. Nascimento J, Drugs. Recurrent respiratory tract infections in paediatric patients. *Suppl 54* 1997; 1: 44.
19. Menardo JL, Perruchet AM. Epidemiologic and therapeutic survey: prevention of respiratory infections among children with respiratory allergy. *Eur Respir J* 1990; 10: 385s-386s.
20. Mora R, et al. Efficacy and tolerability of immucytal in the prevention and treatment of respiratory tract infections in adults: a randomized, placebo-controlled, double blind study. *Int J Immunotherapy* 2001; XVII(1): 31-40.
21. Leophonte. Prevention of bronchial superinfections in chronic bronchitic patients with Ribomunyl tablets. Congrès de Pneumologie de langue Française. Algiers 1989.
22. Kolopp-Sarda MN, Bené MC, Allaire JM, et al. Kinetics of specific IgA secretory response in human saliva after oral challenge by a ribosomal immunostimulant. *Int J Immunopharmacol* 1997; 19(3): 181-86.
23. Bellanti J, Olivieri D, Serrano E. Ribosomal immunostimulation: assessment of studies evaluating its clinical relevance in the prevention of upper and lower respiratory tract infections in
24. Banz K, Schwicker D, Thomas AM. Economic evaluation of immunoprophylaxis in children with recurrent ear, nose and throat infections. *Pharmaco Economics* 1994; 6: 464-7761.
25. Centanni, et al. Clinical efficacy of a vaccine-immunostimulant combination in the prevention of influenza in patients with chronic obstructive pulmonary disease and chronic asthma. *Journ of Chemother* 1997; 9(4): 273-78.
26. Bocaccio C, et al. Identification of a clinical-grade maturation factor for dendritic cells. *J Immunother* 2002; 25(1): 88-96.
27. Bystrom, et al. Comparison of influence of ribosomal immunotherapy on plasmatic level of total IgE and cytokines IL 5 IL 4 IL 12 and IFN γ in atopic and non atopic adults during grass pollen season. Abstr no.1080.
28. Garabedian EN, Dubreuil C, Triglia JC. Effectiveness and tolerance of Ribomunyl tablets in preventing middle ear infections in children affected by S.O.M. *Intl Cong on prev. of Infec* 1990, June, Nice, France.
29. Fauré GC, Bené MC, Simon C, et al. Increase in specific antibody-forming cells in human tonsils after oral stimulation with D-53, a ribosomal vaccine. *Int J Immunopharmacol*. 1990; 12(3): 315-20.
30. Herrero T, et al. Ribomunyl in the treatment of otitis media with effusion. Ribosomal Immunotherapy Symposium. Amecy France, September 2004.
31. Giovannini M. et al. Immucytal in the prevention and treatment of recurrent upper respiratory tract infections in children a randomized, placebo-controlled, double-blind study. *Int J. of immunotherapy* 2000; XVI(3/4): 67-75.
32. Galioto G.B, Galioto P, et al. Efficacy and tolerability of Immucytal in the prevention and treatment of the respiratory tract infections in adults: a randomized, placebo-controlled, double-blind study. *Int J. of immunotherapy* 2001; XVII(1): 31-40.
33. Gramiccioni E. Efficacy and tolerability of Immucytal in the prevention of the respiratory tract infections: a randomized, placebo-controlled, double-blind study.