

Imunoglukan P4H[®]

Eficacia clínica respaldada
por la medicina basada
en la evidencia

Imunoglukan P4H[®]

Eficacia clínica respaldada
por la medicina basada
en la evidencia

Imunoglukan P4H®

Eficacia clínica respaldada por la medicina basada en la evidencia.

Redactado por:

**Assoc.prof. Miloš Jeseňák, MD., MSc., PhD., MBA,
Dott. Ric., MHA**

Pediatrician, Allergologist and Immunologist.

**Jessenius Faculty of Medicine in Martin, Comenius
University in Bratislava.**

**Department of Paediatrics and Department of
Pneumology and Phthisiology, University Hospital,
Martin.**

Revisado por:

Zuzana Rennerova, MD., PhD.; Juraj Majtan, Ing., PhD.
© Imunoglukan, s.r.o., 2016.

Todos los derechos reservados. No está permitida la reproducción o transmisión de ninguna parte de esta publicación, de ninguna forma ni por ningún medio, incluida la fotocopia o el uso de cualquier sistema de almacenamiento y recuperación de información, sin el permiso por escrito del titular de los derechos de autor.

Peterska 16A, 821 03, Bratislava (Eslovaquia)
Correo electrónico: info@imunoglukan.com,
www.imunoglukan.com

Los resúmenes incluidos en este documento han sido preparados por profesionales médicos a partir de los artículos originales, tomando la información más importante contenida en ellos. Estos textos no son una traducción de los resúmenes que forman parte de los artículos originales.

Algunas de las referencias que se hacen sobre el uso y/o la dispensación de complementos alimenticios y cosméticos puede que no coincidan plenamente con la ficha técnica correspondiente aprobada por las autoridades sanitarias competentes.

Cualquier producto mencionado se debe recetar y utilizar estrictamente de conformidad con la ficha técnica autorizada del producto.

Imunoglukan P4H®

Eficacia clínica respaldada por la medicina basada en la evidencia

ÍNDICE:

1. Inmunomodulación	5
2. Polisacáridos biológicamente activos: β-glucanos	7
3. Infecciones respiratorias recurrentes	11
a. Jesenak et al. Cesk Pediatr 2010	
b. Sapena Grau et al. Acta Pediatr Esp 2015	
c. Pasnik et al. Curr Pediatr Res 2017	
d. Jesenak et al. Int Immunopharmacol 2013	
e. Batovsky et al. Arch Clin Gastroenterol 2015	
f. Minov et al. Open Access Maced J Med Sci 2017	
g. Jesenak et al. Nutrients 2017	
4. Deporte e inmunomodulación	28
a. Bobovcak et al. Appl Physiol Nutr Metab 2010	
b. Bergendiova et al. Eur J Appl Physiol 2011	
5. Alergia e inmunomodulación	35
a. Jesenak et al. Phytother Res 2014	
b. Jesenak et al. J Dermatol Treat 2016	
6. Otras áreas:	43
6.1 Farmacología y farmacocinética	44
a. Karacsonyi et al. Carbohydr Polym 1994	
b. Spriet et al. Mycoses 2011	
6.2 Reumatología	47
a. Bauerova et al. Toxicol Ind Health 2009	
b. Rovensky et al. Rheumatol Int 2011	
6.3 Gastroenterología	50
a. Nosalova et al. Physiol Res 2001	
b. Bobek et al. Nahrung 2001	
c. Zeman et al. Biologia 2001	
d. Bobek et al. Br J Biomed Sci 2001	
6.4 Vacunología	55
a. Haladova et al. Folia Vet 2009	
b. Haladova et al. Acta Vet Hung 2011	
6.5 Cicatrización	58
a. Majtan et al. Z Naturforsch 2009	

1. Inmunomodulación

Inmunomodulación

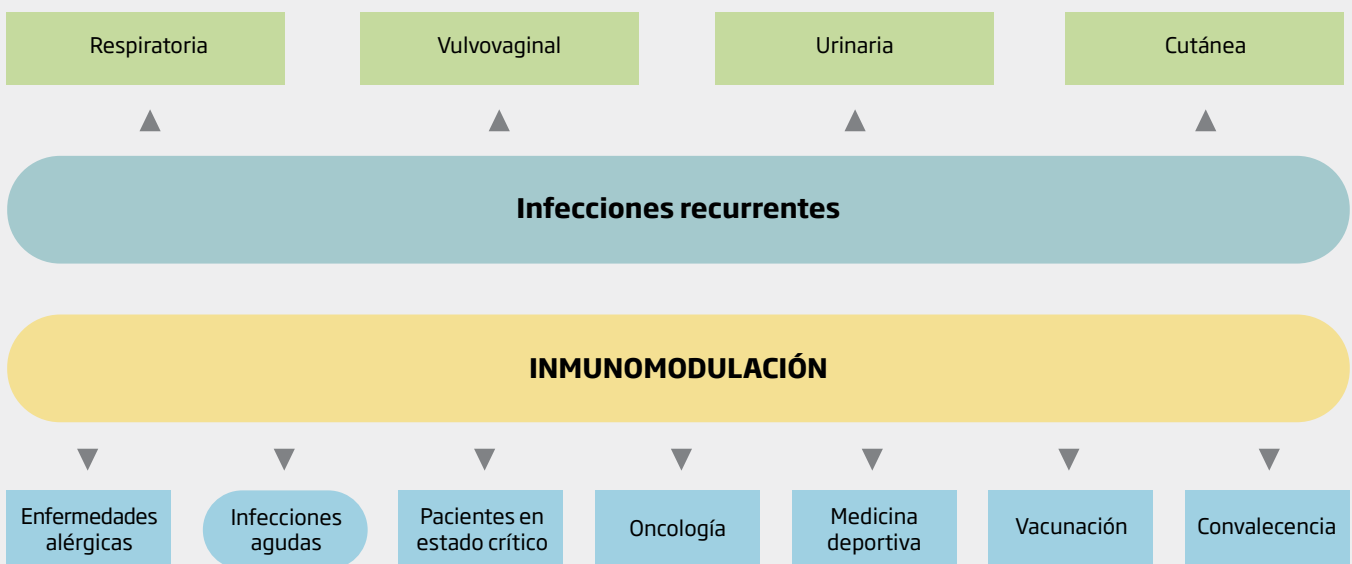
La inmunomodulación constituye una estrategia terapéutica y preventiva cuyo objetivo es alcanzar y mantener la homeostasis del organismo. Se caracteriza por intervenciones que modulan la actividad y las funciones del sistema inmunitario. Se trata de un abordaje útil y eficaz de los trastornos y las enfermedades que cursan con alteración de la reactividad inmunitaria (aumento o disminución).

Es uno de los métodos de uso más generalizado en el tratamiento de diversas infecciones recurrentes, que suelen ser la consecuencia de la alteración del sistema inmunitario o inmunodeficiencia.

La inmunomodulación adecuadamente seleccionada puede:

- Normalizar la función inmunitaria.
- Reforzar los mecanismos inmunitarios de defensa debilitados y deprimidos.
- Armonizar la colaboración entre diferentes componentes del sistema inmunitario.
- Optimizar la red de citocinas y otras moléculas de señalización.
- Modular la inflamación y paliar sus consecuencias negativas.

(Figura). Inmunomodulación: posibles aplicaciones.



Existen muchos fármacos inmunomoduladores disponibles en el mercado; no obstante, especialmente en el grupo de preparados naturales, solo unos pocos cuentan con evidencia suficiente de estudios para explicar su modo de acción y justificar su uso en las situaciones y enfermedades seleccionadas. Los polisacáridos biológicamente activos,

los β -glucanos, son uno de los inmunomoduladores naturales más estudiados, con actividad biológica pluripotente confirmada aplicable a diferentes situaciones clínicas, tanto para el tratamiento como para la prevención.

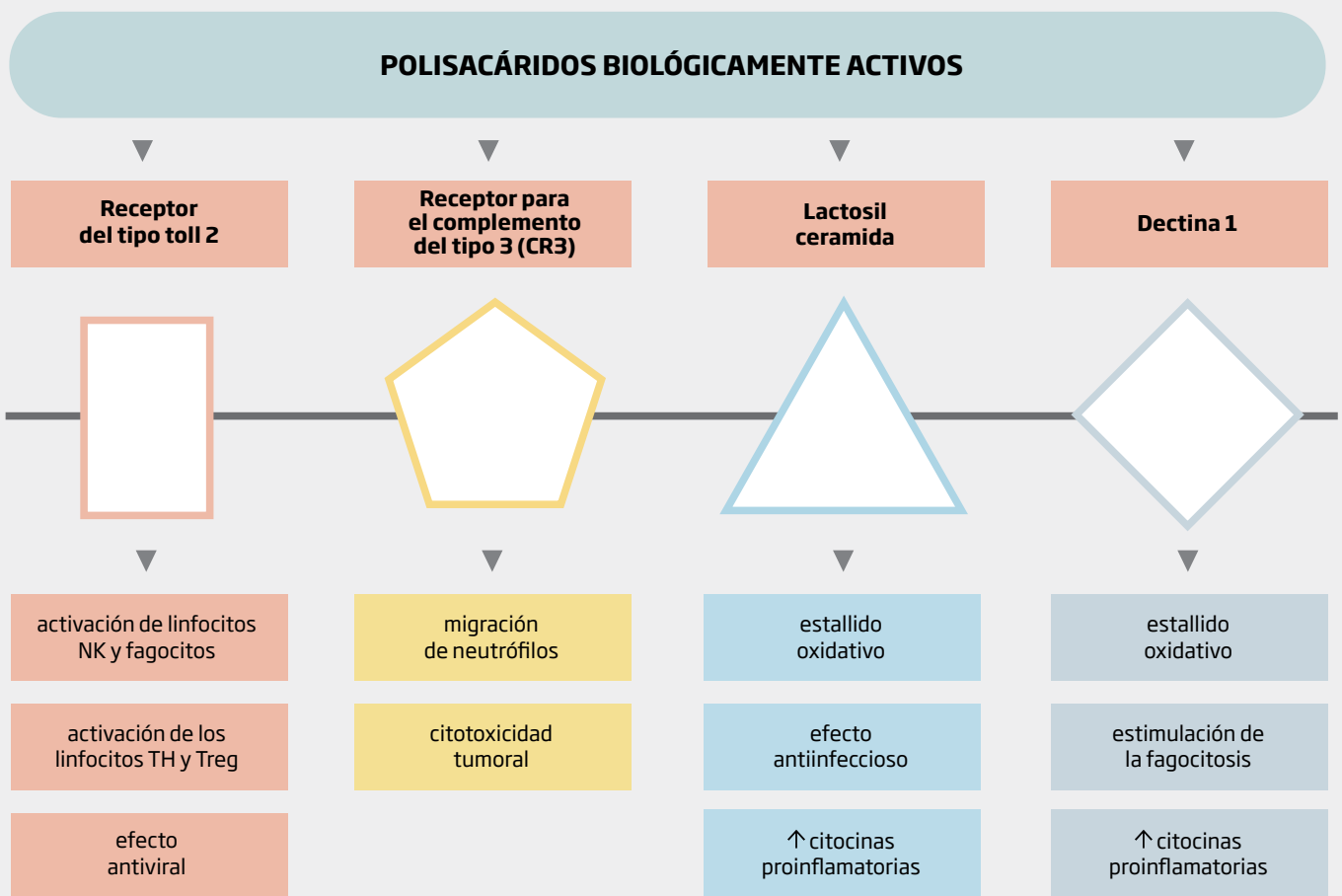
2. Polisacáridos biológicamente activos: β -glucanos

Polisacáridos biológicamente activos: β -glucanos

Los polisacáridos biológicamente activos (BAP) (p. ej., los β -glucanos) son una de las sustancias de origen natural con actividad biológica pleiotrópica demostrada más estudiadas. Son una mezcla de polímeros no celulósicos, formados por unidades de glucosa conectadas por enlaces glucosídicos $\beta(1\rightarrow3)$ lineales y $\beta(1\rightarrow6)$ laterales. Existen varias fuentes naturales conocidas de BAP, como los hongos (p. ej., pleurano, lentinano, esquizofilano), las bacterias (p. ej., curdlán), las levaduras y los mohos (p. ej., zimosano, glucano derivado de levadura), las algas marinas (p. ej., laminarano) y algunos cereales.

Muchos estudios han demostrado que los BAP más eficaces se originan a partir de hongos. Los β -glucanos de los cereales no poseen actividad inmunomoduladora, ya que sus moléculas tienen una estructura lineal no ramificada. La estructura ramificada es fundamental para una interacción eficaz entre las moléculas de BAP y los receptores en la superficie de las células inmunitarias (*Figura 1*). Además, los BAP pueden interactuar también con células no inmunitarias (p. ej., fibroblastos, queratinocitos), lo que puede ampliar su aplicación clínica.

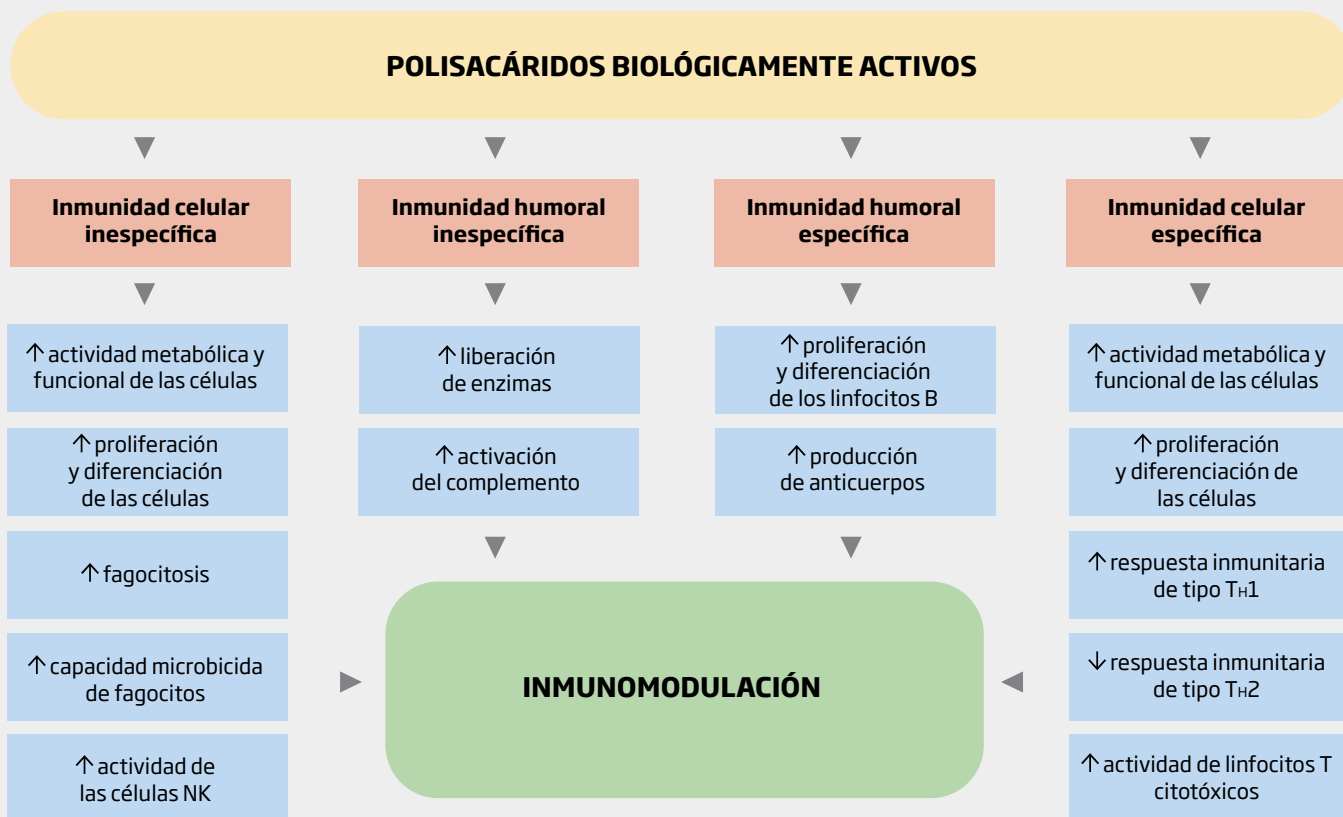
(Figura 1). Receptores diana que participan en la mediación de la actividad biológica de los BAP.



Los BAP son modificadores típicos de las reacciones biológicas y han mostrado actividad inmunomoduladora compleja en diferentes partes del sistema inmunitario y su regulación (Figura 2). El efecto final de los BAP depende de la forma de administración (por vía oral, intravenosa, intramuscular, subcutánea) y también de muchas otras características y circunstancias (p. ej., fuente, solubilidad,

tamaño de las moléculas o pureza del producto). De acuerdo con el concepto actual de inmunomodulación segura y eficaz, los BAP insolubles administrados por vía oral que interactúan con las células inmunitarias de la pared intestinal (placas de Peyer) son la estrategia de elección apropiada.

(Figura 2). Compleja actividad inmunomoduladora de los BAP.



La compleja actividad biológica de los BAP se ha confirmado en numerosos experimentos en animales, estudios in vitro y también en ensayos clínicos en humanos. Se han descrito y confirmado varios efectos de los β-glucanos, que permiten su administración en muchas situaciones clínicas y enfermedades:

- Efecto inmunomodulador
- Efecto antitumoral
- Efectos antialérgicos y antiinflamatorios
- Efectos antioxidantes y radioprotectores
- Efecto antiinfeccioso

El complejo efecto inmunomodulador, la actividad biológica pluripotente y un excelente perfil de seguridad ponen a los BAP en la primera línea de las sustancias naturales con efecto probado y modo de acción descrito, que son útiles para el tratamiento y la prevención de diferentes enfermedades en todos los grupos de edad.

Referencias bibliográficas

1. Brown G.D., Gordon S. Immune recognition of fungal β -glucans. *Cellular Microbiology* 2005; 7(4): 471-479.
2. Chen J., Seviour R. Medicinal importance of fungal β -(1 \rightarrow 3),(1 \rightarrow 6)-glucans. *Mycological Research* 2007; 111:635-652
3. El Enshasy H.A. Hatti-Kaul R. Mushroom immunomodulators: unique molecules with unlimited applications. *Trends in Biotechnology* 2013; 31 (12): 668-677.
4. Jesenak M., Banovcin P., Rennerova Z., et al. β -glucans in the treatment and prevention of allergic diseases. *Allergologia et Immunopathologia (Madris)* 2014; 42(2):1149-156
5. Jesenak M., Ciljakova M., Rennerova Z., et al. Recurrent respiratory infections in children - definition, diagnostic approach, treatment and prevention. In: *Martin-Loeches I., et al. Bronchitis. Rijeka: InTech, 2011, 1st Ed., ISBN 978-953-307-889-2.*
6. Oloke J.K., Adebayo E.A. Effectiveness of immunotherapies from oyster mushroom (*Pleurotus species*) in the management of immunocompromised patients. *International Journal of Immunology* 2015, 3 (2-1): 8-20.
7. Rop O., Mlcek J., Jurikova T. Beta-glucans in higher fungi and their health effects. *Nutrition Reviews* 2009; 67(11): 624-631.
8. Vetvicka V., Vashisha A., Saraswat-Ohri S., al. Immunological effects of yeast-and mushroom-derived β -glucans. *Journal of Medicinal Food* 2008; 11 (4): 615-622.
9. Volman J.J., Ramakers J.D., Plat J. Dietary modulation of immune function by β -glucans. *Physiology & Behaviour* 2008; 94(2): 276-284.

3.

Infecciones respiratorias recurrentes

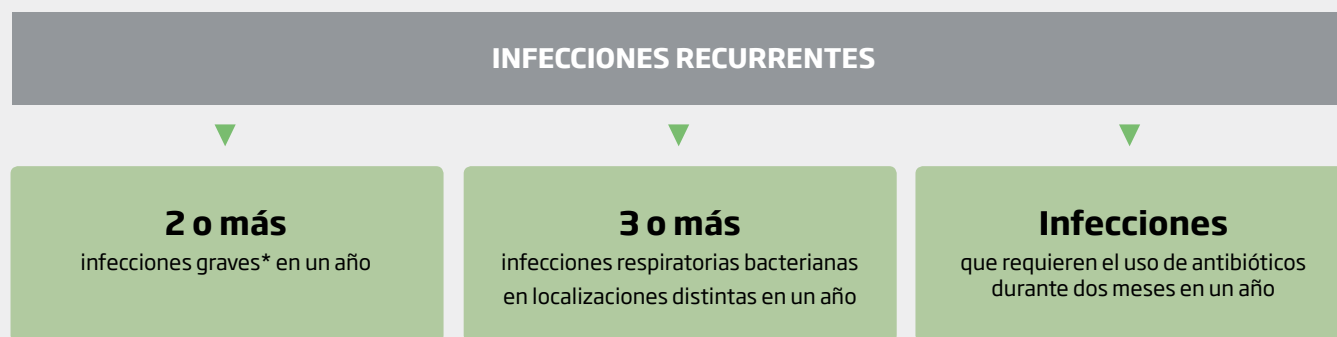
- a. Jesenak et al. Cesk Pediatr 2010
- b. Sapena Grau et al. Acta Pediatr Esp 2015
- c. Pasnik et al. Curr Pediatr Res 2017
- d. Jesenak et al. Int Immunopharmacol 2013
- e. Batovsky et al. Arch Clin Gastroenterol 2015
- f. Minov et al. Open Access Maced J Med Sci 2017
- g. Jesenak et al. Nutrients 2017

Infecciones respiratorias recurrentes

Las infecciones respiratorias representan la forma más común de infección en cualquier grupo de edad. Las infecciones respiratorias recurrentes (IRR) son un tipo específico de infección respiratoria con una mayor frecuencia en comparación con la morbilidad fisiológica prevista para un determinado grupo de edad. El diagnóstico de las IRR se puede establecer después de excluir los

trastornos graves asociados a infecciones respiratorias recurrentes y complicadas: fibrosis quística, discinesia ciliar primaria, inmunodeficiencias primaria y secundaria graves, y anomalías congénitas del aparato respiratorio.

Definición de la infecciones recurrentes en niños.



(*) Infecciones graves: fiebre persistente, no respuesta a antibióticos orales y/o necesidad de antibióticos iv u hospitalización, infecciones por un patógeno inusual, complicaciones poco frecuentes (mastoiditis, derrame pleural, absceso) o alteraciones analíticas o en las pruebas de imagen persistentes (leucocitosis, aumento de VSG o PCR, imágenes radiológicas, etc).

Las infecciones respiratorias recurrentes son muy frecuentes, especialmente en la práctica clínica pediátrica, pero también pueden suponer un problema en ciertos grupos de pacientes (p. ej., pacientes con enfermedades autoinmunes, pacientes con inmunodeficiencias, pacientes en tratamiento inmunodepresor, deportistas de élite). Con los años, la frecuencia de infecciones respiratorias suele disminuir. Los factores de riesgo que contribuyen al aumento de la frecuencia de las infecciones respiratorias

en niños incluyen: asistencia a guarderías, socialización temprana, familia de gran tamaño y hermanos en edad escolar, prematuridad, reducción de la lactancia materna, factores ambientales (contaminación interior y exterior, tabaquismo pasivo), alergias, reflujo gastroesofágico e inmunodeficiencias.

Sin embargo, los niños con IRR no se ven afectados por alteraciones graves y las IRR son básicamente la consecuencia de una mayor exposición a agentes infecciosos debido a factores ambientales durante los primeros años de vida. Dado que la mayoría de los niños con IRR no tienen ninguna enfermedad inmunitaria o no inmunitaria subyacente grave,

la estrategia terapéutica y preventiva debe centrarse en el refuerzo de las funciones inmunitarias y la mejora de la resistencia de las superficies mucosas (p. ej., por inmunomodulación).

Referencias bibliográficas

1. Belanti J.A. Recurrent respiratory tract infection in paediatric patients. *Drugs* 1997; 54 (Suppl. 1): 1-4.
2. Bush A. Recurrent respiratory infections. *Pediatric Clinics of North America* 2009; 56: 67-100.
3. Ciprandi G., Tosca M.A., Fasce L., et al. Allergic children have more numerous and severe respiratory infections than non-allergic children. *Pediatric Allergy and Immunology* 2006; 17: 389-391.
4. De Martino M., Balloti S. The child with recurrent respiratory infections: normal or not? *Pediatric Allergy and Immunology* 2007; 18 (Suppl. 18): 13-18.
5. Jesenak M., Ciljakova M., Rennerova Z., et al. Recurrent respiratory infections in children - definition, diagnostic approach, treatment and prevention. In: *Martin-Loeches I., et al. Bronchitis. Rijeka: InTech, 2011, 1st Ed., ISBN 978-953-307-889-2.*
6. Ugazio A.G., Cavagni G. Il Bambino con infezioni ricorrenti. *Milano: Masson, 2003, s. 27-251.*

Imunoglukan P4H® en la prevención de infecciones respiratorias recurrentes en la infancia

Jesenak M.¹, Sanislo L.², Kuniakova R.³, Rennerova Z.⁴, Buchanec J.¹, Banovcin P.¹

(1) Departamento de Pediatría, Universidad Comenius de Bratislava, Facultad de Medicina Jessenius en Martin, Martin, Eslovaquia.

(2) Instituto de Oncología Sta. Elizabeth, Bratislava, Eslovaquia.

(3) PLEURAN, s.r.o., Bratislava, Eslovaquia.

(4) Pneumo-Alergo Centrum, Bratislava, Eslovaquia.

Antecedentes

Las infecciones respiratorias recurrentes (IRR) suponen un problema importante en la infancia, especialmente durante la edad preescolar. La inmunomodulación es una parte importante del tratamiento de las IRR. La administración de Imunoglukan P4H® podría disminuir la frecuencia y la duración de las infecciones respiratorias.

Objetivo

El objetivo de este ensayo clínico de diseño abierto fue evaluar el efecto de Imunoglukan P4H® solución oral en la frecuencia y algunas otras características de las infecciones respiratorias recurrentes en niños.

Pacientes y métodos

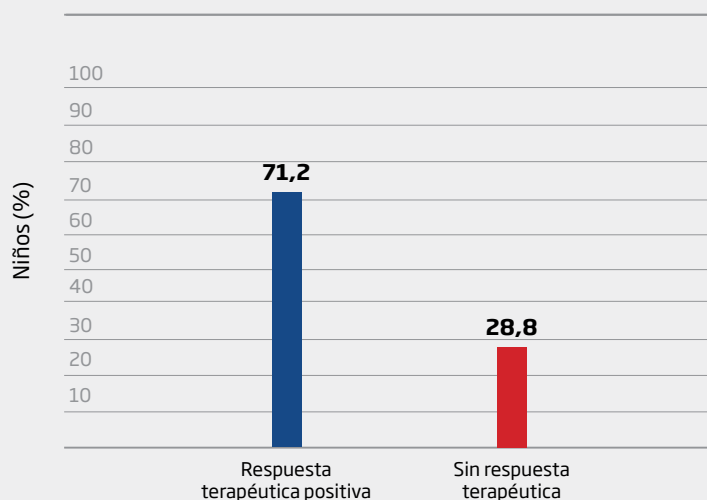
El grupo de estudio consistió en 215 niños (de $4,7 \pm 1,9$ años de edad) que habían sufrido ≥ 5 infecciones respiratorias de vías altas (IRVA) en el año anterior. Los pacientes fueron seleccionados por 28 pediatras de atención primaria en Eslovaquia y la República Checa. Los niños tomaron Imunoglukan P4H® solución oral en la dosis habitual una vez al día (1 ml/5 kg de peso corporal) durante al menos 3 meses.

Resultados

Los resultados más importantes de este ensayo se resumen en:

- Se observó una respuesta terapéutica positiva ($\geq 50\%$ de reducción de la frecuencia de las IRVA) en el 71,2% (153) de los niños (Figura).

(Figura). Porcentaje de niños con respuesta terapéutica positiva ($\geq 50\%$ de reducción de la frecuencia de las IRVA) y sin respuesta terapéutica al tratamiento con Imunoglukan P4H®.



-
- La frecuencia anual media de las IRVA en niños respondedores disminuyó a 3,6 infecciones respiratorias/año (en comparación con 8,9 infecciones respiratorias/año en niños sin respuesta terapéutica, $p < 0,001$).
 - No se observaron efectos adversos del tratamiento con Imunoglukan P4H® y la solución oral fue bien tolerada.

Conclusiones

Imunoglukan P4H® mostró eficacia clínica en la prevención de infecciones respiratorias recurrentes, con un excelente perfil de seguridad y buena tolerabilidad.



Cesko-slovenska Pediatrie 2010; 65(11): 639-647.

Beta-glucanos de *Pleurotus ostreatus* para la prevención de infecciones respiratorias recurrentes

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

(1) Centro Médico Teknon, Barcelona, España

(2) Hospital Casa de Salud, Facultad de Medicina, Universidad Católica de Valencia "San Vicente Mártir", Valencia, España

(3) Laboratorios Ordesa, Sant Boi de Llobregat, Barcelona, España

Antecedentes

Los β -glucanos son inmunomoduladores naturales con efectos potenciales en las respuestas inmunitarias humorales y celular. La suplementación con β -glucanos podría disminuir la frecuencia y evitar la aparición de infecciones respiratorias (IR) en niños.

Objetivo

El objetivo de este estudio multicéntrico, prospectivo y observacional de pacientes de 20 centros pediátricos fue la evaluación de los efectos preventivos de la solución oral Imunoglukan P4H® en las infecciones respiratorias recurrentes (IRR).

Pacientes y métodos

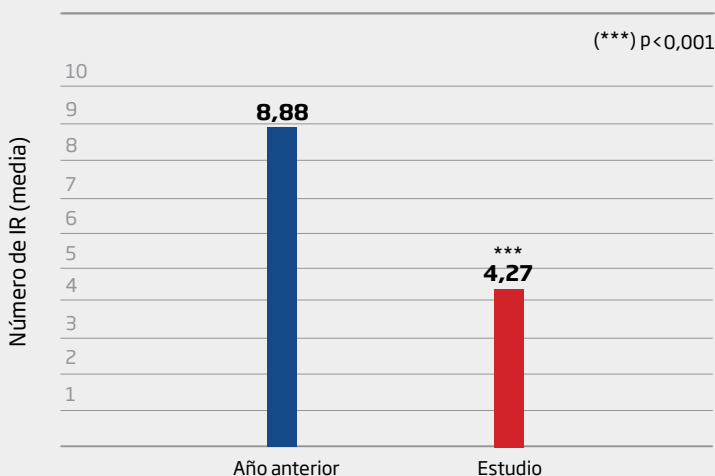
El grupo de estudio consistió en 151 niños (de 1-12 años de edad) que habían sufrido ≥ 6 IRR en el año anterior. Los niños tomaron la solución oral Imunoglukan P4H® en la dosis habitual una vez al día (1 ml/5 kg de peso corporal) durante 3 meses. Se registró el número de IR durante el período comprendido entre octubre y marzo del año anterior y durante el mismo período del año en curso.

Resultados

Los resultados más importantes de este ensayo se resumen en:

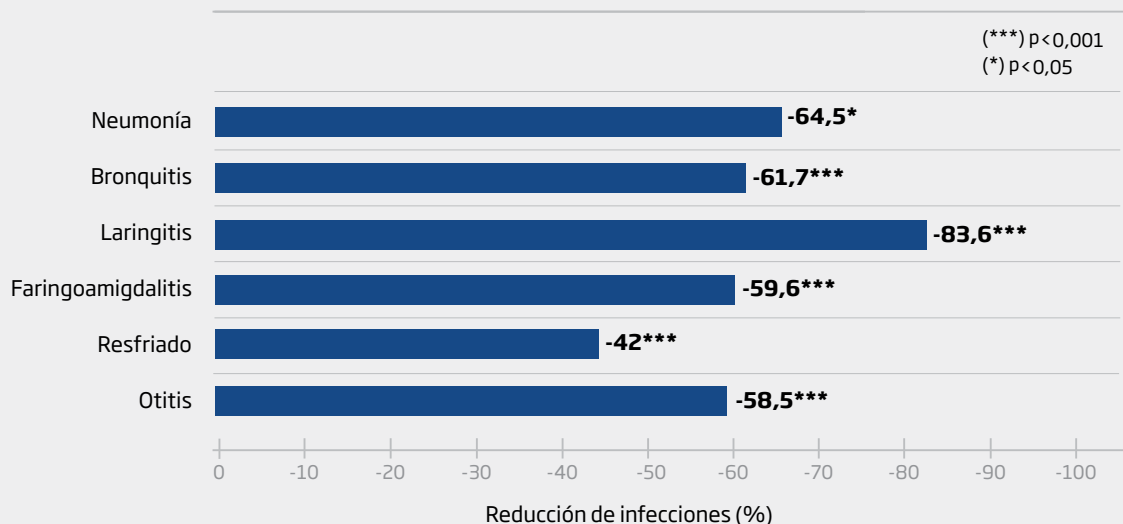
- Se observó una reducción significativa del número medio de infecciones respiratorias en comparación con la temporada anterior ($4,27 \pm 2,21$ frente a $8,88 \pm 3,35$; $p < 0,001$) (Figura 1).

(Figura 1). Reducción del número total de infecciones respiratorias.



- La incidencia y el número de episodios de cada subtipo de IR (otitis, resfriado, faringitis, laringitis, bronquitis y neumonía) se redujeron significativamente (Figura 2).

(Figura 2). Reducción porcentual del número de diferentes subtipos de IR durante el período de estudio en comparación con el mismo período del año anterior.



- La administración de Imunoglukan P4H® también redujo significativamente el número de visitas al servicio de urgencias, el uso de tratamiento farmacológico y los días perdidos de escuela, en comparación con el año anterior previo al tratamiento.
- El 90,7 % de los niños notificaron una tolerabilidad buena o muy buena.
- El 85,7 % de los padres notificaron una mejora del estado clínico.

Conclusiones

El tratamiento profiláctico con Imunoglukan P4H® podría reducir considerablemente la frecuencia e incidencia de infecciones respiratorias, y mejorar el estado clínico de los niños con IRR.



Efecto inmunomodulador preventivo de pleuran (β -glucano de *Pleurotus ostreatus*) en niños con infecciones respiratorias recurrentes: estudio prospectivo de diseño abierto

Pasnik J.¹, Slemp A.², Cywinska-Bernas A.¹, Zeman K.¹, Jesenak M.³

(1) Departamento de Pediatría, Cardiología Preventiva e Inmunología Clínica, Universidad de Medicina, Lodz, Polonia

(2) Departamento de Pediatría e Inmunología Clínica, Instituto Hospitalario de la Salud de la Madre Polaca, Lodz, Polonia

(3) Departamento de Pediatría, Universidad Comenius de Bratislava, Facultad de Medicina Jessenius en Martin, Martin, Eslovaquia

Antecedentes

Los β -glucanos son uno de los inmunomoduladores de origen natural más eficaces que pueden utilizarse para la prevención y el tratamiento de las infecciones respiratorias recurrentes (IRR).

Objetivo

El objetivo de este estudio prospectivo de diseño abierto fue evaluar el efecto de la solución oral Imunoglukan P4H® en la incidencia de infecciones respiratorias en niños con IRR.

Pacientes y métodos

El grupo de estudio consistió en 191 niños (media de edad de 3,7 años) que habían sufrido IRR en el año anterior.

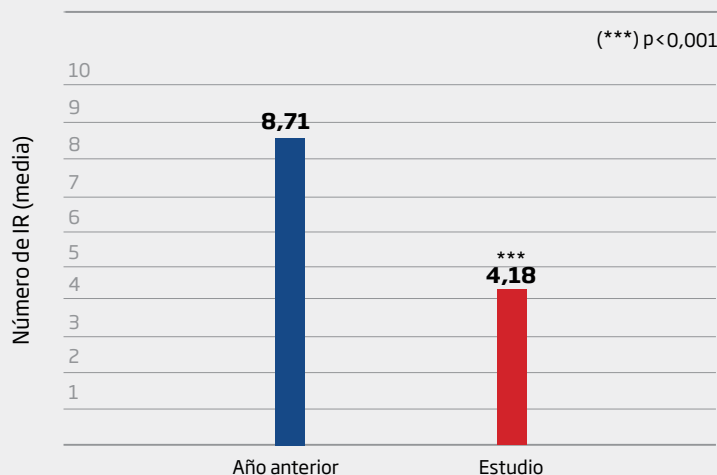
Los niños tomaron la solución oral Imunoglukan P4H® en la dosis habitual una vez al día (1 ml/5 kg de peso corporal) durante tres meses y se les hizo un seguimiento durante otros 3 meses tras finalizar el tratamiento.

Resultados

Los resultados más importantes de este ensayo se resumen en:

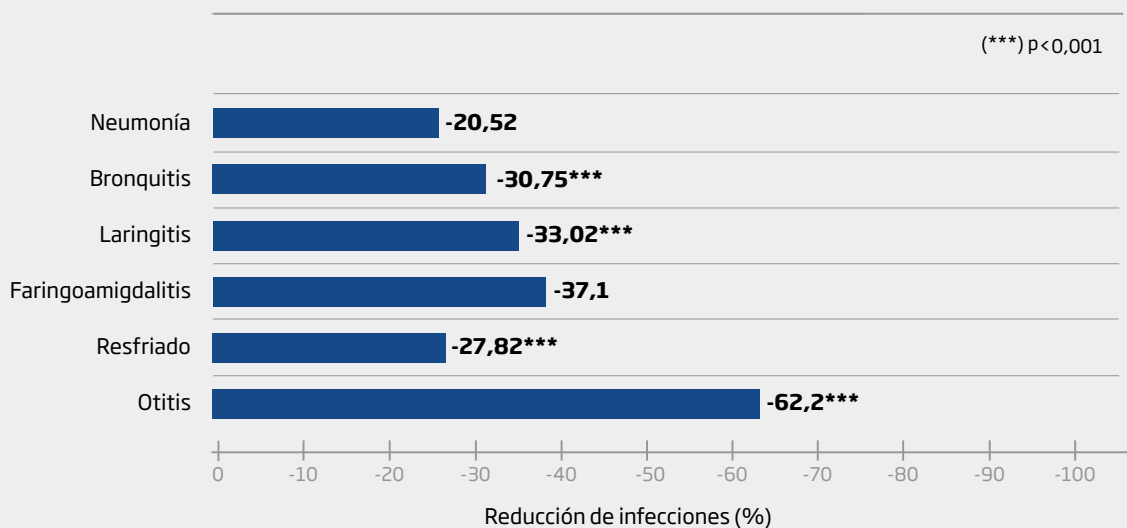
- El número total de infecciones respiratorias (IR) fue significativamente menor durante el período de estudio en comparación con el mismo período en la temporada anterior ($4,18 \pm 2,13$ frente a $8,71 \pm 1,89$; $p < 0,001$) (Figura 1).

(Figura 1). Reducción del número total de IR.



- La incidencia de los siguientes subtipos de IR se redujo significativamente: otitis (en 62,2 %, $p < 0,001$), laringitis (en 33,02 %, $p < 0,001$), bronquitis (en 30,75 %, $p < 0,001$) y resfriado (en 27,82 %, $p < 0,001$) (Figura 2).

(Figura 2). Reducción porcentual del número de diferentes subtipos de IR durante el período de estudio en comparación con el mismo período del año anterior.



- El tratamiento preventivo con Imunoglukan P4H® también redujo significativamente el número de días perdidos de guardería y escuela en comparación con el año anterior previo al tratamiento ($19,3 \pm 12,1$ días frente a $31,8 \pm 10,5$ días, $p < 0,01$).
- El 89,96 % de los niños notificaron una aceptación al producto buena o muy buena.
- No se observaron efectos adversos significativos y la solución oral se toleró bien.

Conclusiones

Este estudio proporciona indicios prometedores del potencial preventivo de Imunoglukan P4H® y justifica su uso en el manejo de infecciones respiratorias recurrentes en niños.



Efecto inmunomodulador del pleuran (β -glucano de *Pleurotus ostreatus*) en niños con infecciones respiratorias recurrentes

Jesenak M.¹, Majtan J.^{2,3}, Rennerova Z.⁴, Kyselovic J.⁵, Banovcin P.¹, Hrubisko M.⁶

(1) Departamento de Pediatría, Universidad Comenius de Bratislava, Facultad de Medicina Jessenius en Martin, Martin, Eslovaquia

(2) Departamento de Microbiología, Facultad de Medicina, Universidad Eslovaca de Medicina, Bratislava, Eslovaquia

(3) Instituto de Zoología, Academia Eslovaca de Ciencias, Bratislava, Eslovaquia

(4) Pneumo-Alergo Centrum, Bratislava, Eslovaquia

(5) Facultad de Farmacia, Universidad Comenius de Bratislava, Bratislava, Eslovaquia

(6) Departamento de Inmunología Clínica, Instituto de Oncología Sta. Elizabeth, Bratislava, Eslovaquia

Antecedentes

Las infecciones respiratorias recurrentes (IRR) constituyen un problema muy importante en la práctica clínica diaria. Se han utilizado varios complementos alimenticios naturales en la prevención de IRR, pero solo unos pocos preparados presentan eficacia clínica respaldada por pruebas científicas. Los β -glucanos son uno de los inmunomoduladores más estudiados con eficacia clínica probada en el tratamiento de diversas enfermedades.

Objetivo

El objetivo de este estudio multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo fue investigar la eficacia clínica de la solución oral Imunoglukan P4H® en la prevención de IRR en niños.

Pacientes y métodos

El estudio se realizó en un grupo de 175 niños (de $5,65 \pm 2,39$ años de edad) con más de 5 (de 2 a 5 años de edad) o con más de 3 (de 6 a 10 años de edad) infecciones respiratorias registradas en los 12 meses previos al comienzo del estudio. Los niños fueron aleatorizados a un grupo activo (tratado con la solución oral Imunoglukan P4H®, que contenía 10 mg de Imunoglukan® y 10 mg de vitamina C en 1 ml de jarabe) o un grupo de placebo (10 mg/1 ml de solo vitamina C) y se les pidió que tomaran la dosis habitual una vez al día de 1 ml/5 kg de peso corporal durante 6 meses. Durante 3 visitas, en un período de 12 meses, se rellenaron cuestionarios y se analizaron muestras de sangre para la determinación de parámetros inmunitarios.

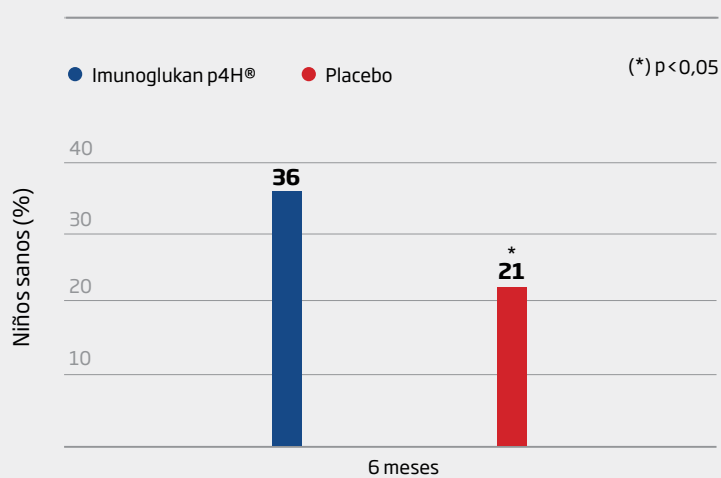
Resultados

Los resultados más importantes de este ensayo se resumen en:

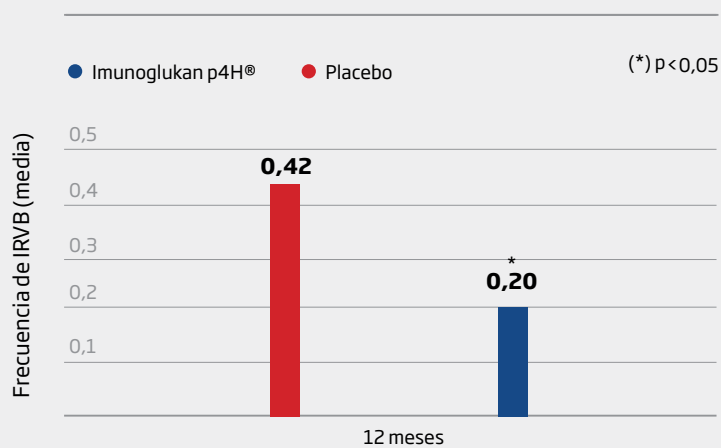
- En el grupo activo, el 36 % de los niños no sufrió ninguna infección respiratoria durante el período de tratamiento, en comparación con el 21 % en el grupo de placebo ($p < 0,05$) (Figura 1).
- El tratamiento activo con la solución oral Imunoglukan P4H® redujo significativamente el número de enfermedades gripales y pseudogripales, así como la frecuencia de infecciones respiratorias de vías bajas (IRVB) en el grupo activo en comparación con el grupo de placebo ($0,20 \pm 0,55$ por 12 meses frente a $0,42 \pm 0,78$ por 12 meses, $p < 0,05$) (Figura 2).
- El tratamiento con Imunoglukan P4H® produjo una modulación estadísticamente significativa de la inmunidad humoral (Figura 3) y celular.



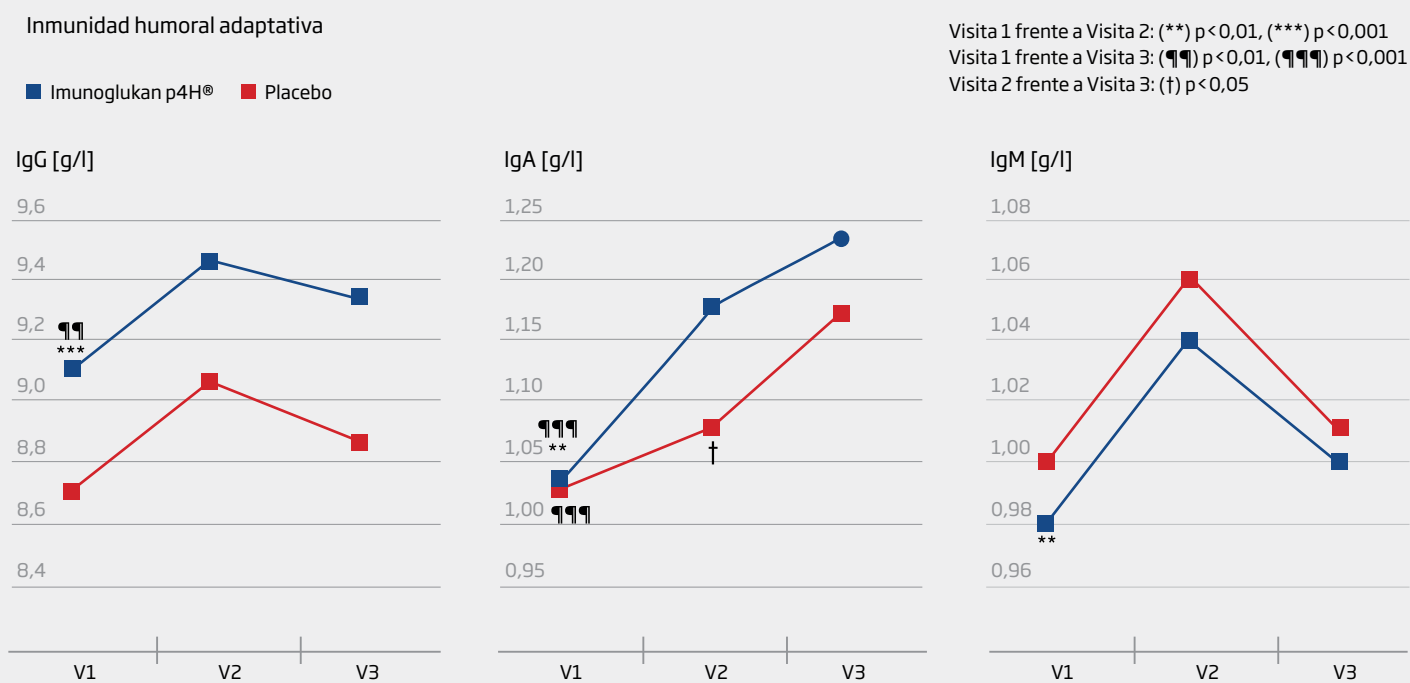
(Figura 1). Porcentaje de niños sin infecciones respiratorias durante el período de tratamiento en los grupos activo y placebo.



(Figura 2). Frecuencia de IRVB en los grupos activo y placebo durante 12 meses.



(Figura 3). Cambios en los parámetros de inmunidad humoral adaptativa durante el estudio.



- En el 66 % de los niños del grupo activo, los pediatras notificaron un efecto clínico del tratamiento muy bueno en comparación con el 38,3 % de los casos en el grupo placebo ($p < 0,001$).
- El tratamiento se toleró bien y ninguno de los participantes abandonó el estudio como resultado de efectos secundarios o intolerancia.
- No se notificaron efectos adversos significativos relacionados con el tratamiento.

Conclusiones

Los resultados del estudio con doble ciego y controlado con placebo muestran que Imunoglukan P4H® es eficaz en la prevención de IRR en niños. Además, este estudio reveló la actividad inmunomoduladora compleja de este producto sin ninguna señal de alerta de sobreestimulación del sistema inmunitario.



International Immunopharmacology 2013; 15(2): 395-399. Factor de impacto (2013) = 2,711

El beta-(1,3/1,6)-D-glucano ayuda a disminuir las infecciones oportunistas en pacientes con enfermedad de Crohn tratados con terapia biológica

Batovsky M.¹, Zamborsky T.¹, Radwan K.¹, Desatova B.¹, Kadleckova B.².

(1) Clínica de Gastroenterología, Universidad Eslovaca de Medicina, Bratislava, Eslovaquia

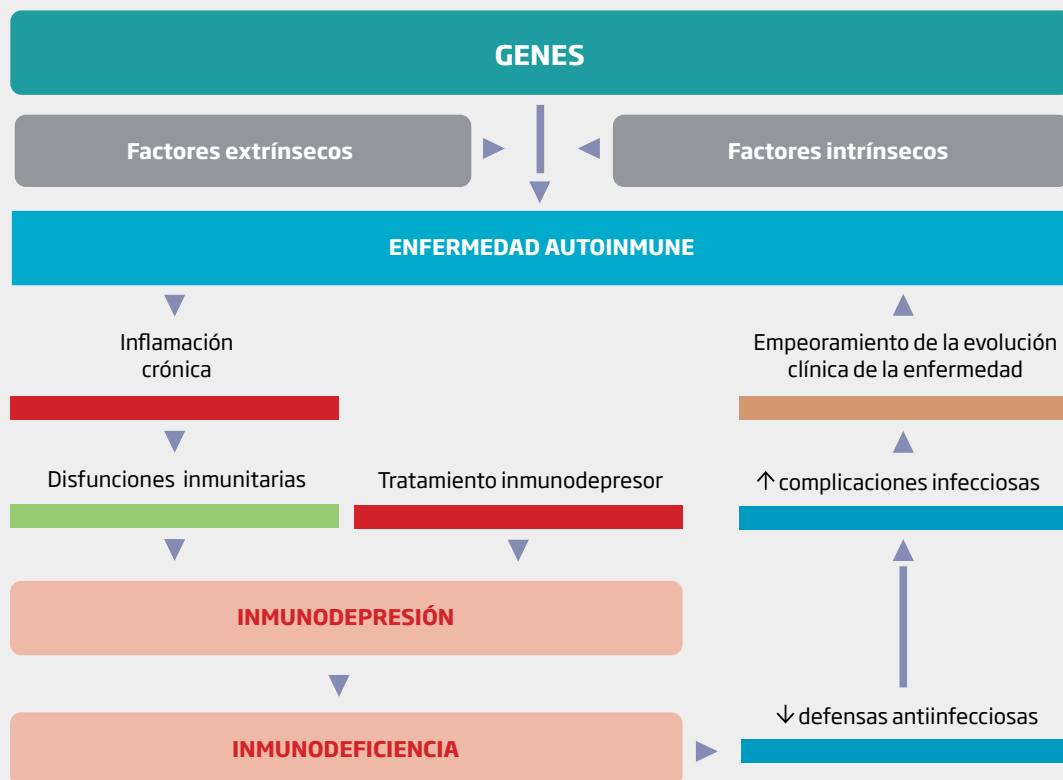
(2) Centro Thalion de Gastroenterología, Bratislava, Eslovaquia

Antecedentes

La evolución clínica de las enfermedades autoinmunes se suele complicar por infecciones secundarias intercurrentes, que son consecuencia de la inflamación crónica, disfunciones inmunitarias y el tratamiento inmunodepresor. Los β -glucanos poseen actividad

antiinflamatoria e inmunomoduladora compleja, y podrían reducir potencialmente el número de infecciones respiratorias recurrentes en pacientes tratados por enfermedades autoinmunitarias

Círculo vicioso de autoinmunidad, inmunodepresión y complicaciones infecciosas.



Archives of Clinical Gastroenterology 2015; 1(1): 005-008.

Objetivo

El objetivo de este estudio bicéntrico, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo fue evaluar el efecto de las cápsulas Imunoglukan P4H® en la morbilidad infecciosa secundaria y la evolución clínica de los pacientes tratados con medicamentos biológicos para mantener la remisión de la enfermedad de Crohn (EC).

Pacientes y métodos

El grupo de estudio consistió en 53 pacientes (media de edad de 37 años) con EC en fase de remisión tratados con

medicamentos biológicos. Los pacientes fueron aleatorizados a un grupo activo (tratado con cápsulas Imunoglukan P4H® que contenían 100 mg de Imunoglukan® y 100 mg de vitamina C) o un grupo de placebo (con 100 mg de vitamina C). El estudio fue completado por 39 pacientes, pero ninguno de ellos interrumpió el estudio debido a intolerancia o efectos adversos del tratamiento con Imunoglukan P4H®.

Resultados

Los resultados más importantes de este ensayo se resumen en:

- El porcentaje de pacientes que tenían al menos una enfermedad intercurrente (infección respiratoria, herpes simple, muguet, micosis, orzuelo) fue menor en el grupo que recibió Imunoglukan P4H® que en el grupo de placebo.
- Imunoglukan P4H® redujo el número de enfermedades intercurrentes en comparación con placebo en este estudio ($p = 0,0196$).
- La administración de Imunoglukan P4H® no afectó a los parámetros hematológicos y bioquímicos, ni a la evolución clínica de la enfermedad autoinmunitaria (evaluada con el Índice de Actividad de la Enfermedad de Crohn [CDAI]).

Conclusiones

Imunoglukan P4H® mostró potencial para disminuir la morbilidad secundaria en pacientes con enfermedad de Crohn. Su administración se toleró bien y no influyó negativamente en la evolución clínica de la enfermedad autoinmunitaria de base.



Efectos de la suplementación con pleuran (β -glucano de *Pleurotus ostreatus*) en la incidencia y la duración de las exacerbaciones de la EPOC

Minov J.¹, Bislimovska-Karadzinska J.¹, Petrova T.², Vasilevska K.³, Stoleski S.¹, Mijakoski D.¹

(1) Instituto de Salud Ocupacional de la República de Macedonia, Skopje; Centro colaborador de la OMS, Skopje, República de Macedonia

(2) Departamento de Práctica Farmacéutica, Universidad Estatal de Chicago, Chicago, EE. UU.

(3) Instituto de Epidemiología y Bioestadística, Facultad de Medicina, Universidad Santos Cirilio y Metodio de Skopje, Skopje, República de Macedonia

Antecedentes

Las exacerbaciones de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) son acontecimientos agudos caracterizados por el empeoramiento de los síntomas respiratorios del paciente que afectan negativamente a su calidad de vida y aceleran la pérdida de la función pulmonar. Las infecciones respiratorias bacterianas son la causa más frecuente de las exacerbaciones de la EPOC.

En estudios anteriores se ha confirmado el efecto del pleuran en la incidencia, la duración y la gravedad de las infecciones respiratorias en niños y adultos y, por lo tanto, podría potencialmente afectar también a las exacerbaciones bacterianas en pacientes con EPOC.

Objetivo

En el presente estudio observacional, de diseño abierto y con control activo se evaluó el efecto de Imunoglukan P4H® en la incidencia y la duración de las exacerbaciones bacterianas en pacientes con EPOC. Se trató del primer estudio centrado en el uso de cápsulas de Imunoglukan P4H® para la prevención de las exacerbaciones de la EPOC.

Pacientes y métodos

La población del estudio incluyó a 64 pacientes con EPOC (de 47 a 73 años de edad), clasificados en el grupo D de GOLD de acuerdo con la evaluación combinada de la enfermedad (síntomas frecuentes, limitación grave o muy grave del flujo aéreo, riesgo elevado de exacerbación), que se dividieron en dos grupos de 32 pacientes. Se administraron cápsulas de Imunoglukan P4H® (Imunoglukan® 100 mg + vitamina C 60 mg + zinc 5 mg) o el control activo (vitamina C 60 mg + zinc 5 mg) una vez al día durante tres meses, junto con el tratamiento farmacológico recomendado para la enfermedad estable

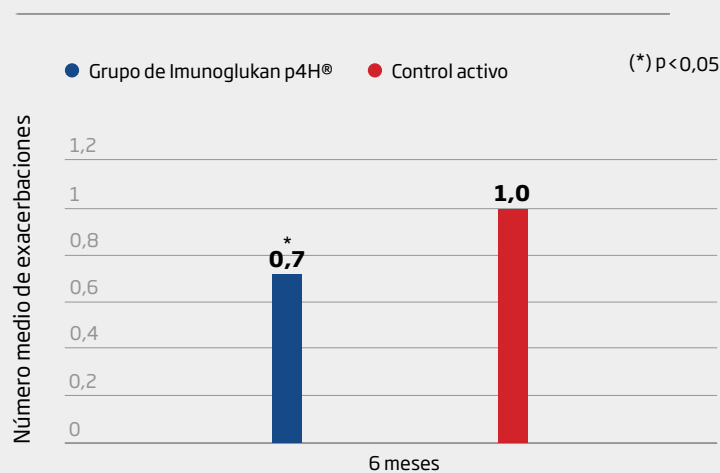
Resultados

Los resultados más importantes de este ensayo se resumen como sigue:

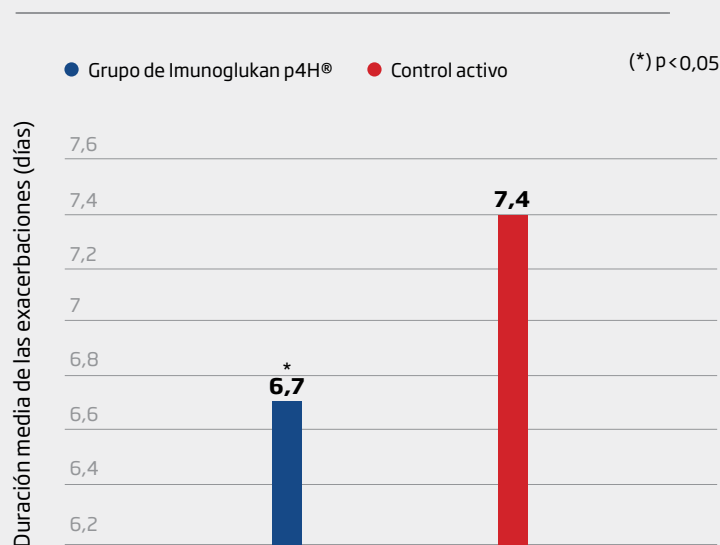
- Imunoglukan P4H® redujo significativamente el número de exacerbaciones durante el período de estudio en comparación con el control activo ($0,7 \pm 0,4$ frente a $1,0 \pm 0,6$, $p = 0,0218$) (Figura 1).
- La duración de las exacerbaciones en el grupo de Imunoglukan P4H® ($6,7 \pm 0,8$ días) fue significativamente más corta que en el grupo de control activo ($7,4 \pm 1,3$ días, $p = 0,0118$) (Figura 2).
- Durante el período de estudio no se notificaron efectos secundarios ni influencias negativas en el tratamiento básico.



(Figura 1). Número medio de exacerbaciones bacterianas en los grupos comparados.



(Figura 2). Duración media de las exacerbaciones bacterianas en los grupos comparados.



Conclusiones

Imunoglukan P4H® registró una incidencia significativamente más baja y una duración más corta de las exacerbaciones bacterianas de la EPOC. El uso de Imunoglukan P4H® puede ser beneficioso en la prevención de las exacerbaciones en pacientes con EPOC y podría potencialmente incluirse en el tratamiento complejo de pacientes con EPOC.



Infecciones respiratorias e importancia de los polisacáridos biológicamente activos en su tratamiento y prevención

Revisión sistemática

Jesenak M.¹, Urbancikova I.², Banovcin P.¹

(1) Departamento de Pediatría, Universidad Comenius de Bratislava, Facultad de Medicina Jessenius en Martin, Martin, Eslovaquia

(2) Departamento de Pediatría, Universidad P. J. Safarik, Facultad de Medicina, Hospital Universitario Infantil, Kosice, Eslovaquia

Antecedentes

Los polisacáridos biológicamente activos (p. ej., los β -glucanos) representan uno de los grupos de sustancias inmunomoduladoras naturales con actividad biológica pluripotente más estudiados. Sus indicaciones de uso más complejas son el tratamiento y la prevención de las infecciones respiratorias recurrentes (IRR) en diferentes categorías de edad y enfermedades.

Objetivo

En esta revisión sistemática se resumen y evalúan los resultados de todos los estudios publicados con polisacáridos biológicamente activos en el tratamiento de las infecciones respiratorias.

Resultados

Los resultados más importantes de esta revisión se resumen como sigue:

- Los polisacáridos biológicamente activos poseen muchas actividades biológicas beneficiosas para el tratamiento y la prevención de las infecciones respiratorias (inmunomoduladora, antiinfecciosa, antioxidante, antiinflamatoria, citoprotectora y otras).
- Sobre la base de los estudios publicados, la aplicación de β -glucanos demostró ser un posible método para tratar y prevenir las IRR en niños, adultos, deportistas de élite y pacientes con determinadas enfermedades crónicas (p. ej., enfermedad de Crohn, enfermedades broncopulmonares crónicas).
- En niños, el β -glucano de *Pleurotus ostreatus* (Imunoglukan®) ha demostrado ser eficaz y seguro en varios estudios clínicos (de diseño abierto, con doble ciego y controlados con placebo). Los β -glucanos de la levadura no disponen de suficientes pruebas científicas para la prevención de las IRR en esta categoría de edad.
- En adultos, la mayoría de los estudios se realizaron con β -glucanos derivados de la levadura. Sin embargo, los resultados de los estudios fueron discordantes.
- En los deportistas de élite, los β -glucanos derivados de los hongos y la levadura demostraron ser eficaces y bien tolerados.
- En varios estudios clínicos también se confirmaron los efectos inmunomoduladores de los β -glucanos en las funciones y parámetros inmunitarios.
- Se confirmó la buena tolerabilidad y el excelente perfil de seguridad en los estudios y ensayos publicados.



Nutrients 2017; 9(7): 779 Factor de impacto (2017) = 3,550

4. Deporte e inmodulación

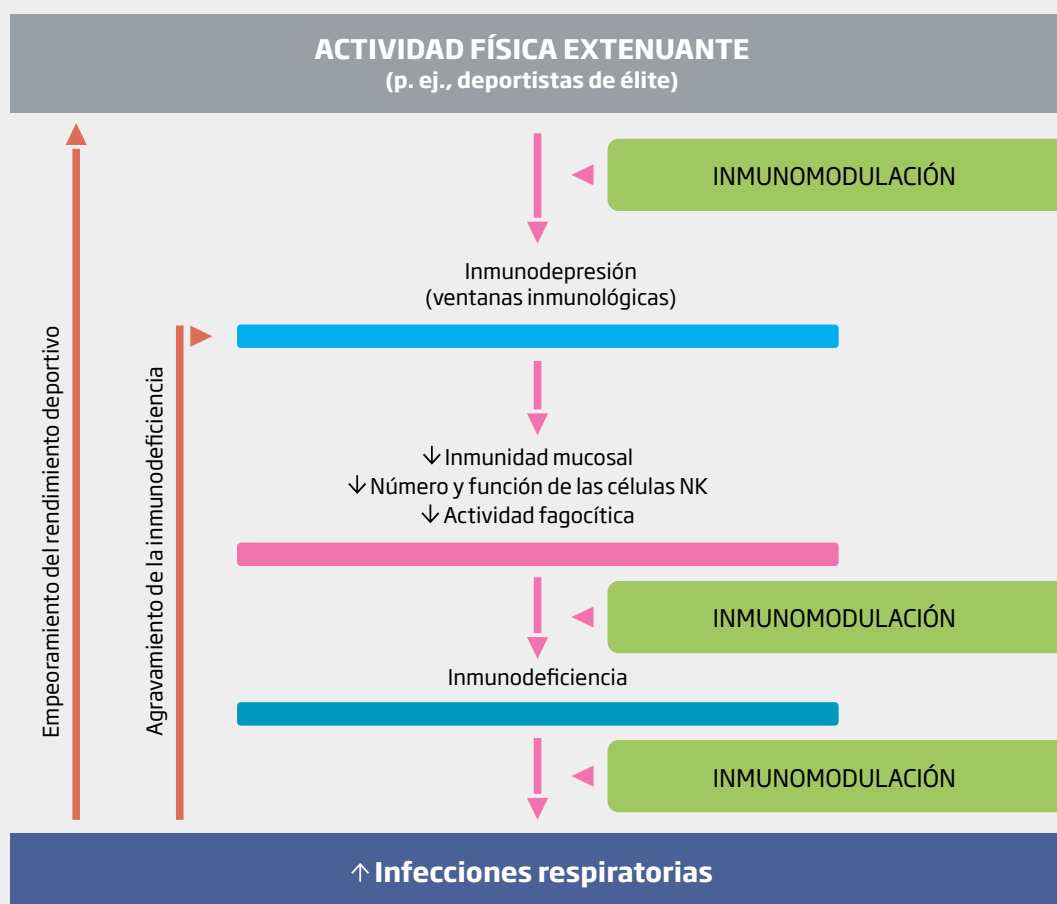
- a. Bobovcak et al. Appl Physiol Nutr Metab 2010
- b. Bergendiova et al. Eur J Appl Physiol 2011

Deporte e inmunomodulación

La actividad deportiva tiene muchos efectos beneficiosos en el estado de salud físico y mental. Sin embargo, se ha demostrado que si bien una actividad física a corto plazo tiene efectos inmunoactivadores, la actividad física prolongada y extenuante produce numerosos cambios en la inmunidad (llamadas ventanas inmunológicas). Estos cambios suelen ser pasajeros, pero a falta de tiempo suficiente de relajación, la inmunodepresión se vuelve más profunda y se puede observar la aparición de una inmunodeficiencia secundaria. Esto conduce a un mayor riesgo de infecciones respiratorias con un impacto negativo en el rendimiento deportivo. Los cambios en el

sistema inmunitario después de hacer ejercicio intenso se consideran los principales factores de riesgo de estas infecciones. Por lo tanto, el deporte y las actividades físicas intensas son una indicación interesante para la administración de distintos inmunomoduladores. Se han estudiado diversos complementos alimenticios por su capacidad para prevenir la inmunodepresión y las infecciones respiratorias de vías altas. La administración de Imunoglukan P4H® podría prevenir la inmunodepresión después de una actividad física extenuante y reducir la frecuencia de las infecciones respiratorias.

Deporte, inmunodepresión y riesgo de infección respiratoria.



Referencias bibliográficas

1. Bergendiova K., Tibenska E., Majtan J. Pleuran (β -glucan from *Pleurotus ostreatus*) supplementation, cellular immune response and respiratory tract infections in athletes. *European Journal of Applied Physiology* 2011; 111(9): 2033-2040.
2. Bobovcak M., Kuniakova R., Gabriz J., et al. Effect of pleuran (β -glucan from *Pleurotus ostreatus*) supplementation on cellular immune response after intensive exercise in elite athletes. *Applied Physiology, Nutrition and Metabolism* 2010; 35(6): 755-762.
3. Füeael H.S. Prescribe sports - but in the proper dosage! *MMW Fortschritte der Medizin* 2015; 157(9): 20-22.
4. Majtan J. Pleuran (β -glucan from *Pleurotus ostreatus*): an effective nutritional supplement against upper respiratory tract infections? *Medicine and Sport Science* 2013; 59: 57-61.
5. Shephard R.J., Shek P.N. Heavy exercise, nutrition and immune function: is there a connection? *International Journal of Sports Medicine* 1995; 16(8): 491-497.

Efecto de la suplementación con pleuran (β -glucano de *Pleurotus ostreatus*) en la respuesta inmunitaria celular después del ejercicio intenso en deportistas de élite

Bobovcak M.¹, Kuniakova R.², Gabriz J.², Majtan J.^{3,4}

(1) Departamento de Laboratorio Clínico, Instituto de Enfermedades Respiratorias, Nova Polianka - High Tatras, Eslovaquia

(2) PLEURAN, s.r.o., Bratislava, Eslovaquia

(3) Departamento de Microbiología, Facultad de Medicina, Universidad Eslovaca de Medicina, Bratislava, Eslovaquia

(4) Instituto de Zoología, Academia Eslovaca de Ciencias, Bratislava, Eslovaquia

Antecedentes

La actividad física moderada tiene una influencia positiva en el sistema inmunitario, mientras que las cargas físicas excesivas y agotadoras pueden suprimir las funciones inmunitarias. Los β -glucanos poseen una amplia actividad inmunomoduladora y, por lo tanto, podrían evitar la supresión posterior al ejercicio.

Objetivo

En este estudio piloto doble ciego y controlado con placebo se investigó si la suplementación con cápsulas Imunoglukan P4H® podría disminuir la supresión de la respuesta inmunitaria inducida por el ejercicio de corta duración y alta intensidad en deportistas de élite.

Pacientes y métodos

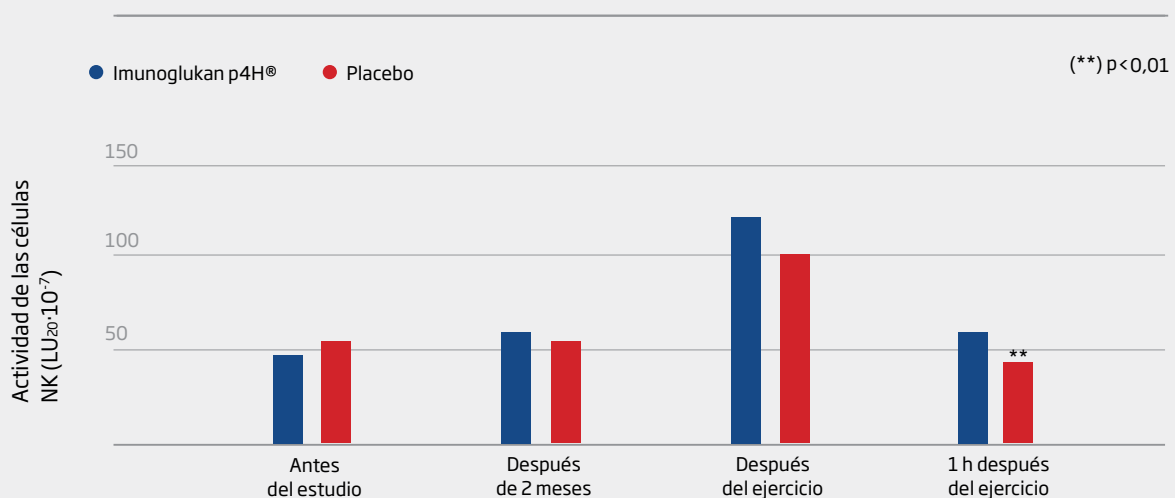
En el estudio participaron 20 deportistas de élite que fueron aleatorizados al grupo de Imunoglukan P4H® o al grupo de placebo. Estos grupos recibieron Imunoglukan P4H® (100 mg de Imunoglukan® y 100 mg de vitamina C) o placebo (100 mg de solo vitamina C) una vez al día durante 2 meses, respectivamente.

Resultados

Los resultados más importantes de este ensayo se resumen en:

- En el grupo de placebo se observó una reducción del 28 % en la actividad de las células NK por debajo del valor inicial durante el período de relajación ($p < 0,01$), mientras que en el grupo de Imunoglukan P4H® no se observó ninguna reducción en la actividad de las células NK.

Actividad de las células NK antes de la suplementación y después de 2 meses, inmediatamente después del ejercicio y 1 hora después del ejercicio.



Applied Physiology, Nutrition and Metabolism 2010; 35(6): 755-762. Factor de impacto (2010) = 2,215

-
- Además, no se detectó ninguna disminución significativa del recuento de células NK en el grupo de Imunoglukan P4H® durante el período de recuperación en comparación con el valor inicial; sin embargo, el grupo placebo mostró una disminución significativa del número de linfocitos NK ($p < 0,05$).

Conclusiones

Imunoglukan P4H® podría potencialmente prevenir la supresión de la respuesta inmunitaria después del ejercicio, especialmente la actividad de las células NK.



Applied Physiology, Nutrition and Metabolism 2010; 35(6): 755-762. Factor de impacto (2010) = 2,215

Suplementación con pleuran (β -glucano de *Pleurotus ostreatus*), respuesta inmunitaria celular e infecciones respiratorias en deportistas

Bergendiova K.¹, Tibenska E.², Majtan J.^{3,4}

(1) ImunoVital Centrum Ltd., Bratislava, Eslovaquia

(2) Departamento de Inmunología Clínica, Medirex Ltd., Bratislava, Eslovaquia

(3) Departamento de Microbiología, Facultad de Medicina, Universidad Eslovaca de Medicina, Bratislava, Eslovaquia

(4) Instituto de Zoología, Academia Eslovaca de Ciencias, Bratislava, Eslovaquia

Antecedentes

La actividad física prolongada y extenuante causa numerosos cambios en la reactividad del sistema inmunitario y podría aumentar, temporalmente, el riesgo de infecciones respiratorias de vías altas (IRVA). Los β -glucanos son uno de los complementos alimenticios más prometedores con efecto positivo en la función de las células inmunocompetentes.

Objetivo

En este estudio doble ciego y controlado con placebo se investigó el efecto de la suplementación con Imunoglukan P4H® en las respuestas inmunitarias celulares seleccionadas y la incidencia de síntomas de IRVA en deportistas.

Pacientes y métodos

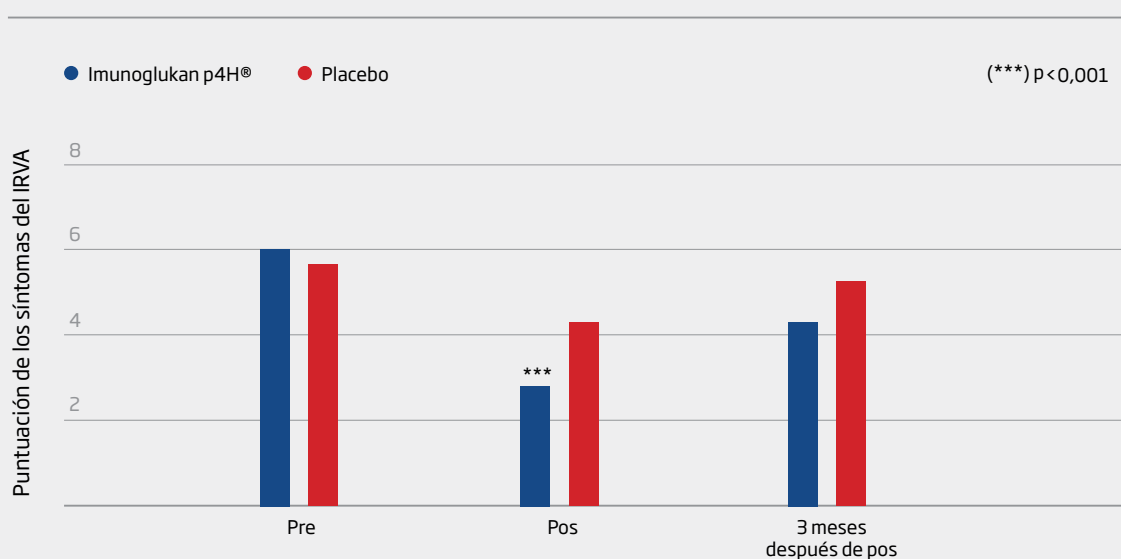
Cincuenta deportistas fueron aleatorizados al grupo de Imunoglukan P4H® o al grupo de placebo, y tomaron 2 cápsulas de Imunoglukan P4H® (100 mg de Imunoglukan® y 100 mg de vitamina C) o placebo (100 mg de solo vitamina C) una vez al día durante 3 meses, con un período de seguimiento posterior de 3 meses.

Resultados

Los resultados más importantes de este estudio se resumen como sigue:

- El tratamiento con Imunoglukan P4H® disminuyó significativamente la incidencia de síntomas de IRVA en comparación con el grupo de placebo ($p < 0,001$) (Figura 1).

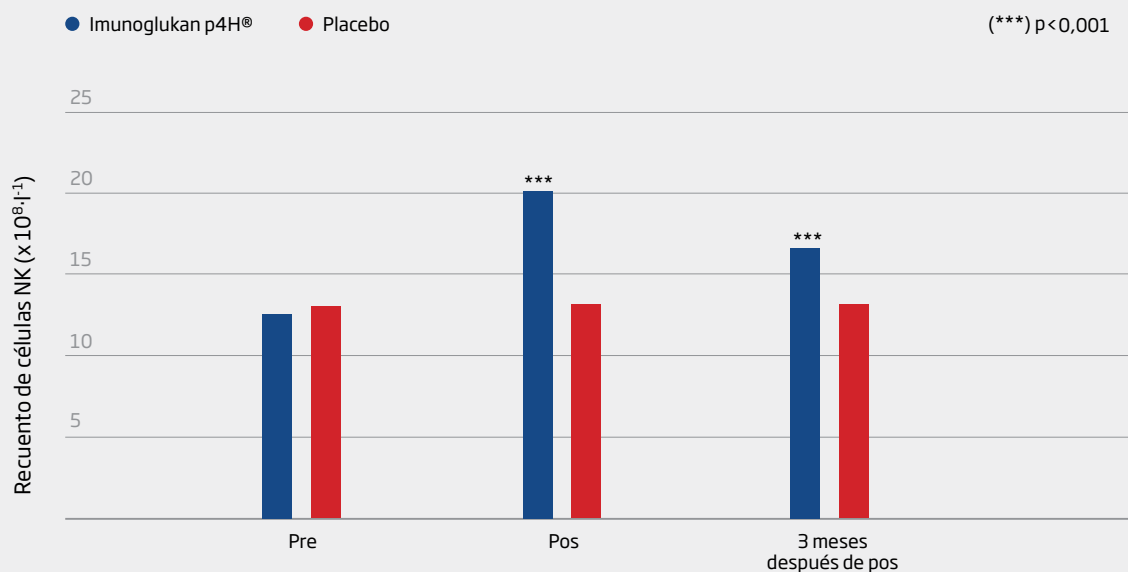
(Figura 1). Puntuación de los síntomas de IRVA en ambos grupos de tratamiento antes (Pre), al final de los tres meses de suplementación (Pos) y después de 3 meses adicionales sin suplementación (3 meses después de pos).



European Journal of Applied Physiology 2011; 111(9): 2033-2040. Factor de impacto (2011) = 2,147

- El tratamiento activo con Imunoglukan P4H® aumentó el número de células NK en comparación con el grupo placebo, en el que no se observaron cambios ($p < 0,001$) (Figura 2).

(Figura 2). Cambios en el número de células NK en ambos grupos de tratamiento antes (Pre), al final de los tres meses de suplementación (Pos) y después de 3 meses adicionales sin suplementación (3 meses después de pos).



- Además, Imunoglukan P4H® evitó la disminución de las funciones fagocíticas en comparación con el grupo placebo, en el que se observó una reducción significativa de la fagocitosis por debajo del valor inicial del 5% ($p < 0,001$).

Conclusiones

Imunoglukan P4H® puede servir como complemento alimenticio eficaz para los deportistas que realizan un entrenamiento físico intenso. Mediante la prevención de la inmunodepresión se puede reducir la morbilidad respiratoria y mejorar así el esfuerzo físico.



5. Alergia e inmodulación

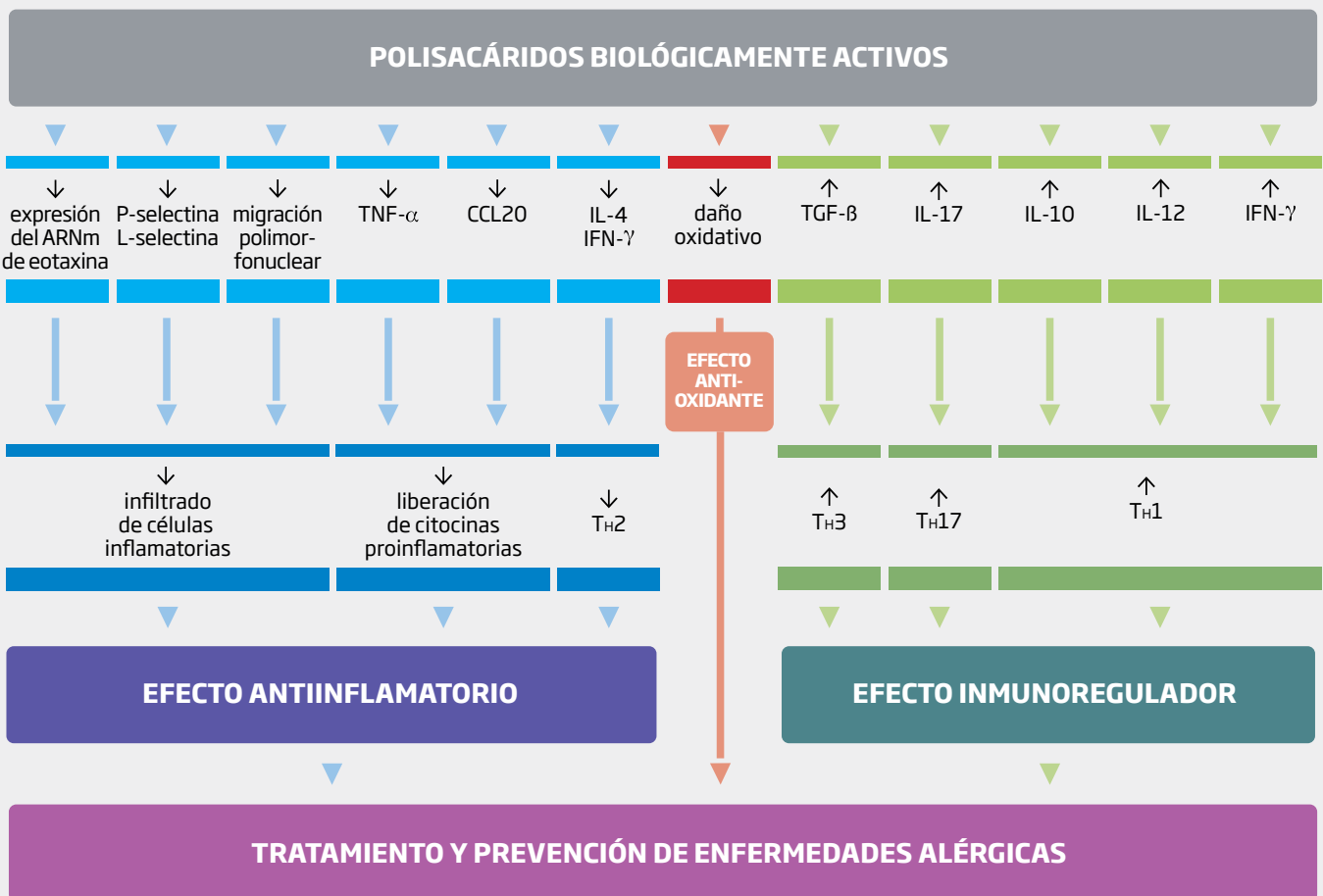
- a. Jesenak et al. Phytother Res 2014
- b. Jesenak et al. J Dermatol Treat 2015

Alergia e inmunomodulación

Las enfermedades alérgicas constituyen una de las afecciones crónicas más frecuentes, con un aumento gradual de su prevalencia en el mundo. Son la consecuencia de la interacción entre genes, factores ambientales y factores intrínsecos. Las enfermedades alérgicas se deben a la hiperreactividad contra antígenos comunes no peligrosos del ambiente. El uso de inmunomoduladores naturales en el tratamiento y la prevención de diferentes formas de alergias se ha estudiado en muchos ensayos y estudios clínicos. Uno de los grupos más estudiados de

sustancias naturales con actividad biológica probada es el grupo de polisacáridos biológicamente activos (p. ej., β -glucanos). En diferentes estudios (in vitro, en animales y clínicos) se ha confirmado y explicado su efecto antialérgico e inmunomodulador pluripotente. Estos pueden actuar a través de muchos mecanismos, lo que se puede aplicar y utilizar con éxito como tratamiento complementario y en la prevención de enfermedades alérgicas.

Revisión de los posibles mecanismos de acción antialérgica y antiinflamatoria de los β -glucanos.



En humanos, se estudiaron los β -glucanos en el tratamiento complementario sintomático del asma bronquial, la rinitis alérgica y la dermatitis atópica. Los estudios mostraron un efecto positivo en la red de citocinas (\downarrow de citocinas proalérgicas - IL-4, IL-5, \uparrow de IL-10 inmunorreguladora) y la supresión de marcadores de inflamación alérgica (p. ej., IgE total y específica, eosinófilos en la sangre periférica

y en el lavado nasal) acompañado de la mejora de los síntomas clínicos de las enfermedades alérgicas. El uso de β -glucanos abre nuevas perspectivas sobre el tratamiento y la prevención de enfermedades alérgicas, sobre la base de su compleja actividad inmunomoduladora, antialérgica y antiinflamatoria.

Referencias bibliográficas

1. Jesenak M., Banovcin P., Rennerova Z., et al. β -glucans in the treatment and prevention of allergic diseases. *Allergologia et Immunopathologia (Madrid)* 2014; 42(2): 149-156.
2. Jesenak M., Hrubisko M., Majtan J., et al. Anti-allergic effect of pleuran (β -glucan from *Pleurotus ostreatus*) in children with recurrent respiratory tract infections. *Phytotherapy Research* 2014; 28(3): 471-474.
3. Jesenak M., Urbancek S., Majtan J., et al. β -glucan-based cream (containing pleuran isolated from *Pleurotus ostreatus*) in supportive treatment of mild-to-moderate atopic dermatitis. *Journal of Dermatological treatment* 2016, 27(4), 351-354.
4. Kirmaz C., Bayrak P., Yilmaz O., et al. Effects of glucan treatment on the Th1/Th2 balance in patients with allergic rhinitis: a double-blind placebo-controlled study. *European Cytokine Network* 2005; 16(2): 128-134.
5. Sarinho E., Medeiros D., Schor D., et al. Production of interleukin-10 in asthmatic children after beta-1,3-glucan. *Allergologia et Immunopathologia (Madrid)* 2009; 37(4): 188-192.
6. Sayama K., Tohyama M., Shirakata Y., et al. Multi-center clinical studies on availability of superfine dispersed β -glucan (lentinan) in atopic dermatitis. *Nishi Nihon Hifuka* 2008; 70(3): 313-318.
7. Wichers H. Immunomodulation by food: promising concept for mitigating allergic disease? *Analytical and Bioanalytical Chemistry* 2009; 395(1): 37-45.
8. Yamada J., Hamuro J., Hatamala H., et al. Alleviation of seasonal allergic symptoms with superfine β -1,3-glucan: a randomized study. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2007; 119(5): 1119-1126.

Efecto antialérgico del pleuran (β -glucano de *Pleurotus ostreatus*) en niños con infecciones respiratorias recurrentes

Jesenak M.¹, Hrubisko M.², Majtan J.^{3,4}, Rennerova Z.⁵, Banovcin P.¹

(1) Departamento de Pediatría, Universidad Comenius de Bratislava, Facultad de Medicina Jessenius en Martin, Martin, Eslovaquia

(2) Departamento de Inmunología Clínica, Instituto de Oncología Sta. Elizabeth, Bratislava, Eslovaquia

(3) Departamento de Microbiología, Facultad de Medicina, Universidad Eslovaca de Medicina, Bratislava, Eslovaquia

(4) Instituto de Zoología, Academia Eslovaca de Ciencias, Bratislava, Eslovaquia

(5) Pneumo-Alergo Centrum, Bratislava, Eslovaquia

Antecedentes

Se asume que la atopía es uno de los factores más importantes que contribuyen al aumento de la morbilidad respiratoria. Los β -glucanos poseen actividad biológica pluripotente y, en varios estudios, también produjeron efectos antialérgicos. Por lo tanto, se puede esperar que la administración de β -glucanos sea beneficiosa en pacientes alérgicos.

Objetivo

El objetivo de este estudio multicéntrico, aleatorizado, con doble ciego y controlado con placebo fue evaluar el posible efecto antialérgico de Imunoglukan P4H® en los marcadores analíticos básicos de la inflamación alérgica.

Pacientes y métodos

El estudio se realizó en un grupo de 175 niños (de $5,65 \pm 2,39$ años) con antecedentes de infecciones respiratorias recurrentes. Los niños fueron aleatorizados a un grupo activo (tratado con la solución oral de Imunoglukan P4H®, que contiene Imunoglukan® y vitamina C) o un grupo de placebo (sólo vitamina C) y recibieron el tratamiento en la dosis habitual una vez al día de 1 ml/5 kg de peso corporal durante 6 meses. Estos se dividieron, conforme a los resultados de IgE específica contra alérgenos inhalatorios comunes, en un grupo atópico y otro no atópico.

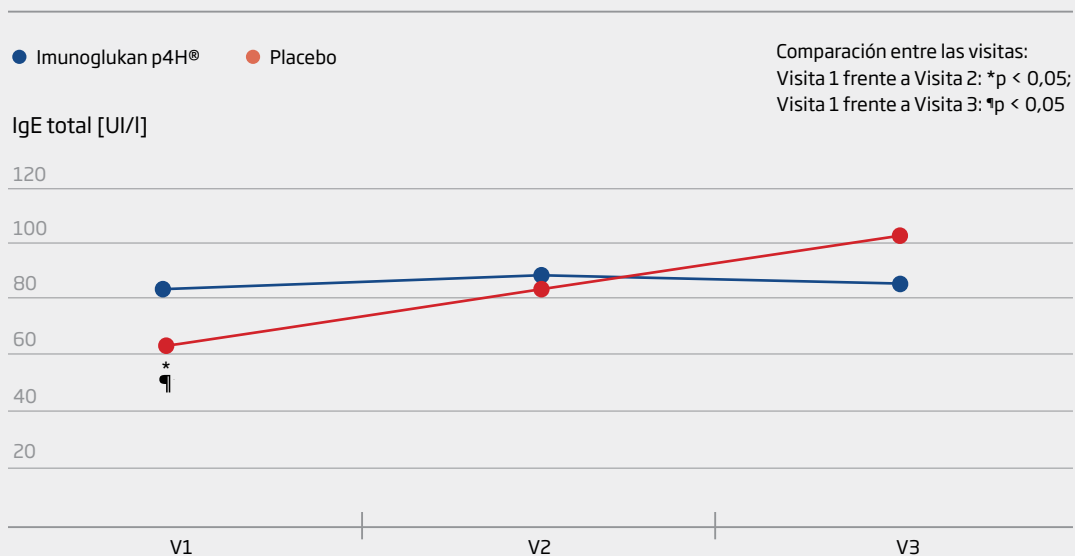
Resultados

Los resultados más importantes de este ensayo se resumen como sigue:



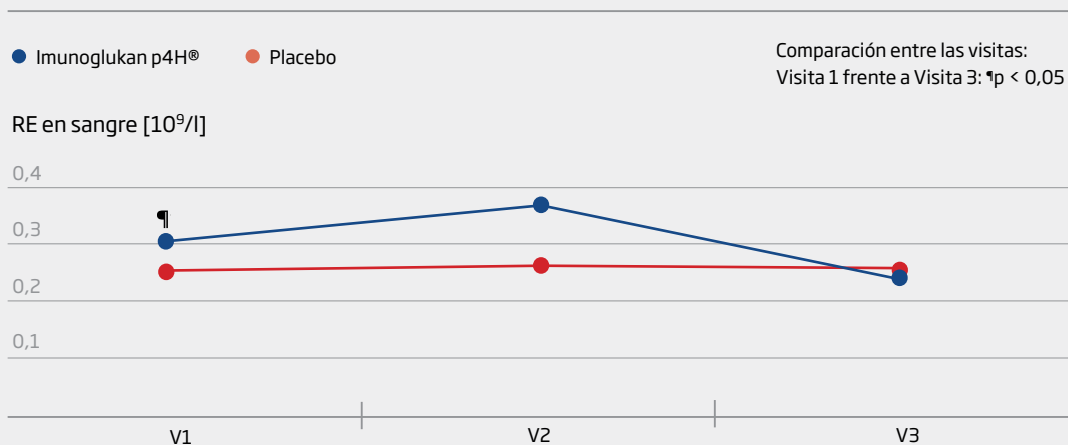
- El tratamiento activo con Imunoglukan P4H® produjo cambios significativos en los marcadores generales de alergia en sujetos del grupo activo en comparación con los tratados con placebo.
- Mientras que los niveles de IgE total en suero se mantuvieron estables durante todo el estudio en el grupo activo, los niveles de IgE total aumentaron gradualmente desde el comienzo hasta el final del estudio en el grupo de placebo (Figura 1).

(Figura 1). Cambios en los niveles de IgE total en suero durante el estudio.



- El recuento de eosinófilos (RE) en sangre disminuyó significativamente como resultado del tratamiento activo, especialmente en sujetos atópicos, pero no varió en el grupo de placebo (Figura 2).

(Figura 2). Cambios en el recuento de eosinófilos (RE) en sangre durante el estudio.



- El tratamiento se toleró bien y no se notificaron efectos adversos significativos relacionados con el tratamiento.

Conclusiones

Imunoglukan P4H® mostró un posible efecto antialérgico, lo que puede ampliar la aplicación de este complemento alimenticio también como tratamiento coadyuvante en el cuidado de pacientes alérgicos. Además, Imunoglukan P4H® es seguro en pacientes atópicos y puede disminuir las complicaciones infecciosas en estos sujetos.



Crema a base de β -glucano (con pleuran aislado de *Pleurotus ostreatus*) en el tratamiento sintomático de la dermatitis atópica leve o moderada

Jesenak M.¹, Urbancek S.², Majtan J.^{3,4}, Banovcin P.¹, Hercogova J.⁵

(1) Departamento de Pediatría, Universidad Comenius de Bratislava, Facultad de Medicina Jessenius en Martin, Martin, Eslovaquia

(2) Departamento de Dermatología, Universidad Eslovaca de Medicina, Banská Bystrica, Eslovaquia

(3) Departamento de Microbiología, Facultad de Medicina, Universidad Eslovaca de Medicina, Bratislava, Eslovaquia

(4) Instituto de Zoología, Academia Eslovaca de Ciencias, Bratislava, Eslovaquia

(5) Departamento de Dermatovenerología, Segunda Facultad de Medicina, Hospital Universitario de Bulovka, Universidad Charles, Praga, República Checa

Antecedentes

La dermatitis atópica (DA) es una de las enfermedades cutáneas inflamatorias crónicas más comunes con curso recidivante e impacto grave en la calidad de vida. Los β -glucanos son inmunomoduladores naturales con actividad biológica pluripotente. Varios estudios han mostrado el potencial de la administración tópica de β -glucanos en diversas enfermedades cutáneas.

Objetivo

Este estudio multicéntrico, de diseño abierto y en diferentes partes del cuerpo tuvo como objetivo analizar la eficacia de la aplicación tópica de la crema Imunoglukan P4H® (crema a base de β -glucanos al 0,25 %) en el tratamiento sintomático de la dermatitis atópica leve o moderada.

Pacientes y métodos

El estudio se realizó en un grupo de 105 pacientes con DA (media de edad de 20,4 años, 39 varones, 37 %). Se pidió a los pacientes que se aplicaran un emoliente estándar en todo el cuerpo y la crema Imunoglukan P4H® en el lado izquierdo del cuerpo. Se llevó a cabo una evaluación de las características subjetivas (Escala Visual Analógica, EVA) y objetivas (puntuación EASI, Índice de extensión y gravedad de la DA).

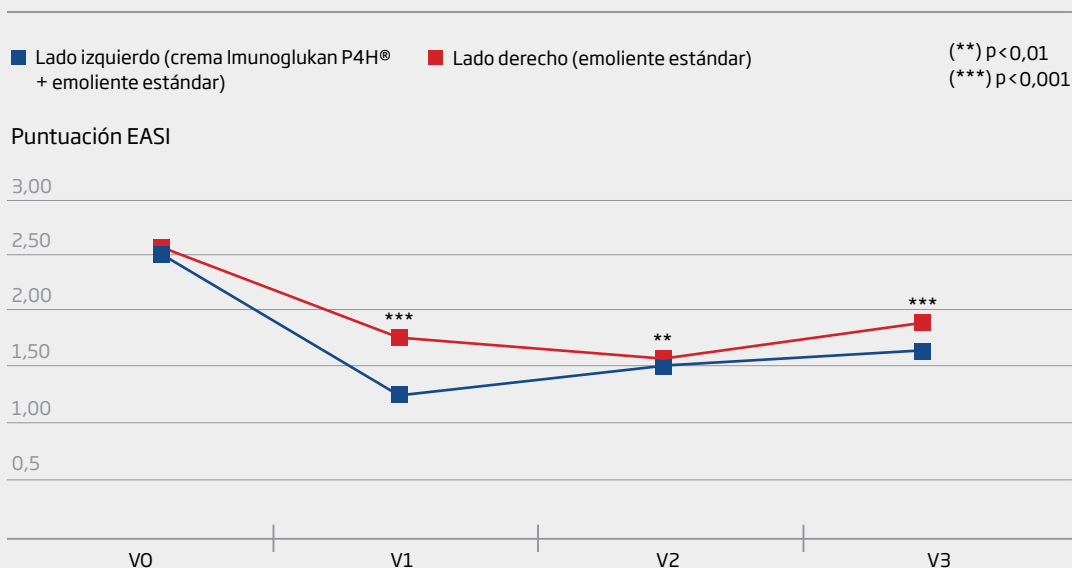
Resultados

Los resultados más importantes de este ensayo se resumen como sigue:

- La aplicación tópica de la crema Imunoglukan P4H® dio como resultado la mejora significativa de los síntomas objetivos y subjetivos de la DA.
- En el lado de aplicación, se observó una reducción significativa del número de días con exacerbación de la DA y su gravedad (lado izquierdo frente a lado derecho: 10,00 días frente a 11,20 días, $p < 0,05$).
- También se observó una disminución del prurito en el lado del cuerpo tratado con la crema Imunoglukan P4H® (puntuación EVA: 1,68 frente a 1,95, $p < 0,001$).
- Durante el estudio, se observó la disminución continua y significativa de las puntuaciones EASI en el lugar de aplicación de la crema Imunoglukan P4H®.



Puntuación EASI evaluada por dermatólogos durante el estudio.



- El preparado se toleró bien y 80 pacientes finalizaron el estudio (76,2 %). Nueve pacientes (8,6 %) fueron retirados por motivos no relacionados con la crema Imunoglukan P4H® y 16 pacientes (15,2 %) no finalizaron el estudio debido a intolerancia a la crema. Sin embargo, ninguno de estos efectos secundarios fue grave.

Conclusiones

La crema Imunoglukan P4H® es eficaz en el tratamiento y mantenimiento de la remisión de la enfermedad en niños y adultos con DA. El preparado se puede utilizar como tratamiento complementario sintomático de la DA gracias a sus efectos biológicos pluripotentes. Se puede utilizar junto con el tratamiento habitual de la DA.



6. Otras áreas

6.1

Farmacología y farmacocinética

- a. Karacsonyi et al. Carbohydr Polym 1994
- b. Spriet et al. Mycoses 2011

Polisacáridos de *Pleurotus ostreatus*: aislamiento y estructura del pleuran, un β -D-glucano alcalino insoluble

Karacsonyi S.¹, Kuniak L.²

(1) Instituto de Química, Academia Eslovaca de Ciencias, Bratislava, Eslovaquia

(2) Facultad de Tecnología Química, Universidad Técnica Eslovaca, Bratislava, Eslovaquia

En este estudio analítico bioquímico se reveló y caracterizó con precisión la composición y estructura de Imunoglukan®. Es un β -D-glucano con esqueleto alcalino insoluble y una estructura ramificada que consiste en una cadena principal de residuos de β -D-glucopiranosilo unidos por un enlace (1 \rightarrow 3), que cada cuatro son sustituidos en O-6 por grupos D-glucopiranosilo individuales. Además, el β -D-glucano contiene pequeñas proporciones de residuos interiores

unidos por enlaces (1 \rightarrow 6) y (1 \rightarrow 4). Se extrae mediante tecnología patentada de los cuerpos frutales de *Pleurotus ostreatus*. Los (1 \rightarrow 3)- β -D-glucanos aislados de otros hongos y otras fuentes tienen las mismas características estructurales; sin embargo, difieren en el tamaño y la forma de las macromoléculas asociadas a las cadenas laterales (p. ej., grado de ramificación, distribución y longitud de las ramas).



Carbohydrate Polymers 1994; 24: 107-111. Factor de impacto (1994) = 1,381

Ninguna interferencia del complemento alimenticio que contiene 1,3-β-D-glucano ImunixX en la prueba de 1,3-β-D-glucano en suero

Spriet I.¹, Desmet S.², Willems L.¹, Lagrou K.²

(1) Departamento de Farmacia, Hospitales Universitarios de Lovaina, Lovaina, Bélgica

(2) Departamento de Ciencias de Diagnóstico Médico, Hospitales Universitarios de Lovaina, Lovaina, Bélgica

Este estudio, que se realizó en voluntarios sanos, trató de detectar los niveles de 1,3-β-D-glucano en suero después de la administración de Imunoglukan P4H® en diferentes pautas posológicas (profiláctica: 100 mg durante 7 días; dosis alta: 500 mg durante 5 días seguidos de 100 mg al día durante 2 días). Los niveles de 1,3-β-D-glucano en suero fueron negativos en todos los voluntarios durante el período de administración de Imunoglukan P4H®, tanto

en dosis altas como en pautas profilácticas. Imunoglukan P4H® es insoluble y activo sólo en la luz intestinal a través de la interacción con las células inmunitarias localizadas en las placas de Peyer y no se absorbe en la sangre. Esto es coherente con la estrategia de inmunomodulación sistémica a través de la modulación de la parte intestinal del sistema inmunitario asociado a las mucosas.



Mycoses 2011; 54(5): e352-e353. Factor de impacto (2011) = 2,247

6.2

Reumatología

- a. Bauerova et al. Toxicol Ind Health 2009
- b. Rovensky et al. Rheumatol Int 2011

Estudio de nuevas formas de tratamiento complementario y combinado de la artritis reumatoide con inmunomoduladores: glucomanano e Imunoglukan® en la artritis por adyuvante

Bauerova K.¹, Paulovicova E.², Mihalova D.¹, Svik K.³, Ponist S.¹

(1) Instituto de Farmacología Experimental, Academia Eslovaca de Ciencias, Bratislava, Eslovaquia

(2) Instituto de Química, Centro de Glicómica, Academia Eslovaca de Ciencias, Bratislava, Eslovaquia

(3) Instituto Nacional de Enfermedades Reumáticas, Piešťany, Eslovaquia

En este estudio en animales se evaluaron los efectos de Imunoglukan® (aislado de *Pleurotus ostreatus*) y el polisacárido soluble glucomanano (aislado de *Candida utilis*) en las características clínicas y analíticas de la artritis por adyuvante. Ambas sustancias mejoraron los síntomas clínicos de la artritis. Imunoglukan® mostró una actividad antioxidante significativa (aumento del estado antioxidante total e inhibición de la formación de sustancias que reaccionan con el ácido tiobarbitúrico - marcador de la peroxidación lipídica) en comparación con el glucomanano.

Imunoglukan® también inhibió la formación de citocinas proinflamatorias seleccionadas (TNF- α , IL-1 α , MCP-1, IL-4). Se puede concluir que Imunoglukan® posee un efecto antiinflamatorio y antioxidante más pronunciado que el glucomanano. Se puede considerar un candidato para el tratamiento complementario y combinado de la artritis reumatoide debido a su optimización del efecto inmunomodulador, con el potencial de reducir la inflamación, el estrés oxidativo y potenciar el efecto del tratamiento antiinflamatorio habitual.



Toxicology and Industrial Health 2009; 25: 329-335. Factor de impacto (2009) = 0,913

Efectos del β -glucano aislado de *Pleurotus ostreatus* en el tratamiento con metotrexato en ratas con artritis por adyuvante

Rovensky J.¹, Stancikova M.¹, Svik K.¹, Bauerova K.², Jurcovicova J.³

(1) Instituto Nacional de Enfermedades Reumáticas, Piešťany, Eslovaquia

(2) Instituto de Farmacología y Toxicología Experimental, Academia Eslovaca de Ciencias, Bratislava, Eslovaquia

(3) Instituto de Endocrinología Experimental, Academia Eslovaca de Ciencias, Bratislava, Eslovaquia

En un modelo con animales con artritis inducida por adyuvante, la administración de Imunoglukan® permitió reducir los síntomas objetivos de la artritis. Además, en combinación con el metotrexato (MTX), Imunoglukan® potenció notablemente el efecto antiinflamatorio beneficioso del MTX, que dio como resultado una reducción más significativa de las puntuaciones y los síntomas

de la artritis. El MTX solo y la combinación de MTX con Imunoglukan® inhibieron significativamente la disminución de la albúmina sérica, que se considera una reacción negativa en la fase aguda de la artritis. Imunoglukan® puede aumentar y potenciar la eficacia del tratamiento con MTX en el abordaje de la artritis por adyuvante debido a sus efectos antiinflamatorios e inmunomoduladores.



Rheumatology International 2011; 31(4): 507-511. Factor de impacto (2011) = 1,516

6.3

Gastroenterología

- a. Nosalova et al. Physiol Res 2001
- b. Bobek et al. Nahrung 2001
- c. Zeman et al. Biologia 2001
- d. Bobek et al. Br J Biomed Sci 2001

Efecto del pleuran (β -glucano aislado de *Pleurotus ostreatus*) en la colitis experimental en ratas

Nosalova V.¹, Bobek P.¹, Cerna S.¹, Galbavy S.², Stvrtina S.²

(1) Instituto de Farmacología Experimental, Academia Eslovaca de Ciencias, Bratislava, Eslovaquia

(2) Instituto de Anatomía Patológica, Facultad de Medicina, Universidad Comenius, Bratislava, Eslovaquia

En un modelo animal con colitis aguda (inducida por la administración intracolónica de ácido acético), la administración previa de una única dosis de Imunoglukan® redujo significativamente la puntuación de daño en el colon. Se obtuvieron resultados parecidos después de la administración intraperitoneal repetida de Imunoglukan®. La administración oral de Imunoglukan® también fue eficaz a la hora de reducir el daño en las mucosas. Este experimento con animales pone de manifiesto el papel potencial de Imunoglukan® en el tratamiento sintomático de la colitis ulcerosa.

La administración oral de Imunoglukan® podría desempeñar una función en la prevención o el tratamiento dietético de la enfermedad inflamatoria intestinal. Además, el contenido en pleuran es 10 veces mayor en la gírgola o champiñón ostra (*Pleurotus ostreatus*) que el contenido en β -glucano de la levadura (*Saccharomyces cerevisiae*), lo que hace que la producción de esta sustancia sea más económica.



Physiological Research 2001; 50: 575-581. Factor de impacto (2001) = 1,027

Efecto del pleuran (β -glucano de *Pleurotus ostreatus*) en la dieta o bebida en la colitis en ratas

Bobek P.¹, Nosalova V.², Cerna S.¹

(1) Instituto de Medicina Preventiva y Clínica, Bratislava, Eslovaquia

(2) Instituto de Farmacología Experimental, Academia Eslovaca de Ciencias, Bratislava, Eslovaquia

Los efectos de Imunoglukan® (administrado en los alimentos o en una bebida en forma de hidrogel) se estudiaron en un modelo de colitis aguda en ratas. Ambas formas de administración de Imunoglukan® disminuyeron significativamente la propensión a colitis y redujeron la puntuación de daño macroscópico en la mucosa del colon. Además, Imunoglukan® permitió reducir la actividad potenciada de la mieloperoxidasa en el segmento

inflamado del colon, lo que reflejó una disminución de la inflamación neutrofílica. Ambas pautas de Imunoglukan® redujeron el contenido de dienos conjugados en el colon, el hígado y los eritrocitos. El efecto preventivo y terapéutico positivo de Imunoglukan® en la inflamación del colon podría atribuirse a su actividad antioxidante y antiinflamatoria.



Nahrung/Food 2001; 45(5): 360-363. Factor de impacto (2001) = 0,609

Cambios en la melatonina endógena y efecto protector de una dieta con pleuran y extracto de saúco negro en la inflamación del colon en ratas

Zeman M.^{1,2}, Nosalova V.³, Bobek P.⁴, Zakalova M.¹, Cerna S.¹

(1) Departamento de Etología y Fisiología Animal, Universidad Comenius, Bratislava, Eslovaquia

(2) Instituto de Bioquímica y Genética Animal, Academia Eslovaca de Ciencias, Ivanka pri Dunaji, Eslovaquia

(3) Instituto de Farmacología Experimental, Academia Eslovaca de Ciencias, Bratislava, Eslovaquia

(4) Instituto de Medicina Preventiva y Clínica, Bratislava, Eslovaquia

Se estudió la posible implicación de la melatonina endógena en los efectos de Imunoglukan® como bebida en forma de hidrogel y del extracto de saúco negro (*Sambucus nigra*) añadidos a los alimentos en un modelo de colitis aguda en ratas, inducida por instilación intraluminal de ácido acético. Ambas sustancias disminuyeron significativamente la propensión a colitis y la puntuación del daño macroscópico en el colon, si bien Imunoglukan® fue más eficaz comparado con el extracto de saúco negro.

Se observó un aumento significativo de la melatonina en la glándula pineal en las ratas que recibieron el hidrogel Imunoglukan®, hecho acorde con el máximo efecto protector de Imunoglukan® contra la inflamación del colon. Esto permite suponer que la inducción de melatonina endógena podría desempeñar una función en el efecto protector de Imunoglukan® en la inflamación del colon.



Biologia (Bratislava) 2001; 56(6): 695-701. Factor de impacto (2001) = 0,208

Efecto del pleuran (β -glucano de *Pleurotus ostreatus*) en el estado antioxidante del organismo y en las lesiones precancerosas inducidas por dimetilhidracina en el colon de ratas

Bobek P.¹, Galbavy S.²

(1) Instituto de Investigación en Nutrición, Bratislava, Eslovaquia

(2) Instituto de Anatomía Patológica, Facultad de Medicina, Universidad Comenius, Bratislava, Eslovaquia

Se estudió el efecto de Imunoglukan® en el estado antioxidante del organismo y el desarrollo de lesiones precancerosas en el colon de ratas. Una dieta con el 10 % de Imunoglukan® redujo significativamente el contenido de dienos conjugados en el colon, los eritrocitos y el hígado, y aumentó la actividad de algunas enzimas

antioxidantes. Además, la dieta con Imunoglukan® redujo el desarrollo de lesiones precancerosas del colon después de la administración de 1,2-dimetilhidracina. Los efectos protectores de Imunoglukan® en la dieta en la prevención o el tratamiento de enfermedades neoplásicas e inflamatorias del colon son prometedores.



British Journal of Biomedical Science 2001; 58: 164-168. Factor de impacto (2001) = 0,655

6.4

Vacunología

- a. Haladova et al. Folia Vet 2009
- b. Haladova et al. Acta Vet Hung 2011

Efecto del β -(1,3/1,6)D-glucano en parámetros inmunológicos seleccionados específicos e inespecíficos en perros después de la vacunación

Haladova E., Mojzisova J., Smrco P., Ondrejko A., Vojtek B., Hipikova V.

Departamento de Epizootiología y Medicina Veterinaria Preventiva, Universidad de Medicina y Farmacia Veterinaria, Kosice, Eslovaquia

Los β -glucanos se estudian como posibles adyuvantes para varios tipos de vacunas debido a su actividad inmunomoduladora pluripotente. En este estudio se investigó el efecto inmunomodulador del jarabe VET-P-IM® (10 mg de Imunoglukan® en 1 ml de jarabe) en perros inmunodeprimidos y su influencia en la eficacia de la vacuna antirrábica. La administración de Imunoglukan® aumentó significativamente los parámetros de inmunidad inespecífica (actividad funcional de fagocitos y linfocitos) en comparación con las muestras previas al tratamiento y con el grupo de control sin Imunoglukan®.

Los cachorros del grupo de Imunoglukan® mostraron un aumento más rápido de los anticuerpos antirrábicos después de la vacunación, alcanzando los niveles de protección ya el día 14 y la concentración máxima, el día 28. En cambio, los cachorros inmunodeprimidos sin Imunoglukan® no pudieron alcanzar los niveles de anticuerpos de protección después de la vacunación, ni llegado el día 28 ni en todas las extracciones de muestras posteriores. Imunoglukan® es un adyuvante prometedor de origen natural útil para mantener la respuesta inmunitaria posterior a la vacunación en individuos inmunodeprimidos.



Efecto inmunomodulador del glucano en la inmunidad específica e inespecífica después de la vacunación en cachorros

Haladova E., Mojzisova J., Smrco P., Ondrejko A., Vojtek B., Prokes M., Petrovova E.

Departamento de Epizootiología y Medicina Veterinaria Preventiva, Universidad de Medicina y Farmacia Veterinaria, Kosice, Eslovaquia

El objetivo de este estudio fue determinar el efecto inmunomodulador del jarabe VET-P-IM® (10 mg de Imunoglukan® en 1 ml de jarabe) en cachorros vacunados contra el parvovirus canino y la rabia. La administración conjunta de la vacuna e Imunoglukan® dio lugar a un aumento significativo de los parámetros inmunológicos inespecíficos (actividad fagocítica de los leucocitos, respuesta blastogénica de los linfocitos y actividad metabólica de las células polimorfonucleares). Los niveles de anticuerpos después de recibir la vacuna (contra el

parvovirus canino y la rabia) alcanzaron los niveles más altos el día 28 después de la vacunación y administración de un jarabe que contenía Imunoglukan®, en comparación con el grupo de control que solo recibió la vacuna sin Imunoglukan®. Los perros que no recibieron Imunoglukan® no pudieron producir niveles de anticuerpos de protección tan significativos. Imunoglukan® mostró una actividad inmunomoduladora compleja en perros con inmunidad alterada.



Acta Veterinaria Hungarica 2011; 59(1): 77-86. Factor de impacto (2011) = 0,673

6.5

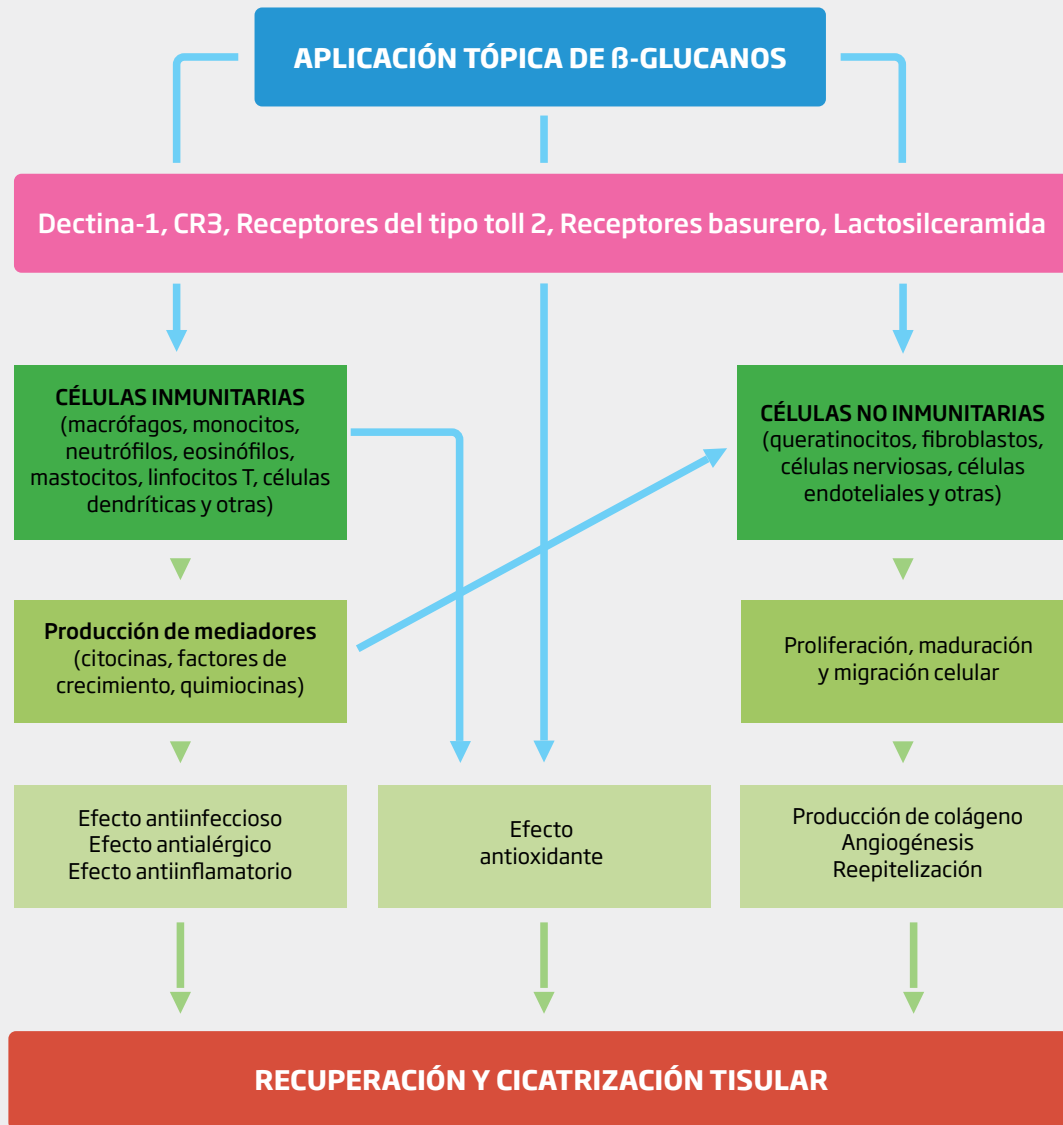
Cicatrización

a. Majtan et al. Z Naturforsch 2009

β-glucanos: modulador multifuncional de la cicatrización

Un área prometedora en la aplicación de β-glucanos es la dermatología, incluido el cuidado de las heridas. La aplicación tópica de β-glucanos está aumentando, ya que su actividad pluripotente (efectos antioxidantes, antiinflamatorios y regeneradores, inmunomodulación, radioprotección, hidratación y rejuvenecimiento) podría

ayudar como tratamiento complementario en el abordaje de varias enfermedades y afecciones cutáneas. Por lo tanto, los β-glucanos pueden representar un agente cicatrizante adecuado, con gran estabilidad y una amplia gama de actividad biológica.



La revisión del conocimiento y el progreso actuales en la caracterización de las propiedades cicatrizantes de los β -glucanos *in vitro* e *in vivo*, y su seguridad y eficacia en el tratamiento de heridas y quemaduras no cicatrizantes, se resume como sigue:

- Los β -glucanos, en particular los modificados para obtener derivados, muestran actividad antimicrobiana *in vitro*, directamente frente a una amplia variedad de especies bacterianas o indirectamente al potenciar la actividad fagocítica de los macrófagos y la resistencia a la exposición bacteriana.
- Los preparados de β -glucanos o membranas/hidrogeles que incorporan β -glucanos con distinta solubilidad y origen demostraron ser agentes cicatrizantes eficaces en todos los estudios preclínicos realizados en animales (17 estudios en animales).
- Cuatro estudios clínicos realizados en humanos con menos de 90 participantes proporcionaron pruebas de que el β -glucano puede acelerar la cicatrización de heridas crónicas y sugieren que el β -glucano es una cura eficaz, segura, bien tolerada y económica para el tratamiento de heridas y quemaduras que no cicatrizan.
- El método de esterilización irradiación gamma se ha utilizado con éxito en la preparación de hidrogeles de β -glucano para apósitos de heridas. Se confirmó que no tiene un efecto negativo en la actividad biológica de los β -glucanos.

Referencias bibliográficas

1. Majtan J., Jesenak M. β -glucans: Multi-Functional Modulator of Wound Healing. *Molecules* 2018; 23(4):806

Inducción de la secreción de metaloproteinasa-9 de queratinocitos humanos mediante pleuran (β -glucano de *Pleurotus ostreatus*)

Majtan J.^{1,2}, Kumar P.³, Koller J.⁴, Dragunova J.⁴, Gabriz J.⁵

(1) Departamento de Microbiología, Facultad de Medicina, Universidad Eslovaca de Medicina, Bratislava, Eslovaquia

(2) Instituto de Zoología, Academia Eslovaca de Ciencias, Bratislava, Eslovaquia

(3) Laboratorio de Inmunología Molecular, Instituto de Investigación de la Sangre, Milwaukee, EE. UU.

(4) Departamento de Quemados y Cirugía Reconstructiva, Facultad de Medicina, Universidad Comenius, Bratislava, Eslovaquia

(5) PLEURAN, s.r.o., Bratislava, Eslovaquia

Las metaloproteinasas de matriz (MMP) son metaloenzimas dependientes de cinc con muchas funciones importantes en la remodelación de tejidos y la cicatrización. Tienen actividad degradadora de gelatina. El objetivo de este estudio fue determinar el posible efecto de Imunoglukan® en forma de hidrogel en la liberación de MMP seleccionadas de queratinocitos humanos in vitro. Se observó un aumento dependiente de la concentración de la liberación de pro-MPM 9 después de 24 horas de tratamiento con el hidrogel Imunoglukan®.

La liberación de MPM podría dar lugar a la disociación de queratinocitos inmaduros de la membrana basal y facilitar su migración a los lugares de daño tisular. Estos resultados indican que Imunoglukan® es un potente estimulador de queratinocitos de pro-MMP 9, lo cual implica su aplicación en tratamientos dermatológicos tópicos. Puede contribuir a la remodelación y regeneración de tejidos cutáneos y a la cicatrización.



Zeitschrift für Naturforschung 2009; 64(7-8): 597-600. Factor de impacto (2009) = 0,800

Imunoglukan® P4H

DEFENDEREMOS LAS EXCURSIONES EN FAMILIA.



**DEFENDIENDO
LO QUE MÁS QUIERES**

Con **Imunoglukan® P4H** llevamos más diez años trabajando sin descanso, innovando, para defender mucho más que el normal funcionamiento del sistema inmunitario. Porque sabemos que, al final, lo importante es que estemos ahí, **en defensa de lo que realmente importa en la vida.**



www.complementospediatricos.com

