

ARTÍCULO  
ORIGINAL

Miguel Varela Cardoso,<sup>1</sup>  
Viridiana Lara Azamar,<sup>2</sup>  
Angélica Martínez Burgos,<sup>2</sup>  
Margarita Romero Barco,<sup>2</sup>  
Nadia del Carmen Pérez Vil-  
lano,<sup>2</sup> María Fernanda Cruz  
Portillo,<sup>2</sup> Cristian Salcedo B<sup>2</sup>

1Médico pediatra, adscrito al Hospi-  
tal Regional Río Blanco de la Sec-  
retaría de Salud. Catedrático de  
inmunología y genética en la Facul-  
tad de Medicina de la Universidad  
Veracruzana, Ciudad Mendoza,  
Veracruz. .

2Estudiante del cuarto semestre de  
la Facultad de Medicina de la Uni-  
versidad Veracruzana, Ciudad  
Mendoza, Veracruz.

## Eficacia de un inmunoestimulante ribosomal en la prevención de infecciones respiratorias en población preescolar de la ciudad de Orizaba, Veracruz

## RESUMEN

**Antecedentes.** Las infecciones respiratorias en niños que asisten a guarderías y escuelas son un problema de salud pública por el contagio recurrente derivado de la falta de medidas adecuadas de prevención e ineficacia de los tratamientos prescritos.

**Objetivo.** Estudiar y evaluar la eficacia de un inmunoestimulante formado por fracciones ribosoma-  
les de: *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes* y *Klebsiella*  
*pneumoniae* que favorecen la protección inmunológica y estimulan los mecanismos de defensa.

**Pacientes y método.** Se estudiaron 94 pacientes que se dividieron en dos grupos (A y B) asigna-  
dos al azar, de manera prospectiva, longitudinal y comparativa. Los pacientes del grupo A recibieron  
el inmunoestimulante y los del grupo B fueron el grupo control (no recibieron el inmunoestimulante).

**Resultados.** Se encontró una marcada diferencia con significación estadística entre los dos grupos.  
Los pacientes que recibieron el inmunoestimulante tuvieron efectos favorables como disminución de  
la frecuencia e intensidad de las infecciones respiratorias, menos episodios de enfermedad y menos  
días con la misma, merma de días de fiebre y de tratamiento con antibiótico y mayor resistencia al  
contagio debida a la estimulación de la inmunidad específica e inespecífica.

**Conclusiones.** La prevención de infecciones respiratorias en los niños es una medida deseable y  
necesaria para disminuir la incidencia y prevalencia de las mismas. Uno de los recursos que ha  
demostrado eficacia en la disminución de los episodios y duración de los mismos es la prevención  
con el inmunoestimulante Ribovac.

**Palabras clave:** infecciones respiratorias, prevención, inmunoestimulación, Ribovac.

## ABSTRACT

**Antecedents.** The respiratory infections in children who attend day-care centers and schools are a  
problem of public health by the infect recurrent derivative of the lack of suitable measures of pre-  
vention and inefficiency of the prescribed treatments.

**Objective.** To study and to evaluate the effectiveness of a immunoestimulant formed by ribosoma-  
les fractions of: *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*  
and *Klebsiella pneumoniae* that favors the immunological protection and stimulates the defense  
mechanisms.

**Patients and method:** 94 patients who divided themselves in two groups (A and B) assigned at ran-  
dom, of prospective, longitudinal and comparative way studied. The patients of the group A received  
the immunoestimulant and those of group B were the group control (they did not receive the immu-  
noestimulant).

**Results.** Was both a noticeable difference with statistical meaning between groups. The patients who  
received the immunoestimulant had favorable effects, like: diminution of the frequency and intensity  
of the respiratory infections, less episodes of disease and less days with the same one, less days of  
fever and treatment with antibiotic and greater resistance to the infect due to the stimulation of the  
specific and non specific immunity.

**Conclusions.** The prevention of respiratory infections in the children is a measurement desirable and  
necessary to diminish the incidence and prevalence of the same ones. One of the resources that are  
demonstrated to effectiveness in the diminution of the episodes and duration of such is the preven-  
tion with the immunoestimulant Ribovac.

**Key words:** respiratory infections, prevention, immunostimulation, Ribovac.

## INTRODUCCIÓN

A lo largo de su vida el ser humano tiene que aprender a adaptarse a la lucha por la supervivencia de otros seres vivos de menores dimensiones y sorprendente capacidad para mutar y sobrevivir. Este proceso inmunológico le confiere un estado de equilibrio entre salud y enfermedad en donde sobrevive el más fuerte, de ahí que la rapidez con la que se adquiere esta fortaleza establece la diferencia entre la victoria y la derrota.

El conocimiento de aspectos básicos inmunológicos y su correlación con los padecimientos infecciosos facilita la búsqueda de recursos que hagan menos vulnerables a los individuos e impidan la repetición de los cuadros.<sup>1,2</sup>

Los niños y los ancianos son los grupos de población más expuestos a las enfermedades infecciosas, sobre todo las que afectan las vías respiratorias. La Organización Mundial de la Salud considera que las infecciones son la causa más importante de morbilidad y mortalidad.<sup>3</sup> La Secretaría de Salud reporta que en la República Mexicana los padecimientos respiratorios ocupan los primeros lugares de mortalidad en menores de cinco años de edad.<sup>4</sup>

Las repercusiones de la enfermedad de un niño se reflejan en los aspectos de la dinámica familiar, en su economía, ausentismo escolar y laboral y, sobre todo, causan un impacto emocional por el deterioro de la salud y la aparición de enfermedades graves que ponen en riesgo su vida.

La prevención es decisiva, sobre todo en contra de la influenza. En virtud de la importancia de romper los ciclos de contagio en las poblaciones,<sup>5</sup> en el decenio de 1960 se inició el estudio del efecto de las fracciones ribosomales en la estimulación inmunológica.<sup>6</sup> En la década de los noventa se registró el mayor número de estudios sobre extractos de algunas bacterias y su repercusión en la salud de diferentes grupos de población.<sup>7,8</sup>

A la fecha, se cuenta con reportes de estudios doble ciego en metanálisis que demuestran la reducción en número y gravedad de infecciones respiratorias en pacientes que reciben inmunoterapia ribosomal.<sup>9</sup>

## ANTECEDENTES

Un inmunoestimulante ribosomal es un compuesto de extractos ribosomales de cuatro bacterias (*Diplococcus pneumoniae*, *S. pyogenes*, *Klebsiella pneumoniae* y *H. influenzae*) contenidos en una membrana de proteoglicanos obtenida de *Klebsiella pneumoniae*.

Con la combinación de estos extractos se consigue activar a los macrófagos, polimorfonucleares, células asesinas, y

elevar las concentraciones de IgA y de anticuerpos específicos. Esto hace que se genere una respuesta inmunológica específica e inespecífica que refuerza la inmunidad innata para contrarrestar la aparición de infecciones, incluso por bacterias diferentes a las contenidas en el extracto.<sup>10-13</sup>

Con base en el conocimiento de estos antecedentes, de los resultados de la evaluación efectuada a grupos de pacientes con infecciones respiratorias recurrentes<sup>14</sup> y la intención de conocer la respuesta al efecto del inmunoestimulante Ribovac® en la población abierta, no necesariamente con problemas de recurrencia respiratoria, se diseñó un estudio en pacientes pediátricos de la región de Orizaba, Veracruz, para comparar a dos grupos de pacientes en un mismo espacio y tiempo y evaluar los efectos de este inmunoestimulante ribosomal.

## OBJETIVO

Estudiar y evaluar la eficacia de un inmunoestimulante formado por fracciones ribosomales de: *Haemophilus influenzae*, *Sptreptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes* y *Klebsiella pneumoniae* en un grupo de población pediátrica abierta de Orizaba, Veracruz.

## PACIENTES Y MÉTODOS

Se seleccionó un grupo de 94 pacientes en edad preescolar para participar en un estudio prospectivo, longitudinal y comparativo. El estudio se efectuó entre los meses de noviembre de 2003 y abril de 2004.

La muestra de estudio se dividió, al azar, en dos grupos: el A, integrado con 48 pacientes a quienes se les indicó el inmunoestimulante ribosomal en presentación de granulado para disolverse en agua y que administraron el investigador y los estudiantes de la Facultad de Medicina de la Universidad Veracruzana, plantel Orizaba. El protocolo de tratamiento consistió en la toma del inmunoestimulante en el primer mes durante cuatro días por semana en el lapso de tres semanas y, posteriormente, durante cuatro días del mes en el lapso de tres meses. El grupo B fungió como control y lo integraron 46 preescolares que no recibieron medicamento. En los cuadros uno a tres se mencionan la distribución por edad y sexo y los antecedentes de infecciones respiratorias.

La información se procesó con un programa de cómputo estadístico que evalúa los datos de las tablas de contingencia. Se aplicaron las pruebas de la ji al cuadrado, Fisher, T de Student y Welchs.

En ambos grupos se midió, cada mes, la misma cantidad

de variables a través de un cuestionario que respondieron los padres en relación con: enfermedades respiratorias, días de enfermedad, fiebre y su duración, días de ausencia escolar relacionados con las enfermedades respiratorias y tratamiento con antibióticos.

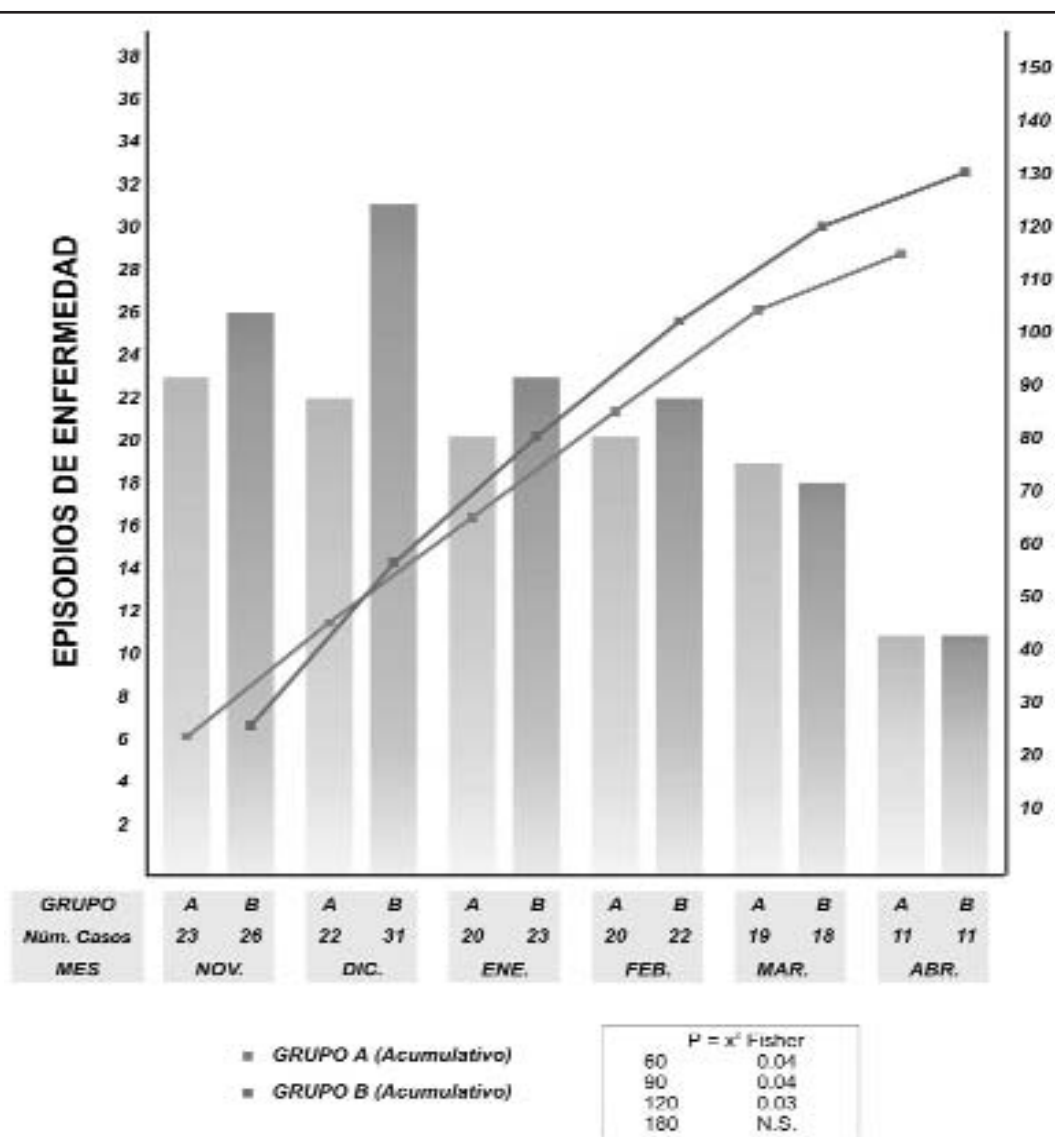
Las definiciones operacionales de estas variables fueron:

*Enfermedad respiratoria:* alteración respiratoria diagnosticada por un médico, como: rinofaringitis, faringitis o farin-

goamigdalitis aguda, otitis media aguda, resfriado común, influenza o gripe, neumonía o bronconeumonía y crisis asmática.

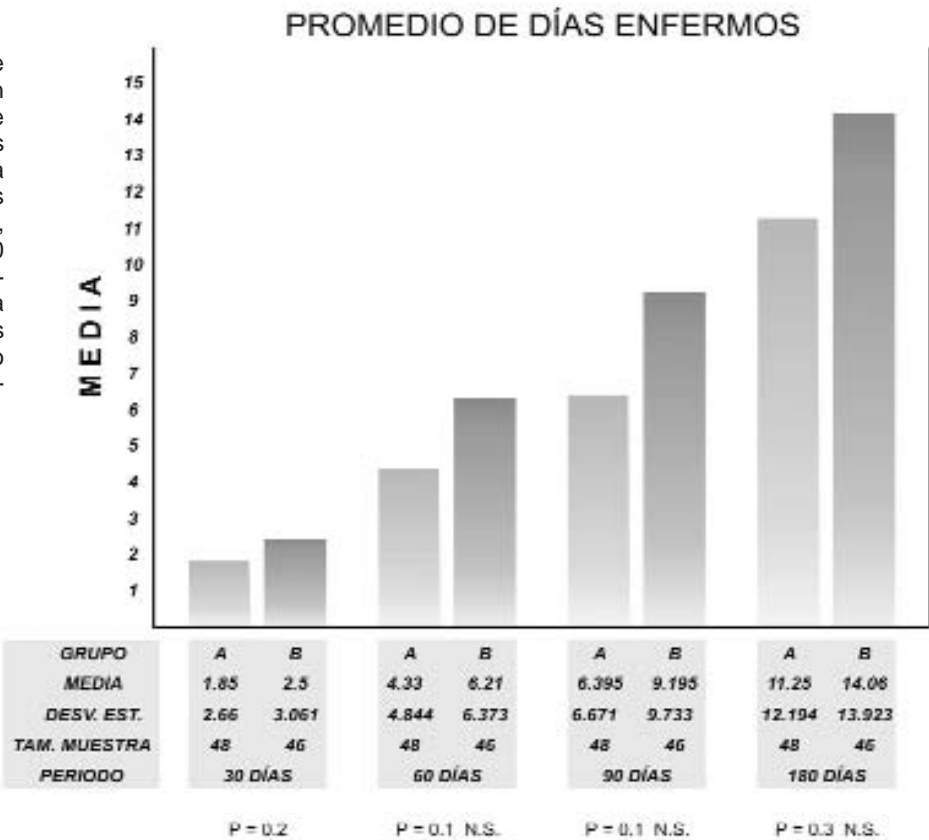
*Días de enfermedad:* cantidad de días transcurridos a partir del inicio de los síntomas respiratorios hasta la desaparición de los mismos.

*Síntomas respiratorios:* tos, escurrimiento nasal, fiebre, dolor de garganta y dolor de oídos.



**Gráfica 1.** Las columnas indican el número de episodios mensuales de enfermedad sin significación estadística y las líneas el comportamiento del número de episodios a los 60, 90, 120 y 180 días. El grupo A tuvo menos episodios de enfermedad que el grupo B, con demostración estadística significativa en estos cortes correspondientes a diciembre-enero /febrero y abril.

**Gráfica 2.** Comparación de ambos grupos en relación con el promedio de días de enfermedad. En los primeros 60 días hubo una diferencia aproximada de dos días entre ambos grupos (A = 4.3, B = 6.2) y a los 90 y 180 días una diferencia aproximada de tres días, siempre a favor del grupo A con menos días de enfermedad. No hubo diferencia estadísticamente significativa.



**Días con fiebre:** número de días con temperatura de 38°C ó más, medida con termómetro de mercurio en la axila, por personal de salud o familiares.

**Días de ausencia escolar:** cantidad de días que el paciente falta a la escuela debido a los síntomas respiratorios, ya sea por indicación médica o decisión de los padres.

**Tratamiento con antibióticos:** por prescripción médica indicados para el tratamiento de la enfermedad respiratoria.

## RESULTADOS

La cantidad de episodios mensuales no tuvo diferencia estadística entre ambos grupos; sin embargo, la acumulación de episodios en los diferentes cortes muestra mayor incidencia en el grupo B, con diferencia estadística significativa en relación con el grupo A.

Por lo que se refiere a la cantidad de días de enfermedad en uno y otro grupo no hubo diferencia significativa.

La cantidad de días con fiebre fue menor en 1 a 1.5 en el grupo A, con significación estadística.

En días de ausencia escolar hubo diferencia de 1 a 3 a favor del grupo A, con significación estadística.

El tratamiento con antibióticos fue menor en el grupo A, con diferencia estadística significativa.

## CONCLUSIONES

La prevención con el inmunoestimulante ribosomal se vio reflejada en menor cantidad de episodios de enfermedad en los pacientes tratados en relación con los no tratados. Si bien la diferencia estadística en cuanto a días de enfermedad de ambos grupos no fue significativa, la intensidad de los cuadros sí fue menor porque los días de fiebre, de incapacidad laboral (faltar a clases) y de tratamiento con antibióticos fueron menores, con diferencia estadística significativa.

Conforme progresó el estudio, en ambos grupos hubo menor número de episodios infecciosos, ya que se rompieron los círculos de contagio que se reflejaron en menor número de casos o presentarse como menos infecciosos.



**Gráfica 3.** Promedio de días con fiebre de ambos grupos, con 1 día menos de fiebre en el grupo A en relación con el grupo B a los 60 días, con 1.5 días menos de fiebre a los 90 días, y 2 días menos de fiebre a los 180 días, con diferencia estadísticamente significativa.

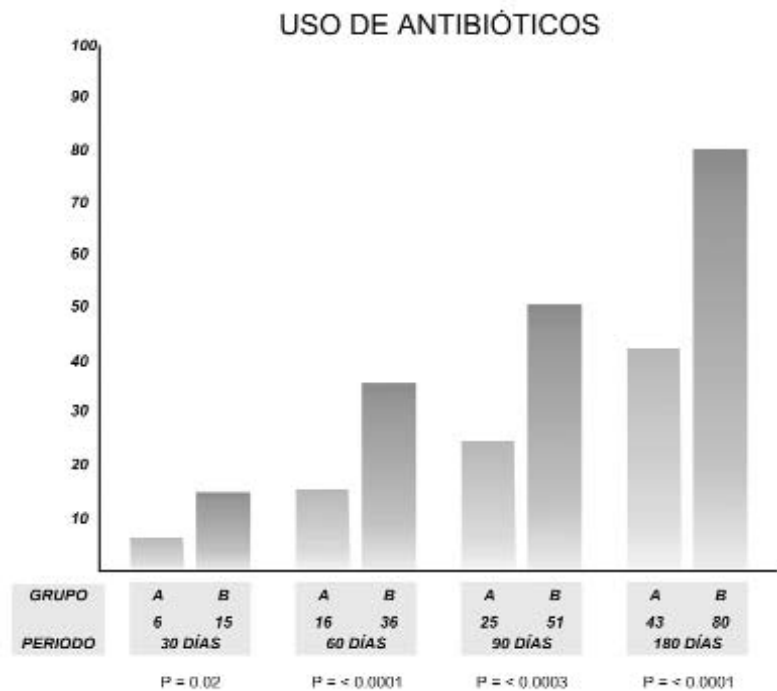
GRUPO	A	B	A	B	A	B	A	B
MEDIA	0.208	0.456	0.52	1.41	0.75	1.95	1.37	2.76
DES. EST.	0.682	1.028	1.304	1.984	1.591	2.503	2.31	3.484
TAM. MUESTRA	48	46	48	46	48	46	48	46
PERIODO	30 DÍAS		60 DÍAS		90 DÍAS		180 DÍAS	
	P = 0.1		P = 0.01		P = 0.006		P = 0.02	

**Gráfica 4.** Las columnas muestran el promedio de días de ausentismo escolar en ambos grupos. A los 30 días el promedio es de 1 día más de falta escolar en el grupo B, a los 60 días 2 días más de falta escolar en el grupo B, y a los 90 y 180 días un promedio de 3 días de falta escolar más que el grupo A, con diferencia significativa.



GRUPO	A	B	A	B	A	B	A	B
MEDIA	0.16	1.32	0.333	2.782	0.791	3.608	2.291	5.434
DES. EST.	0.630	2.367	0.930	4.371	1.414	5.795	3.470	8.864
TAM. MUESTRA	48	46	48	46	48	46	48	46
PERIODO	30 DÍAS		60 DÍAS		90 DÍAS		180 DÍAS	
	P = 0.001		P = 0.0003		P = 0.001		P = 0.02	

**Gráfica 5.** En cada corte se muestra el comportamiento del tratamiento con antibióticos; el número de episodios que requieren antibiótico es acumulativo y desde los primeros 30 días se mantiene el parámetro de aproximadamente el doble de antibióticos en el grupo B en relación con el grupo A, con diferencia estadística significativa. Durante la duración del estudio no se reportaron efectos colaterales.



Puesto que se reconoce que los menores de dos a cinco años de edad que permanecen una parte importante de horas al día en guarderías y jardines de niños tienen mayor susceptibilidad al contagio de enfermedades infecciosas respiratorias, se recomienda el tratamiento con inmunoestimulante antes de los meses de invierno, idealmente septiembre, octubre y noviembre. La inmunoestimulación, junto con la aplicación de vacunas anuales contra la influenza, los cuidados del ambiente, la alimentación y la nutrición disminuyen la frecuencia e intensidad de las infecciones respiratorias en niños.

**DISCUSIÓN**

Con base en reportes nacionales e internacionales de investigación,<sup>14</sup> el efecto del inmunoestimulante en el sistema respiratorio puede resultar favorable a la inmunidad específica<sup>17,18</sup> e inespecífica,<sup>15,16</sup> de los pacientes con enfermedades recurrentes. Estos datos son congruentes con los resultados del estudio que aquí se reporta, en donde además se insiste en la relevancia del efecto de mejoría inmunológica de los individuos que aun sin padecer infecciones recurrentes las que llegan a sufrir suelen ser leves o irrelevantes. En la bibliografía también está publicado su efecto de inmunidad cruzada;<sup>19</sup> es decir, protección en contra de serotipos de bacterias que no contiene el inmunoestimulante (Ribovac).

**Cuadro 1. Distribución por edad de los pacientes estudiados**

EDAD	NÚMERO DE PACIENTES	
	GRUPO A	GRUPO B
2 a 3 años	5	6
3 a 4 años	18	14
4 a 5 años	12	12
5 a 6 años	13	14
Total	48	46

Otro efecto en el sistema inmunitario de los antígenos contenidos en este inmunoestimulante oral es la inducción directa de células B maduras, donde las células T participan en la respuesta antigénica. Los antígenos TI-2 favorecen la rápida producción de anticuerpos y la ingestión de bacterias capsuladas, que al recubrirlas se favorece su digestión; además, inducen anticuerpos IgM e IgG.<sup>20</sup>



**Cuadro 2. Distribución por sexos**

SEXO	NÚMERO DE PACIENTES	
	GRUPO A	GRUPO B
Hombres	24	27
Mujeres	24	19
Total	48	46

**Cuadro 3. Número de episodios infecciosos en el último año**

SEXO	NÚMERO DE PACIENTES	
	GRUPO A	GRUPO B
2 a 3 años	5	5
3 a 4 años	5	6
4 a 5 años	4	3
5 a 6 años	4	4
Totales	18	18

Debido a las condiciones propias del ciclo escolar o porque continuaron sus estudios en otro lugar, en los siguientes meses fue imposible efectuar el seguimiento de los pacientes. Es indiscutible que se requieren estudios de seguimiento a más largo plazo que permitan cuantificar el impacto del efecto de este inmunoestimulante ribosomal (Ribovac).

En los propósitos de este estudio no estuvo la medición de los aspectos inmunológicos comentados, sino sólo evaluar las repercusiones clínicas que indirectamente se traducen en una respuesta inmunológica adecuada.

## REFERENCIAS

1. Metchnikoff E. Immunity in the infectious diseases. 1<sup>st</sup> ed. New York: MacMillan Press, 1905.
2. Silverstein AM. History of immunology. 1<sup>st</sup> ed. London: Academic Press, 1989.
3. Reporte de mortalidad. Ginebra: OMS, 2004.

4. Informe de mortalidad. México: Secretaría de Salud, 2002.
5. Schwartz B, Giebink GS, Henderson FW, et al. Respiratory infections in day care. *Pediatrics* 1994;94:1018.
6. Immunogenic Activity of Ribosomal Fraction Obtained from *Mycobacterium tuberculosis*. *J Bacteriology* 1965;89(5).
7. Fiocchi A, Arancio R, Cinquepalmi P, et al. Recurrent respiratory infections in childhood: Experience with a bacterial extract plus bacterial ribosomes (Immucytal). *J Int Med Res* 1990;18:50.
8. Puigdolliers JM, Rodesserba G, Hernández del Rey I, et al. Immunoglobulin production in man stimulated by orally administered bacterial lysate (Broncho-Vaxom). *Respiration* 1980;40:142.
9. Fiocchi A, Giovannini M. Clinical evaluation of ribosomal immunotherapy in recurrent respiratory infections: Results of a meta-analysis. *Drugs* 1997;54(suppl. 1): 45.
10. Fontanges R, Robert D, Content Y, et al. Pouvoir vaccinant de ribosomes extraits de *K. pneumoniae*, *S. pneumoniae*, *S. pyogenes* et *H. influenzae* et d'une fraction membranaire de *K. pneumoniae*. *Rev Fr Allergol Immunol Clin* 1977;17:35-81.
11. Faure G, Bène MC, Simon C, et al. Increase in specific antibody-forming cells in human tonsils after oral stimulation with D-53, a ribosomal vaccines. *Int J Immunopharm* 1990;12:315-20.
12. Zanin C, Perrin P, Bène MC, et al. Antibody-production cells in peripheral blood and tonsils after oral treatment of children with bacterial ribosomes. *Int J Immunopharm* 1994;16:497-505.
13. Hbabi-Haddioui L, Roques C. Inhibition of *Streptococcus pneumoniae* adhesion by specific salivary IgA after oral immunization with a ribosomal immunostimulant. *Drugs* 1997;54 (Suppl. 1):29-32.
14. Castañeda JL, Chávez Rodríguez. 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 Infec Ped* 2002;15:60.
15. Dussourd D, Hinterland L, Pinel AM, Rey G. Immunological study. *Arzneimittelforschung* 1980;30:132-41.
16. Fontanges R, Binder P, Burckhart MF. Etude en microscopie électronique de balayage et de transmission des modifications morphologiques des macrophages péritonéaux de la souris Balb/C après stimulation locale par D 53. *Rev Fr d'Allergol* 1981;21:227-31.
17. Bène MC, Kahl L, Perruchet AM, et al. Bacterial lysates and ribosomes as inducers of specific immune responses: a comparative study. *Scand J Immunol* 1993;38:496-9.
18. Zanin C, Perrin P, Bène MC, 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.
19. Mufson MA. *Streptococcus pneumoniae*. In: Mandell GL, Douglas RG, Bennett JE, editors. Principles and practice of infectious diseases. 3<sup>th</sup> ed. New York: Churchill Livingstone, 1990; pp:1539-50.
20. Mond JJ, Lees A, Snapper CM. T cell-independent antigens type 2. *Annu Rev Immunol* 1995;13:655-92.