

# Betaglucanos de «*Pleurotus ostreatus*» en la prevención de infecciones respiratorias recurrentes

J. Sapena Grau<sup>1</sup>, L. Picó Sirvent<sup>2</sup>, M. Morera Inglés<sup>3</sup>, M. Rivero Urgell<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Centro Médico Teknon. Barcelona. <sup>2</sup>Hospital Casa de Salud. Valencia. Facultad de Medicina.

Universidad Católica de Valencia «San Vicente Mártir». <sup>3</sup>Laboratorios Ordesa. Sant Boi de Llobregat (Barcelona)

## Resumen

**Introducción:** Las infecciones del tracto respiratorio (ITR) recurrentes (ITRR) representan uno de los motivos más frecuentes de consulta en la práctica pediátrica. En estos casos, la suplementación con derivados naturales como los betaglucanos se ha propuesto como una intervención inmunomoduladora a nivel celular y humoral, que favorecería una menor frecuencia de aparición de episodios.

**Pacientes y métodos:** Estudio multicéntrico, observacional y prospectivo de pacientes de 20 consultas pediátricas de Alicante, Barcelona y Valencia que, según la frecuencia de ITR del año previo, se clasificaron como ITRR. Se recomendó una dosis diaria de una solución oral a base de betaglucanos procedentes de *Pleurotus ostreatus* y vitamina C durante 3 meses. Se compararon el número y el tipo de episodios de ITR en el periodo de octubre a marzo del año previo con los observados durante los 6 meses de estudio, entre otras variables relacionadas.

**Resultados:** Se obtuvieron datos de 151 niños, observándose reducciones significativas tras la suplementación tanto en la media de episodios ( $8,88 \pm 3,35$  frente a  $4,27 \pm 2,21$ ;  $p < 0,001$ ) como en el riesgo de continuar cumpliendo criterios de ITRR (riesgo relativo= 0,36; intervalo de confianza del 95%: 0,3-0,45). Se observó que las visitas a urgencias, la necesidad de tratamiento farmacológico y las faltas a guardería/colegio también fueron menos frecuentes durante el periodo de estudio, además de una menor tasa de incidencia y un menor número de episodios según los tipos de ITR (otitis, resfriados comunes, faringoamigdalitis, laringitis y bronquitis). El 90,7% de los casos presentaron una tolerabilidad buena o muy buena. La mejoría percibida por los padres se estimó en un 85,7%.

**Conclusiones:** En ausencia de medidas para la inmunización activa contra los patógenos más frecuentemente asociados a procesos infecciosos de las vías respiratorias, los resultados sugieren que la suplementación profiláctica con betaglucanos procedentes de *P. ostreatus* y vitamina C podría ser beneficiosa, particularmente en niños con un patrón recurrente y factores de riesgo específicos.

©2015 Ediciones Mayo, S.A. Todos los derechos reservados.

## Palabras clave

Infecciones respiratorias recurrentes, betaglucanos, inmunomodulación, suplementos dietéticos, *Pleurotus ostreatus*, prevención

## Abstract

**Title:** Beta-glucans from *Pleurotus ostreatus* for prevention of recurrent respiratory tract infections

**Introduction:** Respiratory tract infections (RTI) are one of the most common reasons for medical visits in paediatric clinical practice. In cases of recurrence, supplementation with natural derivatives such as  $\beta$ -glucans has been proposed as an immunomodulatory intervention which based on its effects on humoral and cell-mediated immune responses, might reduce frequency of respiratory tract infections (RTIs).

**Patients and methods:** A prospective observational multicenter study of patients from 20 paediatric clinics of Alicante, Barcelona and Valencia who were considered with RRI according to the number of RTI during the previous year. Supplementation with a daily dose of a  $\beta$ -glucans from *Pleurotus ostreatus* and vitamin C for 3 months was recommended. Comparison between the number and type of RTI during the previous October-period, among other variables, were compared with those observed during the 6-month follow-up.

**Results:** Analysis of data from 151 children have shown significant reductions on the average number of RTIs episodes ( $4.27 \pm 2.21$  vs.  $8.88 \pm 3.35$ ;  $p < 0.001$ ) and the risk of been considered as RRI (RR [95%CI]: 0.36 [0.3-0.45];  $p < 0.0001$ ) after the supplementation. Visits to the Emergency department, use of pharmacological treatment and missed school days were also less frequent when compared with the previous year. Each of the RTI subtypes (otitis, common cold, pharyngitis, laryngitis and bronchitis) showed significant reductions both on incidence and number of episodes. A 90.7% of cases reported a good or very good tolerability and the improvement perceived was reported in 85.7% of parents.

**Conclusions:** In absence of measures for active immunization against pathogens most frequently associated with respiratory infections, prophylactic supplementation  $\beta$ -glucans from *Pleurotus ostreatus* and vitamin C has may be of benefit particularly in children with recurrences and specific risk factors.

©2015 Ediciones Mayo, S.A. All rights reserved.

## Keywords

Recurrent respiratory infections, beta-glucans, immunomodulation, adjuvants, dietary supplements, *Pleurotus ostreatus*, prevention

## Introducción

Las infecciones del tracto respiratorio (ITR) son una de las principales causas de morbilidad en la edad pediátrica<sup>1</sup> y constituyen el motivo más frecuente de consulta médica en este grupo de población<sup>2</sup>; con un considerable aumento de la incidencia durante los meses de invierno, es una causa frecuente de absentismo escolar<sup>2</sup> y de hospitalización, especialmente en pacientes menores de 2 años.

El patrón de ITR recurrente (ITRR) plantea uno de los retos más comunes en la práctica clínica del pediatra, dado que esta condición no es exclusiva de niños con alteraciones graves del sistema inmunitario<sup>1,3</sup>.

Si bien la mayoría de procesos respiratorios son de etiología vírica y de evolución autolimitada<sup>1</sup>, un gran número de casos de ITR recibe tratamiento con antibióticos<sup>4,5</sup>, especialmente en niños con un historial de episodios de repetición con riesgo de sobreinfección por bacterias.

Entre los factores posiblemente implicados en la recurrencia de estos episodios, se han descrito una mayor exposición a agentes infecciosos<sup>6</sup> durante el primer año de vida (periodo en el que las funciones inmunológicas se encuentran en fase de maduración), la exposición a diferentes factores ambientales<sup>1</sup> (humo de tabaco, etc.), la asistencia a guarderías y colegios y otras condiciones de índole geográfica y socioeconómica<sup>7</sup>.

Tradicionalmente se han utilizado diferentes preparados de origen natural con actividad inmunomoduladora con el objetivo de prevenir los procesos infecciosos de repetición en los niños. Entre éstos, los betagluanos (polisacáridos de monómeros D-glucosa unidos por enlaces glucosídicos tipo beta)<sup>8,9</sup>, procedentes del hongo *Pleurotus ostreatus*, cuentan con evidencia reciente respecto a sus posibles efectos sobre la respuesta inmunitaria celular<sup>9-11</sup>, actividad antitumoral<sup>12</sup> y antiinfecciosa<sup>13</sup>; además, se plantea que la actividad de estas sustancias depende de sus propiedades físicas y químicas<sup>14</sup>, de modo que el grado de purificación, una mayor concentración<sup>8</sup> y el peso molecular influyen de forma directa en sus efectos biológicos<sup>13</sup>.

Los efectos de inmunoestimulación e inmunomodulación de los betagluanos son el resultado principal de la activación de diferentes poblaciones de células inmunológicas (neutrófilos, macrófagos y células dendríticas, entre otras) a través de los receptores de reconocimiento de patrones (RRP)<sup>8,15</sup>, estimulando la actividad fagocítica, la producción y liberación de mediadores inflamatorios<sup>16,17</sup> y la transcripción nuclear de factores moduladores de procesos inflamatorios<sup>18</sup>.

La suplementación con betagluanos procedentes de *P. ostreatus* se ha propuesto como una intervención terapéutica de cara a la prevención de infecciones del tracto respiratorio superior (ITRS) en adultos sanos<sup>16</sup>, en casos de inmunodeficiencias de diferente etiología e historia de administración recurrente de antibióticos<sup>8</sup>, y en población pediátrica con antecedente de ITRR<sup>19</sup>, grupo en el que además se observó una reducción significativa de la concentración periférica de eosinófilos y la estabilización de los niveles séricos totales de IgE, lo que sugiere un potencial efecto antialérgico<sup>19</sup>.

Con estos antecedentes, se plantea la realización de un estudio en la población infantil de nuestro medio para evaluar los efectos de la suplementación con una solución oral, que contiene  $\beta$ -1-3 y  $\beta$ -1-6 D-glucan derivado de *P. ostreatus* (10 mg/mL) y vitamina C (10 mg/mL), en la prevención de episodios de ITR en niños con antecedentes de ITRR.

## Objetivos

Valorar la incidencia de infecciones respiratorias en niños con antecedentes de ITRR durante un periodo de 6 meses (octubre-marzo), tras 3 meses de suplementación con un complemento alimentario a base de betagluanos procedentes de *P. ostreatus*, en comparación con el mismo periodo del año anterior.

## Material y métodos

Estudio observacional, multicéntrico y de seguimiento prospectivo, llevado a cabo en 20 consultas pediátricas de tres zonas de España, en las provincias de Alicante, Barcelona y Valencia.

Se incluyeron de forma consecutiva niños de 1-12 años de edad que consultaron al pediatra durante los meses de octubre a noviembre de 2011 y que, según el número total de episodios de ITR sufridos durante el periodo de octubre a marzo del año anterior, se clasificaban como ITRR:  $\geq 6$  infecciones de las vías respiratorias altas o bajas en el año anterior en los niños de 1-3,5 años de edad, y  $\geq 4$  infecciones en niños de 3,5-12 años.

Se excluyeron del estudio los casos con antecedentes, como edad gestacional  $< 34$  semanas, ventilación mecánica en el periodo neonatal, patología crónica pulmonar (broncodisplasia, fibrosis quística) o gastrointestinal (diarrea crónica), alergias, intolerancia a la fructosa, niños con inmunodeficiencias primarias o secundarias y los que hubiesen utilizado algún tipo de medicación para la prevención o la sintomatología de ITR en los 15 días previos a la visita (corticoides, montelukast, antibióticos, homeopatía, etc.). Los padres/tutores fueron informados de la realización del estudio y firmaron un consentimiento informado para la inclusión del niño. Todos los materiales del estudio fueron aprobados por el Comité Ético de Investigación Clínica del Centro Médico Teknon, y el protocolo del estudio se desarrolló atendiendo a las normativas internacionales de buena práctica clínica referentes a la investigación en humanos.

El pediatra recomendó la suplementación con una dosis diaria de la solución oral con betagluanos de *P. ostreatus* y vitamina C a razón de 1 mL/5 kg de peso, para ser administrado cada mañana (preferiblemente antes del desayuno) y durante un periodo de 3 meses.

El seguimiento de los pacientes se realizó hasta 6 meses después de la inclusión, registrando datos durante cuatro visitas: al mes (V1), a los 2 meses (V2), a los 3 meses (V3) y a los 6 meses

TABLA 1

## Características de la población del estudio

	Muestra por protocolo (n= 151)			Muestra por intención de tratar (n= 166)		
	Media ± DE	n (%)	Rango	Media ± DE	n (%)	Rango
Niños		85 (56,3%)			97 (58,4%)	
Niñas		66 (43,7%)			69 (41,6%)	
Edad (años)*	3 ± 1,8		1-10	3,0 ± 1,7		1-10
≤3,5		106 (70,2%)			116 (69,9%)	
>3,5		45 (29,8%)			50 (30,1%)	
Antecedentes perinatales						
Peso al nacer (kg)	3,2 ± 0,44		1,8-4,4	3,2 ± 0,44		1,8-4,4
Edad gestacional (semanas)	38,7 ± 1,5		34-42	38,7 ± 1,6		34-42
Datos antropométricos al inicio de la suplementación						
Peso (kg)*	15,6 ± 4,8		9-36,2	15,7 ± 5,0		9-38,4
Talla (cm)*	97,6 ± 13,6		74-140,3	97,6 ± 13,4		74-140,3
Infecciones el año anterior (n)						
Toda la muestra	8,88 ± 3,35		4-18	8,99 ± 3,46		4-18
Hasta 3,5 años	9,51 ± 3,12		6-18	9,59 ± 3,20		6-18
Más de 3,5 años	7,41 ± 3,44		4-14	7,62 ± 3,72		4-18
Protocolo completado		151 (100%)			151 (91%)	
Dosis completa		99 (83,2%)			100 (82,6%)	

DE: desviación estándar. \*Al inicio de la administración del suplemento.

(V4) del inicio de la suplementación. En el momento de la inclusión se recogieron datos sobre antecedentes perinatales y familiares de relevancia, así como las medidas antropométricas y datos sobre lactancia materna, exposición a humo de tabaco, residencia en área urbana y asistencia a guardería o colegio.

El número y el tipo de ITR se registraron para el periodo entre octubre y marzo del año previo y durante el mismo periodo del año actual, con el objetivo de comparar la aparición y el número de episodios y determinar si había diferencias en la incidencia y las repeticiones de ITR (otitis media aguda, resfriados comunes, faringoamigdalitis, laringitis, bronquitis y/o neumonías) tras la suplementación con betagluanos de *P. ostreatus*. A partir del número total de ITR y de los subtipos de ITR registradas se calcularon distintas variables: presencia y total de infecciones y número de episodios repetidos por caso de cada tipo de infección.

El cumplimiento de la dosis recomendada de la solución de betagluanos procedentes de *P. ostreatus* y vitamina C se registró a lo largo de las distintas visitas, considerando como «cumplidores» los casos en que el médico informó de un cumplimiento correcto en las visitas 1, 2 y 3. Se consideraron como «protocolo completado» los casos con datos completos en todas las visitas programadas del estudio. Las visitas a urgencias, las hospitalizaciones, la necesidad de tratamiento farmacológico, el absentismo escolar debido a la enfermedad y la

presencia de efectos adversos se registraron durante todo el seguimiento. Otras variables de interés se registraron al final del estudio, como la opinión de los padres/tutores sobre su nivel de aceptación del producto (3, muy buena; 2, buena; 1, regular; 0, mala) y la percepción de la evolución clínica del niño («está mejor», «está igual», «está peor»).

**Análisis estadístico**

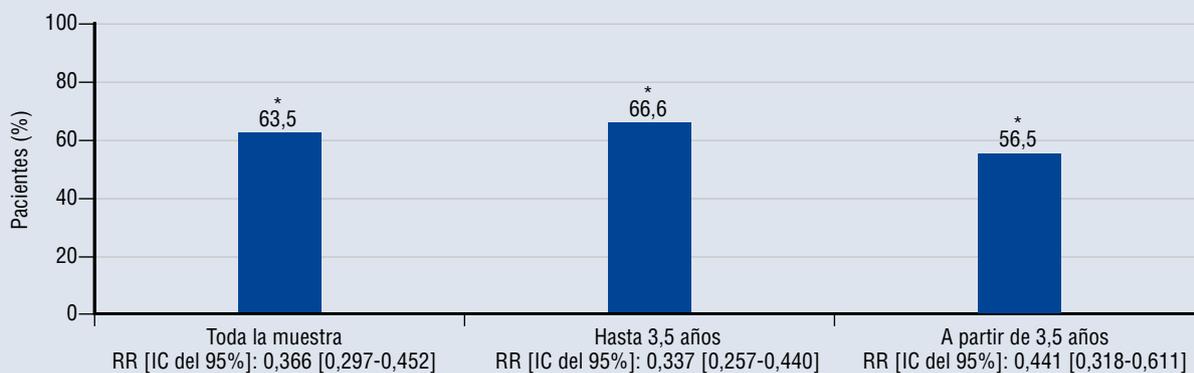
Las variables anotadas en el cuaderno de recogida de datos se analizaron mediante estadísticos descriptivos, y se han calculado a partir del total de casos válidos. Las variables categóricas se presentan en forma de listados de frecuencias y proporciones, y se analizaron mediante pruebas de McNemar cuando fue necesario, mientras que las variables cuantitativas se presentan usando sus índices de tendencia central (media) y de dispersión (desviación estándar [DE] y rango). Las variables correspondientes a medidas repetidas intrasujeto, como el número de procesos infecciosos durante los dos periodos comparados (octubre-marzo del año anterior frente a periodo de estudio), se analizaron mediante la prueba de los rangos con signo de Wilcoxon. Las comparaciones entre grupos se han llevado a cabo mediante la prueba de la U de Mann-Whitney. En todos los casos, se consideró un valor de  $p < 0,05$  como estadísticamente significativo. El análisis estadístico se realizó con el programa SPSS 19.0 para Windows.

**TABLA 2**

**Infecciones del tracto respiratorio recurrentes y variables relacionadas**

		Año anterior	Periodo de estudio	p
ITRR* en toda la muestra	n (%)	151/151 (100%)	55/151 (36,4%)	<0,001 <sup>a</sup>
ITRR hasta los 3,5 años	n (%)	105/105 (100%)	35/105 (33,3%)	<0,001 <sup>a</sup>
ITRR a partir de los 3,5 años	n (%)	46/46 (100%)	20/46 (43,5%)	<0,001 <sup>a</sup>
<i>Infecciones (n)</i>				
Toda la muestra	Media ± DE	8,88 ± 3,35	4,27 ± 2,21	<0,001 <sup>b</sup>
	Rango	4-18	0-9	
Hasta 3,5 años	Media ± DE	9,51 ± 3,12	4,67 ± 2,17	<0,001 <sup>b</sup>
	Rango	6-18	0-9	
Más de 3,5 años	Media ± DE	7,41 ± 3,44	3,37 ± 2,05	<0,001 <sup>b</sup>
	Rango	4-14	0-8	
<i>Variables relacionadas</i>				
Urgencias	n (%)	101/142 (71,1%)	69/142 (48,6%)	<0,001 <sup>c</sup>
Hospitalización	n (%)	6/140 (4,3%)	7/140 (5%)	1,000 <sup>c</sup>
Necesidad de tratamiento farmacológico	n (%)	89/93 (95,7%)	80/93 (86%)	0,035 <sup>c</sup>
Faltas a la guardería	n (%)	101/124 (81,5%)	87/124 (70,2%)	0,040 <sup>c</sup>

DE: desviación estándar; ITRR: infecciones del tracto respiratorio recurrentes. \*En niños de hasta 3,5 años de edad: ≥6 infecciones de las vías respiratorias altas o bajas. En niños de más de 3,5 años de edad: ≥4 infecciones de las vías respiratorias altas o bajas. <sup>a</sup>Riesgo relativo y prueba Z de hipótesis nula. <sup>b</sup>Prueba de los rangos con signo de Wilcoxon. <sup>c</sup>Prueba de McNemar.



**Figura 1.** Porcentaje de pacientes que dejan de cumplir criterios de ITRR en la evaluación final tras la suplementación. IC: intervalo de confianza; ITRR: infecciones del tracto respiratorio recurrentes; RR: riesgo relativo. \*p <0,001 (riesgo relativo y prueba Z de hipótesis nula)

**Resultados**

Se incluyó en el estudio un total de 166 pacientes, de los que 151 se consideraron válidos para el análisis por protocolo. La edad media ± DE fue de 3 ± 1,8 años (un 70,2% menor de 3,5 años) y la mayoría de casos pertenecía al sexo masculino. Las características de la muestra se presentan en la tabla 1.

El total de infecciones respiratorias observadas durante el periodo de estudio fue significativamente menor respecto al

mismo periodo del año anterior (4,27 ± 2,21 frente a 8,88 ± 3,35; p <0,001), diferencia que se mantuvo en la comparación por grupos de edad (tabla 2). En general, se observó además una frecuencia significativamente superior de episodios en los pacientes menores de 3,5 años respecto a los pacientes mayores, tanto en el año anterior (9,51 ± 3,12 frente a 7,41 ± 3,44; p <0,001) como durante el periodo de observación (4,67 ± 2,17 frente a 3,37 ± 2,05; p=0,001).

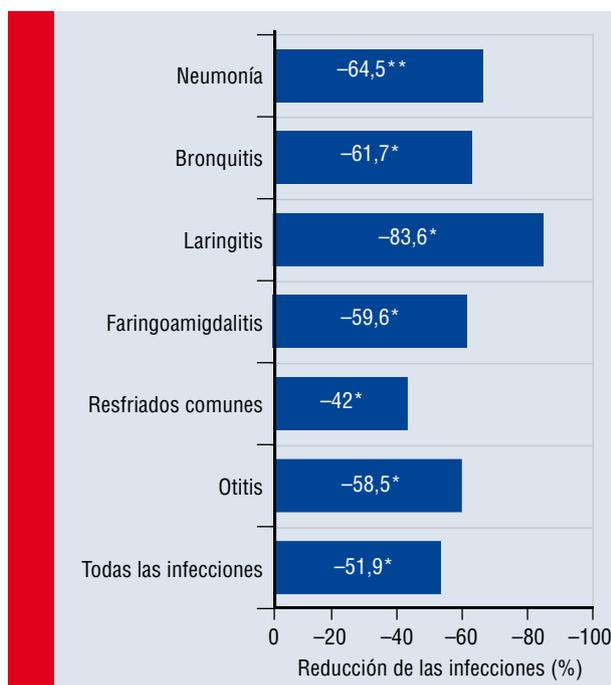
En la evaluación final, un 63,6% de los casos dejaría de cumplir criterios de ITRR. Esta proporción fue del 66,7% en los

TABLA 3

## Subtipos de infecciones

	Año anterior			Periodo de estudio			p		
	Casos con algún episodio, n/n total (%)	Episodios/caso, media (DE)	Promedio de infecciones, media (DE)	Casos con algún episodio, n/n total (%)	Episodios/caso, media (DE)	Promedio de infecciones, media (DE)	(1)	(2)	(3)
Otitis	93/144 (64,6%)	2,21 (0,62)	1,42 (1,17)	44/144 (30,6%)	1,85 (1,13)	0,59 (1,07)	<0,001	<0,001	<0,001
Resfriados comunes	132/144 (91,7%)	3 (1)	2,74 (1,28)	96/144 (66,7%)	2,38 (1,52)	1,59 (1,67)	<0,001	<0,001	<0,001
Faringoamigdalitis	112/146 (76,7%)	2,37 (0,78)	1,78 (1,23)	60/146 (41,1%)	1,71 (0,89)	0,72 (1,02)	<0,001	<0,001	<0,001
Laringitis	44/143 (30,8%)	2,23 (0,64)	0,73 (1,11)	13/143 (9,1%)	1,35 (1,11)	0,12 (0,50)	<0,001	<0,001	<0,001
Bronquitis	99/145 (68,3%)	2,67 (0,95)	1,80 (1,47)	54/145 (37,2%)	1,87 (0,94)	0,69 (1,07)	<0,001	<0,001	<0,001
Neumonía	21/141 (14,9%)	2 (0)	0,31 (0,73)	11/141 (7,8%)	1,38 (0,43)	0,11 (0,40)	0,100	<0,001	0,001

DE: desviación estándar. (1) Prueba de McNemar (proporción de casos con algún episodio). (2) Prueba de la U de Mann-Whitney (episodios/caso en aquellos que han presentado algún episodio). (3) Prueba de los rangos con signo de Wilcoxon (promedio de infecciones en toda la muestra).



**Figura 2.** Reducción porcentual del número de infecciones en el periodo de estudio con respecto al mismo periodo del año previo (octubre-marzo). \* $p < 0,001$ ; \*\* $p < 0,05$  (prueba de los rangos con signo de Wilcoxon)

menores de 3,5 años y del 56,5% en el resto de los casos ( $p < 0,0001$ ) (tabla 2 y figura 1).

El análisis de las variables relacionadas con las infecciones mostró que durante el periodo de estudio un menor número de pacientes tuvo que acudir a urgencias en comparación con el periodo de octubre-marzo anterior (el 48,6 frente al 71,1%;  $p < 0,001$ ), al igual que el número de niños cuyos padres/tutores indicaron faltas a la guardería/colegio, que fue un 11,3% menor ( $p = 0,04$ ) (tabla 2). La necesidad de tratamiento

farmacológico durante el seguimiento también se redujo significativamente respecto al año previo (el 86 frente al 95,7%;  $p = 0,035$ ), en cambio, no se detectaron diferencias significativas en las hospitalizaciones (tabla 2).

### Subtipos de infecciones del tracto respiratorio

Al analizar cada uno de los tipos de infecciones respiratorias (tabla 3), se observaron reducciones significativas para todos los tipos de ITR, tanto en la incidencia como en el número de recurrencias y la media de infecciones, en comparación con el año previo. El número de infecciones se redujo entre un 42 y un 83,6%, según el subtipo, y un 51,9% para el total de infecciones (figura 2).

### Seguridad y tolerabilidad

En el análisis de seguridad se registró un total de 5 episodios adversos, con un único caso en el que se indicó una posible relación con el complemento alimentario. El 90,7% de los padres/tutores mostró una aceptación del producto buena o muy buena (figura 3), mientras que el 85,7% consideró que el infante había mejorado respecto al año previo.

### Cumplimiento del tratamiento

El 91% de los sujetos reclutados completó el protocolo. Se observó que un 82,6% ( $n = 100$ ) de los pacientes tomaron la dosis recomendada del producto en las tres visitas de control.

Las comparaciones entre grupos en función del cumplimiento del tratamiento permitieron observar que en los pacientes cumplidores se registró un menor número de ITR ( $2,66 \pm 1,58$ ) respecto a los considerados como no cumplidores, con una media de  $3,29 \pm 1,45$  ITR, si bien esta diferencia no alcanzó la significación estadística ( $p = 0,092$ ).

### Discusión

El presente estudio constituye la primera experiencia clínica en población infantil española con antecedentes de ITR que recibe

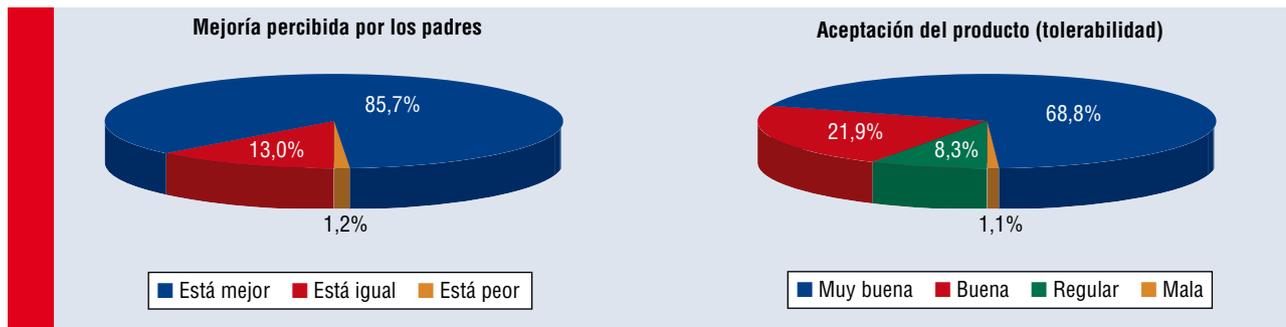


Figura 3. Mejoría percibida por los padres y aceptación del producto

un complemento alimentario a base de betaglucanos de *P. ostreatus* y vitamina C. Los resultados obtenidos sugieren que su uso durante, al menos, 3 meses podría facilitar tanto la reducción de la incidencia de infecciones respiratorias respecto al mismo periodo del año previo al estudio, como la aparición de un menor número de episodios en los casos que presentaron ITR durante el periodo de estudio.

Las patologías respiratorias agudas, particularmente las que afectan a las vías altas, tienen sin duda una importancia especial, por su impacto sobre la morbilidad<sup>20</sup> y la calidad de vida del niño y sus familiares<sup>21</sup>, además de por su elevado coste económico y social, particularmente en niños de corta edad y preescolares<sup>22</sup>, en los que la susceptibilidad asociada a sus características fisiológicas e inmunológicas puede explicar que una media de 6-8 episodios anuales durante la primera infancia<sup>23</sup> suela considerarse «normal». Si bien la evolución de la mayoría de estas infecciones suele ser favorable, la recurrencia de los episodios puede generar preocupación y ansiedad en los padres y acentuar la percepción de gravedad y/o aumentar la demanda de tratamientos antibióticos y/o antihistamínicos<sup>24</sup>.

En este sentido, tal como sugieren distintos autores<sup>8,14,19</sup>, la utilización de un complemento que contiene betaglucanos derivados de *P. ostreatus*, junto con otros componentes nutricionales, como la vitamina C, se ha mostrado útil para la prevención en individuos sanos con inmunodepresión inducida por la actividad física intensa del deporte de competición<sup>14</sup> y en niños con antecedentes de ITR de repetición<sup>8,19</sup>, que en ambos casos conlleva una posible reducción de la frecuencia de episodios infecciosos.

La actividad sinérgica de los componentes de la fórmula sobre la respuesta inmunitaria<sup>26</sup> ya se ha descrito en diversos estudios preclínicos y clínicos<sup>18,27</sup>, en cuyos resultados se incluye la reducción del número de infecciones, según los hallazgos del ensayo clínico doble ciego y controlado con placebo llevado a cabo por Jesenak et al.<sup>26</sup>. Su principio activo actúa estimulando el sistema inmunitario digestivo, sin ser absorbido ni metabolizado, y con un buen perfil de tolerabilidad observado en los estudios clínicos realizados hasta la fecha y a partir de la experiencia de uso en más de 10 países europeos durante más de 10 años.

Los resultados del presente estudio siguen la línea de las investigaciones previas, y confirman que la suplementación con este inmunomodulador natural<sup>19</sup> podría considerarse una intervención preventiva de las ITRR, ya que se han observado reducciones significativas en la incidencia de los distintos tipos de procesos infecciosos y un promedio de entre un tercio y dos tercios menor de infecciones respecto al año anterior.

Si bien en el estudio no se recogían las variables farmacoeconómicas, respecto al año anterior se redujeron otros factores relacionados con las ITRR, como la necesidad de tratamiento farmacológico, las visitas a urgencias y el absentismo escolar, cambios que sin duda pueden repercutir de forma positiva en la reducción de costes directos, indirectos e intangibles en un posible análisis de economía de la salud.

Este estudio cuenta con algunas limitaciones que deben tenerse en cuenta para interpretar los resultados. Se trata de una cohorte prospectiva y abierta en la que la mayoría de las comparaciones son medidas repetidas, es decir, los sujetos son a la vez controles, lo que podría favorecer el hallazgo de diferencias estadísticamente significativas por razones distintas al efecto de la intervención, como, por ejemplo, el efecto estudio, la remisión espontánea, el crecimiento y la maduración de los niños, un cambio natural en la prevalencia de las infecciones estudiadas o la utilización de pruebas estadísticas unilaterales. Algunas de estas dudas motivaron análisis suplementarios. Así, los resultados fueron contrastados con las tasas de incidencia máxima semanal de procesos gripales nacionales (240,17 frente a 251,2/100.000 habitantes), en Cataluña (270,43 frente a 461,13/100.000 habitantes) y en la Comunidad Valenciana<sup>28-33</sup> (153,89 frente a 204,02/100.000 habitantes) con el fin de descartar una posible influencia del patrón epidemiológico temporal, sin encontrarse diferencias en las tasas descritas en la población general durante los dos periodos de comparación que pudiesen explicar esta reducción en la aparición y número de episodios.

Por otra parte, el análisis de la muestra denominada por intención de tratar, realizado completando los datos faltantes del seguimiento por el peor de los casos, ha mostrado que, de forma similar al análisis por protocolo, la incidencia de infecciones o la media de episodios en todos los subtipos de infec-

ciones (excepto la neumonía) se reducen significativamente tras la suplementación.

Las infecciones respiratorias son mucho más frecuentes en edades tempranas y presentan una tendencia a la reducción con el tiempo, por lo que para estudiarlas debe tenerse en cuenta la edad. En este estudio se optó por utilizar la edad de 3,5 años como punto de corte. Se realizó un análisis suplementario en el que se excluyeron los casos que, por su edad en el transcurso del estudio, cambiaban su límite de infecciones por año para considerarlos recurrentes, y se comprobó que no se modificaba la tendencia de los resultados.

El grado de evidencia que aporta este estudio no es, naturalmente, el de un ensayo clínico aleatorizado y controlado, pero puede ser útil para el diseño de ensayos clínicos futuros, ya que proporciona una información valiosa sobre la población estudiada y los efectos observados de la suplementación analizada.

## Conclusiones

La suplementación profiláctica con una solución oral con beta-glucanos procedentes de *P. ostreatus* y vitamina C ha mostrado una buena tolerabilidad y ausencia de efectos secundarios en la población estudiada. Prácticamente dos tercios de los pacientes dejaron de cumplir el criterio de recurrencia tras 3 meses de uso del complemento alimentario, por lo que, en ausencia de medidas para la inmunización activa contra los patógenos más frecuentemente asociados a procesos infecciosos de las vías respiratorias, los betaglucanos procedentes de *P. ostreatus* podrían ser beneficiosos, particularmente en niños con un patrón de infecciones respiratorias recurrentes y/o factores de riesgo específicos, lo cual debería confirmarse en futuros estudios controlados y aleatorizados.

## Agradecimientos

Agradecemos al equipo investigador que participó en la recolección de casos y en la revisión del presente manuscrito: C. Pelliçer, E. Raga, G. Giner, I. Güemes, J. Guitart, S. Ortoll, D. Cuadra, J. Martínez, J. Sapena, R. López, E. Carvajal, J. Martorell, L. Picó, M. de Quixano, P. Catala, R. Barragan, V. Mujica y V. García.

## Bibliografía

- Couriel J. Assessment of the child with recurrent chest infections. *Br Med Bull.* 2002; 61: 115-132.
- Asociación Española de Pediatría. Protocolos diagnóstico-terapéuticos de la AEP. *Infectol Pediatr.* 2008; 19: 172-186.
- De Martino M, Balloti S. The child with recurrent respiratory infections: normal or not? *Pediatr Allergy Immunol.* 2007; 18: 13-18.
- Nyquist AC, Gonzales R, Steiner JF, Sande MA. Antibiotic prescribing for children with colds, upper respiratory tract infections, and bronchitis. *JAMA.* 1998; 279: 875-877.
- Gonzales R, Malone D, Maselli JH, Sande MA. Excessive antibiotic use for acute respiratory infections in the United States. *Clin Infect Dis.* 2001; 33: 757-762.
- Gryczyńska D, Kobos J, Zakrzewska A. Relationship between passive smoking, recurrent respiratory tract infections and otitis media in children. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 1999; 49: 275S-278S.
- Zou Y, Jin HX, Wang RS, Li HF, Jin PG. Comparison of risk factors for recurrent respiratory infections between urban and rural preschool children in Yiwu, China. *World J Pediatr.* 2012; 8: 145-150.
- Jesenak M, Rennerova Z, Banovcin P. Potencial use of imunglukan in pediatrics. *Pediatrics (Bratisl).* 2009; 4: 242-248.
- Batbayar S, Lee DH, Kim HW. Immunomodulation of fungal  $\beta$ -glucan in host defense signaling by dectin-1. *Biomol Ther.* 2012; 20: 433-445.
- Descroix K, Vetvicka V, Laurent I, Jamois F, Yvin JC, Ferrières V. New oligo- $\beta$ -(1,3)-glucan derivatives as immunostimulating agents. *Bioorg Med Chem.* 2010; 18: 348-357.
- Chan GC, Chan WK, Sze DM. The effects of beta-glucan on human immune and cancer cells. *J Hematol Oncol.* 2009; 2: 25.
- Chatterjee S, Biswas G, Basu SK, Acharya K. Antineoplastic effect of mushrooms: a review. *AJCS.* 2011; 5: 904-911.
- Kim HS, Hong JT, Kim Y, Han SB. Stimulatory effect of  $\beta$ -glucans on immune cells. *Immune Netw.* 2011; 11: 191-195.
- Matjan J. Pleuran ( $\beta$ -glucan from *Pleurotus ostreatus*): an effective nutritional supplement against upper respiratory tract infections? *Med Sport Sci.* 2013; 59: 57-61.
- Lull C, Wichers HJ, Savelkoul HFJ. Anti-inflammatory and immunomodulating properties of fungal metabolites. *Mediators Inflamm.* 2005; 2005: 63-80.
- Bergendiova K, Tibenska E, Matjan J. Pleuran ( $\beta$ -glucan from *Pleurotus ostreatus*) supplementation, cellular immune response and respiratory tract infections in athletes. *Eur J Appl Physiol.* 2011; 111: 2.033-2.040.
- Rop O, Mlcek J, Jurikova T. Beta-glucans in higher fungi and their health effects. *Nutr Rev.* 2009; 67: 624-631.
- Jesenak M, Ciljakova M, Rennerova Z, Babusikova E, Banovcin P. Recurrent respiratory infections in children: definition, diagnostic approach, treatment and prevention. En: Martin-Loeches I, ed. *Bronchitis.* ISBN: 978-953-307-889-2, InTech [doi: 10.5772/19422]. [consultado el 5 de septiembre de 2014]. Disponible en: <http://www.intechopen.com/books/bronchitis/recurrent-respiratory-infections-in-children-definition-diagnostic-approach-treatment-and-prevention>
- Jesenak M, Hrubisko M, Matjan J, Rennerova Z, Banovcin P. Anti-allergic effect of pleuran ( $\beta$ -glucan from *Pleurotus ostreatus*) in children with recurrent respiratory tract infections. *Phytother Res.* 2014; 28: 471-474.
- Tregoning JS, Schwarze J. Respiratory viral infections in infants: causes, clinical symptoms, virology, and immunology. *Clin Microbiol Rev.* 2010; 23: 74.
- Chow MY, Morrow AM, Booy R, Leask J. Impact of children's influenza-like illnesses on parental quality of life: a qualitative study. *J Paediatr Child Health.* 2013; 49: 664-670.
- Delpiano L, Kabalán P, Díaz C, Pinto I. Características y costos directos de infecciones respiratorias agudas en niños de guarderías infantiles. *Rev Chil Infect.* 2006; 23: 128-133.
- Ruiz Contreras J. El niño con infecciones frecuentes. En: AEPAP, ed. *Curso de actualización en pediatría.* Madrid: Exlibris Ediciones, 2010; 15-22.
- Grimfield A, Holgate ST, Canonica GW, Bonini S, Borres MP, Adam D, et al. Prophylactic management of children at risk for recurrent

- upper respiratory infections: the Preventia I Study. *Clin Exp Allergy*. 2004; 34: 1.665-1.672.
25. Woroniecka M, Ballou C. Office evaluation of children with recurrent infection. *Pediatr Clin North Am*. 2000; 47: 1.211-1.214.
  26. Jesenak M, Matjan J, Rennerova Z, Kyselovic J, Banovcin P, Hrubisko M. Immunomodulatory effect of pleuran ( $\beta$ -glucan from *Pleurotus ostreatus*) in children with recurrent respiratory tract infections. *Int Immunopharmacol*. 2013; 15: 395-399.
  27. Bobovcak M, Kuniakova R, Gabriz J, Majtan J. Effect of Pleuran ( $\beta$ -glucan from *Pleurotus ostreatus*) supplementation on cellular immune response after intensive exercise in elite athletes. *App Physiol Nutr Metab*. 2010; 35: 755-762.
  28. Área de Vigilancia de la Salud Pública, Centro Nacional de Epidemiología, Instituto de Salud Carlos III. Vigilancia de la gripe en España. Temporada 2010-2011 (desde la semana 40/2010 hasta la semana 20/2011). Disponible en: [http://vgripe.isciii.es/gripe/documentos/20102011/InformesAnuales/Informe\\_GRIPE\\_Temporada\\_2010-11\\_07092011.pdf](http://vgripe.isciii.es/gripe/documentos/20102011/InformesAnuales/Informe_GRIPE_Temporada_2010-11_07092011.pdf)
  29. Área de Vigilancia de la Salud Pública, Centro Nacional de Epidemiología, Instituto de Salud Carlos III. Vigilancia de la gripe en España. Temporada 2011-2012 (desde la semana 40/2011 hasta la semana 20/2012). Disponible en: [http://vgripe.isciii.es/gripe/documentos/20112012/InformesAnuales/Informe\\_GRIPE\\_Temporada\\_2011-12\\_v.3septiembre2012.pdf](http://vgripe.isciii.es/gripe/documentos/20112012/InformesAnuales/Informe_GRIPE_Temporada_2011-12_v.3septiembre2012.pdf)
  30. Subdirecció General de Vigilància i Resposta a Emergències en Salut Pública. Generalitat de Catalunya. Agència de Salut Pública de Catalunya. Pla d'Informació de les Infeccions Respiratòries Agudes a Catalunya (PIDIRAC). Temporada gripal 2010-2011. Full informatiu núm. 32 (30.05.12). Disponible en: [http://grip.gencat.cat/web/.content/home\\_canal\\_salut/professionals/temes\\_de\\_salut/vigilancia\\_epidemiologica/documents/arxius/pidirac\\_2010\\_11.pdf](http://grip.gencat.cat/web/.content/home_canal_salut/professionals/temes_de_salut/vigilancia_epidemiologica/documents/arxius/pidirac_2010_11.pdf)
  31. Subdirecció General de Vigilància i Resposta a Emergències en Salut Pública. Generalitat de Catalunya. Agència de Salut Pública de Catalunya. Pla d'Informació de les Infeccions Respiratòries Agudes a Catalunya (PIDIRAC). Temporada gripal 2011-2012. Full informatiu núm. 32 (24.05.12). Disponible en: [http://grip.gencat.cat/web/.content/home\\_canal\\_salut/professionals/temes\\_de\\_salut/vigilancia\\_epidemiologica/documents/arxius/spfi2012.pdf](http://grip.gencat.cat/web/.content/home_canal_salut/professionals/temes_de_salut/vigilancia_epidemiologica/documents/arxius/spfi2012.pdf)
  32. Generalitat Valenciana. Conselleria de Sanitat. Direcció General de Salut Pública. Red Centinela Sanitaria. Sistema de vigilancia de la gripe. Informe temporada 2010-2011. Disponible en: <http://www.sp.san.gva.es/DgspPortal/docs/angripe10-11.pdf>
  33. Generalitat Valenciana. Conselleria de Sanitat. Direcció General de Salut Pública. Red Centinela Sanitaria. Sistema de vigilancia de la gripe. Informe temporada 2011-2012. Disponible en: <http://www.sp.san.gva.es/DgspPortal/docs/angripe11-12.pdf>