

ARTÍCULO
ORIGINAL

Dr. Ulises Reyes Gómez.^{1*}
 Dr. Ulises Reyes Hernández.¹
 Dr. Armando Quero Hernández.¹
 Dra. Diana Reyes Hernández.¹
 Dra. Magdalena Ortiz Martínez.¹
 Dr. Marte Hernández Porras.²
 Dr. Napoleón González Saldaña.²

¹ Departamento de Pediatría y Puericultura. Clínica Diana de Especialidades, Oaxaca, México.

² Departamento de Infectología del Instituto Nacional de Pediatría México.

* Correspondencia

Dr. Ulises Reyes Gómez
 Símbolos Patrios 747 Col.
 Reforma Agraria
 Oaxaca.
 reyes_gu@yahoo.com

Seguridad y efectividad de la vía subcutánea con fracciones ribosomales y proteoglicanos de membrana en niños con infección respiratoria recurrente

RESUMEN

Objetivo: determinar la seguridad y la efectividad de la administración por vía subcutánea de fracciones ribosomales y proteoglicanos de membrana en niños con infección respiratoria recurrente. **Material y métodos:** estudio prospectivo observacional descriptivo en niños mayores de un año con infección respiratoria recurrente, el cual se realizó del 1 de enero de 2003 al 31 de diciembre de 2005, en una clínica privada de la ciudad de Oaxaca. Se utilizaron 0.5 ml de fracciones ribosomales y proteoglicanos de membrana por vía subcutánea en esquema de aplicación semanal durante cuatro semanas, con una dosis de refuerzo cuatro semanas después. Desde el punto de vista clínico, se evaluaron las reacciones secundarias tempranas y tardías, así como la eficacia de su aplicación para disminuir las infecciones recurrentes. Se excluyeron a quienes presentaron reacciones adversas importantes o tratamientos incompletos. **Resultados:** de 117 pacientes que se incluyeron, 6.32% presentaron reacciones adversas de manera temprana (dos pacientes mostraron reacción local tardía y 12 presentaron fiebre). Los resultados en términos de eficacia fueron los siguientes: mejoría +, 30 pacientes; mejoría ++, 37 pacientes; mejoría +++, 42 pacientes; sin mejoría, ocho pacientes; empeoramiento, cero pacientes. El éxito total de la terapia ocurrió en 109 pacientes (93.16%), con una tasa de fracaso, en porcentaje, menor a 7%. **Conclusiones:** las fracciones ribosomales y proteoglicanos de membrana administrados por vía subcutánea son una excelente opción en niños con infección respiratoria recurrente; su uso es de alta seguridad y las reacciones adversas son mínimas y sin repercusión.

Palabras clave: eficacia, ribosomas, proteoglicanos, niños, seguridad, vía subcutánea.

ABSTRACT

Objective: to determine the safety and effectiveness of the subcutaneous administering route of ribosomal fractions and proteoglycan of membrane in children with recurrent respiratory tract infection. **Material and methods:** a prospective, descriptive and observational study was carried out from January 1 to December 31, 2005, including infants aged one year and older with recurrent respiratory infections in a private clinic in Oaxaca, México. For this study, patients received 0.5 ml of solution containing membrane proteoglycans and ribosomal fractions, in a weekly basis by subcutaneous route for 4 weeks, with a boost 4 weeks later. The adverse reactions were evaluated as early and delayed, as well as the effectiveness related to the recurrent infections. Those who presented severe adverse reactions or did not complete the treatment were excluded. **Results:** for this study were included 117 patients. Those who presented adverse reactions were excluded (early local reaction, 6.32%; fever, 12). Only two were excluded because of severe adverse reactions. Its effectiveness was scored in 30 patients as +, ++ in 37, and total improvement or +++ in 42 patients. Eight patients remained without improvement, and worsening did not occurred, thus the total success was reached in 109 patients (93.16%) with a rate of small failure in only 7% of patients. **Conclusions:** membrane proteoglycans and ribosomal fractions by subcutaneous route are an excellent option in children with recurrent respiratory infections, with a high safety profile and minimum adverse reactions, and without clinical significance when present.

Key words: effectiveness, ribosomal, proteoglycans, children, subcutaneous route, safety.

Introducción

La noción de infección recurrente implica que el niño sufre de infecciones con mayor frecuencia que se percibe como si tuviera más infecciones que un niño sano. Esto se relaciona con el concepto que tienen los padres de lo que es normal y del número aceptable de infecciones en los niños, lo cual lleva a que las consultas relacionadas con la inmunología y las enfermedades infecciosas sean una parte fundamental del ejercicio médico. En este sentido, por lo general, se espera que los niños sanos presenten de seis a diez episodios separados de infecciones virales del tracto respiratorio durante el transcurso de un año. Esto se observa en lugares donde concurre gran número de niños que están expuestos durante un tiempo prolongado, como los centros de atención (guarderías), los jardines infantiles y las escuelas. Una serie de infecciones virales respiratorias nuevas y no relacionadas, intercaladas con dos o tres complicaciones bacterianas, harán que el niño parezca “enfermo todo el tiempo”.¹ Cualquier definición concisa de infección recurrente es arbitraria y puede ser demasiado general o restrictiva. Más que definir la condición con criterios arbitrarios, el médico debe determinar si el niño está bien en general, y si es posible identificar y tratar alguna enfermedad específica.

En cuanto a los patógenos bacterianos de la vía aérea superior, los estreptococos hemolíticos, en particular los del grupo A (*Streptococcus pyogenes*), son por mucho, los patógenos más frecuentes del hombre. Las infecciones primarias se presentan comúnmente como amigdalitis y fiebre escarlatina.^{2,3} Los agentes causales de otitis media y sinusitis (en más de 70% de los casos) son los mismos: *Moraxella catarrhalis*, 5%-15%; *Streptococcus pneumoniae* (neumococo), 20%-40%, y *Haemophilus influenzae*, 10%-30%. Con menos frecuencia se encuentran el *Staphylococcus aureus* y los bacilos entéricos gramnegativos.^{4,5} Hace más de una década, *Haemophilus influenzae* tipo B era también un germen habitual causante de infección respiratoria superior e inferior, hasta que se incorporó la vacunación contra Hib en el programa de inmunizaciones,⁶ que actualmente viene siendo la mejor alternativa de prevención para infecciones; su introducción disminuyó de manera dramática los casos de meningitis bacteriana por este agente.⁷

Al buscar antecedentes de infección respiratoria, se han encontrado niños menores de seis años, en los cuales se documenta que la enfermedad se presenta hasta en 10.4%, con participación viral en 80%; el 20% restante corresponde a bacterias y su presencia es un factor que contribuye a la mala evolución de pacientes con asma, sobre todo en casos de rinosinusitis crónica, considerando que hasta 80% de ellos requieren tratamiento antimicrobiano específico para mejorar la sintomatología y las pruebas de función respiratoria.⁸

Los ribosomas son el sitio en el que se sintetizan las proteínas de las células, y contienen epítopes que corresponden a los antígenos que se encuentran en la superficie de la membrana bacteriana. Los ribosomas bacterianos son el sitio principal del poder inmunógeno de las bacterias. Las fracciones ribosomales inducen la producción de anticuerpos protectores específicos, dirigidos en contra de los ribosomas, y también en contra de los antígenos de superficie. Recientemente, la biotecnología molecular ha permitido el surgimiento de la inmunoterapia antiinfecciosa de estimulación, basada en las propiedades inmunogénicas de los ribosomas bacterianos y en las propiedades inmunoestimulantes de las fracciones de la membrana. Las fracciones ribosomales estimulan específicamente la actividad de los macrófagos, linfocitos T y B, los polimorfonucleares y las células NK (asesinas naturales).⁹

Investigaciones realizadas en Suecia¹⁰ observaron un incremento en la actividad de las células NK si se incuban con ribosomas y proteoglicanos de membrana durante dos horas. Durante 20 horas se estimuló la actividad citotóxica, la migración y la secreción de linfocinas por células NK;¹¹ después se observó que los monocitos y macrófagos producen altos niveles de interleucina 6 (IL-6) y 8 (IL-8), así como proteínas quimiotácticas de monocitos.¹² La adhesión de los PMN aumentó y estimuló de manera significativa la migración leucocitaria,¹³ lo cual ocurrió desde los primeros cuatro días de tratamiento.

En nuestro país, se comercializan preparados farmacológicos derivados de fracciones ribosomales de origen bacteriano conocidos genéricamente como inmunoestimulantes. Éstos permiten la extracción de las fracciones ribosomales y muestran actividad productora de anticuerpos específicos vacunantes (secreción persistente hasta seis meses después de la administración). Esta inmunidad no se limita a los biotipos de los gérmenes seleccionados en las fracciones ribosomales y membranares, sino que se extiende a todo el género bacteriano al que éstos pertenecen y estimula también la inmunidad específica, lo que aumenta el poder defensivo de los macrófagos y polimorfonucleares (células NK, interferón, interleucinas).

Uno de los objetivos de la presente investigación fue valorar la seguridad de las fracciones ribosomales y membranares en aplicación subcutánea debido a que las reacciones secundarias ocurren prácticamente con todos los biológicos y las cuales empezaron a cuantificarse desde la década de los noventa, a través de la reacción secundaria de la fracción *pertussis* de la vacuna DPT, y a estudiarse posteriormente para la creación de una vacuna acelular.⁷ Otro de los objetivos primordiales fue cuantificar la eficacia de las fracciones ribosomales y proteoglicanos de membrana por vía subcutánea en niños con infección respiratoria recurrente de pacientes que asisten a la consulta externa de la Clínica Diana de Especialidades, en la ciudad de Oaxaca.

Material y métodos

Se trata de un estudio prospectivo, longitudinal y observacional simple. El universo del estudio estuvo constituido por 117 pacientes pediátricos mayores de un año de edad, atendidos entre el 1 junio de 2002 y el 31 de diciembre de 2005.

Criterios de inclusión

Éstos consistieron en lo siguiente: ser mayor de un año y menor de 18 años de edad, tener historia clínica completa, así como contar con el consentimiento de los padres para participar en el estudio y haber cubierto dentro de sus antecedentes por lo menos uno de los siguientes parámetros: cuadros respiratorios infecciosos superiores o inferiores de repetición, es decir, más de dos cuadros mensuales donde quedaron incluidos: rinitis alérgica, faringoamigdalitis, otitis media, cuadros infecciosos que desencadenaran alergia (síndrome sinubronquial y neumonía); estos últimos debían contar con radiografías de senos paranasales y de tórax. Asimismo, haber recibido el tratamiento completo de fracciones ribosomales y membranarias por vía subcutánea (cuatro dosis a intervalos de una semana como mínimo), o bien, haber recibido una dosis más de refuerzo un mes después de la cuarta dosis, es decir, cinco dosis. Este producto en cada frasco ampolla con liofilizado contiene: fracciones ribosomales de *Klebsiella pneumoniae*, 4.9 mg; *Streptococcus pneumoniae*, 4.2 mg; *Streptococcus pyogenes*, 4.2 mg; *Haemophilus influenzae*, 0.7 mg; y proteoglicanos de *Klebsiella pneumoniae*, 25 mg. La ampolla con diluyente contiene 0.5 ml de solución de cloruro de sodio inyectable.

Criterios de exclusión

Respecto a los criterios de exclusión, éstos fueron los siguientes: pacientes diagnosticados como rinitis alérgica que explicaran los cuadros respiratorios de repetición que tuvieran como etiología alergia documentada con IgE sérica, eosinófilos en moco nasal, historia familiar de alergia, etc. Pacientes con otitis media crónica, bajo terapia con corticosteroides, inmunosupresores, displasia broncopulmonar o patología respiratoria crónica como TBP, fibrosis pulmonar o enfermedad pulmonar obstructiva crónica; pacientes con patologías sistémicas concomitantes graves; pacientes conocidos del servicio con diagnósticos establecidos de fibrosis quística o inmunodeficiencias congénitas y adquiridas, reflujo gastroesofágico importante; pacientes con asma bronquial que estuvieran recibiendo esteroides en cualquiera de sus vías (oral o inhalado), así como aquellos que cursaran con adenoiditis y amigdalitis importante, y que por lo tanto, requirieran valoración por el servicio de otorrinolaringología y fueran candidatos a cirugía.

Criterios de eliminación

Éstos radicarón en lo siguiente: aquellos que no completaron el esquema propuesto o que presentaron reacciones adversas importantes al inmunógeno durante las aplicaciones. La administración del inmunógeno se realizó en la región deltoidea del brazo izquierdo o derecho, indistintamente. De acuerdo con las especificaciones del fabricante, el producto se mantuvo previamente en red fría entre 2 y 8 grados, hasta minutos antes de su aplicación. Una vez reconstituido, se administraron 0.5 ml por vía subcutánea, en técnica de ángulo de 90° (**Figura 1**). Se aspiró en forma repetida para evitar que accidentalmente su aplicación fuera intravenosa.

Todos los pacientes se mantuvieron en observación por espacio de 20 a 30 minutos. Las reacciones secundarias se cuantificaron como leves, moderadas y severas, y éstas últimas a su vez se consideraron como reacciones tempranas, aquellas ocurridas durante las primeras 24 horas; y como tardías, aquellas que aparecieran posterior a 24 horas de su aplicación (fiebre, eritema, edema y otros).

La eficacia se midió de acuerdo con la siguiente clasificación:

- Se consideró **éxito total o mejoría total** si los padres no refirieron cuadro respiratorio en los siguientes tres meses de seguimiento.
- Se consideró como **mejoría intermedia** cuando se presentó sólo un cuadro respiratorio, con sintomatología mínima en el mismo lapso.

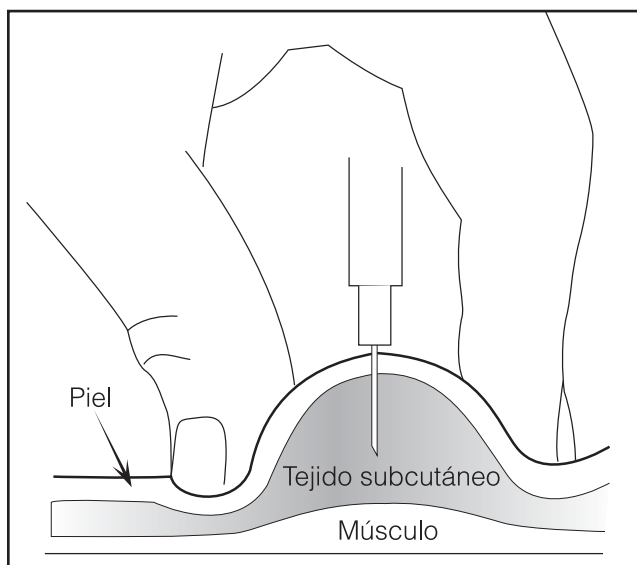


Figura 1. Técnica de aplicación subcutánea. Nótese la angulación a 90 grados, así como la forma en que se repliega la piel.

- Se tomó como **mejoría leve** si se refirieron dos cuadros con sintomatología mínima en el mismo lapso.
- Se definió como **fracaso** que el niño continuara presentando por lo menos dos cuadros respiratorios mensuales durante los tres meses de seguimiento y que éstos fueran de la misma intensidad de ataque o mayor a los cuadros referidos antes del uso del inmunógeno.

Las reacciones secundarias se cuantificaron por dosis. Los resultados se evaluaron en porcentajes.

Resultados

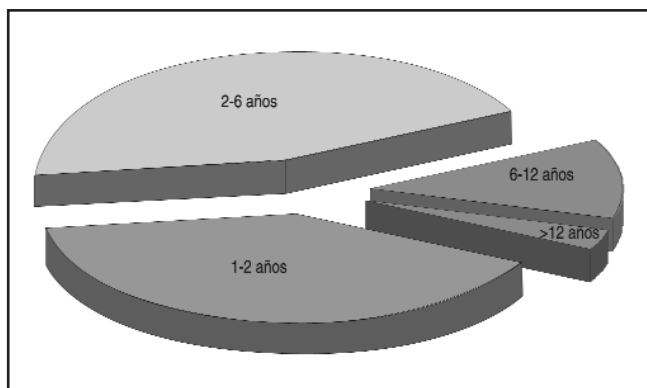
Se analizaron un total de 136 pacientes, de los cuales sólo 117 cubrieron los criterios de inclusión. Cuarenta y siete pacientes tenían entre uno y dos años de edad (27 varones y 20 mujeres); 52 pacientes tenían entre dos y seis años de edad (30 varones y 22 mujeres); 16 pacientes tenían entre seis y 12 años (ocho varones y ocho mujeres), y tres pacientes eran mayores de 12 años (dos varones y una mujer). Predominaron los casos en el rango comprendido entre los dos y seis años, con 52 niños (**Gráfica 1**).

Los diagnósticos de fondo fueron: faringoamigdalitis de repetición, 31 pacientes; rinofaringitis, 12 pacientes; síndrome sinubronquial, 14 pacientes; otitis media de repetición, 17 pacientes; neumonía de repetición, dos pacientes; laringotraqueítis recurrente, dos pacientes; bronquitis de repetición, 23 pacientes; sinusitis de repetición, 29 pacientes (de los cuales, cuatro casos correspondieron a pansinusitis, y 13 casos tenían dos de los diagnósticos mencionados).

En la primera dosis se presentó: reacción local temprana en 16 pacientes; reacción local tardía en tres pacientes, y reacciones generales en cuatro pacientes (todos ellos manifestaron febrícula). En la segunda dosis se presentó: reacción local temprana en 10 pacientes; reacción local tardía en dos pacientes, y reacciones generales en cuatro pacientes (todos ellos manifestaron febrícula). En la tercera dosis se presentó: reacción local temprana en cuatro pacientes; reacción tardía en dos pacientes, y reacción generalizada (febrícula) en tres pacientes. En la cuarta dosis se presentó: reacción local en tres pacientes; reacción tardía en uno, y reacciones generalizadas en tres pacientes (febrícula en un paciente y rash en dos pacientes). Finalmente, en la quinta dosis no se presentaron reacciones.

La suma total de reacciones locales tempranas fue de 37 (6.32%), y la suma de las locales tardías fue de 12 (2.05%); la fiebre se presentó en 12 casos (2.05%) y el rash en dos (0.34%), tal como se muestra en la **Gráfica 2**.

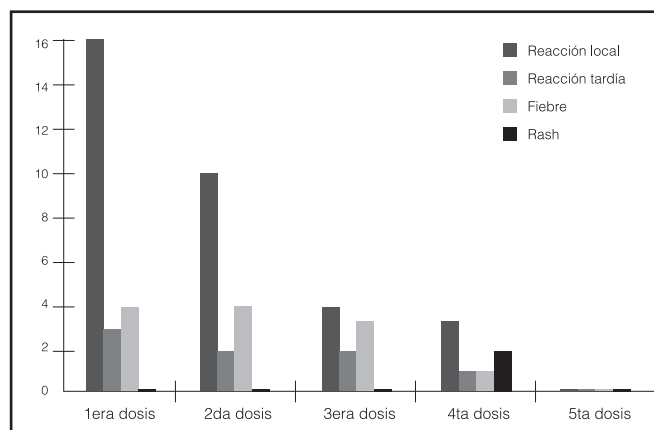
El tratamiento se consideró exitoso en 109 casos (93.17%), de éstos: 30 con mejoría + (25.64%); 37 con mejoría ++ (31.62%); 42 con mejoría +++ (45.89%), y ocho se consideraron como fracaso (6.83%), tal como se muestra en la **Gráfica 3**.



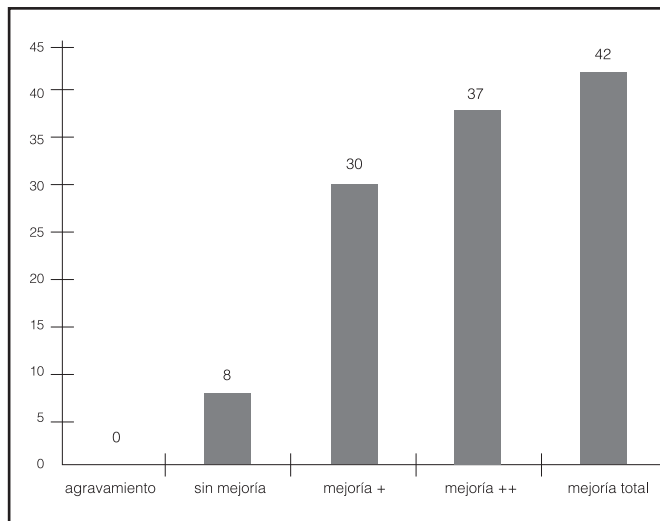
Gráfica 1. Grupo de estudio. El tamaño de la muestra estuvo constituida por 117 pacientes. Nótese en la gráfica el predominio de la edad de dos a seis años.

Discusión

Ningún producto biológico o medicamento a la fecha desarrollado es 100% seguro. Se ha observado que entre más se modifique una vacuna por razones de seguridad, existe mayor posibilidad de que se convierta en menos eficaz. En este trabajo, las reacciones secundarias fueron disminuyendo conforme fueron aumentando las dosis de administración. En la actualidad, los fabricantes de vacunas desarrollan productos con la más alta seguridad y eficacia posible, debido a la tecnología actual, pero siempre ocurrirán algunos eventos temporalmente asociados con la vacunación (ETAV); éstos pueden clasificarse en comu-



Gráfica 2. Reacciones adversas. La reacción local predominó en todas las aplicaciones (37 casos), ocurriendo más en la primera dosis; las reacciones tardías locales sucedieron en pocos casos.



Gráfica 3. Eficacia. Como muestra la gráfica, de los 137 casos sólo en ocho (6.83%) no hubo cambios al esquema total del biológico, no así en los 109 pacientes restantes (93.17%), los cuales reportaron éxito.

nes y raros, la mayoría son leves y son los más frecuentes, se resuelven sin tratamiento y no tienen ninguna consecuencia. Respecto a los proteoglicanos y fracciones ribosomales, los eventos asociados con su aplicación fueron leves y en ninguno de los casos se reportaron ETAV más graves. En ocasiones, suele suceder que éstos pueden coincidir con cuadros infecciosos en periodos de incubación y más en este grupo de pacientes que cursaban con infección respiratoria recurrente. Si comparamos las tasas de ETAV (que en este análisis se presentaron en 11% en promedio) con los diferentes biológicos, la tasa de reacciones locales (dolor, inflamación y rubor) son: Hib, 5-15%; Hepatitis B en adultos, hasta 30%, y en niños >5%; SR y SRP, >10%; Td (toxoides tetánico y diftérico), >10% (porcentaje que se incrementa hasta 50% y 85% en dosis de refuerzo); pentavalente y DPT de células enteras, >50%; para BCG, aun cuando se carecen de cifras, las ETAV son un evento común.¹⁴

Si analizamos comparativamente la presencia de febrícula (que en este caso ocurrió en 10.2%) se presenta de 2% a 10% con la aplicación de Hib; de 1% a 6% con hepatitis B; más de 5% con SR (sarampión, rubéola) y SRP (sarampión, rubéola, y parotiditis), más de 10% con TD, y en más de 50% con pentavalente y DPT (difteria, poliomielitis, tos ferina). La presencia de irritabilidad, mal estado general y síntomas no específicos ocurre en un rango muy variable que va de menos del 1% hasta más de 60%.¹⁴ De los eventos graves, obviamos comparaciones debido a que no se dieron en este estudio.

Un aspecto interesante de este análisis es la técnica de aplicación del biológico, la cual debe suministrarse en un ángulo de 90 grados, ya que muchos eventos considerados como ETAV leve, moderado o grave pueden ocurrir por un “error técnico” en la aplicación de biológico causado durante el manejo o la administración del mismo. Por lo general, esto es resultado de un error cometido por la persona vacunadora, en lugar de ser una falla de la vacuna o de otra índole, y generalmente puede ser prevenido con capacitación adecuada del personal y un suministro apropiado del equipo de aplicación.

Otro de los objetivos de este trabajo fue analizar la eficacia de los proteoglicanos y de las fracciones ribosomales en infección respiratoria recurrente. Como lo muestran los resultados, ésta fue medida por los padres de los niños a quienes consideramos los mejores jueces y corroboraron una mejoría importante en 93% de los casos, con sólo ocho casos que se comportaron sin cambios.

Saugier y cols.,¹⁵ al estudiar preparaciones ribosomales que tenían posibilidades terapéuticas para la prevención y el tratamiento de las infecciones recurrentes del tracto respiratorio, notaron la capacidad de éstas para estimular la producción de anticuerpos. Cuando se usó una prueba de ELISA para medir la respuesta de los anticuerpos en ratones, se encontró que la adición de extracto de proteoglicano de membrana en las preparaciones de ribosomas incrementaba la producción de anticuerpos. El hallazgo más interesante fue que el extracto de proteoglicanos de membrana no sólo potencia la inmunidad específica en contra de los ribosomas, sino que también influye en la inmunidad no específica mediante la inmunestimulación de todas las células que participan en la respuesta inmune no específica. Las fracciones ribosomales aisladas de *S. pneumoniae*, *H. Influenzae*, *K. Pneumoniae* y *S. Pyogenes* se cambiaron con el proteoglicano de membrana de *K. Pneumoniae* para obtener un producto con un mecanismo de acción consistente en la estimulación de la inmunidad específica y no específica.

El presente reporte es un estudio netamente clínico; adolece de haber medido en sangre los niveles de anticuerpos específicos, lo cual hubiera sido ideal. Dentro de los efectos sobre la inmunidad específica se describe la producción de anticuerpos, la cual produce protección tanto para infecciones causadas por microorganismos usados como fuente de los componentes ribosomales y proteoglicanos de membrana (infecciones homólogas) como las causadas por los organismos no relacionados (infecciones heterólogas: por *Salmonella typhimurium*, *Pseudomonas aeruginosa*, *E. coli*, *S. aureus*, virus de coriomeningitis linfocítica y virus tipo influenza).

Las propiedades inmunoestimulantes, mismas que han sido verificadas en animales y humanos, activan las siguientes funciones:¹⁶

- Adhesión y quimiotaxis de los polimorfonucleares.
- Fagocitosis de los macrófagos.
- Actividad citotóxica de las células NK.
- Producción de citocinas (IL-1, IL-6, IL-8, INF alfa).

La cantidad total de inmunoglobulinas también induce la formación de anticuerpos específicos en contra de *K. pneumoniae*, *S. pneumoniae*, *H. influenzae* y *S. pyogenes*, por lo tanto, incrementa tanto la inmunidad específica por un efecto de vacuna, como la inmunidad no específica por medio de una actividad inmunoestimulante. El *H. influenzae* no tipificable y el neumococo incrementan la expresión de moléculas de adhesión en la mucosa respiratoria, además de liberar citocinas proinflamatorias de tipo Th2, que aumentan la respuesta alérgica en general; ésta es la fase fisiopatológica que contribuye a que los pacientes con rinosinusitis o síndrome sinubronquial muestren una pobre respuesta o mejoría leve de sus cuadros alérgicos de fondo, cuando no se considera el tratamiento antimicrobiano enérgico de más de dos semanas de duración. Actualmente, los proteoglicanos simplifican la respuesta hacia evoluciones de mejoría importante cuando se adicionan al tratamiento específico.^{8,9} A diferencia del tratamiento antimicrobiano encaminado a la resolución de la infección bacteriana, los ribosomas y proteoglicanos de membrana son un tratamiento preventivo que está diseñado para estimular la inmunidad específica en contra de las bacterias (que son los patógenos más comunes de las infecciones del tracto respiratorio superior e inferior), así como para incrementar la inmunidad no específica y suministrar con ello una protección general en contra de virus, bacterianas y otros patógenos.

Existen estudios previos en México con preparados de fracciones ribosomales y proteoglicanos de membrana por vía oral los cuales demostraron buena eficacia.¹⁷⁻¹⁹ Uno de ellos compara los efectos clínicos y de laboratorio de dos combinaciones de preparados de fracciones ribosomales y proteoglicanos de membrana amoxicilina-clavulanato *versus* preparados de ribosomas y proteoglicanos de membrana e inmunoglobulina humana en el tratamiento de infecciones recurrentes de las vías respiratorias altas en niños. La combinación de fracciones ribosomales y proteoglicanos de membrana con amoxicilina-clavulanato fue más eficaz para la negativización de cultivos a las dos semanas de tratamiento (85%), y se requirió de otros antibióticos con menos frecuencia en los siguientes tres meses (5%). Las concentraciones de IgG fueron mayores en individuos del grupo de fracciones ribosomales y proteoglicanos de membrana-inmunoglobulina humana (>10%) a las dos semanas de iniciar el tratamiento, de igual manera, la incidencia de sepsis en este grupo fue menor.¹⁹ El presente estudio, que es netamente clínico, mostró una eficacia mayor de 90% en el total

de pacientes, los cuales fueron perfectamente clasificados para ser incluidos en este estudio.

Otro trabajo, en el cual se valoró la eficacia de un tratamiento preventivo de tres meses de duración con derivados ribosomales por vía oral en niños con infección respiratoria recurrente que asisten a guardería, observó disminución significativa de los episodios infecciosos, fiebre y necesidad de tratamiento antibiótico.¹⁷ El presente trabajo constituye el primero por vía parenteral, hasta donde fue posible revisar la bibliografía nacional.

Finalmente, es importante comentar que en el paciente con infección recurrente en quien se descarten inmunodeficiencias, los preparados de ribosomales y proteoglicanos de membrana son una estrategia más que complementa el uso de otras medidas preventivas, como las vacunas contra neumococo e influenza²⁰ (esta última ya incluida en la Cartilla Nacional de Vacunación) pero sobre todo de neumococo, la cual contiene siete serotipos, los que con mayor frecuencia se encuentran en México.

Es importante recordar que los grandes avances dentro de la medicina preventiva (puericultura tratándose de niños) han sido la vacunas;²¹ es así como los preparados de fracciones ribosomales y proteoglicanos de membrana por vía parenteral representan un biológico seguro y eficaz como lo muestra el presente estudio.

Conclusiones

Los proteoglicanos de membrana por vía subcutánea constituyen una alternativa dentro del manejo integral de niños mayores de un año con infección respiratoria recurrente. El éxito de tratamiento en este estudio fue de 93%.

Las reacciones secundarias del fármaco varían desde la fiebre al rash y generalmente son reacciones locales leves que permiten terminar el esquema completo de tratamiento.

Esta terapia complementa otras estrategias básicas como son la aplicación de la vacuna antineumocócica y de influenza.

Se requieren más estudios que comparen los proteoglicanos con otros tratamientos parenterales que tengan el mismo fin.

Referencias

1. Stiehm ER, Immunologic disorders in infants and children, 4 ed., Philadelphia, 1996, WB Saunders.
2. Rodríguez RS. Infecciones de vías respiratorias superiores en Pediatría. Diagnóstico y tratamiento de la faringoamigdalitis estreptocócica aguda. México DF, Editorial Imprecalli, 1989:pp 65-9.
3. Lovera D, López Pío. Faringitis estreptocócica. *Rev Enf Infec Ped* 2001;55:106-14.

4. Torales y T, Mascareñas de los Santos A. Infección de vías respiratorias superiores. En González SN (edit) *Infectología Clínica Pediátrica* 6ª. Edición. México. Editorial Trillas 1997 pp 69-90.

5.- Rojas CC, Castañeda NJL, Chacón CE. Otitis media En: González SN. (edit) *El paciente pediátrico infectado, guía para su diagnóstico y tratamiento* 3ª edición México Trillas 1997 .p. 133-9.

6.- Quian J, Iglesias D, Damico P, Galli A, Romero C, Machín F, Laje P, Esteban M, Pedreira W, Mogdascy C, Uriarte R. Investigación etiológica y tratamiento via oral de las neumonías adquiridas en la comunidad no complicadas, en niños mayores de un año *Rev Enf Infec Ped.* 2002; 62: 56-62.

7.- Rodríguez RS Primer consenso de vacunación para la práctica pediátrica en México. *Merck Sharp Dohme* 2001 p. 5-7.

8.- López OG, Maciel MB, Martínez OS, Mejía CF, López LJ, Rivera PJ, García BC, Huerta LJ. Prevalence of allergic diseases in México City *Allergy Clin Immunol Int* 2000 (supp 2):100.

9.- Vergara VJ, Peña EN, Samayoa OA, López PG, Huerta LJ. Asociación entre infección de vías aéreas superiores y asma alérgica en sujetos con y sin antecedentes hereditarios de atopia. *Alergia Immunol Pediatr* 1997;6:47.

10.- Clot J. Immunité anti-infectieuse. Mécanismes, facteurs, spécifiques et non spécifiques. *Rev. Practicien* (Paris) 1994;44:2505-12.

11.- Avellavena PAE, Pirelli A, et al Simulation of cytotoxic and non cytotoxic functions of natural killer cells by bacterial membrane proteoglycans and ribosome. *Int J Immunopharmacol* 1989.

12.- Laurent PH, Montain Y, Pacheco Y, et al. Etude *in vivo* de la leucocyte au cours d'»infections broncho-pulmonaires récidivantes a pyogènes. A propos d'uncssai d' immunotherapic avec Ribomunyl. *Gaz Med France* 1982;89 :1277-80.

13.- Robert D, Quillon JP. Role of interferon in mice protection against influenza A virus by bacterial ribosomes together with membranal glycoproteins of *Pneumoniae* as adjuvant. *Infect Immun.*1979;26:515-9.

14.- ETAV para vacunas específicas en: Eventos temporalmente asociados a la vacunación (ETAV). Manual de procedimientos técnicos 2002. Secretaría de Salud p. 85-8.

15.- Saugier B, Mellet P, Van Kerckhoven A, et al. Study of the adjuvant effects of Ribomunyl on the influenza virus vaccine. *European Academy of Allergology and Clinical Immunology*; 1990.

16.- Krachenbuhl JP, Neutra MR. Molecular and cellular basis of immune protection of mucosal surfaces. *Physiol Rev* 1992;72:853-79.

17.- Castañeda JL, Chávez R. Estudio de eficacia de un tratamiento preventivo de tres meses de duración con derivados ribosomales en niños con infección respiratoria recurrente que asisten a guardería. *Rev. Enf Inf Ped* 2002;15(60):121-6.

18.- Acosta AM, Muñoz MAC, Díaz MLA, Zapata DF. Eficacia y grado de aceptación del tratamiento preventivo con fracciones ribosomales en niños con infecciones respiratorias recurrentes. *Rev Enf Inf Ped* 2005;18(71):72-81.

19.- Rodríguez OAR. Amoxiclav-Ribovac vs. ribovac-inmunoglobulina en niños con infección respiratoria alta recurrente. *Alergia, Asma e Inmunología Pediátrica* Vol. 10, num.3 mayo-junio 2001 pp. 104-118.

20.- Hernández PM. Neumococo: resistencia y prevención editorial *Rev Enf Infec Ped* 2000;52: 361-2.

21.- Michel PP, Reyes GU, Kutz de la Mora J. Puericultura en: La Salud del niño y del adolescente. Martínez y M (editor) 5ª Manual Moderno México. p 2005 p. 435-46.