

Tratamiento de Infecciones Recidivantes del Tracto Respiratorio con un Lisado Bacteriano Polivalente: Resultados de un Estudio Multinacional, Abierto y Prospectivo

Gerd Grevers, M.D.

Departamento de Otorrinolaringología
Cirugía de cabeza y cuello
Universidad de Munich
Munich, Alemania

Oscar Aldrey Palacios, M.D.

Instituto de Inmunología
Universidad Central de Venezuela
Caracas, Venezuela

Bertha Rodríguez, M.D.

Servicio Médico, Mexicana Air Lines
Ciudad de México, México

Stephan Abel, M.D.

Antje van Aubel, M.D.
Sankyo Pharma GMBH
Munich, Alemania

RESUMEN

Este estudio abierto, multicéntrico, realizado en 14 países de Europa, América Latina y Asia, reclutó 4.965 pacientes que sufrían de infecciones del tracto respiratorio recidivantes para investigar la seguridad y la aceptabilidad del lisado bacteriano inmunomodulador oral LW 50020. Los pacientes permanecieron en el estudio durante 4 meses (2 ciclos de 4 semanas de LW 50020 separados por un intervalo libre de tratamiento de 28 días y seguimiento). La incidencia de todos los efectos adversos fue del 7,2%; la de las reacciones adversas al fármaco fue del 0,6%. Las reacciones adversas al medicamento fueron de leves a moderadas y su frecuencia no fue mayor en el gran subgrupo de pacientes (77%) con antecedente conocido de alergias o enfermedades respiratorias subyacentes; sin embargo, la incidencia de eventos adversos en este subgrupo fue dos veces mayor que en la población total del estudio, lo cual probablemente indica una mayor vulnerabilidad a la enfermedad. No hubo cambios clínicos importantes en las variables de laboratorio después del tratamiento. La comparación del primer periodo del estudio (primer ciclo de LW 50020 e intervalo libre de medicamento) con el segundo periodo de estudio (segundo ciclo de LW 50020 y seguimiento) mostró una reducción global de por lo menos el 50% en el número,

la gravedad y duración de las infecciones del tracto respiratorio, el número de tratamientos antibiótico y sintomático y el número de días de ausencia a la escuela o al sitio de trabajo. La tolerabilidad y la aceptabilidad fueron evaluadas como buenas o muy buenas en el 99% de los pacientes que completaron el estudio.

Palabras clave: | infecciones recidivantes del tracto respiratorio; inmunoestimulación oral; lisado bacteriano, estudio de seguridad, estudio a gran escala.

INTRODUCCIÓN

Las infecciones del tracto respiratorio (ITR) son de las enfermedades más frecuentes en niños y adultos en el mundo. La morbilidad asociada sigue siendo una amenaza para la sociedad y las consecuencias económicas, incluso de ITR agudas relativamente benignas, son importantes. En los Estados Unidos, los consumidores gastan aproximadamente 2.000 millones de dólares en medicaciones de venta libre y se estima que los costos totales anuales de las ITR agudas tratadas en escenarios de pacientes ambulatorios exceden los 10.000 millones de dólares.¹

Factores sociales y ambientales, tales como el estándar de vida y la contaminación al interior y del aire, influyen sobre la frecuencia de las ITR^{2,3}, la cual es similar en países en desarrollo y desarrollados. La frecuencia de los casos de letalidad es mucho más alta en los países en desarrollo, especialmente en niños^{1,4}.

Tanto los virus como las bacterias pueden causar o agravar las enfermedades respiratorias, incluidos los síntomas agudos. Los rinovirus, responsables del resfriado común, ocurren con mayor frecuencia en adultos y causan un número importante de consultas médicas⁵. Los virus influenza y parainfluenza, también comunes en adultos, pueden destruir el epitelio de los tractos respiratorios superior e inferior y facilitar las infecciones bacterianas⁶.

En los niños, la mayor parte de las ITR son causadas por virus pero se complican con sobreinfecciones bacterianas que toman la forma de otitis media, amigdalitis y bronquitis. En niños y adultos con asma, las ITR con frecuencia provocan un aumento de los síntomas.^{8,9} Las ITR bacterianas pueden estar involucradas en la aparición de broncoespasmo y en la progresión de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica.¹⁰ En pacientes con bronquitis crónica que tienen episodios frecuentes de bronquitis aguda, se sospecha que las infecciones virales intercurrentes precipitan los síntomas agudos al alterar la respuesta del huésped a la colonización bacteriana.^{11,12}

Paoletti y su grupo investigaron las consecuencias de las ITR en la población general.¹³ Los individuos con infecciones recidivantes durante la infancia y la adolescencia-adulthood tienen la prevalencia más alta de enfermedades y síntomas respiratorios y los valores más bajos de función pulmonar, sin importar los hábitos de fumar.

La mayoría de las infecciones son adquiridas a través de la mucosa del tracto respiratorio superior e inferior.¹⁴ Los pacientes con mayor susceptibilidad a las ITR parecen tener una respuesta inmune alterada de la mucosa. Un huésped comprometido con defectos, incluso leves en el sistema de defensa, se puede volver sensible a infecciones con microorganismos que normalmente no son patogénicos.⁶

El tratamiento sintomático convencional y el uso de antibióticos no previenen las ITR recidivantes y estas se convierten en factor de riesgo para enfermedades respiratorias. Las vacunas clásicas no están disponibles para la mayoría de los patógenos que inducen ITR.

Las investigaciones sugieren que el inmunomodulador oral LW 50020 (Luivac, Paspac® oral) ejerce sus efectos farmacodinámicos al estimular el sistema inmune de la mucosa.

El reto antigénico del tejido linfoide asociado al intestino conduce a un aumento de la inmunidad inespecífica y específica en todos los tejidos mucosos y estimula la proliferación y la diferenciación de células inmunes.¹⁵⁻¹⁹ La inhibición aumentada de la adherencia bacteriana y de la inactivación de los patógenos en la mucosa respiratoria son resultados esperados de la estimulación primaria del tejido linfoide asociado al intestino con bacterias obligadas o facultativas en las ITR. Los estudios clínicos controlados han confirmado que la administración de LW 50020 reduce el número, la duración y la gravedad de las ITR en niños y adultos.²⁰⁻²²

El estudio SALUD se realizó para investigar la seguridad y la aceptación de LW 50020 en la vida diaria en un gran número de pacientes con diagnóstico de susceptibilidad aumentada a ITR.

PACIENTES Y MÉTODOS

Población de estudio

El estudio se realizó en Europa (Portugal, Polonia, República Checa), Centroamérica (República Dominicana, Ecuador, México, Guatemala, Honduras), Suramérica (Brasil, Chile, Colombia, Perú, Venezuela) y Asia (Tailandia). Niños y adultos de ambos sexos y de cualquier grupo étnico podían hacer parte del estudio si eran mayores de 3 años y tenían antecedente de ITR recidivantes (rinitis, sinusitis, otitis, faringitis, laringitis, bronquitis o formas mixtas) que requerían tratamiento médico. El número mínimo definido de infecciones en el año precedente fue de ocho para los niños de 3 a 6 años de edad, seis para niños de 7 a 11 años de edad y cuatro para adolescentes de 12 a 18 años de edad y para adultos. En forma alternativa, se reclutaron niños y adultos que tuvieron al menos tres infecciones graves (de dos o más semanas de duración) en el año anterior.

Los pacientes con infecciones crónicas, inmunodeficiencia grave u otras enfermedades graves se excluyeron porque no se esperaba que se beneficiaran del tratamiento con lisado bacteriano. Las mujeres gestantes también se excluyeron debido a la falta de experiencia y el comité de ética solicitó que el periodo de lactancia se agregara como criterio rutinario de exclusión.

Medicación del estudio

La medicación del estudio fue LW 50020 Marca Registrada de Sankyo Pharma GMBH, Munich, Alemania en tabletas con 3 mg de lisado mixto bacteriano de siete diferentes cepas de la Colección Norteamericana de Cultivos de Tejidos (*American Tissue Culture Collection*, ATCC) (*Staphylococcus aureus*, *Streptococcus mitis*, *S. pyogenes*, *S. pneumoniae*, *Klebsiella pneumoniae*, *Branhamella catarrhalis* y *Haemophilus influenzae*; por lo menos 10⁹

microorganismos de cada cepa). Los excipientes son manitol, celulosa microcristalina, glicolato de almidón de sodio, estereato de magnesio y sílice anhidro coloidal.

A cada paciente se le solicitó tomar una tableta diaria durante 28 días. Un periodo libre de tratamiento de 28 días fue seguido por otro ciclo de medicación de 28 días, después del cual hubo un periodo de seguimiento de 28 días. El estudio duró 4 meses con cinco visitas programadas al inicio y al final de los ciclos de tratamiento (V1-V4) y al final del estudio (V5). El primer periodo de estudio incluyó V1-V3 (primer ciclo de tratamiento e intervalo sin tratamiento); el segundo periodo de estudio incluyó V3-V5 (segundo ciclo de tratamiento y seguimiento sin tratamiento).

Medidas de resultado del estudio

La principal medida de resultado fue la seguridad, que incluyó el número de eventos adversos (EA)/reacciones adversas al medicamento (RAM), efecto de LW 50020 sobre las variables de laboratorio y la tolerabilidad global.

Las medidas de resultado secundarias fueron la aceptación y la eficacia del tratamiento. Se evaluaron las siguientes variables para eficacia: número, duración, gravedad (escala de tres puntos) y puntuación clínica de las ITR (producto de duración por gravedad); tratamiento de las infecciones (con antibióticos o agentes sintomáticos) y número de días de ausencia a la escuela o incapacidad para trabajar/realizar los oficios domésticos.

La puntuación de la infección clínica se calculó mediante la multiplicación de la duración por la gravedad para derivar un total para todas las infecciones en el periodo respectivo.

Determinación del tamaño de la muestra y métodos estadísticos

Se calculó una muestra de 5.000 pacientes para alcanzar una probabilidad del 99% de capturar EA poco frecuentes (probabilidad de aparición de 0,0009). La población del estudio actual fue de 4.965 pacientes.

Para estimar la frecuencia de EA y los intervalos de confianza (IC) del 95% se utilizó la distribución de Poisson. La evaluación general de tolerabilidad y de parámetros de laboratorio se analizó descriptivamente. Todos los pacientes reclutados se incluyeron en la evaluación de seguridad.

Los datos de eficacia se calcularon para la población por protocolo como el cambio relativo porcentual en valores entre los periodos V1-V3 y V3-V5. Para evaluar diferencias en la duración de los periodos de observación entre pacientes individuales, los resultados de las medidas de resultado secundarias se expresaron como frecuencias, es decir, número de eventos en un periodo de 4 semanas.

Recolección de datos

Los datos demográficos, el número de infecciones en el año precedente y las enfermedades y los tratamientos concomitantes se documentaron en la primera visita (V1), así como los factores de riesgo para ITR (alergias, susceptibilidad a eczema/neurodermatitis, fiebre del heno/rinitis crónica, conjuntivitis, susceptibilidad a bronquitis/tos recidivante, sistema bronquial hiperactivo/asma bronquial, pruebas de alergia positivas/aumento de IgE).

Los siguientes datos se determinaron en muestras de sangre tomadas en V1 (valores iniciales) y V4 (final del tratamiento): hemoglobina, hematocrito, conteos de células sanguíneas rojas y blancas, conteo diferencial (detección de formas patológicas) e inmunoglobulinas séricas (IgA, IgE, IgG, IgM).

A los pacientes que desarrollaron una ITR aguda durante el estudio se les solicitó comunicarse con su médico para documentar su gravedad, determinación y tratamiento. Después del final de cada infección, se informó un diagnóstico con respecto a la localización (tracto respiratorio superior o inferior u oído).

Las demás enfermedades, quejas o comentarios sobre el estado general y bienestar del paciente se documentaron como EA, con diagnóstico y detalles de gravedad, tratamiento, desenlace y posible relación causal con la medicación del estudio.

En una evaluación final (fabricante), cada EA se evaluó de acuerdo con la historia del paciente, especialmente los factores de riesgo documentados en V1, enfermedades concomitantes, asociación temporal con la ingestión de la medicación del estudio y la experiencia del paciente durante el estudio.

Un EA considerado como posible o probablemente relacionado con el medicamento del estudio se clasificó como RAM. Un EA se clasificó como no relacionado con el fármaco del estudio si: 1) no había asociación temporal razonable con el uso del fármaco; 2) el EA había sido causado por una enfermedad intercurrente o concomitante o por otra medicación; 3) se había observado en el paciente antes del estudio (esto también es cierto para la gravedad) o 4) no reaparecía al volver a administrar el medicamento.

El cumplimiento se verificó por el conteo de tabletas al final de los ciclos de tratamiento (V2, V4). La tolerabilidad global fue evaluada por los investigadores en la última visita (V5).

RESULTADOS

Población de estudio

En total se reclutaron 4.695 pacientes en 133 centros de 14 países entre noviembre de 1995 y mayo de 1997. Los pacientes recibieron al menos un paquete de la medicación de estudio y todos entraron en la evaluación de seguridad (muestra por intención de tratar).

Los porcentajes de los pacientes reclutados en cada país fueron así: Brasil 30%, Venezuela 14%, Colombia 13%, Perú 10%, Chile 8%, México 6%, Centroamérica (República Dominicana, El Salvador, Honduras, Guatemala) 10%, Portugal 4%, Polonia y República Checa 2% cada una y Tailandia 1%.

Los datos estuvieron disponibles para el 84% de los pacientes (n = 4.153) en V4, después de dos ciclos de tratamiento y para el 80% (n = 3.963) en la visita V5, la última visita. En la mayoría de los casos, las razones para la suspensión no fueron médicas.

El estudio se llevó a cabo de acuerdo con el protocolo en el 70% de la muestra. Las razones para la exclusión del análisis del protocolo fueron suspensión prematura del estudio, documentación incompleta, violación de los criterios de inclusión, falta de cumplimiento y no adherencia al calendario del estudio.

Los datos demográficos y de seguridad se evaluaron para la población de seguridad, los datos de eficacia para la población del protocolo, La tolerabilidad y la aceptabilidad global de la terapia se evaluaron para pacientes que cumplieron con la V5. La tabla resume las características demográficas e iniciales.

Características demográficas e iniciales

Característica

Sexo, %	
H/M	48/52
Edad, años	
Media	19
Mediana	11
Rango	3-86
Grupo de edad, %	
≤ 6 años (niños)	35
7-11 años (niños)	17
12-18 años (adolescentes)	8
Adultos	39
Antecedentes escolares/laborales, %	
Asistencia al jardín infantil/escuela	51
Asistencia a la escuela y al sitio de trabajo	6
Trabajo	30
Antecedente de fumar cigarrillo	
Fumadores pasivos	30
Fumadores activos	6

Datos incompletos para el 1%

Historia médica

Uno o más factores de riesgo para ITR estaban presentes en el 77% de los pacientes (Fig.1). Cerca de la mitad de la población del estudio sufría de bronquitis y tos recidivante. Otros factores de riesgo en orden de frecuencia fueron fiebre del heno/rinitis crónica/conjuntivitis, alergias conocidas y sistema bronquial hiperactivo o asma. Durante el año anterior, los pacientes experimentaron en promedio 7,8 infecciones del tracto respiratorio superior e inferior y del oído (Fig.2) y 1,9 infecciones graves. El número de infecciones disminuyó con la edad.

Fig. 1. Porcentaje de pacientes con alergias, factores de riesgo o ITR

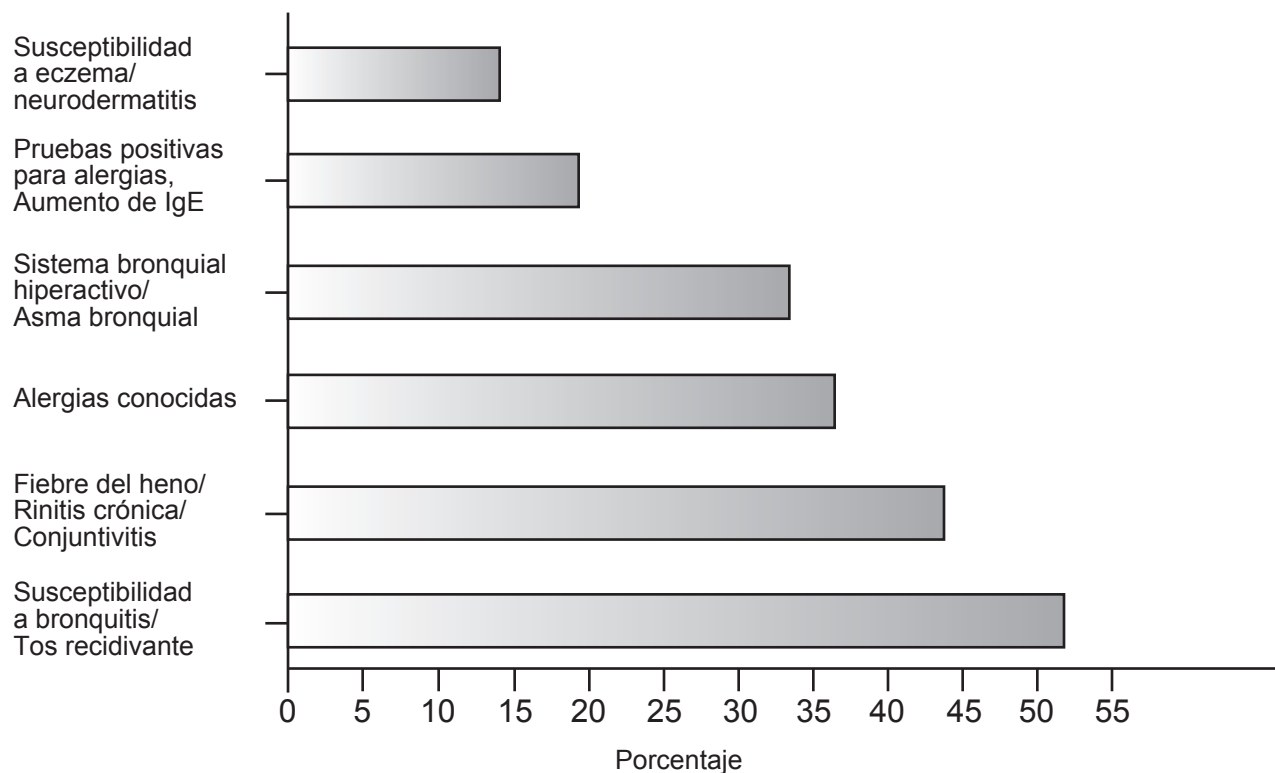
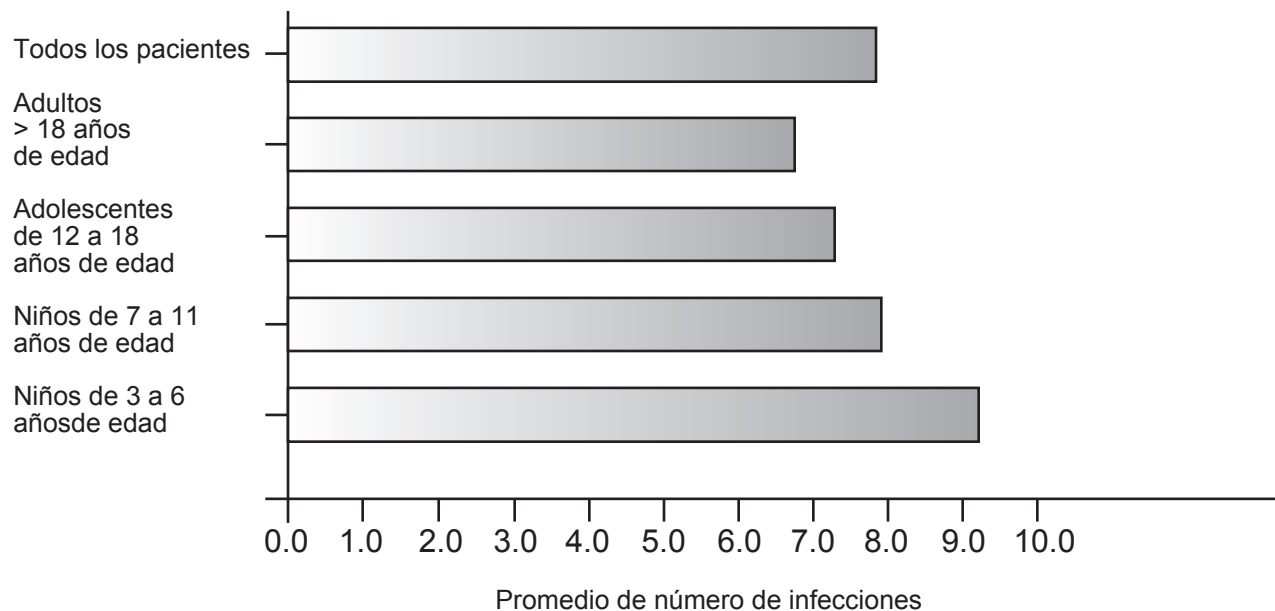


Fig.2. Número promedio de infecciones en el año anterior



SEGURIDAD

Eventos adversos

Un total de 358 EA con o sin relación causal sospechada se reportó en 309 pacientes con LW 50020, lo cual corresponde a una frecuencia del 7,2% (IC 95% de 6,5 a 8,0). La incidencia de los EA más frecuentes por sistema corporal fue: tracto gastrointestinal 2,5%, piel 1,3%, infecciones, sobre todo enfermedades de la infancia 1,0%, sistema nervioso central, psiquiátrico, visión 0,8% y tracto respiratorio (neumonía y enfermedades diferentes a infecciones) y tracto urogenital 0,4% cada uno.

No se observaron diferencias en el número de pacientes con EA por sexo, edad o hábito de fumar, aunque los pacientes con antecedente conocido de alergias y uno o más factores de riesgo para ITR recidivante tenían por lo menos el doble de EA que aquellos sin estas características. Los países que reclutaron estos tipos de pacientes reportaron tasas aumentadas de EA. Incidencias de EA por encima del 10% ocurrieron en Chile, Guatemala, Polonia y Tailandia (15% de la población de estudio); en los otros países la incidencia fue menor del 10%.

Los EA fueron leves en el 77% (n = 276); moderados en el 19% (n = 67) y graves en el 4% (n = 14). La gravedad de un EA (después clasificado como RAM, ver más adelante) no se documentó. Ninguno de los 18 eventos adversos graves (5%) estaba relacionado con LW 50020.

Sospecha de reacciones adversas al medicamento

De los 358 EA, 30 (en 27 pacientes) se juzgaron posible o probablemente relacionados con la medicación del estudio y después se consideraron RAM. La frecuencia de las RAM fue del 0,6% (IC 95% de 0,4 al 0,9%), con un rango entre 0% y 3,6% en los diferentes países y fue similar en todos los subgrupos definidos previamente.

Ninguna de las RAM sospechadas fueron graves; 21 (70%) fueron leves y 8 (27%) fueron moderadas. La gravedad de una RAM sospechada (3%) permanecían desconocidas (diarrea aguda que cedió después de 3 días sin medicación).

Dieciocho pacientes con sospecha de RAM se retiraron prematuramente del estudio, 16 de ellos debido a una RAM.

Las RAM reportadas en este estudio han sido descritas para LW 50020; 18 afectaron el sistema gastrointestinal, 11 fueron reacciones de piel y 1 fue un síntoma del tracto respiratorio (agravación de la rinitis). De acuerdo con una clasificación internacional, la frecuencia de las reacciones gastrointestinales y de piel se define como poco frecuente (entre 1 por 100 y 1 por 1.000) y la de síntomas del tracto respiratorio es rara (menos de 1 por 1.000). No se reportaron RAM raras nuevas, hasta ahora no reconocidas.

Evaluaciones de laboratorio

No se detectaron anomalías clínicamente significativas en ninguna de las variables identificadas. Los valores de IgE estaban reducidos, aunque no de manera significativa, en pacientes con y sin riesgo para ITR.

Tolerabilidad global

La tolerabilidad global se evaluó en los pacientes que completaron el estudio en la última visita (el valor faltó en un paciente). La tolerabilidad se calificó como muy buena o buena en el 99,5% y como moderada o mala en el 0,5%. Algunos pacientes del último grupo tuvieron EA durante el estudio en general no relacionados con el medicamento; en otros pacientes no fueron evidentes las razones para esta calificación.

Aceptabilidad global

La aceptabilidad, la cual fue evaluada en todos los pacientes que acudieron a la última visita (valor faltante para un paciente), fue muy buena o buena en el 99,2% y moderada o mala en sólo el 0,8% de la población evaluada.

EFICACIA

Número, duración y gravedad de las infecciones

La frecuencia (número) de infecciones, el número de días con infecciones, la gravedad y la puntuación clínica eran entre el 52% y el 62% más bajas durante el tercero y cuarto meses que durante el primero y segundo meses (Fig.3). Con base en los resultados de un estudio doble ciego a largo plazo con LW 50020, se presume que las reducciones en el número y en la duración de infecciones permanecen estables por más de un año²¹. A partir de estos datos se puede calcular una reducción de por lo menos 1,7 infecciones y 14,3 días con infección por año por paciente. La proyección de los resultados a 1 año se determinaron a partir de los datos iniciales evaluados bajo terapia al comparar el segundo con el primer ciclo de tratamiento; sin embargo, las reducciones en el número, la duración y la gravedad de las infecciones después de dos ciclos de tratamiento y las reducciones calculadas para un año pueden ser aún mayores.

No se encontraron diferencias significativas en la tasa de infecciones por sexo, edad, hábito de fumar ni por antecedentes de alergia o de factores de riesgo. La reducción fue similar para infecciones en diferentes sitios (tracto respiratorio superior o inferior, oído), aunque las ITR superior fueron más frecuentes. En todos los países se observó una reducción de la frecuencia de las infecciones.

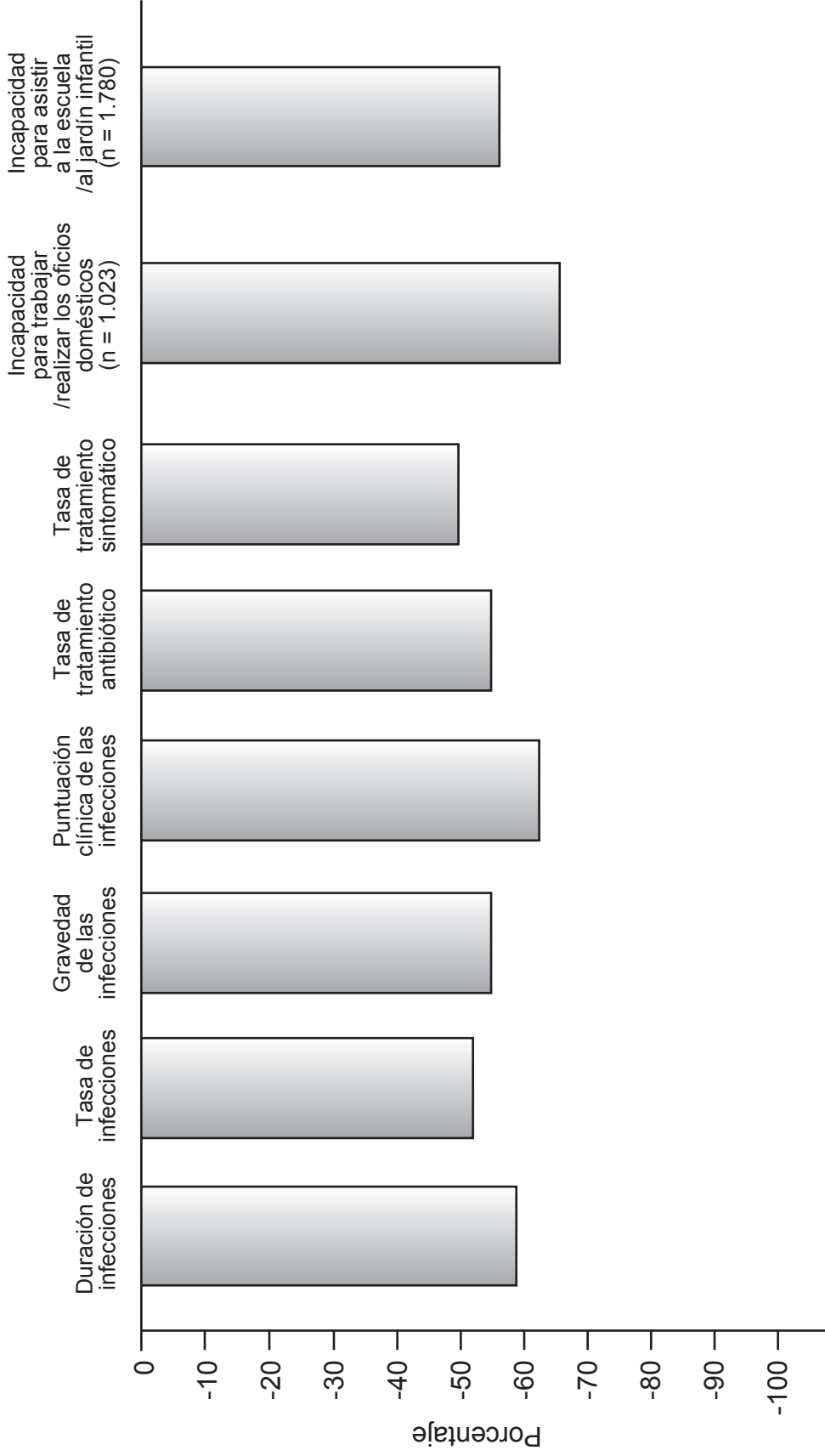
Número de infecciones

El número de tratamientos con antibióticos y sintomáticos disminuyó en el 54% (Fig.3) y en el 50%, respectivamente. La proyección de los resultados a un año es un ahorro de 0,9 tratamientos con antibióticos y 1,1 tratamiento sintomático.

Ausencia al colegio o al sitio trabajo

El número de días/pacientes que se ausentaron del jardín infantil/escuela (n = 1.780) o que estuvieron incapacitados para trabajar/realizar los oficios domésticos (n = 1.203) disminuyeron entre el 56% y el 65%.

Fig. 3. Reducción relativa en las medidas de resultados de eficacia



Comparación del primero (V1-V3) y del segundo (V3-V5) de los periodos de estudio.

DISCUSIÓN

Una característica común de la muestra del estudio SALUD propensa a la infección en los diferentes países fue la gran proporción de pacientes (77%) con alergias o hiperreactividad bronquial y enfermedades relacionadas concomitantes. Estudios previos con LW 50020 también incluyeron grandes números de estos pacientes.²³

Las enfermedades alérgicas son un factor de riesgo importante para las ITR recidivantes^{24,25}, observación de importancia clínica aparente puesto que las enfermedades alérgicas están aumentando en todo el mundo.²⁶ Los estudios epidemiológicos confirman una relación entre enfermedades alérgicas e ITR. Un estudio longitudinal, prospectivo sobre la incidencia y el pronóstico del asma y de las enfermedades con sibilancias desde la primera infancia hasta la edad de 33 años, en una cohorte grande británica, reveló que las enfermedades con sibilancias en la primera infancia se asocia fuertemente y de manera independiente con neumonía, fiebre del heno y eczema.²⁷ Se han encontrado asociaciones más débiles con dolor abdominal y migraña. En niños de edad escolar suecos, una alta frecuencia de ITR superior se asoció con alta frecuencia de enfermedades alérgicas en los padres. La variación concomitante con los antecedentes de los padres indica una disposición genética común.³ También puede haber una vulnerabilidad genética general a la enfermedad en pacientes con ITR recidivantes. Un estudio en niños en edad escolar⁷ mostró que aquellos con ITR recidivantes pertenecían a familias con problemas de salud.

Se han propuesto otras explicaciones para la alta frecuencia de enfermedades respiratorias alérgicas e infecciosas. Los defectos locales inducidos por las bacterias en la barrera inmune del tracto respiratorio superior pueden facilitar la penetración de alérgenos potenciales y contribuir al desarrollo y a la perpetuación de las enfermedades atópicas.²⁸ Los virus estimulan una reacción inflamatoria alérgica, aumentan la hiperreactividad de la vía aérea en pacientes no asmáticos y provocan ataques de sibilancias en pacientes con asma.⁸ Por lo tanto, parece importante prevenir las ITR tanto en pacientes no atópicos como atópicos.

Los resultados de seguridad en el presente estudio demuestran que no hay necesidad de restricciones en el uso del inmunomodulador LW 50020 en los grupos de pacientes de riesgo investigados con alergias conocidas, aumento de los valores de IgE, eczema, fiebre del heno, rinitis, conjuntivitis, bronquitis, sistema bronquial hiperreactivo y asma bronquial. Todos los pacientes pueden esperar beneficios.

La frecuencia de los EA con sospecha de relación causal con el medicamento de estudio fue generalmente baja, y no se pudo detectar aumento de la frecuencia o de la gravedad en los grupos de riesgo investigados. No se reportaron RAM nuevas, por lo menos no descritas aún.

Sin embargo, los EA reportados ocurrieron con una frecuencia de hasta dos veces en los grupos de riesgo descritos. Esto se puede explicar por la vulnerabilidad generalmente elevada a la enfermedad que ya se mencionó.⁷ La exposición pasiva o activa al humo del cigarrillo también es un factor de riesgo para ITR recidivantes.^{29,30} En nuestro estudio, los hábitos de fumar no influyen sobre la frecuencia de EA informados ni sobre las variables de infección evaluadas, tal vez debido a la proporción relativamente pequeña de fumadores activos (30%) y pasivos (6%).

La incidencia promedio de ITR en una población normal alcanza su pico máximo a 4,9 en los primeros dos años de vida, disminuye a 2,8 entre los 5 y los 19 años de edad, a 2,2 en adultos jóvenes y a 1,6 en adultos de más de 40 años de edad.⁵ Los pacientes reclutados para el estudio SALUD tenían antecedentes mucho más frecuentes de infecciones: los niños hasta los 11 años de edad habían experimentado de ocho a nueve infecciones en los últimos 12 meses y los adultos menos de siete. La presencia adicional de alergias y enfermedades respiratorias subyacentes en alto porcentaje de pacientes indica que la muestra del estudio era muy representativa de la población general con riesgo alto conocido de ITR. No hubo diferencias aparentes entre las disminuciones en frecuencia, duración y gravedad de las infecciones en pacientes con y sin antecedentes de factores de riesgo.

Las influencias de las estaciones en la reducción de las variables de infección pueden excluirse ampliamente. Menos del 10% de la población del estudio fue reclutada en Europa, en donde se reportan picos estacionales en los meses de primavera y otoño.⁷ En la mayoría de regiones de Centro y Suramérica (excepto Chile) que contribuyeron con más del 80% de los pacientes, las influencias de las estaciones son de importancia menor. Además, el estudio duró cerca de 2 años, lo cual hace improbable la influencia de las estaciones.

La reducción de la tasa de infección observada fue similar a los resultados de ensayos clínicos controlados en niños y adultos.²⁰⁻²² Uno de los estudios doble ciego controlados con placebo tuvo un periodo de observación total de un año durante el cual la reducción en la frecuencia de infecciones permaneció estable.²¹ Nosotros proyectamos nuestros hallazgos más allá de un periodo de 52 meses en términos de reducción de la tasa de infección, duración de las infecciones y ahorros en tratamientos antibiótico y sintomático. La reducción calculada de 1,7 infecciones y de 14 días de infección, con ahorros de un tratamiento antibiótico o sintomático por año, tiene gran relevancia clínica si se tiene en cuenta, además, el aumento de la prevalencia de patógenos bacterianos resistentes a muchos antibióticos. Se pueden esperar ahorros importantes en costos médicos y de otros tratamientos como se demostró anteriormente en la población alemana.³¹ Las reducciones y los ahorros pueden ser incluso superiores a lo proyectado porque los hallazgos documentados bajo el tratamiento constituyeron la base para la proyección.

CONCLUSIONES

En este gran estudio abierto realizado en 14 países, la mayoría de los participantes con susceptibilidad aumentada a ITR también tenían antecedente de alergias y enfermedades respiratorias. En todos los países, el inmunomodulador oral Luivac demostró ser seguro y efectivo para prevenir las ITR en pacientes con y sin estos factores de riesgo. Estos resultados confirman de nuevo que la administración de Luivac es una estrategia segura y exitosa para reducir la frecuencia, la gravedad y la duración de ITR ubicuas, al igual que sus costos socioeconómicos.

AGRADECIMIENTOS

Los autores agradecen a los siguientes médicos, al igual que a otros colegas y monitores internacionales por su colaboración en la realización con éxito del estudio SALUD: M. Ganança, M.D., Brasil; R. Sepúlveda, M.D. Chile; G. Jacques, M.D., Colombia; J. Janda, M.D., República Checa; A. Barrientos, M.D., Guatemala; W. Pozo Tovar, M.D. Perú; J. Haluszka M.D., Polonia; S. Ruah, M.D., Portugal; C. Bunnag, M.D., Tailandia. También agradecen la evaluación biométrica realizada por el Sr. U. Elsasser y el aseguramiento de la calidad por M. Binder, Ph.D.

REFERENCES

1. Shapiro ED. Epidemiology of acute respiratory infections. *Semin Pediatr Infect Dis.* 1998;9:3L36.
2. Ramos EG, Suarez EP, Sapián LA, De la Fuente GL. Estudio epidemiológico y etiológico de las infecciones respiratorias agudas (IRA) en niños menores de cinco años. *Rev Latinoam Microbiol.* 1991;33:109-119.
3. Aberg N, Sundell J, Eriksson B, Hesselmar B, Aberg B. Prevalence of allergic diseases in school-children in relation to family history, upper respiratory infections, and residential characteristics. *Allergy.* 1996;51:232-237
4. Rodríguez AF, Mejía CR, Prado D, Arguedas A. Infectious diseases in Central America: the current situation. *Infect Med.* 1996;208:212-215.
5. Monto AS, Sullivan KM. Acute respiratory illness in the community. Frequency of illness and the agents involved. *Epidemiol Infect.* 1993;110:145-160.
6. van Cauwenberge P, Ingels K. Effects of viral and bacterial infection on nasal and sinus mucosa. *Acta Otolaryngol.* 1996;116:316-321.
7. Soderstrom M, Hovelius B, Prellner K. Respiratory tract infections in children with recurrent episodes as preschoolers. *Acta Paediatr Scand.* 1941;80:688-695.
8. Busse WW. The role of respiratory infections in airway hyperresponsiveness and asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 1994;150:77-79.
9. Newman-Taylor A. Environmental determinants of asthma. *Lancet.* 1995;345:296-299.
10. Cazzola M, Matera MG, Rossi E. Bronchial hyperresponsiveness and bacterial respiratory infections. *Clin Ther.* 1991;13:157-171.
11. Clancy R, Pang G, Dunkley M, Taylor D, Cripps A. Acute or chronic bronchitis: a model of mucosal immunology. *Immunol Cell Biol.* 1995;73:414-417.
12. Taylor DC, Clancy RL, Cripps AW, Butt H, Bartlett L, Murree-Allen K. An alteration in the host-parasite relationship in subjects with chronic bronchitis prone to recurrent episodes of acute bronchitis. *Immunol Cell Biol.* 1994;72:143-151.
13. Paoletti Prediletto R, Carrozzi L, et al. Effects of childhood and adolescence-adulthood respiratory infections in a general population. *Eur Respir J.* 1989;2:248-436.
14. O'Hagan DT. Oral delivery of vaccines: formulation and clinical pharmacokinetic considerations. *Clin Pharmacokinet.* 1992;22:1-30.
15. Helmberg A, Bock G, Wolf H, Wick G. An orally administered bacterial immunomodulator primes rabbit neutrophils for increased oxidative burst in response to opsonized zymosan. *Infect Immun.* 1989;57:3576-3580.
16. van Daal GJ, Beusemberg FD, So KL, et al. Protection against influenza virus infection in mice by oral immunization with a polyvalent bacterial lysate. *Int J Immunopharmacol.* 1991;13:831-840.
17. van Daal GJ, van't Veen A, So KL, et al. Oral immunization with polyvalent bacterial lysate and infection with *Streptococcus pneumoniae*: influence on interferon-gamma and PMN-elastase concentrations in murine bronchoalveolar lavage fluid. *Int Arch Allergy Immunol.* 1992;97:173-177.
18. Ruedl CH, Albin B, Bock G, Wick G, Wolf H. Oral administration of a bacterial immunomodulator enhances murine intestinal lamina propria and Peyer's patch lymphocyte traffic to the lung: possible implications for infectious disease prophylaxis and therapy. *Int Immunol.* 1993;5:29-36.
19. Ruedl CH, Fruhwirth M, Wick G, Wolf H. Immune response in the lungs following oral immunization with bacterial lysates of respiratory pathogens. *Clin Diagn Lab Immunol.* 1994;1:150-154
20. Riedl-Seifert RJ, van Aubel A, Kammereit A, Elsasser U. Recurrent infections during childhood-are they still a "crux medicorum"? Results of a placebo-controlled double-blind study with an oral bacterial lysate in children prone to infections. *J Pharmacol Ther.* 1993;3:108-117.
21. Ruah SB, Abel S, Binder M, van Aubel A, Elsasser U, Kammereit A. Paspal Oral in Portugal- Prevention and Therapy of Respiratory Tract Infections in Infection-Prone Children. A Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicenter Study, Study No. FK-09/92. Research Report. Munich, Germany: Luitpold Pharma; 1996.
22. Rutishauser M, Pitzke P, Grevers G, van Aubel A, Elsasser U, Kammereit A. Use of a polyvalent bacterial lysate in patients with recurrent respiratory tract infections: results of a prospective, placebo-controlled, randomized, double-blind study. *Adv Titer.* 1998;15:330-341
23. van Aubel A, Kammereit A. Therapy of recurrent respiratory tract infections with the vaccinoid Luivac. In: *Mucosal Immunology.* Munich: W Zuckschwerdt Verlag; 1998:109-118.
24. Alho OP, Koivu M, Sorri M, Rantakallio P. Risk factors for recurrent acute otitis media and respiratory tract infection in infancy. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 1990;19:151-161.
25. Tainio VM, Savilahti E, Salmempere L, Arjomaa P, Siimes MA, Perheentupa J. Risk factors for infantile recurrent otitis media: atopy but not type of feeding. *Pediatr Res.* 1988;23:509-512.
26. Lundback B. Epidemiology of rhinitis and asthma. *Clin Exp Allergy.* 1998;28:3-10.
27. Strachan DP, Butland BK, Anderson HR. Incidence and prognosis of asthma and wheezing illness from early childhood to age 33 in a national British cohort. *BMJ.* 1996;312:1195-1199.
28. Kilian K, Husby S, Host A, Halken S. Increased proportions of bacteria capable of cleaving IgA1 in the pharynx of infants with atopic disease. *Pediatr Res.* 1995;38:182-186.
29. Caers G. Infections récidivantes des voies respiratoires supérieures: leur traitement médical. *Acta Otorhinolaryngol Belg.* 1993;47:221-229.
30. Cazzola M, Ariano R, Gioia V, et al. Bacterial isolates and cigarette smoking in patients with chronic bronchitis: results from an Italian multicenter survey. *Clin Ther.* 1990;12:105-117.
31. Buchner KR. Treatment of Out-patients With Recurrent Respiratory Tract Infections. Basel, Switzerland: Infratest Suisse; 1993.