

Estudios clínicos doble ciego controlados con placebo a nivel internacional y en México de inmunoestimulantes para la prevención de infecciones respiratorias recurrentes en niños

El uso de inmunoestimulantes se ha vuelto más común en los últimos años debido a la necesidad de prevenir las infecciones respiratorias agudas en la consulta diaria. Sin embargo, su administración ha sido más bien empírica, ya que sus bases inmunológicas y clínicas no han sido muy difundidas.

En este consenso se reunió la información más importante a nivel mundial de los estudios clínicos doble ciego controlados con placebo de los inmunoestimulantes comercializados en México¹.

En el cuadro 1 se describen las principales características de estos estudios para la prevención de infecciones respiratorias agudas en niños. Los que corresponden al tipo A de acuerdo a la clasificación de la medicina basada en evidencias².

De los estudios analizados en el cuadro 1, seis de D53 (Ribovac), dos de LW50020 (Liuvac), diez de OM-85 (Bronchovaxom), seis de pidotimod (Adimod) y tres de RU41740 (Biostim). Los otros productos carecen de estudios controlados.

En el caso de Ribovac encontramos dos revisiones^{30,31} que citan los mismos estudios con diferentes resultados.

Ninguno de los dos estudios de Liuvac tenía los datos necesarios para hacer una síntesis. En el caso de Broncho-vaxom cuatro de los estudios fueron hechos en México (Del Río Navarro, Jara Pérez, Gómez Barreto y Gutiérrez Tarango)^{12,14-16}.

Respecto a Biostim, se emplearon los datos de una revisión³² que incluía el estudio de Paupe y otros dos estudios no publicados (Pech y Piquet). Dos de los estudios fueron hechos en México (Arroyave y Saracho Weber)^{26,29}.

La Figura 1 muestra el efecto de cada estudio. El resultado global para cada inmunoestimulante,

tomando el número de infecciones respiratorias comparadas con el placebo.

Al comparar el efecto como porcentaje, Ribovac, Broncho-vaxom y Adimod tienen un efecto significativo.

Un medicamento debe utilizarse cuando se conoce la evidencia de su eficacia y seguridad. En la actualidad es necesario aplicar la medicina basada en evidencia en nuestros criterios diagnósticos y terapéuticos. Pese a esto, es sorprendente que algunos de los inmunoestimulantes en el mercado no tengan estudios controlados en México o en otros países que avalen su seguridad y eficacia y que sólo Broncho-vaxom y Biostim cuenten con estudios realizados en México.

En general la mayoría de los estudios demuestran la seguridad y eficacia de esta clase de productos; sin embargo, falta mejorar su calidad.

Existen otros inmunoestimulantes disponibles en México que no cuentan con las recomendaciones de la medicina basada en evidencia tipo A, como: Pulmonarom, Paspap, Inmuno-Balt, Pulmosyne, Pulmotabs, Numostin y Umckaloabo. Además hay otros medicamentos a los que se atribuye un efecto inmunomodulador como el levamisol que es un antiparasitario. Su uso está restringido al médico especialista por los efectos adversos de agranulocitosis irreversible.³³

Respecto al factor de transferencia ha demostrado en estudios abiertos, ser un inmunoestimulante útil en enfermedades específicas.^{34,35}

Se concluye que los inmunoestimulantes son seguros y eficaces para disminuir la frecuencia de infecciones respiratorias agudas recurrentes. Se hace énfasis en que su uso debe limitarse para enfermos en quienes se hayan descartado procesos de inmunodeficiencias primarias, secundarias, alérgicas y alteraciones anatómicas.

Cuadro 1. Descripción de los principales estudios doble ciego, controlados con placebo de inmunoestimulantes en la prevención de IRAs en niños

<i>Autor, año, país, Tipo de estudio</i>	<i>Participantes</i>	<i>Resultados</i>	<i>Notas</i>
D53; RIBOVAC : Fiocchi A ³ 1988 Italia Estudio aleatorio, en doble ciego, controlado con placebo	N=355 tratados vs N=345 placebo; Pacientes de 3 a 12 años con una puntuación clínica > 30 en una escala clínica para IRAs. La duración del estudio fue de seis meses.	De 2 a 15 años Al final del estudio 30 pacientes en el grupo con D53 tuvieron 36 IRAs superiores y 45 IRAs inferiores mientras que 30 pacientes en el grupo del placebo tuvieron 43 IRAs superiores y 51 IRAs inferiores. No se informan los eventos adversos.	No se proporciona el diagrama de flujo de los pacientes. La variable de éxito es una escala clínica que no está validada. No hay definiciones de IRAs altas y bajas. El número de IRAs bajas es extremadamente alto. El estudio se realizó durante otoño e invierno.
Fiocchi A ⁴ 1989 Italia Estudio aleatorio, en doble ciego, controlado con placebo	Niños de 2 a 15 años que sufrían de IRAs recurrentes definidas como 30 puntos en una escala clínica y más de 5 IRAs en los últimos 6 meses. Se incluyeron 120 pacientes. El estudio tuvo una duración de 4 meses.	Hacia el cuarto mes la puntuación clínica mensual fue de 4.2 ± 2.6 en 60 pacientes con D53 y 8.0 ± 4.3 en 58 pacientes con placebo, $p < 0.001$ por t de Student recalculada Un niño tratado con placebo tuvo cefalea y se retiró del estudio.	Las dos bajas en el grupo del placebo son explicadas. La variable de éxito es una escala clínica que no está validada. En este estudio se empleó la vía nasal de administración. El estudio se realizó durante invierno y primavera.
Giovannini M ⁵ 2000 Italia Estudio multicéntrico, aleatorio, doble ciego, controlado con placebo.	Niños de 3 a 14 años con síntomas de IRAs recurrentes por al menos los dos últimos años y que hubieran padecido cinco IRAs que requirieran atención médica o tratamiento durante el invierno previo. Se incluyeron 114 niños. El estudio duró seis meses.	45 niños en el grupo con D53 y 42 en el grupo con placebo finalizaron el estudio. La puntuación en una escala clínica para la presencia de amigdalitis, otitis y faringitis fue de 0.46 para el grupo con D53 y de 0.76 en el grupo con placebo al final del estudio, $p < 0.01$ por U de Mann Whitney.	Se explican las bajas del estudio. La variable de éxito es una escala clínica, no se establece si está validada. No hay datos de la DE o dispersión de la variable de éxito En este estudio se empleó la vía oral de administración. El estudio se realizó en otoño, invierno y primavera.
Mora R ⁶ 2002 Italia Estudio doble ciego, controlado con placebo.	Niños de 4 a 14 años con otitis e historia de IRAs recurrentes por más de dos años y que hubieran padecido tres IRAs que requirieran atención médica o tratamiento durante el invierno previo. Se incluyeron 84 niños. El estudio duró seis meses.	41 niños en el grupo de D53 y 40 en el grupo de placebo finalizaron el estudio. De acuerdo a los autores hubo una mayor mejoría en el grupo de D53 en la incidencia de infecciones (1 vs 2), fiebre, duración de episodios infecciosos y terapias auxiliares. En el grupo con D53 un paciente tuvo disuria y otros dos sensación de ardor retroesternal, mientras en el grupo con placebo uno padeció somnolencia y otro ardor retroesternal.	No se señala si el estudio fue aleatorio. Se explican las bajas del estudio. No hay definición clínica de otitis. Las variables de éxito están dadas en escalas clínicas ordinales y discretas en rangos; no se establece si las escalas fueron validadas. No hay datos de la DE o dispersión de las variables de éxito. Para expresar que hubo una diferencia significativa los autores utilizan "p <" por ejemplo "p < 0.02" por la prueba de Wilcoxon. En este estudio se empleó la vía oral de administración. El estudio se realizó en otoño, invierno y primavera. El estudio pretendió demostrar la prevención de otitis media, pero los resultados son confusos.

Renzo M ⁷ 2004 Italia Estudio aleatorio, en doble ciego, controlado con placebo.	Niños de 6 a 14 años con historia de IRAs recurrentes o crónicas por más de dos años y que hubieran padecido al menos cinco IRAs en el último año o que hubieran padecido otitis media por más de tres meses. Se incluyeron 72 niños. El estudio duró seis meses.	36 niños en cada grupo terminaron el estudio. De acuerdo a los autores hubo una mayor mejoría en el grupo de D53 en la incidencia de infecciones (0.5 vs 0.67), fiebre, duración de episodios infecciosos y terapias auxiliares. Los autores afirman que no hubo eventos adversos durante el estudio.	No hay definición clínica de otitis. Las variables de éxito están dadas en escalas clínicas ordinales y discretas en rangos; no se establece si las escalas fueron validadas. No hay datos de la DE o dispersión de las variables de éxito. Para expresar que hubo una diferencia significativa los autores utilizan "p >" por ejemplo "p > 0.02" por prueba de t de Student. En este estudio se empleó la vía oral de administración. El estudio se realizó en las cuatro estaciones del año. El estudio pretendió demostrar la prevención de otitis media, pero los resultados son confusos.
Vautel JM ⁸ 1993 Francia Estudio aleatorio, doble ciego, controlado con placebo.	Niños con una edad de 2.98 ± 0.17 años (media \pm EE) con historia de 5 IRAs durante los últimos 12 meses o con 3 IRAs durante los últimos tres meses.	En el periodo de seis meses del estudio 32 pacientes con D53 tuvieron 3.39 ± 0.38 (media \pm EE) IRAs y 32 pacientes con placebo tuvieron 5.56 ± 0.39 IRAs. $p < 0.001$ por t de Student recalculada. Los autores mencionan como eventos adversos tres casos de rinitis en el grupo del D53 y tres casos de rinitis, uno de faringitis y otro de dolor abdominal en el grupo con placebo.	El diagrama de flujo y las bajas de los pacientes no se explican. El estudio se realizó en una clínica privada. En este estudio se empleó la vía oral y nasal de administración. Posibles IRAs fueron informadas como eventos adversos. No hay datos sobre las estaciones durante el estudio.
LW50020; LIUVAC Riedl-Seifert RJ ⁹ 1985 Alemania Estudio multicéntrico, aleatorio, en doble ciego, controlado con placebo.	N=239 activo Los niños de 4 a 9 años debían tener historia de 10 IRAs en el último año. El grupo de 4 a 6 años además debía tener 8 IRAs graves con una duración mayor a dos semanas en este periodo. El grupo de 7 a 9 años debía adicionalmente tener 4 IRAs graves con una duración mayor a dos semanas en este periodo. 115 niños recibieron LW50020 y 118 placebo. La duración del estudio fue de 14 semanas.	N=194 placebo (4 a 11 años) 99 pacientes con LW50020 tuvieron 15 IRAs y 108 pacientes con placebo tuvieron 29 IRAs, $p < 0.05$ por U de Mann-Whitney mencionada por los autores. 10.4% de los pacientes con LW50020 experimentó eventos adversos vs 5.1% en grupo con placebo. Los eventos adversos fueron principalmente gastrointestinales.	No hay datos de la dispersión del número de IRAs (DE, EE). Se dan las razones para excluir a los pacientes del análisis. La intervención no está bien definida. No se especifican las estaciones en que se realizó el estudio.
Rutishauser M ¹⁰ 1998 Suiza Estudio multicéntrico, aleatorio, en doble ciego, controlado con placebo.	Niños de 4 a 11 años con historia de IRAs recurrentes; niños de 4 a 6 años con más de 10 IRAs en el último año; los de 7 a 11 con más de 8 IRAs en el último año. 200 niños se incluyeron 124 niños tomaron LW50020 y 76 placebo. La duración del estudio fue de 16 semanas.	Durante el estudio 75% de los 117 pacientes con LW50020 no padeció IRAs mientras 54% de 72 pacientes con placebo no tuvo infección. $p < 0.01$ por chi cuadrada recalculada. 62 pacientes tuvieron 101 eventos adversos en grupo con LW50020, en tanto que 26 pacientes con placebo tuvieron 38 eventos adversos en el grupo con placebo.	No se especifica por que se excluyeron algunos pacientes del análisis. Además del grupo de niños hubo otro que incluía adolescentes y adultos. El estudio se realizó durante las cuatro estaciones del año.

OM-85: BRONCHOVAXON	N=339 activo y	Placebo= 330 de 1 a 19 años	
Ahrens J. ¹¹ 1984 Alemania Estudio multicéntrico, en doble ciego controlado con placebo	Pacientes pediátricos de 1 a 19 años que sufrían de enfermedad crónica obstructiva de la vía respiratoria o que habían recibido tratamiento para al menos una IRA durante las estaciones de otoño-invierno del año pasado. 87 pacientes recibieron OM-85 BV y 77 placebo. La duración del estudio fue de 6 meses.	Durante el estudio 83 pacientes con OM-85 BV tuvieron 3.75 ± 3.42 (media \pm DE) IRAs y 72 pacientes con placebo tuvieron 5.04 ± 4.04 IRA. $p < 0.05$ por U de Mann-Whitney informada. Dos pacientes en el grupo de OM-85 BV tuvieron eventos adversos, uno tuvo dolor abdominal y diarrea y el otro molestias gastrointestinales. Seis pacientes con placebo tuvieron eventos adversos incluyendo dos casos de foliculitis.	No se señala que el estudio sea aleatorio. Los criterios de selección permitirían la inclusión de niños no susceptibles. No se da la razón para excluir pacientes del análisis. El estudio se realizó durante las cuatro estaciones del año.
Collet JP ¹² 1993 Francia Estudio multicéntrico, aleatorio, en doble ciego, controlado con placebo.	Niños que asistían a la guardería mayores de 6 meses. 423 niños fueron aleatorios. La duración del estudio fue de 7.5 meses.	26.7% de los 210 pacientes con OM-85 BV y 33.8% de 213 con placebo tuvieron > 4 IRAs en el periodo de 7.5 meses. $p = 0.138$ por chi cuadradas recalculada. Los pacientes con OM-85 BV tuvieron 17 eventos adversos, los más frecuentes fueron eczema (n=3) y adenoidectomía (n=2); los pacientes con placebo tuvieron 19 eventos adversos. Los más frecuentes fueron timpanocentesis (n=3) y adenoidectomía (n=2).	Se proporciona el diagrama de flujo de los pacientes y las razones de las bajas del estudio. Se hace el subanálisis de los diferentes grupos de edad y periodo de tratamiento. El estudio se realizó durante las estaciones de otoño e invierno.
Del-Río-Navarro B ¹³ 2003 México Estudio aleatorio, en doble ciego, controlado con placebo.	Pacientes de 3 a 6 años con al menos 3 IRAs durante los seis meses previos y niveles subnormales de subclases de IgG. 54 niños fueron aleatorios. La duración del estudio fue de 6 meses.	Los pacientes en el grupo de OM-85 BV (n=20) tuvieron 2.8 ± 1.4 (media \pm DE) IRAs, mientras que en el grupo del placebo (n=20) tuvieron 5.2 ± 1.5 , IRAs $p < 0.001$ por t de Student recalculada. Ocho pacientes en el grupo de OM-85 BV tuvieron 10 eventos adversos; solo tres eventos gastrointestinales estuvieron relacionados a la administración del medicamento. Nueve pacientes en el grupo con placebo tuvieron 10 eventos adversos, cuatro de los cuales estuvieron relacionados con su administración.	Se proporciona el diagrama de flujo de los pacientes y las razones de las bajas del estudio. El estudio se realizó durante las cuatro estaciones del año. Adicionalmente se investigaron los niveles de subclases de IgG. El único cambio significativo fue la disminución de los niveles de IgG4 en los pacientes tratados con OM-85 BV.
Gómez-Barreto D 1998 ¹⁴ México Estudio aleatorio, en doble ciego, controlado con placebo.	Pacientes de 1.5 a 9 años que sufrían de sinusitis subaguda (duración mayor a 60 días y menor a 90 días). 26 pacientes tomaron OM-85 BV y 30 placebo. La duración del estudio fue de 6 meses.	Durante el estudio los 26 pacientes con OM-85 BV tuvieron 1.56 ± 1.55 IRAs en tanto que 30 pacientes con placebo padecieron 2.22 ± 2.37 IRAs. $p = 0.227$ por U de Mann-Whitney informada en metaanálisis. Solo un paciente con OM-85 BV presentó exantema y ameritó que se retirara del estudio.	Se incluyeron las definiciones de sinusitis y su curación. El estudio muestra que el grupo tratado tiene una curación más rápida del cuadro de sinusitis. Se mencionan las bajas de los pacientes pero el diagrama de flujo no es claro. El estudio se realizó durante las cuatro estaciones del año.

Gutiérrez-Tarango MD 2001 ¹⁵ México Estudio aleatorio, en doble ciego, controlado con placebo.	Pacientes de 1 a 12 años con al menos 3 IRAs durante los seis meses previos. 54 niños fueron aleatorios. La duración del estudio fue de 12 meses.	A lo largo de un año el grupo de OM-85 BV (n=26) tuvo 5.04 ± 1.99 (media \pm DE) IRAs mientras que el grupo del placebo (n=28) tuvo 8.0 ± 2.55 , $p < 0.001$ por t de Student recalculada. Cuatro pacientes en el grupo de OM-85 BV tuvieron cinco eventos adversos. Solo un episodio de exantema estuvo relacionado con la toma del medicamento. En el grupo con placebo seis pacientes sufrieron seis eventos adversos.	El diagrama de flujo del estudio está disponible. Fue un estudio a 12 meses. El estudio y la inclusión de pacientes se efectuaron durante las cuatro estaciones del año.
Jara-Pérez JV 2000 ¹⁶ México Estudio aleatorio, en doble ciego, controlado con placebo.	Niñas de 6 a 13 años que habían sufrido más de tres IRAs en la temporada otoño-invierno anterior y que vivían en un orfanato. Se incluyeron 200 niñas en el estudio. La duración del estudio fue de 6 meses.	99 pacientes con OM-85 BV tuvieron 1.43 ± 0.94 (media \pm DE) IRAs mientras que 100 pacientes con placebo sufrieron 2.99 ± 0.81 IRAs. $p < 0.001$ por U de Mann-Whitney informada en metaanálisis. No hubo eventos adversos relacionados con la administración del medicamento.	Se da la razón para excluir a una niña del análisis. Los factores de confusión están bien controlados ya que las participantes tenían los mismos antecedentes, vivían bajo las mismas condiciones e iniciaron los tratamientos al mismo tiempo. El estudio se realizó durante otoño e invierno.
Maestroni GJM ¹⁷ 1984 Suiza Estudio doble ciego, controlado con placebo.	Niños de 1 a 16 años susceptibles a IRAs superiores. Se incluyeron 20 pacientes. La duración del estudio fue de seis meses.	Los 11 pacientes con OM-85 BV tuvieron 2.0 ± 2.05 (media \pm DE) IRAs y 9 pacientes con placebo tuvieron 5.55 ± 5.36 IRAs. $p = 0.370$ por U de Mann-Whitney por metaanálisis. Los eventos adversos no fueron reportados.	Los criterios de selección no están claros. No se menciona que el estudio sea aleatorio. El tamaño de muestra es claramente insuficiente. No hay datos sobre las estaciones del año durante el estudio.
Schaad UB ¹⁸ 1986 Suiza, Alemania Estudio multicéntrico, en doble ciego, controlado con placebo.	Pacientes de 8 meses a 12 años con IRAs recurrentes en la temporada otoño-invierno del año anterior. 45 pacientes recibieron OM-85 BV y 49 placebo.	Los 45 pacientes con OM-85 BV tuvieron 2.89 ± 1.77 (media \pm DE) IRAs y 49 pacientes con placebo tuvieron 2.98 ± 1.56 IRAs. $p = 0.196$ por t de Student recalculada. Sólo un paciente en el grupo del placebo tuvo urticaria.	No se establece si el estudio es aleatorio. No hay diagrama de flujo y no se mencionan las bajas del estudio. El estudio se realizó en otoño e invierno.
Schaad UB ¹⁹ 2002 Suiza, Alemania Estudio multicéntrico, aleatorio, en doble ciego, controlado con placebo.	Pacientes de 36 a 96 meses con historia de IRAs recurrentes. 120 pacientes recibieron OM-85 BV y 100 placebo. La duración del estudio fue de 6 meses.	La diferencia acumulada entre los grupos fue de -0.4 IRAs o 16%, favorable a OM-85 BV, $p < 0.05$ por ANOVA según los autores. 88 pacientes tratados con OM-85 BV tuvieron 456 eventos adversos mientras que 76 con placebo, 379 eventos. La mayoría de los eventos fue de tipo digestivo o respiratorio.	No se proporciona un diagrama de flujo del estudio. No hay información sobre las bajas del estudio.
Zagar S ²⁰ 1988 Yugoslavia Estudio aleatorio, en doble ciego, controlado con placebo.	Niños de 4 a 12 años que padecían rinosinusitis crónica durante un episodio sintomático de la enfermedad. Se estudiaron 55 pacientes. La duración del estudio fue de seis meses.	29 pacientes con OM-85 BV sufrieron 0.38 ± 0.26 (media \pm DE) IRAs y los 22 pacientes con placebo tuvieron 1.09 ± 0.65 IRAs. $p < 0.0001$ por t de Student recalculada. Los pacientes no presentaron eventos adversos.	No se proporcionan definiciones de sinusitis crónica y su curación. El número de IRAs es bajo. La duración del cuadro agudo se redujo significativamente en los pacientes tratados con OM-85 BV. El estudio se realizó durante otoño e invierno.

Pidotimod: ADIMOD**N: 837 activo****y placebo N=880 de 2 a 13 años**

Burgio GR ²¹
1994
Italia
Estudio multicéntrico, aleatorio, en doble ciego, controlado con placebo.

Niños de 2 a 13 años con historia de IRA recurrentes.
101 pacientes fueron aleatorios.
La duración del estudio fue de 120 días.

Después del tratamiento, durante el seguimiento posterior, el 18% de los 50 pacientes con Pidotimod tuvo síntomas respiratorios, mientras que el 62.5% de los 40 pacientes con placebo experimentó esta sintomatología, $p < 0.001$ por chi cuadrada recalculada. No hubo eventos adversos en el grupo con Pidotimod, mientras que se informaron dos eventos adversos en el grupo del placebo.

Se proporciona el esquema de flujo de pacientes y sus bajas.
La mayoría de los estudios con Pidotimod fue publicado en un número de suplemento de una revista alemana.
No hay datos respecto a las estaciones del año durante el estudio.

Caramia G ²²
1994
Italia
Estudio multicéntrico, aleatorio, en doble ciego, controlado con placebo.

Pacientes de 2 a 8 años con historias de 6 IRAs en los 6 meses anteriores al estudio con al menos 3 cursos de antibióticos y con hospitalización actual por recaída de IRAs (infección activa) y déficit de al menos un parámetro del sistema inmunitario.
120 niños fueron incluidos.
La duración del estudio fue de 150 días.

Durante el seguimiento los 60 pacientes de Pidotimod tuvieron 40 recaídas y los 60 pacientes del placebo tuvieron 149 recaídas, $p < 0.01$ por U de Mann-Whitney mencionada por los autores.
5 pacientes con Pidotimod y 7 con placebo sufrieron eventos adversos, principalmente molestias gastrointestinales.

No se mencionan las bajas del estudio. Únicamente el número de recaídas por grupo sin especificar su dispersión (DE, EE).
La mayoría de los estudios con Pidotimod fue publicado en un número de suplemento de una revista alemana.
No hay datos respecto a las estaciones del año durante el estudio.

Careddu P ²³
1994
Italia
Estudio multicéntrico, aleatorio, en doble ciego, controlado con placebo.

Pacientes de 3 a 14 años que habían sufrido más de 6 IRAs en el periodo otoño-invierno previo al estudio con al menos 3 cursos de antibióticos.
La duración del estudio fue de 150 días.

329 pacientes con Pidotimod tuvieron 0.75 ± 0.99 (media \pm DE) IRAs durante el periodo del estudio y 342 pacientes con placebo tuvieron 1.03 ± 1.0 IRA, $p < 0.001$ por U de Mann-Whitney descrita por los autores.
Hubo 22 eventos adversos en el grupo de Pidotimod y 15 en el grupo del placebo, principalmente molestias gastrointestinales.

No se informan las bajas del estudio.
El promedio de IRAs en el grupo del placebo es muy bajo.
La mayoría de los estudios con Pidotimod fue publicado en un número de suplemento de una revista alemana.
No hay datos respecto a las estaciones del año durante el estudio.

Careddu P ²⁴
1994
Italia
Estudio aleatorio, en doble ciego, controlado con placebo.

Niños con una edad promedio de 4.8 años con historia de IRAs recurrentes en el periodo otoño-invierno previo al estudio.
50 pacientes fueron estudiados.
La duración del estudio fue de 80 días.

Durante el seguimiento el 100 % de los 25 pacientes con Pidotimod estuvo libre de infección, mientras esto no ocurrió en el 4.35% de los 24 pacientes con placebo, $p < 0.0001$ por chi cuadrada recalculada.
Tres pacientes en el grupo de Pidotimod presentaron exantema.

Se explica la razón de una baja en el grupo del placebo
La mayoría de los estudios con Pidotimod fue publicado en un número de suplemento de una revista alemana.
No hay datos respecto a las estaciones del año durante el estudio.

Motta G ²⁵
1994
Italia
Estudio multicéntrico, aleatorio, en doble ciego, controlado con placebo.

Niños de 3 a 14 años con historia de amigdalitis recurrente con al menos ocho episodios en los últimos dos años, que hubieran sufrido amigdalitis 10 días antes de iniciar el estudio.
La duración del estudio fue de 150 días.

Durante el estudio 117 pacientes con Pidotimod tuvieron 1.96 ± 1.80 (media \pm DE) IRAs y 118 pacientes con placebo tuvieron 3.12 ± 2.45 IRAs.
 $p < 0.001$ por U de Mann-Whitney informada por los autores.
11 pacientes con Pidotimod tuvieron 15 eventos adversos, mientras 12 pacientes con placebo tuvieron 18 eventos adversos, principalmente molestias gastrointestinales.

No se proporciona el diagrama de flujo ni las bajas de los pacientes.
La media y la DE fueron reconstruidas a partir de las frecuencias de IRAs.
La mayoría de los estudios con Pidotimod fue publicado en un número de suplemento de una revista alemana.
No hay datos respecto a las estaciones del año durante el estudio.

<p>Passali D ²⁶ 1994 Italia Estudio multicéntrico, aleatorio, en doble ciego, controlado con placebo.</p>	<p>Niños de 3 a 14 años con historia de amigdalitis o faringitis en el otoño e invierno anteriores. Se incluyeron 429 pacientes. La duración del estudio fue de 150 días.</p>	<p>Durante el periodo de tratamiento (60 días) y de seguimiento (90 días) los 205 pacientes con Pidotimod tuvieron 186 y 129 IRAs respectivamente, mientras que en los mismos periodos los 216 pacientes con placebo tuvieron 278 y 276 IRAs respectivamente, $p < 0.01$ por U de Mann-Whitney mencionada por los autores, en ambos periodos. Hubo cinco eventos adversos en el grupo del Pidotimod y 10 en el grupo del placebo; los eventos adversos fueron principalmente molestias gastrointestinales.</p>	<p>El diagrama de flujo y las causas de las bajas de los pacientes están presentes. Sólo se informan los totales de IRAs, no las medidas de dispersión (DE, EE). La mayoría de los estudios con Pidotimod fue publicado en un número de suplemento de una revista alemana. No hay datos respecto a las estaciones del año durante el estudio.</p>
<p>RU41740: BIOSTIM Arroyave CM ²⁷ 1999 México Estudio doble ciego, controlado con placebo.</p>	<p>N=198 Activo; Placebo N=183 Niños de 1 a 6 años con historia de 6 o más IRAs durante el último año. La duración del estudio fue de 18 meses.</p>	<p>Edad: 1 a 18 años Durante 12 meses del estudio 42 pacientes con RU41740 tuvieron 2.8 ± 1.3 (media \pm DE) IRAs y 44 pacientes con placebo tuvieron 8.4 ± 1.9 IRAs, $p < 0.001$ por t de Student recalculada. No hubo eventos adversos relacionados con los medicamentos del estudio.</p>	<p>No se señala que el estudio sea aleatorio. El diagrama de flujo de los pacientes y las causas de las bajas no están disponibles. La DE se obtuvo de la varianza empleada. El estudio se realizó en México. El estudio se realizó durante las cuatro estaciones del año.</p>
<p>Paupe JP ²⁸ 1986 Francia Estudio doble ciego controlado con placebo.</p>	<p>Niños de 1 a 13 años con historia de infección rinofaríngea recurrente con al menos tres infecciones de este tipo el año previo al estudio. La duración del estudio fue de seis meses.</p>	<p>Durante el periodo del estudio 21 pacientes con RU41740 tuvieron 1.57 ± 1.60 (media \pm DE) IRAs y los 22 pacientes con placebo tuvieron 2.41 ± 2.59 IRAs. $p = 0.210$ por t de Student recalculada. Hubo un caso de diarrea y otro de urticaria en el grupo tratado con RU41740.</p>	<p>Se carece del diagrama de flujo del estudio. No hay datos de las estaciones en que se realizó el estudio.</p>
<p>Saracho Weber F ²⁹ 2001 México Estudio multicéntrico, aleatorio, en doble ciego, controlado con placebo.</p>	<p>Pacientes mayores de 2 y menores de 18 años con un episodio actual de infección respiratoria aguda o crónica y el antecedente de tres episodios de infección respiratoria el año anterior. 135 pacientes recibieron RU41740 y 117 placebo. La duración del estudio fue de 12 meses.</p>	<p>Los pacientes en el grupo de RU 41740 tuvieron 8.0 ± 3.4 (media \pm DE) IRAs y el grupo de placebo sufrió 7.2 ± 3.2 IRAs, $p = 0.057$ por t de Student recalculada. Los autores no mencionan los eventos adversos.</p>	<p>No hay diagrama de flujo, ni se mencionan las posibles bajas de los pacientes. Es el único estudio con un mayor número de IRAs en el grupo que recibió el inmunestimulante. Los pacientes tratados con RU 41740 tuvieron mejoría clínica significativa.</p>

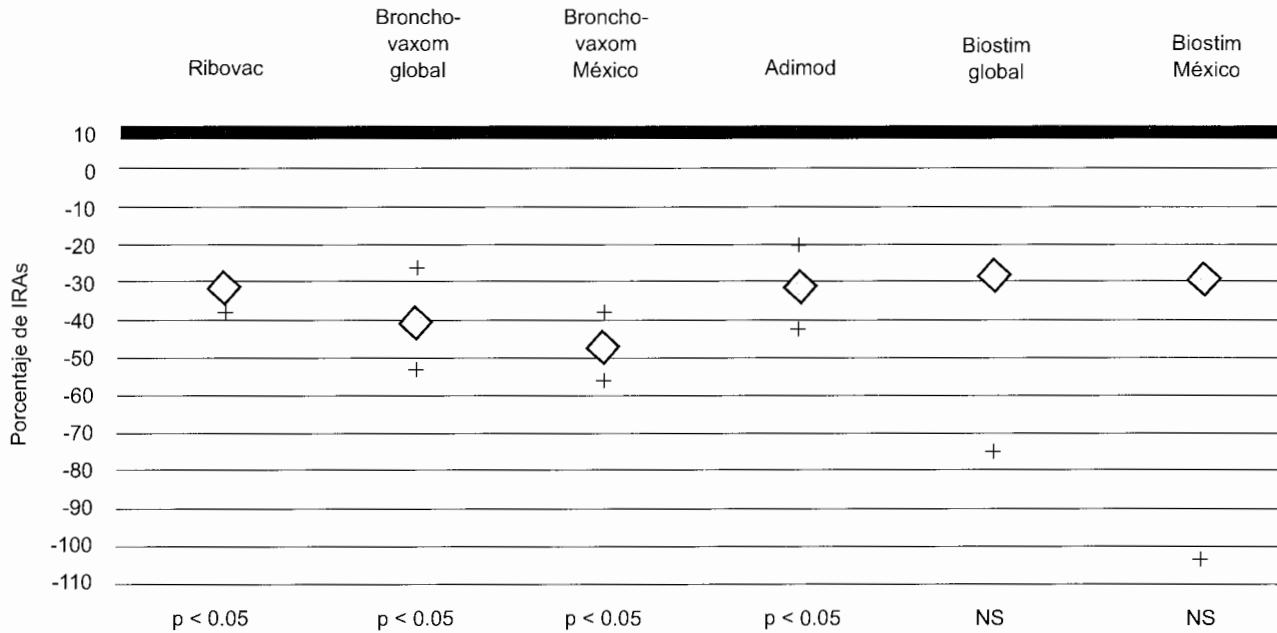


Figura. 1 Efecto de los inmunoestimulantes como porcentaje del número de IRA

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- De la Torre GC, Pacheco RA, Escalante DAJ, Del Río NBE. Metaanálisis comparativo de los inmunoestimulantes utilizados en pediatría en México. *Rev Alerg Méx* 2005;52(1):25-38.
- Berber A, Del Río Navarro B. Compilation and meta-analysis of randomized placebo-controlled clinical trials on the prevention of respiratory tract infections in children using immunostimulants. *J Invest Allergol Clin Immunol* 2001;11:235-46
- Fiocchi A, Zuccotti G, Rottoli A, Grasso U, Pogliani L, Vimercati E, Menichelli L, Arancio R, Giovannini M. Trattamento con immucytal nelle infezioni respiratorie recidivanti in eta pediatrica. *Ped Prev Soc* 1988;38:213-9.
- Fiocchi A, Vignati B, Cinquepalmi P, Machado E, Peano L, Pulejo R, Puleo G, Lietti D, Merazzi D, Caramia G. Terapia con immucytal di bambini affetti da infezioni respiratorie recidivanti: esperienza italiana policentrica. *Pediatr Med Chir* 1989;11:285-92.
- Giovannini M, Fiocchi A, Sala M, Fontana P, Fiori L, Silano M, Baldini G. Immucytal (R) in the prevention and treatment of recurrent upper respiratory tract infections in children: A randomized, placebo-controlled, double-blind study. *Int J Immunother* 2000;16:67-75.
- Mora R, Barbieri M, Passali GC, Sovatzis A, Mora F, Cordone MP. A preventive measure for otitis media in children with upper respiratory tract infections. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2002;63:111-8.
- Renzo M, Giovanni R, Maria PF, Barbara C, Stefano O, Francesco M, Marco B. Short ribosomal prophylaxis in the prevention of clinical recurrences of chronic otitis media in children. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2004;68:83-9.
- 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;53:722-9.
- Riedl-Seifert RJ, van Aubel A, Kammereit A, Elsasser U. Reduction of the number and severity of respiratory tract infections in children by oral immunostimulation. *Adv Exp Med Biol* 1995;371B:799-802.
- 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 Ther* 1998;15:330-41
- Ahrens J. Multicentre double-blind clinical trial with Broncho-Vaxom in children. *Therapie Woche* 1984;34:3469-75.
- Collet JP, Ducruet T, Kramer MS, Haggerty J, Floret D, Chomel JJ, Durr F. Stimulation of nonspecific immunity to reduce the risk of recurrent infections in children attending day-care centers. The Epicreche Research Group. *Pediatr Infect Dis J* 1993;12:648-52.
- Del Río Navarro BE, Sienra Monge JJ, Berber A, Torres Alcantara S, Avila Castañón L, Gómez Barreto D. Use of OM-85 BV in children suffering from recurrent

Passali D ²⁶ 1994 Italia Estudio multicéntrico, aleatorio, en doble ciego, controlado con placebo.	Niños de 3 a 14 años con historia de amigdalitis o faringitis en el otoño e invierno anteriores. Se incluyeron 429 pacientes. La duración del estudio fue de 150 días.	Durante el periodo de tratamiento (60 días) y de seguimiento (90 días) los 205 pacientes con Pidotimod tuvieron 186 y 129 IRAs respectivamente, mientras que en los mismos periodos los 216 pacientes con placebo tuvieron 278 y 276 IRAs respectivamente, $p < 0.01$ por U de Mann-Whitney mencionada por los autores, en ambos periodos. Hubo cinco eventos adversos en el grupo del Pidotimod y 10 en el grupo del placebo; los eventos adversos fueron principalmente molestias gastrointestinales.	El diagrama de flujo y las causas de las bajas de los pacientes están presentes. Sólo se informan los totales de IRAs, no las medidas de dispersión (DE, EE). La mayoría de los estudios con Pidotimod fue publicado en un número de suplemento de una revista alemana. No hay datos respecto a las estaciones del año durante el estudio.
RU41740: BIOSTIM Arroyave CM ²⁷ 1999 México Estudio doble ciego, controlado con placebo.	N=198 Activo; Placebo N=183 Niños de 1 a 6 años con historia de 6 o más IRAs durante el último año. La duración del estudio fue de 18 meses.	Edad: 1 a 18 años Durante 12 meses del estudio 42 pacientes con RU41740 tuvieron 2.8 ± 1.3 (media \pm DE) IRAs y 44 pacientes con placebo tuvieron 8.4 ± 1.9 IRAs, $p < 0.001$ por t de Student recalculada. No hubo eventos adversos relacionados con los medicamentos del estudio.	No se señala que el estudio sea aleatorio. El diagrama de flujo de los pacientes y las causas de las bajas no están disponibles. La DE se obtuvo de la varianza empleada. El estudio se realizó en México. El estudio se realizó durante las cuatro estaciones del año.
Paupé JP ²⁸ 1986 Francia Estudio doble ciego controlado con placebo.	Niños de 1 a 13 años con historia de infección rinofaríngea recurrente con al menos tres infecciones de este tipo el año previo al estudio. La duración del estudio fue de seis meses.	Durante el periodo del estudio 21 pacientes con RU41740 tuvieron 1.57 ± 1.60 (media \pm DE) IRAs y los 22 pacientes con placebo tuvieron 2.41 ± 2.59 IRAs. $p = 0.210$ por t de Student recalculada. Hubo un caso de diarrea y otro de urticaria en el grupo tratado con RU41740.	Se carece del diagrama de flujo del estudio. No hay datos de las estaciones en que se realizó el estudio.
Saracho Weber F ²⁹ 2001 México Estudio multicéntrico, aleatorio, en doble ciego, controlado con placebo.	Pacientes mayores de 2 y menores de 18 años con un episodio actual de infección respiratoria aguda o crónica y el antecedente de tres episodios de infección respiratoria el año anterior. 135 pacientes recibieron RU41740 y 117 placebo. La duración del estudio fue de 12 meses.	Los pacientes en el grupo de RU 41740 tuvieron 8.0 ± 3.4 (media \pm DE) IRAs y el grupo de placebo sufrió 7.2 ± 3.2 IRAs, $p = 0.057$ por t de Student recalculada. Los autores no mencionan los eventos adversos.	No hay diagrama de flujo, ni se mencionan las posibles bajas de los pacientes. Es el único estudio con un mayor número de IRAs en el grupo que recibió el inmunoestimulante. Los pacientes tratados con RU 41740 tuvieron mejoría clínica significativa.

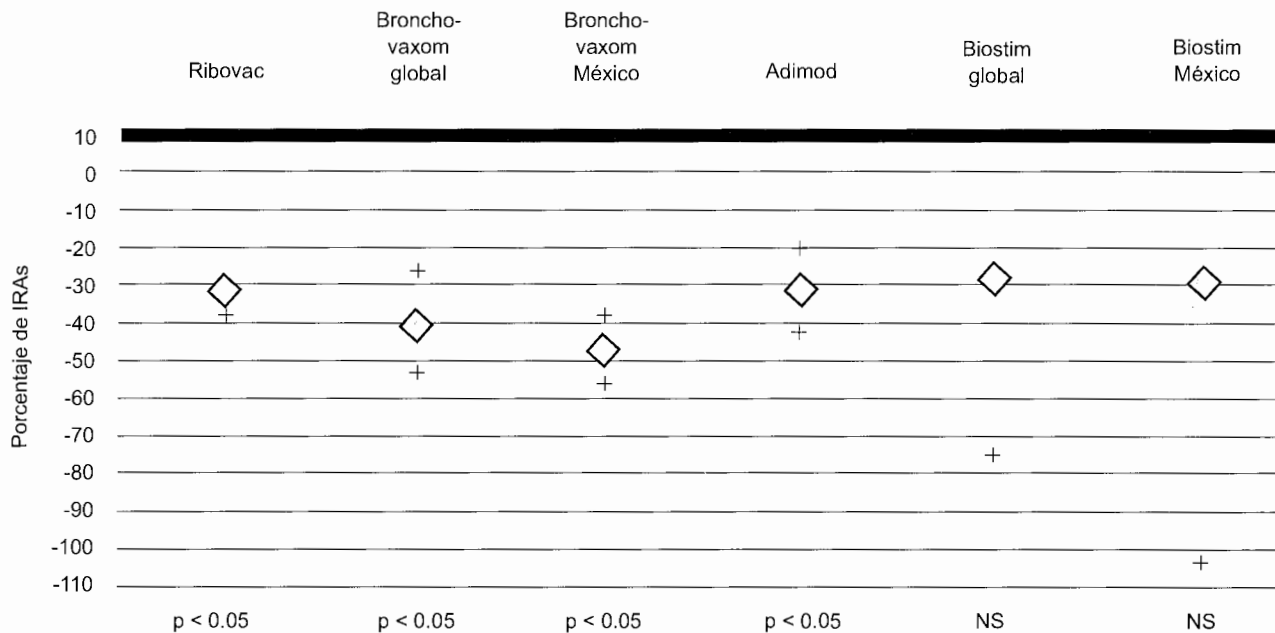


Figura. 1 Efecto de los inmunoestimulantes como porcentaje del número de IRA

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- De la Torre GC, Pacheco RA, Escalante DAJ, Del Río NBE. Metaanálisis comparativo de los inmunoestimulantes utilizados en pediatría en México. *Rev Alerg Méx* 2005;52(1):25-38.
- Berber A, Del Río Navarro B. Compilation and meta-analysis of randomized placebo-controlled clinical trials on the prevention of respiratory tract infections in children using immunostimulants. *J Invest Allergol Clin Immunol* 2001;11:235-46
- Fiocchi A, Zuccotti G, Rottoli A, Grasso U, Pogliani L, Vimercati E, Menichelli L, Arancio R, Giovannini M. Trattamento con immucytal nelle infezioni respiratorie recidivanti in eta pediatrica. *Ped Prev Soc* 1988;38:213-9.
- Fiocchi A, Vignati B, Cinquepalmi P, Machado E, Peano L, Pulejo R, Puleo G, Lietti D, Merazzi D, Caramia G. Terapia con immucytal di bambini affetti da infezioni respiratorie recidivanti: esperienza italiana policentrica. *Pediatr Med Chir* 1989;11:285-92.
- Giovannini M, Fiocchi A, Sala M, Fontana P, Fiori L, Silano M, Baldini G. Immucytal (R) in the prevention and treatment of recurrent upper respiratory tract infections in children: A randomized, placebo-controlled, double-blind study. *Int J Immunother* 2000;16:67-75.
- Mora R, Barbieri M, Passali GC, Sovatzis A, Mora F, Cordone MP. A preventive measure for otitis media in children with upper respiratory tract infections. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2002;63:111-8.
- Renzo M, Giovanni R, Maria PF, Barbara C, Stefano O, Francesco M, Marco B. Short ribosomal prophylaxis in the prevention of clinical recurrences of chronic otitis media in children. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2004;68:83-9.
- 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;53:722-9.
- Riedl-Seifert RJ, van Aubel A, Kammereit A, Elsasser U. Reduction of the number and severity of respiratory tract infections in children by oral immunostimulation. *Adv Exp Med Biol* 1995;371B:799-802.
- 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 Ther* 1998;15:330-41
- Ahrens J. Multicentre double-blind clinical trial with Broncho-Vaxom in children. *Therapie Woche* 1984;34:3469-75.
- Collet JP, Ducruet T, Kramer MS, Haggerty J, Floret D, Chomel JJ, Durr F. Stimulation of nonspecific immunity to reduce the risk of recurrent infections in children attending day-care centers. The Epicreche Research Group. *Pediatr Infect Dis J* 1993;12:648-52.
- Del Río Navarro BE, Sienra Monge JJ, Berber A, Torres Alcantara S, Avila Castañón L, Gómez Barreto D. Use of OM-85 BV in children suffering from recurrent

- respiratory tract infections and subnormal IgG subclass levels. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2003;31:7-13.
14. Gómez Barreto D, De la Torre C, Alvarez A, Faure A, Berber A. Seguridad y eficacia de OM-85-BV más moxicilina/clavulanato en el tratamiento de la sinusitis subaguda y prevención de infecciones recurrentes en niños. *Allergol Immunopathol (Madr)* 1998;26:17-22.
 15. Gutiérrez-Tarango MD, Berber A. Safety and efficacy of two courses of OM-85 BV in the prevention of respiratory tract infections in children during 12 months. *Chest* 2001;119:1742-8.
 16. Jara-Pérez JV, Berber A. Primary prevention of acute respiratory tract infections in children using a bacterial immunostimulant: a double-masked, placebo-controlled clinical trial. *Clin Ther* 2000;22:748-59.
 17. Maestroni GJ, Losa GA. Clinical and immunobiological effects of an orally administered bacterial extract. *Int J Immunopharmacol* 1984;6:111-7.
 18. Schaad UB, Farine JC, Fux T. Prospective placebo-kontrollierte Doppelblindstudie mit einem Bakterienlysat bei Infektionen der Atemwege und des ORL-Bereiches im Kindesalter. *Helv Paediatr Acta* 1986;41:7-17.
 19. Schaad UB, Mutterlein R, Goffin H, BV-Child Study Group. Immunostimulation with OM-85 in children with recurrent infections of the upper respiratory tract: a double-blind, placebo-controlled multicenter study. *Chest* 2002;122:2042-9.
 20. Zagar S, Lofler-Badzek D. Broncho-Vaxom in children with rhinosinusitis: a double-blind clinical trial. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec* 1988;50:397-404.
 21. Burgio GR, Marseglia GL, Severi F, De Benedetti F, Masarone M, Ottolenghi A, Pagliano L, Serra U, Nespoli L. Immunoactivation by pidotimod in children with recurrent respiratory infections. *Arzneimittelforschung* 1994;44(Suppl 12A):1525-9.
 22. Caramia G, Clemente E, Solli R, Mei V, Cera R, Carnelli V, Venturoli V, Corsini A. Efficacy and safety of pidotimod in the treatment of recurrent respiratory infections in children. *Arzneimittelforschung* 1994;44(Suppl 12A):1480-4.
 23. Careddu P. Role of immunoactivation with pidotimod in recurrent respiratory infections in childhood. *Arzneimittelforschung* 1994;44(Suppl 12A):1506-11.
 24. Careddu P, Mei V, Venturoli V, Corsini A. Pidotimod in the treatment of recurrent respiratory infections in paediatric patients. *Arzneimittelforschung* 1994;44(Suppl 12A):1485-9.
 25. Motta G, De Campora E, De Vita C, Esposito S, Galletti C, Incutti V, Mallardi V, Motta S, Pucci V, Salonna F. Immunoactivity of pidotimod against episodes of recurrent tonsillitis in childhood. *Arzneimittelforschung* 1994;44(Suppl 12A):1521-4.
 26. Passali D, Calearo C, Conticello S. Pidotimod in the management of recurrent pharyngotonsillar infections in childhood. *Arzneimittelforschung* 1994;44(Suppl 12A):1511-6.
 27. Arroyave CM. Glicoproteínas de *Klebsiella pneumoniae* como coadyuvantes en la prevención de infecciones recurrentes respiratorias en niños de 1 a 6 años de edad. *Rev Alerg Mex* 1999;46:66-71.
 28. Paupe J, Paupe G. Prévention par le biostim des infections respiratoires à répétition chez l'enfant. *Ann Pediatr (Paris)* 1986;33:843-5.
 29. Saracho Weber F, Vázquez Ramos V, Ayala Barajas C. Evaluación de la eficacia de glucoproteínas de *Klebsiella pneumoniae* en infecciones recurrentes. *Alergia Asma e Inmunología Pediátricas* 2001;10:33-9.
 30. Boyle P, Bellantu JA, Robertson C. Meta-analysis of Published Clinical Trials of a Ribosomal Vaccine (Ribomunyl R) in Prevention of Respiratory Infections. *Bio Drugs* 2000;14:389-408.
 31. 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 children and adults. *BioDrugs* 2003;17:355-67.
 32. Reinert P, Morales M, Brin S, Fagnani F. Evaluation d'un traitement preventif par RU 41740 (Biostim) des infections rhinopharyngées recidivantes de l'enfant. *Ann Pediatr (Paris)* 1995;42:454-60.
 33. Wauve JV, Janssen AJ. Review Article. On the biochemical mode of action of levamisole: an update. *Int J Immunopharmac* 1991;13:3-9.
 34. Navarro D, Serrano E, Orea M, Estrada S. Factor de transferencia en dermatitis atópica moderada y severa. *Rev Alergia México* 1996;43:115-22.
 35. Estrada-Parra S, Nagoya A, Serrano E, Rodríguez O, Santamaría V, Ondarza R et al. Comparative study of transfer factor and acyclovir in the treatment of herpes zoster. *Int J Immunopharmacol* 1998;20:521-535.