

RESPIRATORY

— ELAIR supplement • emjreviews.com —

Resumen de las presentaciones seleccionadas
Cumbre ELAIR
Buenos Aires, Argentina, 2015



**SUBSCRIBE
TO RECEIVE
THE LATEST**

**PUBLICATIONS,
NEWSLETTERS
& UPDATES**

**FROM A HOST OF
THERAPEUTIC AREAS**

If you are interested in submitting a paper
to **EMJ**, contact editor@emjreviews.com

Follow us:



www.emjreviews.com



EUROPEAN UNION
Investing in Your Future
European Regional
Development Fund 2007-13

INDICE

Resumen narrativo de presentaciones seleccionadas expuestas en el segundo Encuentro Latinoamericano de Infecciones Respiratorias Recurrentes (ELAIR): cumbre educativa celebrada en Buenos Aires (Argentina) el 4 y 5 de julio de 2015

EL LUGAR DE LA INMUNOMODULACIÓN EN LAS INFECCIONES RESPIRATORIAS RECURRENTE, UNA PANDEMIA PASADA POR ALTO..... 3

- Enrique Mansilla, Alberto Ciceran, Shirley Pignatari, Ana M. Koatz, Ricardo L. Marengo

INFECCIONES RESPIRATORIAS EN PACIENTES PEDIÁTRICOS: PREVENCIÓN DE LAS RECIDIVAS Y EVENTOS ULTERIORES..... 11

- Enrique Mansilla, Alberto Ciceran, José Antonio Ortega-Martell, Ana M. Koatz, Marcus H. Jones, Renato T. Stein, Noemi Coe

EL PAPEL FUNDAMENTAL DE LAS ESTRATEGIAS DE PREVENCIÓN EN LAS ENFERMEDADES CRÓNICAS DE PULMÓN: BRONQUITIS CRÓNICA Y ENFERMEDAD PULMONAR OBSTRUCTIVA CRÓNICA..... 20

- Dario Olivieri, Sanjay Sethi, Ana M. Koatz

LA INMUNIDAD RESPIRATORIA Y LA JUSTIFICACIÓN LÓGICA DE LA INMUNOMODULACIÓN EN LA PREVENCIÓN DE LAS INFECCIONES RESPIRATORIAS..... 29

- Alberto Ciceran, Renato T. Stein

EL LUGAR DE LA INMUNOMODULACIÓN EN LAS INFECCIONES RESPIRATORIAS RECURRENTE, UNA PANDEMIA PASADA POR ALTO

Resumen narrativo de presentaciones seleccionadas expuestas en el segundo Encuentro Latinoamericano de Infecciones Respiratorias Recurrentes (ELAIR): cumbre educativa celebrada en Buenos Aires (Argentina) el 4 y 5 de julio de 2015

Enrique Mansilla,¹ Alberto Ciceran,² Shirley Pignatari,³
Ana M. Koatz,⁴ Ricardo L. Marengo⁵

1. Universidad Nacional de La Plata, Buenos Aires (Argentina)

2. Universidad Nacional de Buenos Aires, Buenos Aires (Argentina)

3. Departamento de Otorrinolaringología Pediátrica, Universidade Federal de São Paulo, São Paulo (Brasil)

4. Facultad de Medicina de la Universidad de Buenos Aires, Buenos Aires (Argentina)

5. Instituto Universitario CEMIC, Buenos Aires (Argentina)

Divulgación: los autores recibieron unos honorarios de parte de OM/Vifor Pharma (Meyrin, Suiza) en calidad de expertos regionales y ponentes de la cumbre ELAIR, celebrada en Buenos Aires (Argentina).

Reconocimientos: el Dr Ewen Legg de Halcyon Medical Writing contribuyó a la redacción.

Apoio: la publicación del presente artículo ha sido financiada por OM/Vifor Pharma. Los pareceres y las opiniones aquí expresados son de los autores y no necesariamente de OM/Vifor Pharma.

Citación: EMJ Respir. 2016;4(Suppl 2):3-10.

RESUMEN

Esta cumbre, de carácter educativo y financiada con una subvención de OM/Vifor Pharma, convocó a médicos especialistas en medicina pulmonar, otorrinolaringología, cirugía, inmunología y pediatría. Asistieron participantes provenientes de los EE. UU., Europa y Latinoamérica, y abordaron las necesidades actuales no satisfechas de los pacientes de infecciones respiratorias. El congreso incluyó conferencias plenarias, talleres y sesiones interactivas, gracias a los cuales los participantes y ponentes debatieron sobre los asuntos internacionales y locales más apremiantes del campo.

INFECCIONES DE LAS VÍAS RESPIRATORIAS SUPERIORES EN NIÑOS Y ADULTOS

Las infecciones de las vías respiratorias superiores (URTI, por sus siglas en inglés) afectan a toda la población, pero son más frecuentes entre niños de menos de cinco años. En Argentina, las infecciones respiratorias agudas son el motivo principal de las visitas a los servicios de atención sanitaria, y las enfermedades respiratorias son la causa principal de consulta y hospitalización entre todos los grupos de edad. Una elevada proporción (60 %) de los niños menores de un año y la mitad de los niños menores de cinco años, padecen al menos una infección respiratoria en un año dado.¹ Se prevé que

las infecciones respiratorias de las vías bajas sea la cuarta causa de muerte a escala mundial en el año 2020.²

La frecuencia elevada de infecciones de las vías respiratorias superiores en niños se debe a: la inmadurez del sistema inmunitario, las características fisiológicas, los efectos del crecimiento en la anatomía, las rápidas respuestas inflamatorias, la inmadurez funcional de la trompa de Eustaquio y el contacto cercano con otros niños de forma directa, como puede ser en la escuela, o de forma indirecta, como puede ser con personas que vayan a la escuela, por ejemplo, los hermanos.

Los virus y las bacterias son los principales patógenos que provocan infecciones respiratorias

en humanos. Es difícil realizar un diagnóstico diferencial entre infecciones víricas y bacterianas debido a la relación que hay entre ellas. A menudo, las infecciones bacterianas se producen por infecciones víricas, y el ciclo temporal de esta transición generalmente se comprende en escasa medida. Las infecciones víricas predisponen a padecer infecciones bacterianas según varios factores, como el deterioro de la superficie mucosa respiratoria que provoca un aumento de los receptores bacterianos, que facilitan que las bacterias se adhieran a la membrana mucosa. Las infecciones víricas también alteran el transporte mucociliar, provocan el espesamiento del moco y afectan el proceso de la fagocitosis, y todo ello promueve las coinfecciones vírico-bacterianas que pueden dar lugar a un círculo vicioso de infecciones recurrentes.

Los principales agentes bacterianos que generan infecciones respiratorias siguen siendo los mismos desde hace unos 20 o 30 años y son los siguientes: *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus beta-hemolítico del grupo A*, *anaerobios* y *Pseudomonas*. En un mundo ideal, el primer paso para la cura de las infecciones respiratorias sería la identificación de los agentes infecciosos, con lo que se obtendría un enfoque basado en pruebas orientado del tratamiento. Sin embargo, en muchos casos, no resulta práctico y debe emplearse un tratamiento empírico. Aunque se trate de una estrategia prudente de proteger de la morbilidad y la mortalidad, el tratamiento empírico también puede dar lugar a un uso inadecuado de los antibióticos para infecciones bacterianas y víricas sencillas y espontáneas. El uso indiscriminado de antibióticos hace que las bacterias se vuelvan más resistentes, que es un problema que predomina a escala mundial y que está empeorando rápidamente en América Latina en particular.

Los mecanismos de resistencia se pueden dividir en tres clases principales. Los dos primeros son bien conocidos y actúan mediante la inhibición o la inactivación de antibióticos. El tercero es un mecanismo cuya evasión está cobrando importancia, por ejemplo, la formación de biopelículas.³ Las biopelículas son un problema emergente que puede contribuir a problemas graves en cuanto al control de las infecciones. En la actualidad, no existen antibióticos que penetren la capa protectora de polisacáridos de estas comunidades bacterianas.⁴

Las infecciones recurrentes suponen un gran desafío, sobre todo en el caso de la población pediátrica. Existen varias definiciones de recidiva, siendo las más comunes ≥ 3 casos en seis meses o ≥ 4 casos en un año, y ≥ 6 casos en un año en niños.⁵

Mediante un importante estudio longitudinal epidemiológico realizado en los Países Bajos se investigó la carga de las infecciones respiratorias recurrentes durante la infancia. Se descubrió que cerca del 70 % de 693 niños sobre los que se realizó un seguimiento desde el nacimiento, había padecido infecciones respiratorias recurrentes antes de los 21 años. La prevalencia máxima se dio en las edades entre dos y cuatro años, y cerca del 45 % de los niños padeció infecciones respiratorias recurrentes durante este periodo. Se recetaron antibióticos a aproximadamente el 80 % de los niños para tratar las infecciones respiratorias recurrentes y se debieron recetar antibióticos más de dos veces a cerca de un tercio. Quizás, las estadísticas más crudas son aquellas que indican que casi la mitad de los niños seguidos en este estudio se sometió a cirugía por infecciones respiratorias recurrentes entre el nacimiento y los 21 años.⁶

Las infecciones respiratorias recurrentes principales que sufren los pacientes pediátricos se dan por faringoamigdalitis, otitis media y sinusitis. La faringoamigdalitis recurrente tiende a mejorar con el crecimiento y es más común entre niños mayores de tres años. Resulta relativamente sencillo detectar *Streptococcus* del grupo A como el agente causante de faringoamigdalitis aguda, posibilitando el uso de un tratamiento dirigido que puede mejorar los resultados. Las pruebas rápidas de detección de antígenos y los cultivos de agar con sangre son las pruebas bacteriológicas más utilizadas para diagnosticar faringoamigdalitis. No obstante, los diagnósticos basados en cultivos superficiales pueden no bastar debido a la internalización bacteriana, y los cultivos obtenidos de tejidos más profundos a menudo son diferentes por las cepas presentes.⁷ El hecho de no acertar con el tratamiento es la causa principal de las recidivas de faringoamigdalitis, lo que hace que el tratamiento preventivo se considere de crucial importancia. Los tratamientos preventivos, como los productos bacterianos liofilizados y la vitamina C, pueden

resultar efectivos en ausencia de hipertrofia amigdalmar marcada.

La otitis media aguda (OMA) recurrente, como la faringoamigdalitis recurrente tiende a resolverse con el crecimiento. Esta afección es más común entre niños menores de tres años debido a su inmadurez inmunológica y la probabilidad elevada de padecer disfunciones tubáricas. Puede resultar complicado diagnosticar OMA recurrente debido a la dificultad relativa para ver la membrana timpánica. Igualmente, desde un punto de vista bacteriológico, es difícil identificar el agente causante de la OMA recurrente, por lo que generalmente se usa un tratamiento empírico para tratar esta afección.

A escala mundial, el 15 % de los niños presentará OMA recurrente durante un periodo dado de 12 meses. Se ha encontrado una proporción similar (13,33 %) en datos no publicados de Argentina. Existen varios factores de riesgo importantes para el desarrollo de OMA recurrente (uso de chupete, duración corta de la lactancia, el invierno, las infecciones de las vías respiratorias superiores y la hipertrofia adenoide) y solo algunos son evitables. La relación con otras infecciones de las vías respiratorias superiores hace del tratamiento preventivo, que se enfoca en la infección en general, una opción teóricamente útil.

Un documento europeo reciente clasifica la sinusitis, la tercera infección respiratoria recurrente más importante que afecta a niños, según la duración y la gravedad de los síntomas. Las sinusitis aguda/intermitente y crónica/persistente distan entre sí por un valor de corte de resolución de síntomas de 12 semanas. El valor de corte entre leve y moderado/grave es de cuatro en una escala analógica visual de evaluación de la gravedad de los síntomas principales o de otros síntomas. En los EE. UU., se calcula que los adultos suelen padecer sinusitis vírica de dos a tres veces al año, que es el doble que en el caso de los niños. La sinusitis crónica afecta a aproximadamente el 14 % de la población adulta de los EE. UU.^{8,9}

La clasificación de la sinusitis de adultos y niños es la misma, y ambos grupos de pacientes presentan una fisiopatología similar en sinusitis aguda. El diagnóstico clínico se utiliza como patrón tanto en el caso de los adultos como en el de los niños, y las películas radiográficas sencillas de los senos paranasales no contribuyen al diagnóstico o al seguimiento. La rinorrea es un síntoma común en ambos grupos de pacientes, al igual que es

el interruptor etiológico de la infección, que predomina durante la sinusitis aguda hasta la inflamación, que suele darse en la sinusitis crónica. No obstante, la sinusitis aguda es más frecuente entre niños y rara vez llega a ser crónica. En cambio, la sinusitis crónica se suele detectar más entre adultos. La tos es un síntoma importante en el caso de los niños, población entre la que el gran tamaño de las amígdalas y la sinusitis están relacionados. En raras ocasiones, se recurre a la cirugía cuando se trata de niños con sinusitis, y, en el caso de los adultos, da lugar a discrepancias debido a las variadas etiologías que conlleva.

Los síntomas y las recaídas de las infecciones respiratorias repercuten en gran medida en la calidad de vida de los que las padecen. Con frecuencia, las infecciones recurrentes se asocian a factores de riesgo que pueden corregirse con tratamientos preventivos, que modulan las respuestas del sistema inmunitario y reducen las recaídas. Los tratamientos preventivos de la sinusitis recurrente incluyen los fármacos inmunorreguladores, la adenoamigdalectomía, la cirugía endoscópica y el tratamiento de las alergias. Los tratamientos con lisado bacteriano, los esteroides tópicos y los lavados nasales son los métodos mejor valorados según las pruebas actuales para el tratamiento de sinusitis crónica en el caso de adultos.⁹

FÁRMACOS INMUNORREGULADORES PARA LA PREVENCIÓN DE INFECCIONES RESPIRATORIAS RECURRENTE

La prevención de las infecciones respiratorias recurrentes requiere un diagnóstico adecuado y la identificación de factores predisponentes, que pueden ser ambientales (p. ej., el hecho de que un progenitor fume), inmunológicos (p. ej., la deficiencia de inmunoglobulina) o factores relacionados con la comorbilidad (p. ej., rinitis alérgica). La profilaxis frente a los factores ambientales puede llevarse a cabo mediante medidas de educación parental. La profilaxis antibiótica debe limitarse a situaciones especiales, como en el caso de pacientes con deficiencias inmunitarias que padezcan infecciones recurrentes. La cirugía como la amigdalectomía, la cirugía de los senos paranasales, los tubos de ventilación o la adenoamigdalectomía son posibles opciones para ciertos pacientes, no obstante, es poco probable que muchos médicos recomienden un procedimiento quirúrgico únicamente para las infecciones respiratorias recurrentes sin presencia

de otros síntomas debilitadores como la pérdida de audición o la apnea obstructiva del sueño.

Se necesitan otras estrategias profilácticas eficaces que no aumenten el índice de resistencia a los antibióticos y cuyo impacto en el paciente sea inferior al de la cirugía. Dichas opciones son la vacunación y el uso de agentes inmunomoduladores. A pesar de la promesa inicial, se ha demostrado que las vacunas son menos eficaces de lo que se esperaba en un principio. Por ejemplo, se ha demostrado que las vacunas contra el neumococo y contra el virus de la gripe solo benefician a entre un 6 y un 7 % de todas las causa de la OMA.¹⁰ En cambio, se ha podido comprobar que el fármaco inmunorregulador oral OM-85, que consiste en extractos liofilizados de 21 cepas de ocho especies y subespecies de bacterias (*H. influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Klebsiella pneumoniae* y *K. ozaenae*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus viridans* y *M. catarrhalis*), es considerablemente eficaz a la hora de prevenir diferentes infecciones respiratorias recurrentes entre niños y adultos.

La naturaleza integrada del sistema inmunitario humano es fundamental para la justificación lógica que subyace a la eficacia de los fármacos inmunorreguladores administrados oralmente en la prevención de las infecciones respiratorias. El tejido linfoide asociado al intestino (GALT, por sus siglas en inglés) contiene la mayoría de los linfocitos del cuerpo (85 %) y, al igual que todos los tejidos linfoides asociados a la mucosa, incluido el de la

mucosa respiratoria, contiene sitios inductivos y efectores. Los sitios efectores pueden distar de los sitios inductivos donde comienza una inmunorreacción, y la eficacia de los fármacos inmunorreguladores orales de las infecciones respiratorias depende de la actividad que haya en las placas de Peyer, los sitios inductivos del GALT, dando lugar a inmunorreacciones en los sitios efectores difusos de la mucosa respiratoria.

Las células dendríticas (CD) de las placas de Peyer son fundamentales para una inmunorreacción integrada, además del tipo de célula crucial para la respuesta del huésped contra los patógenos. Las CD son clave tanto para el reconocimiento de anticuerpos para la inmunidad adaptativa, como para la activación de la inmunorreacción innata más amplia a través de los patrones moleculares asociados a patógenos (PAMP, por sus siglas en inglés). La activación asociada a los PAMP de las CD impulsa la maduración de las CD y libera citocinas, dando lugar a la activación en una fase posterior de los linfocitos T cooperadores (Th, por sus siglas en inglés) naïve, los linfocitos B y las células inmunitarias innatas como los linfocitos citolíticos naturales. Tras la activación, estas células migran desde las placas de Peyer hasta la mucosa respiratoria, donde pueden hacer frente a la infección de forma directa mediante la producción de anticuerpos secretores o la actividad citotóxica, o respaldar la generación de una inmunorreacción a través de la producción de citocinas inflamatorias.

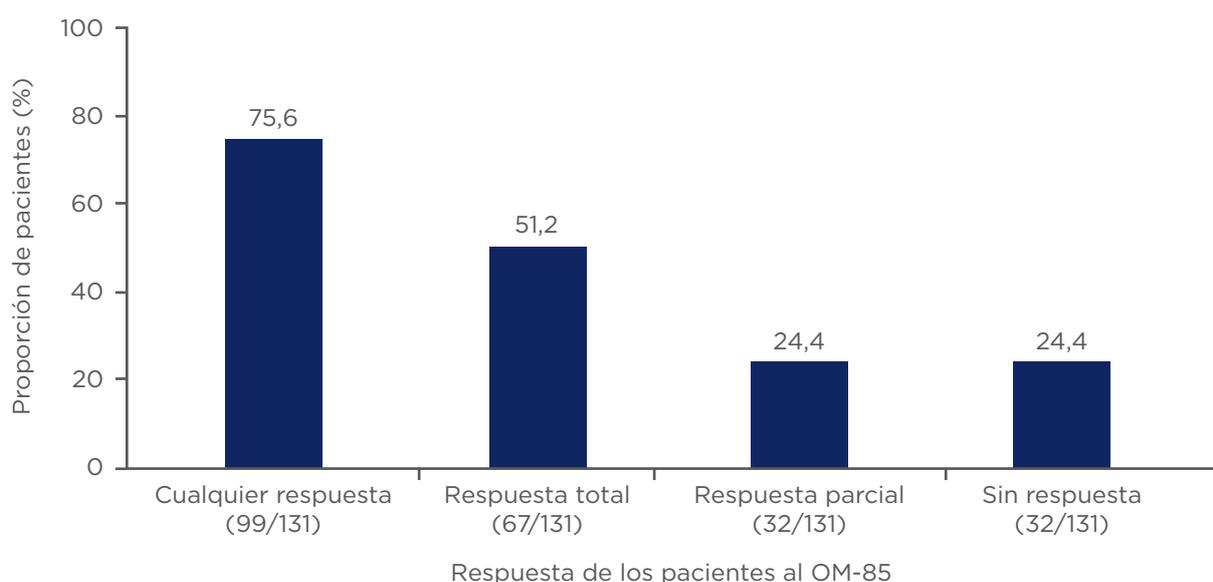


Figure 1: Reducción de la amigdalotomía en respondedores totales (descenso de casos >50 %) y parciales (descenso de casos <50 %) al tratamiento con OM-85.²⁰

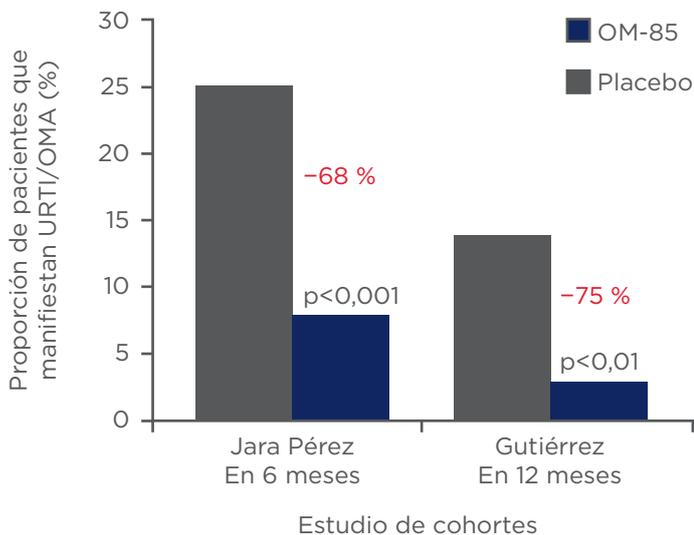


Figura 2: Eficacia del OM-85 en la prevención de la URTI/la OMA en 6 y 12 meses en el caso de niños.^{21,22}
 URTI: infección de las vías respiratorias superiores;
 OMA: otitis media aguda.

Como producto de múltiples cepas bacterianas, el OM-85 contiene numerosos antígenos y PAMP. En la actualidad, hay un vasto conjunto de pruebas que demuestra que el OM-85 administrado oralmente modula la inmunorrespuesta respiratoria, y los recientes resultados apuntan a que la activación de las CD es clave para esta actividad.¹¹⁻¹⁷ La activación de las CD inducidas por el OM-85 se ha podido demostrar *in vitro*, lo que lleva a la liberación de citocinas que activan las células efectoras inmunitarias en una fase posterior, incluidos los neutrófilos y los linfocitos B.¹⁷ Se ha demostrado la inducción de la producción de inmunoglobulina policlonal por parte del OM-85, y este proporciona protección contra futuras infecciones bacterianas y víricas.¹⁵ Además, también se ha demostrado la producción inducida por el OM-85 de la citocina antivírica INF α .¹⁷ Asimismo, se ha podido comprobar que el OM-85 altera el equilibrio entre el Th1 y el Th2 promoviendo las citocinas a favor del Th1, de modo que disminuya el riesgo de que se dé inflamación crónica en afecciones alérgicas y autoinmunes.^{18,19}

En resumen, se ha detectado modulación del sistema inmunitario inducida por el OM-85 tanto a nivel innato como a nivel adaptativo del sistema inmunitario. Cabe la posibilidad de que la activación de las CD a través de los PAMP y los antígenos de la formulación del OM-85 sea el factor impulsor clave de sus efectos inmunomoduladores. Se ha comprobado la existencia de mecanismos para la profilaxis contra los patógenos aparte de los

que aparecen en el lisado bacteriano, al igual que la existencia de mecanismos de protección teóricos contra afecciones inflamatorias alérgicas y crónicas como el asma.

EFICACIA CLÍNICA DEL OM-85 COMO PROFILAXIS PARA LAS INFECCIONES RESPIRATORIAS EN LA INFANCIA Y LA EDAD ADULTA

Se dispone de datos sobre la eficacia del OM-85 como profilaxis para las tres principales infecciones respiratorias recurrentes que afectan a la población pediátrica: faringoamigdalitis, OMA recurrente y sinusitis. En un estudio reciente sobre amigdalitis recurrente, que se puede definir como más de tres incidencias en 12 meses, se administró OM-85 a un grupo de niños de entre uno y 15 años (N=131) durante los diez primeros días de tres meses consecutivos. Tres cuartos (76 %) de los niños tratados experimentaron reducción en la frecuencia de la amigdalitis recurrente durante el estudio de seis meses. Además de la reducción de las incidencias, el tratamiento ocasionó que el 68 % de los niños del grupo de respondedores de los tres meses perdiera los criterios para una amigdalectomía durante el seguimiento (media: nueve meses) (Figura 1).²⁰ Esto representa un beneficio clínico marcado por lo que respecta a la reducción de las intervenciones quirúrgicas, en particular por la alta prevalencia de cirugía debida a las infecciones respiratorias recurrentes (aproximadamente el 50 %) en pacientes a los que se ha seguido hasta los 21 años.⁶

Dos estudios aleatorios en doble ciego, se ha investigado la eficacia del OM-85 en la prevención de las infecciones respiratorias recurrentes/ OMA recurrente durante seis y 12 meses en niños de entre uno y 13 años (N=200 y 54, respectivamente). Los participantes tenían antecedentes de infecciones recurrentes y, durante los seis meses del estudio, estuvieron expuestos a un elevado riesgo debido a la convivencia en un orfanato. En ambos casos, se detectaron reducciones significativas en la incidencia de las infecciones respiratorias recurrentes, con un 68 % de reducciones durante seis meses (p < 0,001) y un 75% de reducción durante 12 meses (p < 0,01) (Figura 2). Del mismo modo, también se comprobó que en ambos casos hubo reducciones importantes del número de ciclos de antibióticos recetados.^{21,22}

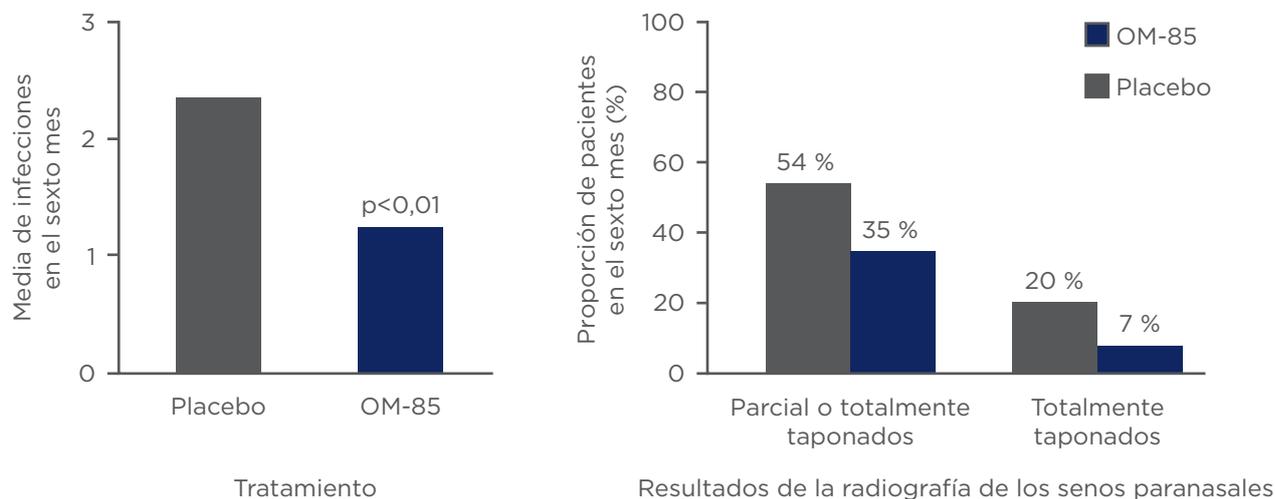


Figura 3: Efecto del OM-85 frente al placebo en pacientes adultos con sinusitis purulenta crónica.²⁶

En un estudio de seis meses, se encontraron reducciones significativas desde el punto de vista estadístico tanto en la incidencia (-65 %, $p < 0,05$) como en la duración (-73 %, $p < 0,01$) de las recidivas agudas en el caso de niños con sinusitis crónica tratada con OM-85 en comparación con el placebo. Además, la duración del tratamiento con antibióticos disminuyó considerablemente ($p < 0,025$). Los autores llegaron a la conclusión de que el OM-85 ofrece un tratamiento curativo y preventivo de la sinusitis crónica pediátrica. Curiosamente, los autores también demostraron que hubo un descenso regular de la IgA durante el tratamiento, lo que fue significativamente diferente del placebo en el quinto mes ($p < 0,01$) y en el sexto ($p < 0,05$).²³

En todos los estudios mencionados, el OM-85 se toleró bien y se dieron efectos secundarios leves. Un estudio (N=792) investigó con más detalle la seguridad de OM-85 en niños de seis meses a 12 años de edad. Solo el 6,3 % de los pacientes sintió efectos secundarios, que siempre fueron síntomas gastrointestinales muy leves sin necesidad de interrumpir el tratamiento.²⁴ Estos datos se han corroborado en una revisión sistemática de ocho ensayos aleatorios (N=851) de infecciones respiratorias recurrentes entre la población pediátrica. El tratamiento con OM-85 ocasionó un 25 % menos de recidivas en comparación con el placebo, siendo la disminución más pronunciada en el caso de los pacientes con elevado riesgo. Los pacientes a los que se administró OM-85 o placebo manifestaron una proporción similar de efectos secundarios leves (aproximadamente el 18 %), mientras que fueron escasos los eventos serios

(1%), y no se estableció una relación causal entre los efectos secundarios y el OM-85.²⁵

Se ha investigado la eficacia del OM-85 entre la población adulta con un estudio sobre sinusitis purulenta crónica (N=284). El tratamiento dio lugar a la reducción significativa de los dolores de cabeza ($p < 0,001$), las secreciones nasales purulentas ($p < 0,001$), la tos ($p < 0,001$) y la expectoración ($p < 0,001$). También hubo mejoras significativas desde los puntos de vista clínicos y estadísticos en las exacerbaciones (-45 %) y bloqueo de los senos paranasales (-65 %) en comparación con el placebo (Figura 3). Las características de la tolerancia fueron similares en ambos grupos.²⁶

Estos datos causaron la primera inclusión de un fármaco inmunorregulador en las directrices internacionales sobre la sinusitis (nivel de evidencia Ib, recomendación B).²⁷ En las directrices actualizadas, el grado de recomendación del OM-85 se ha aumentado a A, aunque se debe trabajar más para establecer la relevancia en el régimen de tratamiento.⁹ En Brasil, también se recomiendan los lisados bacterianos como profilaxis para la sinusitis recurrente y la sinusitis crónica.²⁸

COSTO EFECTIVIDAD DEL OM-85

En Francia se llevó a cabo un estudio sobre la costo-efectividad del OM-85 como profilaxis para niños con riesgo a sufrir rinofaringitis recurrente. El estudio se sirvió de un modelo de análisis de decisiones validado por expertos y de un coste directo estimado de 49,39 € para un caso agudo de rinofaringitis. La profilaxis de OM-85

previno 1,52 infecciones al mes, lo que supuso un ahorro de 67,83 € de gastos directos para niños con recidivas. Cada paciente al que se administró profilaxis ahorró entre 6,28 y 303,64 € de gastos directos. Los autores concluyeron que la profilaxis con OM-85 es rentable si se previenen más de 0,15 infecciones y si los gastos directos de la atención de una infección aguda superan los 4,78 €.

Durante un estudio reciente realizado en China se evaluó la rentabilidad del OM-85 en una población variada de pacientes adultos con sinusitis crónica o bronquitis crónica. El tratamiento con OM-85 redujo el gasto del agravamiento de la sinusitis crónica en un 40 % en comparación con el tratamiento con placebo.³⁰ Estos datos concuerdan con diferentes estudios sobre adultos y niños con varias afecciones patológicas, incluida la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, la bronquitis crónica y las infecciones de las vías respiratorias superiores, y demostraron el ahorro que genera el OM-85 durante los periodos de estudio de seis y 12 meses.³¹⁻³³

ESTUDIO DE CASO DEL OM-85 PARA EL TRATAMIENTO DE SINUSITIS CRÓNICA EN LA EDAD ADULTA

Un paciente de 36 años procedente de Buenos Aires (Argentina) manifestaba amigdalitis recurrente y congestión nasal recurrente. A pesar de someterse a varios tratamientos y de superar todas incidencias agudas, no hubo mejoras en las recidivas. Durante varios años, el paciente presentó varios casos persistentes de sinusitis y amigdalitis, llegando a producirse hasta cinco veces al año. En los últimos tres años, las recidivas han sido más frecuentes y han provocado multitud de síntomas y el agravamiento de los mismos, como los accesos de dolores fuertes de cabeza y la persistencia de rinorrea purulenta y fétida anterior y posterior.

Se detectó una resistencia en las vías respiratorias de larga duración, incluyendo el mal aliento, la insuficiencia ventilatoria nasal cíclica y la congestión recurrente. Durante la infancia, se le prescribió una amigdalectomía pero no llegó a realizarse. En cambio, se realizó una cirugía endoscópica nasosinusal además de una septoplastia en el año 2011. En 2013, debió ser hospitalizado para recibir un tratamiento intravenoso por presentar un absceso periamigdalino izquierdo. En resumen, se trataba de un paciente con evolución de la patología sintomática desde los primeros años de vida, que evolucionó con el paso del tiempo y que empeoró en el último periodo.

Tras un examen endoscópico y un diagnóstico por imagen (tomografía computerizada y formación de imágenes por resonancia magnética), y unas pruebas de laboratorio (las tasas de sedimentación, proteína C reactiva, IgG/A/M/E, la IgA secretora, pruebas de tiroides, vitamina D, pruebas de anticuerpos antinucleares y pruebas intradérmicas), se diagnosticó al paciente una deficiencia de IgA (IgA <15 mg/dL; secretora IgA <5 mg/dL) sin indicios de atopia. Se trató al paciente con OM-85 (10 días/mes durante tres meses consecutivos), quien manifestó una mejora significativa de la función ventiladora nasal y de la rinorrea posterior, y no volvió a padecer dolores de cabeza ni amigdalitis.

CONCLUSIÓN

Las infecciones respiratorias suponen una carga significativa por lo que respecta a la calidad de vida debido a los síntomas y a las recidivas tanto en niños como en adultos. Además, la repetición de las infecciones y las complicaciones relacionadas son una carga para el sistema sanitario. El fármaco inmunorregulador OM-85 es eficaz para reducir las infecciones recurrentes y es rentable tanto para niños como para adultos.

REFERENCIAS

1. De Kirchner CEF et al. [Abordaje Integral de las Infecciones Respiratorias Agudas: Guía Para el Equipo de Salud. Dirección de Epidemiología - Ministerio de Salud de la Nación]. Available at: <http://www.msal.gob.ar/images/stories/epidemiologia/pdf/enf-resp-guia.pdf>. Last accessed: 24 November 2014.
2. World Health Organisation (WHO). Prevention and Control of Chronic Respiratory Diseases. Available at: <http://www.who.int/respiratory/publications/>

- WHO_MNC_CRA_02.1.pdf. Last accessed: July 2015.
3. Wilson J et al. Mechanisms of bacterial pathogenicity. *Postgrad Med J*. 2002;78:216-24.
4. Nazzari E et al. Role of biofilm in children with recurrent upper respiratory tract infections. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2015;34:421-9.
5. Gruppo di studio di immunologia della società Italiana di pediatria (GSIIP).

- [Le infezioni ricorrenti nel bambino: definizione ed approccio diagnostic]. *Riv Immunol Allergol Pediatrica*. 1988;2:127-34.
6. Rovers MM et al. Persistence of upper respiratory tract infections in a cohort followed from childhood to adulthood. *Fam Pract*. 2006;23:286-90.
7. Gul M et al. The comparison of tonsillar surface and core cultures in recurrent tonsillitis. *Am J Otolaryngol*. 2007;28:173-6.

8. Dibildox J et al. Ibero American Agency for Development & Assessment of Health Technologies. Pan-American Clinical Practice Guideline for Medical Management of Acute and Chronic Rhinosinusitis, Full Report of Methodology, Evidence & Clinical Guidance, September 2011, Mexico City, Mexico. Pan American Association of Otorhinolaryngology and Head and Neck Surgery, Mexican Chapter.
9. Fokkens WJ et al. EPOS 2012: European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2012. A summary for otorhinolaryngologists. *Rhinology*. 2012;50:1-12.
10. Jansen AG et al. Pneumococcal conjugate vaccines for preventing otitis media. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009;(2):CD001480.
11. Emmerich B et al. Local immunity in patients with chronic bronchitis and the effects of a bacterial extract, Broncho-Vaxom, on T lymphocytes, macrophages, gamma-interferon and secretory immunoglobulin A in bronchoalveolar lavage fluid and other variables. *Respiration*. 1990;57:90-9.
12. Mauël J. Stimulation of immunoprotective mechanisms by OM-85 BV. A review of results from in vivo and in vitro studies. *Respiration*. 1994;61(Suppl 1):8-15.
13. Navarro S et al. The oral administration of bacterial extracts prevents asthma via the recruitment of regulatory T cells to the airways. *Mucosal Immunol*. 2011; 4:53-65.
14. Fu R et al. Broncho-Vaxom attenuates allergic airway inflammation by restoring GSK3 β -related T regulatory cell insufficiency. *PLoS One*. 2014;9:e92912.
15. Han L et al. A bacterial extract of OM-85 Broncho-Vaxom prevents allergic rhinitis in mice. *Am J Rhinol Allergy*. 2014;28:110-6.
16. Pasquali C et al. Enhanced Mucosal Antibody Production and Protection against Respiratory Infections Following an Orally Administered Bacterial Extract. *Front Med*. 2014;1:41.
17. Parola C et al. Selective activation of human dendritic cells by OM-85 through a NF- κ B and MAPK dependent pathway. *PLoS One*. 2013;8:e82867.
18. Lu Y et al. Bacterial lysate increases the percentage of natural killer T cells in peripheral blood and alleviates asthma in children. *Pharmacology*. 2015;95:139-44.
19. Huber M et al. Th1-orientated immunological properties of the bacterial extract OM-85-BV. *Eur J Med Res*. 2005;10:209-17.
20. Bitar MA, Saade R. The role of OM-85 BV (Broncho-Vaxom) in preventing recurrent acute tonsillitis in children. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2013;77:670-3.
21. Jara-Pérez JV, Berber A. Primary prevention of acute respiratory tract infections in children using a bacterial immunostimulant: a double-masked, placebo-controlled clinical trial. *Clin Ther*. 2000;22:748-59.
22. Gutiérrez-Tarango MD, Berber A. Safety and efficacy of two courses of OM-85 BV in the prevention of respiratory tract infections in children during 12 months. *Chest*. 2001;119:1742-8.
23. Zagar S, Löfler-Badzek D. Broncho-Vaxom in children with rhinosinusitis: a double-blind clinical trial. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec*. 1988;50: 397-404.
24. Pignatari SN et al. An open multicenter study using broncho-vaxom[®] as an adjunct therapy for the treatment a prevention of respiratory community acquired infections in children. *BJORL*. 2000;66:660-4.
25. Schaad UB. OM-85 BV, an immunostimulant in pediatric recurrent respiratory tract infections: a systematic review. *World J Pediatr*. 2010;6:5-12.
26. Heintz B et al. Clinical efficacy of Broncho-Vaxom in adult patients with chronic purulent sinusitis--a multicentric, placebo-controlled, double-blind study. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol*. 1989;27:530-4.
27. Thomas M et al. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps Group. EPOS Primary Care Guidelines: European Position Paper on the Primary Care Diagnosis and Management of Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2007 - a summary. *Prim Care Respir J*. 2008;17: 79-89.
28. Revista Brasileira de Otorrinolaringologia. Brazilian Guidelines on Rhinosinusitis. *Rev Bras Otorrinolaringol*. 2008;74(2):suppl.0:6-59.
29. Pessey JJ et al. Prevention of recurrent rhinopharyngitis in at-risk children in France: a cost-effectiveness model for a nonspecific immunostimulating bacterial extract (OM-85 BV). *Pharmacoeconomics*. 2003;21:1053-68.
30. Xuan J et al. The cost-effectiveness of OM-85 in managing respiratory tract infections in China. *J Med Econ*. 2015;18:167-72.
31. Bergemann R et al. Preventive treatment of chronic bronchitis: a meta-analysis of clinical trials with a bacterial extract (OM-85 BV) and a cost-effectiveness analysis. *Monaldi Arch Chest Dis*. 1994;49:302-7.
32. Collet JP et al. Economic impact of using an immunostimulating agent to prevent severe acute exacerbations in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Can Respir J*. 2001;8:27-33.
33. Zaniolo O et al. [Costo/efficacia della prevenzione di infezioni alle prime vie aeree mediante un estratto batterico immunostimolante aspecifico (OM-85)]. *Farmeconomia e percorsi terapeutici*. 2013;3:169-84.

INFECCIONES RESPIRATORIAS EN PACIENTES PEDIÁTRICOS: PREVENCIÓN DE LAS RECIDIVAS Y EVENTOS ULTERIORES

Resumen narrativo de presentaciones seleccionadas expuestas en el segundo Encuentro Latinoamericano de Infecciones Respiratorias Recurrentes (ELAIR): cumbre educativa celebrada en Buenos Aires (Argentina) el 4 y 5 de julio de 2015

Enrique Mansilla,¹ Alberto Ciceran,² José Antonio Ortega-Martell,³ Ana M. Koatz,⁴ Marcus H. Jones,⁵ Renato T. Stein,⁵ Noemi Coe²

1. Universidad Nacional de La Plata, Buenos Aires (Argentina)

2. Universidad de Buenos Aires, Buenos Aires (Argentina)

3. Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo (UAEH), Pachuca (México)

4. Facultad de Medicina de la Universidad de Buenos Aires, Buenos Aires (Argentina)

5. Pontificia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (PUCRS), Porto Alegre (Brasil)

Divulgación: los autores recibieron unos honorarios de parte de OM/Vifor Pharma (Meyrin, Suiza) en calidad de expertos regionales y ponentes de la cumbre ELAIR, celebrada en Buenos Aires (Argentina).

Reconocimientos: el Dr Ewen Legg de Halcyon Medical Writing contribuyó a la redacción.

Apoio: la publicación del presente artículo ha sido financiada por OM/Vifor Pharma. Los pareceres y las opiniones aquí expresados son de los autores y no necesariamente de OM/Vifor Pharma.

Citación: EMJ Respir. 2016;4(Suppl 2):11-19.

RESUMEN

Esta cumbre, de carácter educativo y financiada con una subvención de OM/Vifor Pharma, convocó a médicos especialistas en medicina pulmonar, otorrinolaringología, cirugía, inmunología y pediatría. Asistieron participantes provenientes de los EE. UU., Europa y Latinoamérica, y abordaron las necesidades actuales no satisfechas de los pacientes de infecciones respiratorias. El congreso incluyó conferencias plenarios, talleres y sesiones interactivas, gracias a los cuales los participantes y ponentes debatieron sobre los asuntos internacionales y locales más apremiantes del campo.

INTRODUCCIÓN

Las infecciones respiratorias suponen una carga considerable en la población pediátrica. Se dan más frecuentemente en niños menores de cinco años y afectan al 50 % de los pacientes en un año determinado. El 60 % de los niños menores de un año padecerá una infección respiratoria al año.¹ Las infecciones respiratorias de las vías bajas también son comunes en niños, al igual que las complicaciones vinculadas, como la bronquiolitis/bronquitis, la neumonía y las sibilancias/el asma recurrente. Además, entre la población pediátrica, pueden derivar afecciones menos comunes pero graves de las infecciones respiratorias de las vías bajas como la bronquiectasia o la bronquiolitis obliterante posinfecciosa.

La bronquiolitis y la bronquitis, que consisten fundamentalmente en la inflamación de los bronquiolos o de partes de los bronquios de las vías respiratorias bajas, se dan comúnmente en niños y los agentes causales son numerosos. El rinovirus humano (RVH) se relaciona con el 73 % de las infecciones respiratorias durante el primer año de vida en el caso de niños sanos.² A pesar de haberse considerado en gran medida como patógenos de las vías respiratorias superiores, los serotipos de RVH se reconocen como importantes patógenos en numerosos casos de bronquiolitis.³ Asimismo, el RVH puede asociarse con una amplia gama de gravedad de síntomas y también es la causa más común de síntomas de sibilancias leves a moderadas en niños que corren alto riesgo, además de ser un patógeno significativo en

infecciones graves.⁴ El virus respiratorio sincitial (VRS) es el segundo patógeno más común de las vías respiratorias superiores durante el primer año de vida (11 %) en niños sanos.² La prevalencia del VRS aumenta en paralelo con la gravedad de los síntomas de la infección respiratoria.⁴ El VRS es un factor responsable significativo de infecciones graves en niños con el elevado riesgo de desarrollar sibilancias y asma, es el patógeno más común en las infecciones respiratorias de las vías bajas en bebés prematuros (especialmente en casos de infecciones graves) y es la causa más común de bronquiolitis en general.³⁻⁵

La neumonía es una enfermedad frecuente en los primeros años de vida y se define como la inflamación de los alvéolos pulmonares provocada por una enfermedad infecciosa. Un estudio prospectivo realizado en los EE. UU. descubrió que la neumonía extrahospitalaria que requería hospitalización es relativamente común y afecta a alrededor del 45 % de los niños menores de dos años y al 25 % de los niños de entre dos a cuatro años, con la característica de que la aparición disminuye de forma constante con la edad. La mayoría de los casos fueron víricos y el VRS se detectó de forma más común tras el RVH. No obstante, la aparición de infecciones bacterianas aumentó con la edad.⁶

Las sibilancias son un síntoma común de las infecciones respiratorias de las vías bajas, como la bronquiolitis y la neumonía. Cerca de la mitad (47 %) de los niños en Latinoamérica padece un acceso de sibilancia durante el primer año de vida y el 21 % presenta sibilancias recurrentes (≥ 3 accesos).⁷ Existen tres etiologías de sibilancias principales durante la infancia: sibilancia pasajera, sibilancia asociada a virus y sibilancia atópica.^{8,9} La sibilancia pasajera temprana puede afectar a cualquier niño y normalmente se pasa de manera natural o la frecuencia de su aparición baja después de los tres años. Los principales factores de riesgo de la sibilancia pasajera son el nacimiento prematuro y el hábito de fumar del progenitor, y la afección no parece aumentar el riesgo de que evolucione a asma. La sibilancia asociada a virus es ocasional y presenta síntomas concomitantes con las infecciones respiratorias que de otra manera no se manifiestan. Los pacientes presentan hiperreactividad bronquial con sibilancias tras una bronquitis vírica y sin antecedentes de atopia. Los niños con sibilancias asociadas a virus responden bien a los broncodilatadores. Las sibilancias atópicas se caracterizan por presentar síntomas

intermitentes relacionados con la sensibilización ocasionada por alérgenos aéreos o la exposición a los mismos. Los pacientes presentan niveles altos de IgE, con hipersensibilidad cutánea positiva y pruebas funcionales respiratorias también comúnmente vistas.

Un informe reciente de la Sociedad Argentina de Pediatría apunta a que la aparición de sibilancias se dio en prácticamente la mitad de los niños durante los primeros seis años de vida y el 20 % presentó sibilancias pasajeras tempranas, el 14 % sibilancias persistentes y el 15 % sibilancias de aparición tardía.¹⁰ Los accesos de sibilancias durante la infancia se pueden asociar al desarrollo de asma, una afección severa que provoca 250.000 muertes relacionadas con el agravamiento al año a nivel mundial.¹¹ Muchas de estas muertes son evitables y provocadas por un diagnóstico incorrecto, errores en el tratamiento o por el hecho de que los pacientes no busquen atención médica, siendo en la mayor parte de los casos pacientes con enfermedades avanzadas.

FACTORES DE RIESGO PARA LA INFECCIÓN Y EL ASMA PEDIÁTRICOS

Factores anatómicos, inmunológicos y de la sociedad contribuyen al aumento de la frecuencia de infecciones respiratorias en niños. Entre los factores de riesgo anatómicos se encuentran las diferencias en el crecimiento y disfunciones tubáricas, mientras que la inmadurez funcional del sistema inmunitario es el factor de riesgo inmunológico principal entre la población pediátrica (descrita en mayor detalle a continuación). La mayoría de los niños en países latinoamericanos, como Brasil (80 %), y países de todo el mundo acuden a centros de día, lo que altera los patrones de las infecciones en la juventud. Es habitual que los niños presenten de seis a siete infecciones al año, especialmente si acuden a centros de día o tienen hermanos que van a la escuela, y las herramientas a disposición de los médicos son relativamente limitadas.

Las infecciones respiratorias víricas de las vías bajas y la sensibilización a los alérgenos constituyen factores de riesgo importantes para el desarrollo de asma. Existe una serie de pruebas convincentes acerca del riesgo de asma asociado al RVH, mientras los datos solo insinúan un riesgo asociado al VRS. Los niños con exposición doble a virus/alérgenos son los que presentan más riesgo a desarrollar asma, lo que indica una relación

sinérgica. Por lo que respecta a los niños menores de tres años, el 95 % de los casos de agravamiento de asma se relaciona con infecciones víricas; entre los niños en edad escolar, el 85 % se relaciona con virus y, en el caso de los adultos, la cifra es del 80 %. En este sentido, el asma se puede considerar una afección alérgica impulsada por respuestas exageradas a infecciones víricas.

INMADUREZ FUNCIONAL DEL SISTEMA INMUNITARIO Y RIESGO AUMENTADO DE INFECCIONES Y ALERGIAS

La inmadurez funcional del sistema inmunitario es uno de los principales causantes de infecciones y alergias en niños. En *el útero*, el sistema inmunitario fetal se encuentra en un estado latente que favorece la citocina interleucina (IL)-4 del Th2, con la respuesta del Th1 limitada para proteger la placenta de los efectos tóxicos del interferón gamma (INF γ). El Th2 sigue predominando durante el periodo neonatal temprano mediante mecanismos como la hipermetilación del activador del INF γ en los linfocitos Th. Por el contrario, la IL-17, que actúa para proteger el sistema inmunitario neonatal temprano y la placenta, alcanza un pico en el período neonatal antes de decaer con la edad. La maduración del Th2 es evidente desde el cuarto mes de vida, mientras que la función del Th1 y la producción del INF γ se retrasan hasta los 18 meses. Más tarde, las concentraciones de INF γ aumentan de forma gradual con la edad hasta que alcanzan los niveles de los adultos, aunque es común detectar niveles bajos de INF γ en pacientes con antecedentes de atopia y de infecciones respiratorias recurrentes (IRR). El desequilibrio entre el Th1 y el Th2 durante el período neonatal puede predisponer a los neonatos a una infección y a enfermedades alérgicas.¹²

Distintos factores, aparte del desequilibrio entre el Th1 y el Th2, contribuyen a que la inmadurez del sistema inmunitario continúe una vez pasado el período neonatal durante los primeros años de vida. La activación de los monocitos CD14⁺ implicados en la inmunidad innata varía con la edad, a la vez que se producen diferentes citocinas (IL-12, IL-6, IL-10, IL-18, IL-3 y factor de necrosis tumoral alfa [TNF α , por sus siglas en inglés]) como respuesta a la estimulación tanto del INF γ como de los lipopolisacáridos bacterianos. Asimismo, el número de células dendríticas (CD) es inversamente proporcional a la frecuencia de las infecciones respiratorias durante el primer año de vida, lo que

deja entrever que un número inferior de células aumenta la susceptibilidad a las infecciones. Además de las CD circulatorias, las CD asociadas a la mucosa y los linfocitos T que regulan su actividad también muestran una deficiencia en la juventud.¹²

En resumen, la susceptibilidad a las infecciones se encuentra en su punto máximo durante la juventud, corriendo el riesgo de atopia de forma paralela. Las deficiencias del sistema inmunitario están generalizadas y afectan a todos los aspectos de la función inmunitaria. El desequilibrio entre el Th1 y el Th2, función del monocito atenuado, y las deficiencias de las poblaciones en circulación y mucosas contribuyen a la inmadurez del sistema inmunitario. Además, hay un descenso de los linfocitos T reguladores que controlan la activación de las CD mucosas.

PROFILAXIS CON FÁRMACOS INMUNORREGULADORES EN LA POBLACIÓN PEDIÁTRICA

El riesgo de infección aumentado durante la infancia predispone a los niños a complicaciones, entre las que se incluyen las afecciones alérgicas como el asma. Asimismo, la inmadurez funcional del sistema inmunitario, que, a su vez, constituye un factor de riesgo de padecer infecciones aumentadas, predispone directamente a los niños a enfermedades alérgicas. Estos factores interrelacionados hacen de la inmunomodulación una opción de tratamiento atractiva para niños debido a la profilaxis de infección y a los efectos inmunomoduladores, que pueden volver a equilibrar el sistema inmunitario alejándolo de afecciones crónicas como el asma o las alergias.

El OM-85 consiste en un tratamiento de lisado bacteriano de fracciones inmunomoduladoras de 21 de las cepas más comunes del patógeno respiratorio. A pesar de estar únicamente compuesto de extractos bacterianos, se ha demostrado que el OM-85 aumenta la concentración de la citocina INF α antivírica mediante la activación de CD. Asimismo, los aumentos en el factor de activación de los linfocitos B y las IL-6 ofrece otro mecanismo por medio del cual el OM-85 puede prevenir un espectro amplio de infecciones víricas y bacterianas a través de la producción de anticuerpos policlonales.¹³ De hecho, se demostró que el OM-85 reducía la mortalidad de los ratones infectados tanto con *Salmonella typhimurium*, una cepa bacteriana no utilizada en la fabricación del OM-85, como con la cepa H1N1 de la gripe vírica, en

un reciente estudio *in vivo*.¹⁴ Asimismo, se demostró la eficacia *in vivo* contra la coinfección vírica/bacteriana (H1N1 seguida de *Streptococcus pneumoniae* o *Klebsiella pneumoniae*) con aumentos asociados en la actividad de los linfocitos T citotóxicos CD8⁺ y la activación de los linfocitos B. También se confirmó la producción de anticuerpos policlonales, incluida la producción de IgA específica de la gripe e IgG específica del VRS en las vías respiratorias de ratones que no recibieron tratamiento,¹⁵ lo que confirma la existencia de un mecanismo mediante el cual el OM-85 puede proteger a los niños de estos impulsores clave de las complicaciones respiratorias relacionadas con las infecciones. Estos datos ilustran vías mecánicas a través de las cuales el OM-85 puede reducir las infecciones víricas y bacterianas de la población pediátrica.

Los datos indicados anteriormente aportan una justificación lógica para la profilaxis frente a un amplio abanico de tipos de infecciones y la consiguiente posibilidad de reducir complicaciones resultantes como el asma. Asimismo, los efectos inmunomoduladores del OM-85 pueden abordar directamente aspectos de la inmadurez del sistema inmunitario que predisponen a las alergias. El OM-85 aumenta los IgG2b, isotipo de inmunoglobulina relacionado con el Th1, en ratas neonatales y regula al alza el INF γ y a la baja la IL-4 específica del Th2 en un modelo de ratón con asma.^{16,17} Las reducciones inducidas por el OM-85 en IgE, IgG1 e IL-4 relacionados con el Th2 también se han demostrado en un modelo de ratón con rinitis alérgica.¹⁸ Todos estos cambios son indicios de un potencial para volver a equilibrar el sesgo del Th2 encontrado en el sistema inmunitario neonatal y en afecciones alérgicas. Se han podido confirmar cambios similares en humanos, casos en los que el OM-85 aumentó el INF γ (Th1) y redujo la IL-4 (Th2), además de aumentar la citocina IL-10 antiinflamatoria y proTh1.¹⁹

LA INMUNOMODULACIÓN DEL OM-85 PARA LAS INFECCIONES RESPIRATORIAS EN LA EDAD PEDIÁTRICA

La otitis media aguda (OMA), la faringoamigdalitis y la sinusitis son tres de las formas más comunes de infección respiratoria que afectan a niños. Se ha podido comprobar la eficacia del OM-85 a la hora de reducir las infecciones respiratorias recurrentes de las vías altas y OMA recurrente en los ensayos

aleatorios de seis a 12 meses con niños. La profilaxis con OM-85 dio como resultado una reducción significativa de las infecciones tanto en el periodo de seis meses (68 %, $p < 0,001$) como en el de 12 (75 %, $p < 0,01$), además de una reducción en el uso de antibióticos en ambos ensayos.^{20,21} En un ensayo aleatorio de seis meses con niños con amigdalitis recurrente, la mayoría de los participantes (76 %) tratados con OM-85 experimentó una reducción de la frecuencia de las recidivas. También, se produjo una reducción muy pronunciada (68 %) en la necesidad de cirugía en el grupo de respondedores de tres meses durante el periodo de seguimiento.²² Durante un ensayo aleatorio de seis meses sobre niños con sinusitis crónica, se redujeron la aparición y la duración de las recidivas (-65 % [$p < 0,05$] y -73 % [$p < 0,01$], respectivamente) junto con una reducción significativa del uso de antibióticos.

Los metaanálisis y las revisiones sistemáticas proporcionan las pruebas de la máxima calidad con la que pueden contar los médicos teniendo en cuenta la eficacia de las intervenciones de tratamiento. Una reciente revisión sistemática evaluó el OM-85 en infecciones respiratorias recurrentes pediátricas en su conjunto. Se analizaron los datos conjuntos de ocho estudios bien diseñados y bien dirigidos con 851 participantes cuyas medias de edad eran 6,3 y 6,4 años en el caso de los pacientes tratados con OM-85 y con placebo respectivamente. Hubo un 25,2 % menos de infecciones respiratorias en el grupo tratado con OM-85 en comparación con el grupo tratado con placebo, y el efecto fue superior en los pacientes que presentaban un riesgo aumentado de infección recurrente.²³ Se apreciaron resultados similares en una revisión sistemática de cuatro metaanálisis, con la que se descubrió que el tratamiento con lisado bacteriano reducía las recidivas de las infecciones respiratorias así como la necesidad de tomar antibióticos, a la vez que no se producían efectos negativos significativos.²⁴ Para finalizar, una reciente revisión de Cochrane sobre la eficacia de los inmunomoduladores para la prevención de infecciones respiratorias agudas en niños con antecedentes de infecciones respiratorias recurrentes, los datos conjuntos (N=852) demostraron que hubo una reducción enormemente significativa del 35 % (95 % de intervalo de confianza: de -49,46 a -22,35) en la prevalencia de infecciones respiratorias agudas.²⁵

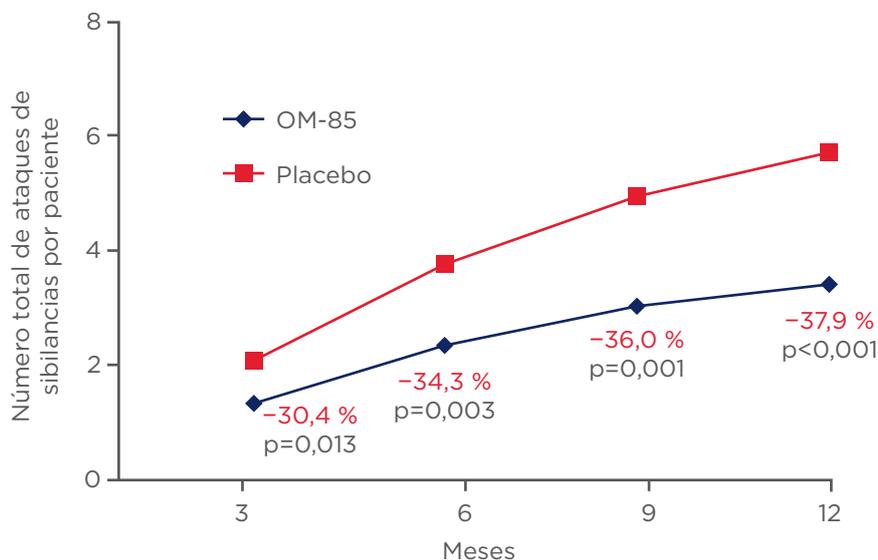


Figura 1: número total de ataques de sibilancias en el caso de niños tratados con OM-85 frente a placebo.²⁶

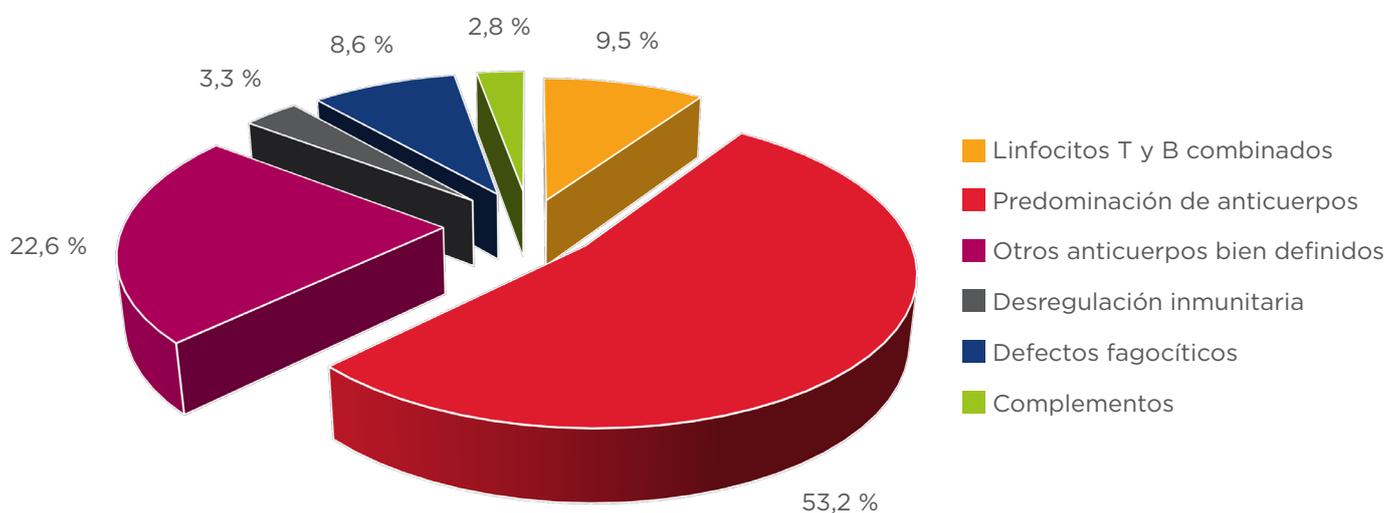


Figura 2: inmunodeficiencias primarias en América Latina.²⁸

LA INMUNOMODULACIÓN DEL OM-85 PARA SIBILANCIAS Y ASMA EN LA EDAD PEDIÁTRICA

Razi y sus colegas.²⁶ evaluaron la eficacia del OM-85 durante un estudio aleatorio con el uso de placebo que se realizó sobre niños en edad preescolar de uno a seis años que presentaban sibilancias recurrentes. Aunque los participantes no estaban tomando medicación para tratar el asma al comienzo del estudio, todos comenzaron a tomarla durante el mismo, lo que denota que los datos se pueden extrapolar a pacientes con asma y sibilancias persistentes. El tratamiento con OM-85 redujo los ataques de sibilancias en un 2,18 por paciente/año y en un 38 % en general (p<0,001)

(Figura 1). El OM-85 también logró reducir la aparición de infecciones respiratorias en un 31 % (p<0,001). También se apreció una reducción de la duración de las sibilancias, así como un descenso en la inflamación de las vías respiratorias y las alteraciones estructurales.

Según varios análisis de regresión lineal, la principal diferencia entre los dos grupos fue la reducción del número de infecciones respiratorias agudas. Los casos de nasofaringitis se redujeron en un índice (38 %) parecido al de la reducción de casos de sibilancias e infecciones respiratorias generales. El OM-85 se toleró bien y los autores concluyeron que el tratamiento logró una reducción significativa desde el punto de vista clínico de las sibilancias

inducidas por virus en niños en edad preescolar y puede ser un tratamiento alternativo útil junto con tratamientos actuales para las sibilancias.²⁶

Mediante un estudio reciente se investigaron los efectos que tiene el OM-85 en la betadefensina humana 1 (hβD-1) y los niveles de IgG en niños con asma e IRR. La hβD-1 se encuentra en el moco de los bronquios y actúa como un antimicrobiano como parte del sistema inmunitario innato. El estudio fue un ensayo en doble ciego en el que se usó placebo con niños con asma e infección respiratoria recurrente (N=62). Se observó un beneficio clínico significativo por lo que respecta a la frecuencia de las infecciones tanto a los seis meses como a los 12 (p<0,05) y se aumentaron significativamente los niveles de hβD-1, IgA e IgG (p<0,05).²⁷ Tal y como se ha indicado, se ha demostrado que el OM-85 modula el perfil de citocina en niños con asma.¹⁹ En el mismo estudio, al tratar niños con OM-85 junto con un esteroide inhalado frente a un tratamiento solo con esteroides se comprobó que hubo una reducción de la aparición de ataques de asma y de infecciones respiratorias, además de una disminución en el uso de antibióticos.¹⁹ Los datos indicados insinúan que el OM-85 es eficaz en el caso de niños con riesgo de desarrollar asma y en el de los que ya lo padecen.

LA INMUNOMODULACIÓN DEL OM-85 PARA PACIENTES EN EDAD PEDIÁTRICA CON INMUNODEFICIENCIAS

Según los datos del registro del Grupo Latinoamericano de Inmunodeficiencias Primarias del año 2007, más de la mitad de las inmunodeficiencias de la región estaban principalmente relacionadas con los anticuerpos (Figura 2), tal y como se ha percibido a escala mundial. Más de la mitad (55 %) de esas deficiencias de anticuerpos eran de la clase de cadena pesada o isotipo, que incluye las deficiencias de subclase de IgG y de IgA.²⁸

Las deficiencias de subclase de IgG se definen como una reducción selectiva y persistente en ≥ 1 de subclase de IgG, con concentración de IgG normal total y número normal de linfocitos B.²⁹ Los pacientes frecuentemente permanecen asintomáticos y pocos presentan una respuesta de anticuerpos pobre a antígenos específicos e infecciones víricas y bacterianas recurrentes.³⁰ Se sometió a prueba la eficacia y la seguridad del OM-85 en niños de entre tres y seis años con

deficiencias de subclase de IgG e infecciones respiratorias recurrentes de las vías altas en un ensayo prospectivo, aleatorio y en el que se administró placebo. A pesar de haber conflictos con los resultados de otros estudios con humanos y animales, no hubo cambios significativos en los niveles de la subclase de IgG tras el tratamiento, posiblemente debido a la dosis del fármaco o a las diferencias entre las especies.^{27,31,34} No obstante, desde un punto de vista clínico, en el caso de los pacientes tratados con OM-85 se redujo casi a la mitad el número de infecciones respiratorias agudas en comparación con los pacientes tratados con placebo (2,8 frente a 5,2; p<0,001). Los efectos secundarios fueron leves y similares en número en ambos casos.³⁴

La deficiencia de IgA con el riesgo de autoinmunidad es la deficiencia inmunitaria primaria más común. Dos tercios de los pacientes son asintomáticos, pero la deficiencia de IgA aumenta el riesgo de padecer IRR. También pueden manifestarse en estos pacientes enfermedades alérgicas como rinitis, asma o conjuntivitis, así como las afecciones autoinmunes como púrpura, artritis, lupus eritematoso diseminado y vitíligo.³⁰ Dada la capacidad del OM-85 de modular las inmunorreacciones y el riesgo de reactividad cruzada con antígenos huésped a través de mimetismo molecular con antígenos del lisado bacteriano, debe considerarse la posibilidad de que los pacientes con riesgo de autoinmunidad sufran efectos secundarios. Karaca et al.³⁵ evaluaron estos riesgos en un ensayo en el que se administró placebo realizado a 64 niños de edades comprendidas entre los cuatro y los 17 años con deficiencia de IgA e IRR. Durante el prolongado seguimiento (media: cuatro años) no hubo signos de autoinmunidad clínica ni diferencias en el número de infecciones (media: 6,2/año). Ambos grupos mostraron signos de autoinmunidad serológica pero no se detectaron diferencias entre grupos. En general, los datos apuntan a que los pacientes con una deficiencia de IgA tienen predisposición a desarrollar autoinmunidad, pero el OM-85 no incrementó dicho riesgo.

LA INMUNOMODULACIÓN COMBINADA CON OM-85 Y LA VACUNA DE LA GRIPE EN LA POBLACIÓN PEDIÁTRICA

Existen entre tres y cinco millones de casos graves de gripe que provocan de 250.000 a 500.000 muertes al año en todo el mundo. Entre los grupos

COSTO-EFECTIVIDAD DEL OM-85 AL ADMINISTRARLO A NIÑOS

de elevado riesgo se encuentran los individuos de edades comprendidas entre los cinco y los 50 años, además de aquellos que presentan enfermedades cardiopulmonares. Los médicos recomiendan vacunarse en la época otoñal a los grupos en riesgo. Actualmente existen tres formas de vacuna de la gripe: las vacunas inactivadas son más seguras pero menos inmunogénicas; las vacunas atenuadas son más inmunogénicas pero se relacionan con reacciones más negativas, mientras que las vacunas recombinadas se caracterizan por aportar seguridad e inmunogenicidad, pero no están disponibles en la actualidad.

Se ha evaluado recientemente el uso de OM-85 como profiláctico complementario en un estudio prospectivo, aleatorio y enmascarado único (N=68) en el que se comparó una vacuna inactivada de la gripe (IIV) sola y en combinación con OM-85 para reducir las IRR de niños de edades comprendidas entre los dos y los cinco años. Los participantes presentaron ≥ 6 eventos en los que fueron atendidos por un médico en un año y han recibido un IIV anteriormente. Hubo una marcada reducción en la aparición tanto de infecciones respiratorias recurrentes de las vías altas (-35 %) como de las vías bajas (-67 %) de pacientes tratados con una politerapia frente a solo un IIV (Figura 3). Además, los niños a los que se administró OM-85 y IIV presentaron una media inferior de ciclos de antibióticos (-72 %) y menos ausencias en la escuela (-52 %). La inmunidad humoral inducida por IIV no quedó afectada por el OM-85 y la politerapia se toleró correctamente.³⁶

Se realizó un estudio para evaluar la rentabilidad del OM-85 para tratar a niños con riesgo de padecer infecciones respiratorias recurrentes de las vías altas con datos de cuatro ensayos clínicos aleatorios. El ahorro en el gasto por familia según un ciclo de prevención fue de 107,42 € (41 %) durante seis meses y de 196,05 € (31 %) durante un año con dos ciclos de prevención. Los ahorros a nivel social fueron de 231,26 € (45 %) a lo largo de seis meses y de 422,02 € (34 %) durante un año y el ahorro del sistema sanitario fue de 48,52 € por paciente durante seis meses. Los datos demostraron que un ciclo de tratamiento con OM-85 previno una media de 1,60 eventos por niño. La conclusión de los autores fue que el OM-85 fue una opción rentable para el tratamiento de niños que padecían infecciones respiratorias recurrentes de las vías altas.³⁷

ESTUDIO DE CASO REAL DE INFECCIÓN RESPIRATORIA RECURRENTE EN EDAD PEDIÁTRICA

Un niño de 12 meses presentaba un historial de tres eventos de infección respiratoria de las vías bajas con sibilancias simultáneas y antecedentes familiares de asma leve. El paciente, que nació de forma prematura a las 29 semanas y pesó 1220 g, necesitó ventilación mecánica durante diez días y oxígeno suplementario durante 35.

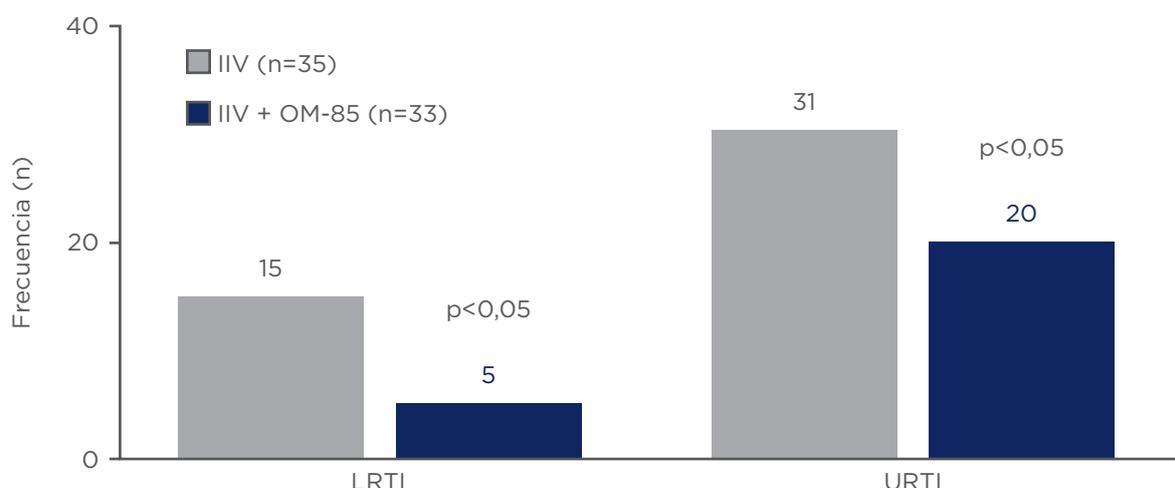


Figura 3: número de pacientes que padecen infecciones respiratorias de las vías bajas (LRTI, por sus siglas en inglés) o infecciones de las vías respiratorias superiores (URTI, por sus siglas en inglés) tras un tratamiento con OM-85 y la vacuna inactivada contra la influenza (IIV) frente a únicamente la IIV.³⁶

Recibió el alta en septiembre y debió volver a ser ingresado con bronquiolitis grave en diciembre. El paciente volvió a padecer sibilancias en otras dos ocasiones en marzo y abril, y se le diagnosticó una infección respiratoria del VRS.

Las opciones de tratamiento eran las siguientes: anticuerpo monoclonal VRS (palivizumab); esteroides inhalados; montelukast; profilaxis ambiental como una buena higiene de las manos, limitar el contacto con otros niños y con adultos que padecieran infecciones respiratorias, evitar el humo de tabaco, la lactancia, llevarlo a un lugar que no fuera un centro de día y profilaxis con OM-85. Los datos apuntaron a que el palivizumab reduce el número de sibilancias durante el primer año de vida en niños prematuros.³⁸ Los expertos desaconsejan el uso de esteroides inhalados en el caso de niños menores de dos años debido a las escasas pruebas de eficacia y al riesgo de interferencias con el desarrollo de los pulmones. Por contra el OM-85 es una opción bien tolerada entre la población pediátrica y se ha comprobado su eficacia a la hora de reducir las IRR de las

poblaciones con alto riesgo. El tratamiento combinado de palivizumab y OM-85 puede ser una opción terapéutica viable para el paciente.

CONCLUSIÓN

Los niños presentan un alto riesgo de padecer infecciones respiratorias y las complicaciones relacionadas debido a los cambios en el cuidado del niño y a los cambios anatómicos asociados al crecimiento. Asimismo, la inmadurez funcional del sistema inmunitario predispone al niño tanto a infecciones respiratorias como a afecciones alérgicas. Las propiedades inmunomoduladoras del fármaco inmunorregulador OM-85 actúan para reducir el riesgo de infección y para devolver el equilibrio al sesgo del Th2 funcional que predispone a los niños a las alergias. El OM-85 ha demostrado eficacia a la hora de reducir las infecciones recurrentes entre la población pediátrica en general y entre poblaciones pediátricas en particular sin incrementar el riesgo de autoinmunidad en grupos de pacientes de alto riesgo.

REFERENCIAS

1. De Kirchner CEF et al; Ministerio de Salud de la Nación Dirección de Epidemiología. Abordaje Integral de las Infecciones Respiratorias Agudas: Guía Para el Equipo de Salud. 2011. Available at: <http://www.msal.gov.ar/images/stories/epidemiologia/pdf/enf-resp-guia.pdf>. Last accessed: 5 November 2015.
2. van der Zalm MM et al. Respiratory pathogens in respiratory tract illnesses during the first year of life: a birth cohort study. *Pediatr Infect Dis J*. 2009;28(6):472-6.
3. Midulla F et al. Rhinovirus bronchiolitis and recurrent wheezing: 1-year follow-up. *Eur Respir J*. 2012;39(2):396-402.
4. Jackson DJ. The role of rhinovirus infections in the development of early childhood asthma. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2010;10(2):133-8.
5. Arruda E et al. The burden of single virus and viral coinfections on severe lower respiratory tract infections among preterm infants: a prospective birth cohort study in Brazil. *Pediatr Infect Dis J*. 2014;33(10):997-1003.
6. Jain S et al; CDC EPIC Study Team. Community-acquired pneumonia requiring hospitalization among U.S. Children. *N Engl J Med*. 2015;372(9):835-45.
7. Mallol J et al; EISL Study Group. International prevalence of recurrent wheezing during the first year of life: variability, treatment patterns and use of health resources. *Thorax*. 2010;65(11):1004-9.
8. De Marco R et al; Italian Study on Asthma in Young Adults study group. Incidence and remission of asthma: a retrospective study on the natural history of asthma in Italy. *J Allergy Clin Immunol*. 2002;110(2):228-35.
9. Martínez FD. What have we learned from the Tucson Children's Respiratory Study? *Paediatr Respir Rev*. 2002;3(3):193-7.
10. Scigliano S. Wheezing in the child. Intensive course: "Asthma and respiratory disorders". National Committee General Ambulatory Pediatrics - SAP. Buenos Aires, Argentina, 7 May, 2011.
11. Guía Española Para el Manejo del Asma (GEMA) 4.0. Available at: <http://www.gemasma.com/>. Last accessed: 5 November 2015.
12. Walker ML et al. Elucidation of pathways driving asthma pathogenesis: development of a systems-level analytic strategy. *Front Immunol*. 2014;5:447.
13. Parola C et al. Selective activation of human dendritic cells by OM-85 through a NF- κ B and MAPK dependent pathway. *PLoS One*. 2013;8(12):e82867.
14. Bessler WG et al. The bacterial extract OM-85 BV protects mice against influenza and Salmonella infection. *Int Immunopharmacol*. 2010;10(9):1086-90.
15. Pasquali C et al. Enhanced Mucosal Antibody Production and Protection against Respiratory Infections Following an Orally Administered Bacterial Extract. *Front Med*. 2014;1:41.
16. Bowman LM, Holt PG. Selective enhancement of systemic Th1 immunity in immunologically immature rats with an orally administered bacterial extract. *Infect Immun*. 2001;69(6):3719-27.
17. Huber M et al. Th1-orientated immunological properties of the bacterial extract OM-85-BV. *Eur J Med Res*. 2005;10:209-17.
18. Han L et al. A bacterial extract of OM-85 Broncho-Vaxom prevents allergic rhinitis in mice. *Am J Rhinol Allergy*. 2014;28(2):110-6.
19. Lu Y et al. Bacterial lysate increases the percentage of natural killer T cells in peripheral blood and alleviates asthma in children. *Pharmacology*. 2015;95:139-44.
20. Jara-Pérez JV, Berber A. Primary prevention of acute respiratory tract infections in children using a bacterial immunostimulant: a double-masked, placebo-controlled clinical trial. *Clin Ther*. 2000;22(6):748-59.
21. Gutiérrez-Tarango MD, Berber A. Safety and efficacy of two courses of OM-85

- BV in the prevention of respiratory tract infections in children during 12 months. *Chest*. 2001;119(6):1742-8.
22. Bitar MA, Saade R. The role of OM-85 BV (Broncho-Vaxom) in preventing recurrent acute tonsillitis in children. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2013;77(5):670-3.
23. Schaad UB. OM-85 BV, an immunostimulant in pediatric recurrent respiratory tract infections: a systematic review. *World J Pediatr*. 2010;6(1):5-12.
24. Ossa R et al; Universidad Colegio Mayor del Rosario. Bogotá D.C. [Using bacterial lysates in preventing recurrent respiratory infection in children. Systematic review of the literature]. 2012. Available at: <http://repository.urosario.edu.co/bitstream/handle/10336/4150/29678320-2012.pdf?sequence=5&isAllowed=y>. Last accessed: 5 November 2015.
25. Del-Rio-Navarro BE et al. Immunostimulants for preventing respiratory tract infection in children. *Evid Based Child Health*. 2012;7(2):629-717.
26. Razi CH et al. The immunostimulant OM-85 BV prevents wheezing attacks in preschool children. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;126(4):763-9.
27. Liao JY, Zhang T. [Influence of OM-85 BV on hBD-1 and immunoglobulin in children with asthma and recurrent respiratory tract infection.] *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi*. 2014;16(5):508-12.
28. Leiva LE et al; Latin American Group for Primary Immunodeficiency Diseases. Primary immunodeficiency diseases in Latin America: the second report of the LAGID registry. *J Clin Immunol*. 2007;27(1):101-8.
29. Al-Herz W et al. Primary immunodeficiency diseases: an update on the classification from the international union of immunological societies expert committee for primary immunodeficiency. *Front Immunol*. 2011;2:54.
30. Al-Herz W et al. Primary immunodeficiency diseases: an update on the classification from the international union of immunological societies expert committee for primary immunodeficiency. *Front Immunol*. 2014;5:162.
31. Puigdollers JM et al. Immunoglobulin production in man stimulated by an orally administered bacterial lysate. *Respiration*. 1980;40:142-9.
32. Bosch A et al. Compensation of cyclophosphamide immunosuppression by a bacterial immunostimulant (Broncho-Vaxom) in mice. *J Immunopharmacol*. 1984;6(4):323-8.
33. Quezada A et al. Effect of bacterial antigen lysate on IgG and IgA levels in children with recurrent infections and hypogammaglobulinemia. *J Invest Allergol Clin Immunol*. 1999;9(3):178-82.
34. Del-Río-Navarro BE et al. Use of OM-85 BV in children suffering from recurrent respiratory tract infections and subnormal IgG subclass levels. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2003;31(1):7-13.
35. Karaca NE et al. Does OM-85 BV prophylaxis trigger autoimmunity in IgA deficient children? *Int Immunopharmacol*. 2011;11(11):1747-51.
36. Esposito S et al. Impact of a mixed bacterial lysate (OM-85 BV) on the immunogenicity, safety and tolerability of inactivated influenza vaccine in children with recurrent respiratory tract infection. *Vaccine*. 2014;32(22):2546-52.
37. Zaniolo O et al. [Costo/efficacia della prevenzione di infezioni alle prime vie aeree mediante un estratto batterico immunostimolante aspecifico (OM-85)]. *Farmeconomia e percorsi terapeutici*. 2013;6(3):169-84.
38. Blanken MO et al; Dutch RSV Neonatal Network. Respiratory syncytial virus and recurrent wheeze in healthy preterm infants. *N Engl J Med*. 2013;368(19):1791-9.

EL PAPEL FUNDAMENTAL DE LAS ESTRATEGIAS DE PREVENCIÓN EN LAS ENFERMEDADES CRÓNICAS DE PULMÓN: BRONQUITIS CRÓNICA Y ENFERMEDAD PULMONAR OBSTRUCTIVA CRÓNICA

Resumen narrativo de presentaciones seleccionadas expuestas en el segundo Encuentro Latinoamericano de Infecciones Respiratorias Recurrentes (ELAIR): cumbre educativa celebrada en Buenos Aires (Argentina) el 4 y 5 de julio de 2015

Dario Olivieri,¹ Sanjay Sethi,² Ana M. Koatz³

1. Departamento de Medicina Clínica y Experimental, Università degli Studi di Parma, Parma (Italia)

2. Medicina pulmonar, cuidados intensivos y del sueño, University at Buffalo, State University of New York, Buffalo, Nueva York (EE. UU.)

3. Facultad de Medicina de la Universidad de Buenos Aires, Buenos Aires (Argentina)

Divulgación: los autores recibieron unos honorarios de parte de OM/Vifor Pharma (Meyrin, Suiza) en calidad de expertos regionales y ponentes de la cumbre ELAIR, celebrada en Buenos Aires (Argentina).

Reconocimientos: el Dr Ewen Legg de Halcyon Medical Writing contribuyó a la redacción.

Apoio: la publicación del presente artículo ha sido financiada por OM/Vifor Pharma. Los pareceres y las opiniones aquí expresados son de los autores y no necesariamente de OM/Vifor Pharma.

Citación: EMJ Respir. 2016;4(Suppl 2):20-28.

RESUMEN

Esta cumbre, de carácter educativo y financiada con una subvención de OM/Vifor Pharma, convocó a médicos especialistas en medicina pulmonar, otorrinolaringología, cirugía, inmunología y pediatría. Asistieron participantes provenientes de los EE. UU., Europa y Latinoamérica, y abordaron las necesidades actuales no satisfechas de los pacientes de infecciones respiratorias. El congreso incluyó conferencias plenas, talleres y sesiones interactivas, gracias a los cuales los participantes y ponentes debatieron sobre los asuntos internacionales y locales más apremiantes del campo.

INTRODUCCIÓN

La definición de enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) ha cambiado debido a que ha aumentado la comprensión de los factores que contribuyen a ella y a la evolución de la enfermedad. La EPOC, que antes se clasificaba como una obstrucción irreversible de las vías respiratorias, ahora se percibe como parcialmente reversible por medio de un tratamiento, tal y como apunta la definición más reciente de la GOLD: se trata de una enfermedad común evitable y tratable, caracterizada por la *limitación persistente de las vías respiratorias*. La EPOC es normalmente una afección progresiva caracterizada por una inflamación crónica, que viene provocada por un círculo vicioso de lesiones epiteliales, infecciones

comórbidas, agravamientos y la deficiencia de defensas en los pulmones, que contribuyen a la gravedad de la afección. Las características del diagnóstico son disnea, tos crónica y producción de esputos, además de un historial de exposición a factores de riesgo como el hábito de fumar. La EPOC se diagnostica por espirometría, que muestra una limitación persistente del flujo de aire (FEV1/FVC posbroncodilatador <0,70).¹

CARGA DE LA ENFERMEDAD PULMONAR OBSTRUCTIVA CRÓNICA Y LA BRONQUITIS CRÓNICA

Se ha diagnosticado EPOC a aproximadamente 15 millones de estadounidenses, y los datos apuntan a que, actualmente, se puede diagnosticar

a hasta un 63 % de las personas que padece esta afección.^{2,3} El diagnóstico puede no darse hasta que la enfermedad no progrese por la falta de síntomas graves, el escaso reconocimiento de síntomas clínicos en la fase temprana, el uso insuficiente de la espirometría y la reticencia del paciente a buscar atención médica.⁴

La epidemiología de la EPOC puede estar cambiando, dado que los pacientes jóvenes, que actualmente no reciben un diagnóstico suficiente, pueden constituir una mayor proporción de la población de pacientes en el futuro. De hecho, la población de pacientes ya ha cambiado, puesto que en los EE. UU., la mortalidad femenina por EPOC ha eclipsado a la masculina en el cambio de siglo. La EPOC es la tercera causa de mortalidad en los EE. UU. y se prevé que sea la tercera causa a nivel mundial en el año 2020, y las infecciones respiratorias de las vías bajas se situarán en el cuarto puesto.⁵⁻⁷ La morbilidad relacionada con la EPOC supone una carga económica y social considerable: el 41 % de los pacientes ha acudido a la consulta médica porque han presentado síntomas en el último año y el 13 % ha debido acudir al hospital o a urgencias. Además, se ha demostrado que la falta de aire afecta la calidad de vida del 58 % de los pacientes.^{1,2} En los EE. UU., los gastos directos e indirectos ascienden a aproximadamente 30.000 y 20.000 millones al año respectivamente, debiéndose el 75 % de los mismos a los agravamientos.^{2,4}

La bronquitis crónica (BC) suele darse en la comorbilidad de la EPOC. La acumulación excesiva de moco es un aspecto de diagnóstico clave en la BC, de hecho, los especialistas en enfermedades pulmonares ahora hablan de exceso de moco en la EPOC más que de BC. Los mecanismos que contribuyen a la acumulación excesiva de moco se pueden agrupar en aquellos que contribuyen al aumento de la producción (células inflamatorias, agresión oxidativa o infección vírica o bacteriana) y a aquellos que contribuyen a la disminución de la eliminación (depuración ciliar escasa, oclusión de las vías respiratorias, reducción del flujo espiratorio máximo y debilitamiento de los músculos respiratorios). La prevalencia de la BC en el caso de los adultos es de entre el 3 y el 22 %. En la subpoblación de pacientes con EPOC, la prevalencia de la BC es de entre el 27 y el 35 %. El tabaco sigue siendo el factor de riesgo principal, junto con la exposición a la biomasa, la contaminación atmosférica y la enfermedad del reflujo gastroesofágico, que también contribuyen al riesgo de desarrollar la afección.⁸ Históricamente,

la BC se ha considerado una afección relativamente benigna. No obstante, la evaluación de la carga de la enfermedad revela una realidad clínica diversa. En el caso de las personas que no padecen EPOC, la BC se asocia a un declive acelerado de la función de los pulmones (1,7–22,8 mL/año), especialmente en mujeres, y a un aumento del riesgo a desarrollar EPOC (de 1,85 a 2,88 veces más), particularmente en pacientes mayores. Por lo que respecta a los pacientes con EPOC, la BC se asocia a un estado de salud pobre, al aumento de los agravamientos y a las hospitalizaciones (de dos a cuatro veces más), además de al aumento de la mortalidad por causas respiratorias o por la mortalidad por todas las causas.⁹⁻¹³

AGRAVAMIENTO, INFECCIONES, E INFLAMACIÓN CRÓNICA

Los agravamientos son un fenómeno difuso que se define ampliamente como “un caso agudo caracterizado por el empeoramiento de los síntomas respiratorios del paciente que superan las variaciones normales del día a día y que llevan a un cambio en la medicación”.¹ Deben excluirse otras afecciones como la neumonía y la insuficiencia cardíaca congestiva antes de diagnosticar un agravamiento.¹⁴⁻¹⁶

Los agravamientos contribuyen al aumento del riesgo de muerte, la aceleración de la disminución de la función pulmonar y la reducción de la calidad de vida.¹⁷⁻¹⁹ Además, los agravamientos suelen conllevar las frecuentes consultas al médico (13 millones al año en los EE. UU.) y a urgencias, dando lugar a numerosas hospitalizaciones y a absentismo.²⁰ Los agravamientos solo corresponden a un porcentaje sustancial de los gastos derivados del tratamiento de la EPOC.²¹ La importancia del agravamiento de la progresión de la EPOC queda resaltada por su actual prominencia como objetivo de los fármacos.

La mayoría de los agravamientos están relacionados con las infecciones (70–80 %), ya sea de organismos bacterianos (50–60 %), víricos (30–50 %) o atípicos (2–5 %). Las causas no infecciosas representan un 10 % de los agravamientos, mientras que se desconoce la etiología del 30 %.²²⁻²⁷ Con el aumento del uso de las técnicas de sensibilidad, como la reacción en cadena de la polimerasa (PCR, por sus siglas en inglés), es probable que muchos agravamientos de etiología desconocida se vuelvan a clasificar como infecciosos. Se sabe que los microbios que están relacionados con los agravamientos agudos son *Haemophilus*

influenzae (20–30 %), *Streptococcus pneumoniae* (10–15 %) y *Moraxella catarrhalis* (10–15 %). En el caso de enfermedades más graves, la *Pseudomonas aeruginosa* (5–10 %) es un impulsor importante de los agravamientos. Según un trabajo reciente, los *H. haemolyticus* y *H. parainfluenzae* no desempeñan ninguna función en los agravamientos. Actualmente, se desconoce la función de los *Enterobacteriaceae* spp. y los *Staphylococcus aureus*, aunque se conoce que son relevantes en las neumonías.²⁸

El mecanismo de los agravamientos bacterianos de la EPOC es complejo. Las teorías previas se fundamentaban en un cambio en la carga bacteriana que llegaba a arrasar con el sistema inmunitario. No obstante, las pruebas dan a entender que los agravamientos están impulsados por la adquisición de nuevas cepas de bacterias del entorno. Los mecanismos de defensa inflamatoria causan el aumento de los síntomas que caracterizan un agravamiento. La siguiente etapa consiste en el desarrollo de la inmunidad adaptativa específica de cepas, que elimina la cepa de infección pero no protege de adquisiciones posteriores de nuevas cepas bacterianas, lo que deja la puerta abierta a infecciones posteriores y a agravamientos agudos.^{16,28-33}

La “hipótesis de Goldilocks” relacionada propone que la desregulación de la inmunorreactión adaptativa a los agravamientos es clave para

impulsar el progreso. La desregulación puede ser, o bien una respuesta demasiado pequeña que no logre acabar con la infección de forma que los síntomas se prolonguen, o bien una respuesta demasiado grande de forma que la inflamación se prolongue o sea excesiva.³⁴

Las infecciones agudas y los agravamientos posteriores no son procesos de enfermedad aislados en la EPOC, más bien las infecciones agudas actúan como una comorbilidad en la EPOC. La clave de este concepto es que la comprensión de que las condiciones comórbidas, en lugar de meramente existir de forma simultánea, guardan una relación sinergista entre sí. Las infecciones agudas como afecciones comórbidas aumentan la inflamación y la obstrucción, mientras que la inflamación crónica aumenta la susceptibilidad a la infección y la gravedad de las consecuencias posteriores.³⁵ Por consiguiente, los agravamientos agudos y los procesos crónicos en la EPOC actúan como dos ciclos que se entrecruzan y cuyo centro es la deficiencia de las defensas en los pulmones (Figura 1). Gran parte de esta deficiencia de las defensas se debe a la disfunción del sistema inmunitario innato, haciendo que este se convierta en un objetivo central de los tratamientos que pueden mejorar los procesos crónicos y agudos, impulsando la pérdida progresiva de la función de la EPOC.³⁶

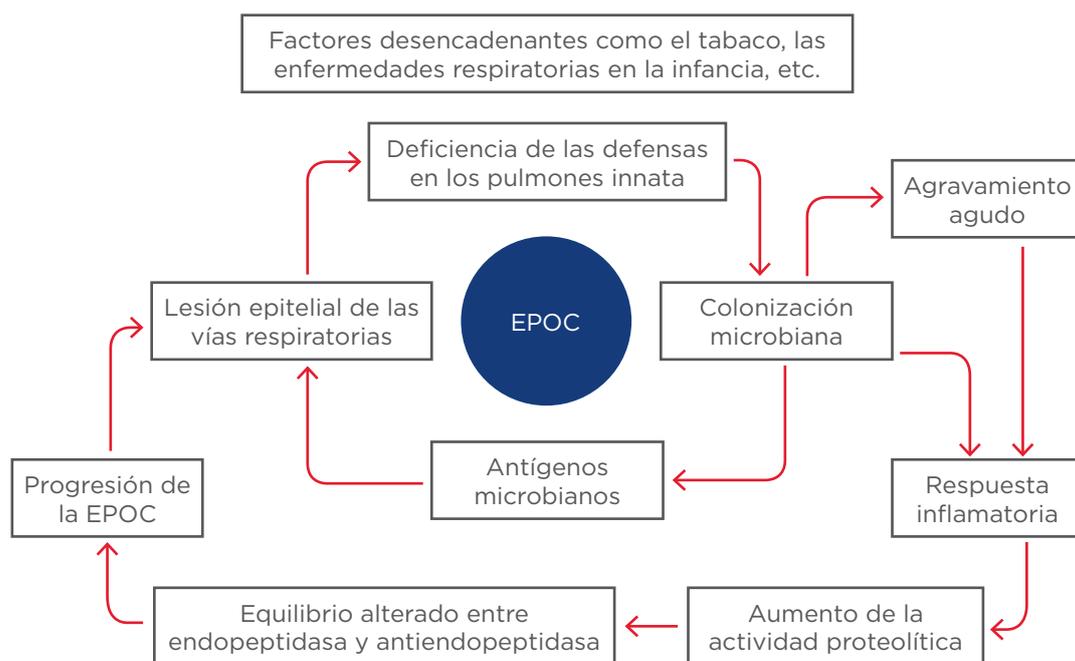


Figura 1: círculo vicioso de infecciones e inflamaciones en la EPOC.³⁶
EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

COLONIZACIÓN FRENTE A INFECCIÓN CRÓNICA

Además de que la infección bacteriana aguda estimule los agravamientos y un ciclo agudo en la EPOC, las bacterias también desempeñan un papel fundamental en el ciclo inflamatorio crónico de la EPOC (Figura 1). Las nuevas técnicas moleculares, principalmente la amplificación del ARN ribosomal 16S, han posibilitado la identificación de un complejo ecosistema microbiano que coloniza los pulmones de individuo sanos (microbioma pulmonar). Los pulmones de pacientes con EPOC muestran un descenso de la diversidad y una heterogeneidad relevante de especies en diferentes partes de los pulmones.³⁷ Tras realizar un cultivo de las bacterias de una muestra de esputo, normalmente se llevaba a cabo un diagnóstico diferencial entre la colonización bacteriana y una infección aguda sobre la base de la presencia o la ausencia de síntomas. Sin embargo, la verdadera diferencia entre colonización e infección es la ausencia de una inmunorreacción y el daño del huésped por bacterias colonizadoras.³⁸

Varios tipos de pruebas apuntan a que algunas bacterias que se encuentran en la EPOC estable pueden representar infección en lugar de colonización. En primer lugar, con el lavado bronqueoalveolar y las técnicas tradicionales de cultivo, a una gran proporción de exfumadores con EPOC (35 %) se le detectó $\geq 10^2$ /mL de microorganismos potencialmente patógenos (PPM, por sus siglas en inglés) en comparación con exfumadores que no presentaban EPOC (0 %) y no fumadores sanos (6,7 %) ($p=0,003$). Los pacientes de EPOC con PPM presentaron un aumento de los indicios de la inflamación de las vías respiratorias, incluido el aumento de los neutrófilos, de los niveles de interleucina (IL)-8 y del nivel de la MMP-9, una metaloproteínasa involucrada en la degradación de la matriz extracelular. Estos datos son un indicio de que se está produciendo tanto una inmunorreacción como el daño de las células, lo que apunta a que hay una infección. Además, durante los agravamientos también se detectan aumentos similares pero mayores de los neutrófilos, la IL-8 y la MMP.³² Otro tipo de pruebas para las infecciones sobre las colonizaciones es la reorganización del sistema inmunitario. Aquí se incluye la formación de centros germinales y de folículos linfoides, cuyos número y dimensión aumentan en las EPOC graves. Es probable que se

dé el caso como respuesta a la infección, aunque también puede haber autoinmunidad.³⁹

Se han podido obtener más datos que respaldan el papel fundamental de las bacterias en las EPOC de estudios realizados con ratones. Únicamente la exposición al humo del tabaco da lugar a un fenotipo del tipo de enfisema, mientras que la exposición junto con los *H. influenzae* dio como resultado un fenotipo del tipo de EPOC con folículos linfoides, hipersecreción mucosa y cambios en las vías respiratorias.^{40,41} Además, la bronquiectasia y la dilatación bronquial y bronquiolar relacionadas con la infección parecen ser comunes entre pacientes con EPOC moderada a grave (58 %), y los pacientes con bronquiectasia presentan EPOC más grave, mayores concentraciones de PPM y son más propensos a ser hospitalizados.^{42,43} Estos datos insinúan que la bronquiectasia puede ser un aspecto de diagnóstico de pacientes con EPOC que esté fuertemente impulsado por una infección crónica.

Un estudio de cohortes prospectivo publicado recientemente (N=41) recopiló síntomas a diario mediante una escala de disnea, tos y esputo (BCSS, por sus siglas en inglés) durante cuatro años y planteó puntuaciones de síntomas frente a la colonización, determinados por cultivos y reacción en cadena de la polimerasa (PCR, por sus siglas en inglés) dos veces a la semana.^{44,45} Como cabía esperar, se asociaron agravamientos con puntuaciones más elevadas de BCSS; sin embargo, la colonización también se asoció a una puntuación de BCSS significativamente superior en comparación con la ausencia de colonización. La diferencia fue de 0,7, que fue un indicio de un efecto moderado y clínicamente significativo. En el mismo estudio, la inflamación medida por esputo IL-8 siguió el mismo patrón, alcanzando un pico durante los agravamientos con elevados niveles durante la colonización.⁴⁵ Asimismo, estos datos ilustran que la infección crónica en pacientes de EPOC aumenta tanto la vulnerabilidad al agravamiento como a los síntomas diarios.

En resumen, los indicios de la activación del sistema inmunitario, el aumento de las citocinas inflamatorias y de los síntomas relacionados con la presencia de un número aumentado de bacterias en EPOC estable indican que estas bacterias corresponden a una infección más que a una colonización en un subconjunto de pacientes de EPOC. El hecho de que haya una infección crónica y una inflamación asociada, hace que sea probable

la estimulación de la progresión de EPOC tal y como se ha indicado (Figura 1).

FENOTIPOS DE PACIENTES CON ELEVADO RIESGO Y NECESIDADES NO SATISFECHAS

Actualmente, la gestión de los agravamientos es una necesidad no satisfecha. La gestión convencional de los agravamientos implica un tratamiento con broncodilatadores y esteroides, además de con antibióticos en los casos en que aumenten el volumen y la purulencia de los esputos. En un estudio con prednisona añadida a los antibióticos, el índice de recaídas fue del 26 % en un mes en el grupo tratado con esteroides.⁴⁶ De manera similar, en un estudio realizado en los Países Bajos sobre pacientes tratados con doxiciclina y corticosteroides, el índice de fallo del tratamiento en un mes fue de aproximadamente la mitad, y un cuarto de los pacientes recayó.⁴⁷ Incluso en una población de asistencia terciaria especializada en la que se trató a cerca del 80 % de los pacientes con broncodilatadores de efecto prolongado y esteroides inhalados, aproximadamente el 47 % de los pacientes de GOLD 4 presentó ≥ 2 casos de agravamiento al año y el 33 % de los pacientes de GOLD 3 y el 22 % de los de GOLD 2 manifestó agravamientos frecuentes.⁴⁸

El fenotipo que agrava las frecuencias (≥ 2 agravamientos al año) se ha propuesto como un grupo de pacientes en el que hay que enfocarse por lo que respecta a la profilaxis. Además, los pacientes que han manifestado ≥ 1 hospitalizaciones debido a un agravamiento (7, 18 y 33 % de los pacientes de GOLD 2, 3 y 4 respectivamente) también pueden representar un fenotipo de EPOC viable para la profilaxis. No obstante, teniendo en cuenta los elevados gastos de una sola hospitalización, puede ser conveniente realizar un tratamiento preventivo más temprano.⁴⁸

Las estrategias de prevención se pueden dividir entre las que son específicas de la infección y las que no. Entre las estrategias no específicas se encuentran las siguientes: dejar de fumar (profiláctico después de 10 años); toma de fármacos antiinflamatorios, incluidos los esteroides inhalados y los inhibidores de fosfodiesterasa 4; los broncodilatadores; los mucolíticos o los antioxidantes; los fármacos antiinflamatorios específicos, que se han desarrollado pero cuya eficacia aún debe demostrarse (receptor antilL-1 y agonistas Nrf2); y rehabilitación pulmonar,

que ha demostrado ser eficaz en la reducción de los agravamientos. Por otro lado, entre las estrategias específicas de las infecciones se encuentran las siguientes: vacunas, lisados bacterianos y antibióticos profilácticos.

ESTRATEGIAS PROFILÁCTICAS ESPECÍFICAS DE LAS INFECCIONES PARA LA EPOC Y LA BRONQUITIS CRÓNICA: LA ATENCIÓN PUESTA EN LAS VACUNAS Y LOS FÁRMACOS INMUNORREGULADORES

Las diferentes etapas de la inmunorreacción parecen ser importantes en las diferentes etapas de la EPOC. La inmunorreacción innata es importante en las primeras etapas de la EPOC (antiguamente, GOLD 0 y GOLD 1) y sigue desempeñando una función a lo largo del proceso patológico. La remodelación del tejido inmunitario pulmonar comienza en GOLD 2, y la inmunorreacción adaptativa se vuelve importante en las últimas etapas (GOLD 3 y 4).³⁹ Tanto la desregulación como las infecciones inmunitarias son impulsores clave de los agravamientos en la EPOC, haciendo que el tratamiento con fármacos inmunorreguladores y con vacunas sean estrategias profilácticas útiles. La eficacia de las vacunas de la gripe a la hora de reducir las enfermedades graves relacionadas con la EPOC se aprecia en la mayoría de las directrices GOLD recientes, y ahora la vacuna neumocócica polisacárida se recomienda para los pacientes de EPOC de ≥ 65 años y para los pacientes de EPOC de < 65 años con FEV1 < 40 % de lo pronosticado.¹

El OM-85 es en la actualidad el fármaco inmunorregulador más estudiado para la prevención de los agravamientos de la EPOC y las infecciones respiratorias recurrentes. Se trata de un lisado de 21 cepas de bacterias respiratorias que abarcan las cepas principales involucradas en las infecciones respiratorias. Tal y como se ha indicado, la disfunción del sistema inmunitario innato desempeña un papel importante en la deficiencia de las defensas en los pulmones en el centro del círculo vicioso de la EPOC. Se ha podido comprobar que el OM-85 estimula la actividad de los monocitos y los macrófagos, promueve la maduración y la actividad de las células dendríticas (CD), y estimula la actividad de los neutrófilos y las células NK (Natural Killers).⁴⁹⁻⁵⁴

Del mismo modo, se ha demostrado que el OM-85 provoca una activación de las CD leve y dependiente de las dosis en donantes sanos y de donantes de

EPOC in vitro, y las dosis más altas dan como resultado una respuesta similar a la ocasionada por los lipopolisacáridos. La activación de las CD por parte del OM-85 provoca un fenotipo de prealerta creando un sistema inmunitario preparado con barreras puestas para enfrentarse a la infección.^{54,55} Del mismo modo, se ha comprobado que el OM-85 aumenta la liberación de la citocina protectora IL-10 de las CD tanto de donantes sanos como de donantes con EPOC (Figura 2).⁹

La liberación de IL-10 fue más pronunciada en condiciones experimentales inflamatorias (adición del interferón gamma [IFN γ] y el factor de la necrosis tumoral alfa [TNF α]), y los pacientes de EPOC manifestaron una liberación inducida por el OM-85 más pronunciada de IL-10 que los donantes sanos en cualquier condición. Por lo tanto, el OM-85 puede reducir el daño de tejidos relacionado con la inflamación en pacientes con EPOC.⁵⁴

El sistema inmunitario adaptativo impulsa los agravamientos y desempeña un papel importante en las etapas avanzadas de la EPOC, y se ha observado que el OM-85 modula la inmunidad adaptativa. El tratamiento con OM-85 preferentemente aumenta la IgA de suero y los

niveles de IgG e IgM de suero. La IgA secretora, que es la inmunoglobulina principal implicada en la respuesta adaptativa a las infecciones respiratorias, también es estimulada por el OM-85. Además, el OM-85 estimula la actividad de los linfocitos B y T, que son constituyentes celulares clave de la inmunorreacción adaptativa.^{52,53,56-61}

Numerosos estudios han dado fe del potencial terapéutico del OM-85 en pacientes con EPOC y BC.⁶²⁻⁶⁶ En un estudio de seis meses en el que se administró placebo a pacientes con BC o con EPOC, se recetó OM-85 para 30 días seguido de tres ciclos de diez días durante los meses tres, cuatro y cinco. Los agravamientos agudos se redujeron en un 29 % al final del tratamiento ($p < 0,05$). Otro estudio de 12 meses en el que se administró placebo a pacientes con BC y con EPOC siguió una frecuencia de dosificación (convencional) diferente de diez días para cada uno de los tres meses. El número, la gravedad y la duración de los agravamientos, y la duración de la toma de antibióticos de los pacientes a los que se administró OM-85 se redujo de manera significativa ($p < 0,01$) durante el periodo de estudio en comparación con el año anterior y en comparación con los pacientes no tratados.

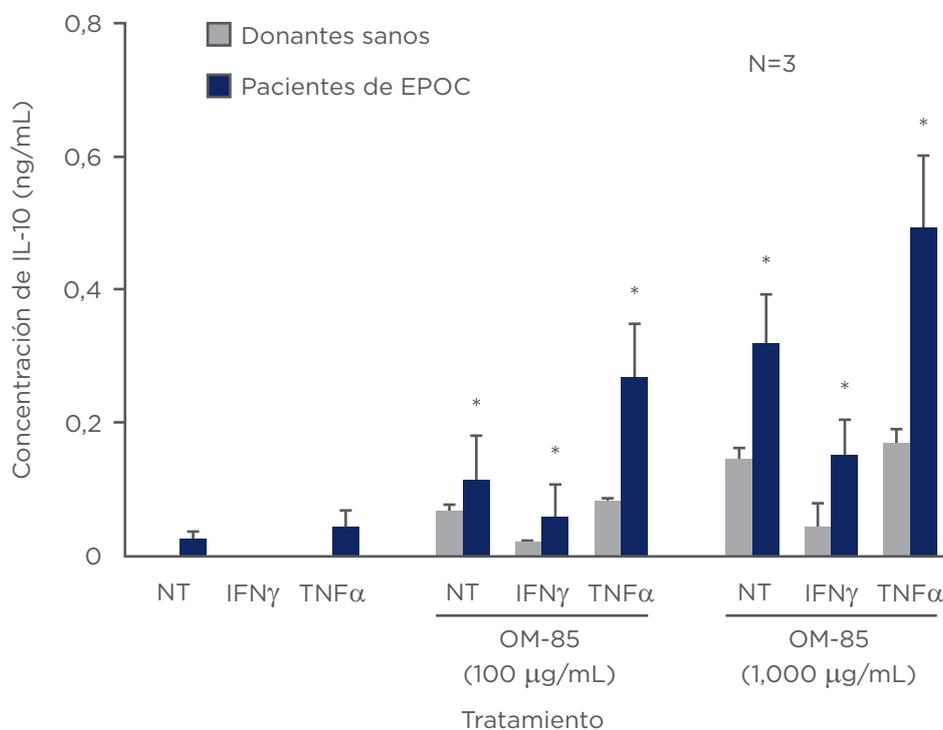


Figura 2: liberación de IL-10 de las células mononucleares de sangre periférica en el caso de pacientes con EPOC y de donantes sanos tras un tratamiento con OM-85.⁵⁴

* $p < 0,05$, pacientes con EPOC frente a donantes sanos tratados de forma similar.

EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; IFN γ : interferón gamma; IL-10: interleucina 10; TNF α : factor de la necrosis tumoral alfa; NT: no tratado.

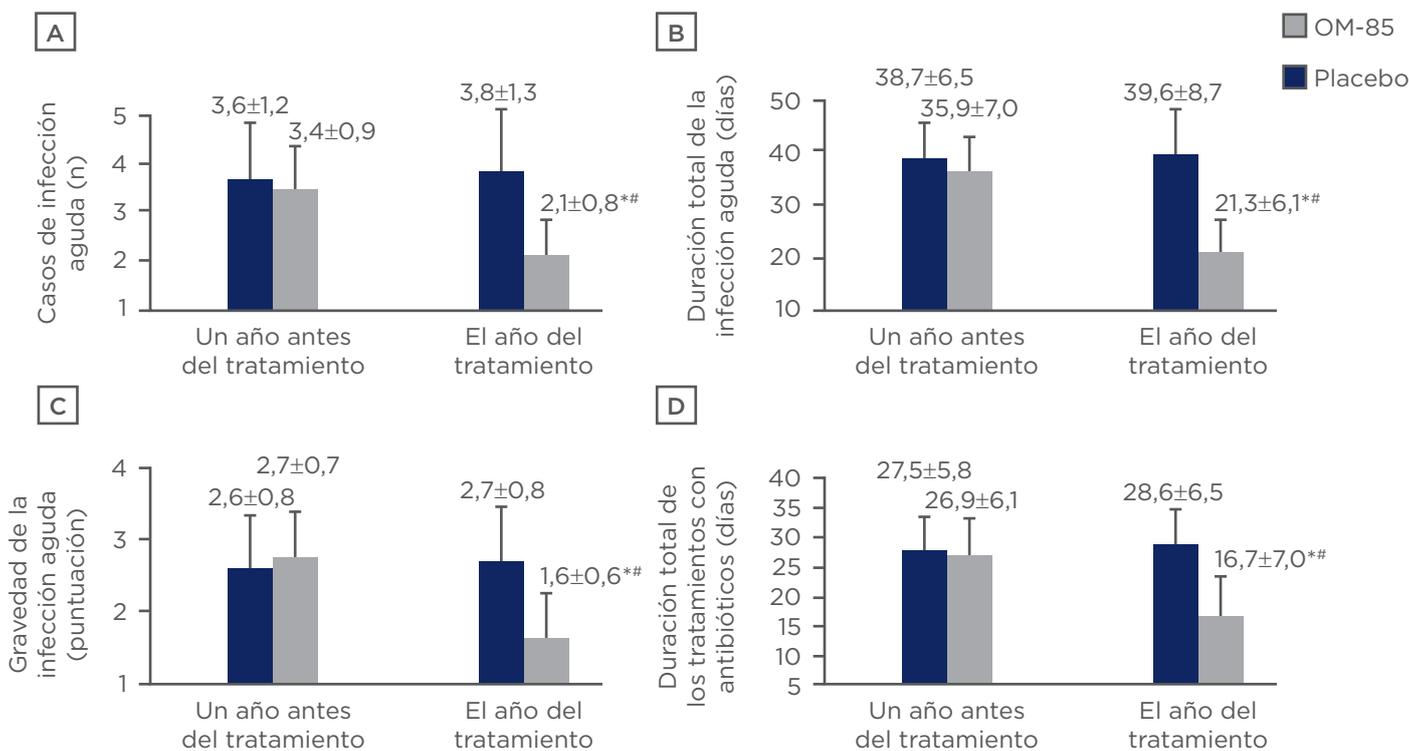


Figura 3: número (A), duración (B) y gravedad (C) de las infecciones agudas y número total de días del tratamiento con antibióticos (D) en el caso de pacientes tratados con OM-85 o con placebo.⁶⁴

*p<0,01 frente al placebo; #p<0,01 frente a la fase previa al tratamiento.

La presente figura se basa en un estudio que se publicó por primera vez en el Chinese Medical Journal: 2004;117(6):828-34.

La BCSS fue notablemente inferior en los pacientes tratados con OM-85 frente a los que se trató con placebo (Figura 3).⁶⁴

Los pacientes con elevado riesgo representan una población destinataria importante para la profilaxis, y con el OM-85 se ha conseguido reducir la hospitalización de pacientes con EPOC grave (p<0,05), que son propensos a padecer agravamientos frecuentes.^{48,63} Entre los ancianos que padecen BC, que constituyen un grupo vulnerable que no se ha estudiado lo suficiente, el OM-85 redujo el número de infecciones respiratorias en un 28 % y los agravamientos en un 40 %.⁶²

El un ensayo reciente doble ciego en el que se usó placebo (N=428), se administró un tratamiento con OM-85 a pacientes con EPOC. El criterio principal de valoración fue la reducción de la proporción de pacientes con ≥2 agravamientos graves durante el periodo de tratamiento de tres meses, tanto en la población total como en la población por protocolo (23,4 % frente a 33,3 %, p<0,05 y 17,0 % frente a 31,2 %, p<0,05; respectivamente). La prevalencia de los agravamientos recurrentes fue inferior en número en las personas tratadas con OM-85 en

comparación con las tratadas con placebo (32,8 % frente a 38,0 %; p=0,277), pero la diferencia jugó notablemente a favor del OM-85 únicamente en la población por-protocolo (26,3 % frente a 36,1 %; p=0,038). La tolerancia fue buena y los índices de los efectos secundarios fueron similares en ambos grupos.⁶⁶

Los resultados clínicos de los ensayos en los que se administró placebo aportan pruebas de que el OM-85 tiene un efecto preventivo como medicación adyuvante en la gestión de la EPOC o la BC, de forma que se reduce el número, la duración y la gravedad de los agravamientos recurrentes, así como el uso de antibióticos en esta población de pacientes.

COSTO - EFECTIVIDAD

Desde el punto de vista de los profesionales de la salud, la rentabilidad es un factor fundamental a la hora de evaluar qué fármaco recetar. En 2001, Collet y sus colegas.⁶⁷ llevaron a cabo un análisis farmacoeconómico sobre su ensayo doble ciego en el que se usó placebo realizado en el año 1997.

En total, participaron en el ensayo 381 pacientes con EPOC moderada a grave. Los gastos directos incluían los tratamientos, las visitas, los procedimientos de prueba y diagnóstico, y la hospitalización. Los gastos indirectos incluían el absentismo y los gastos de atención. El OM-85 alcanzó una reducción del 44 % ($p=0,02$) del coste medio de la hospitalización relacionada con las enfermedades respiratorias por paciente, una reducción de un 42 % ($p=0,02$) de la hospitalización por todas las causas por paciente y se percibió una tendencia hacia la reducción de los gastos indirectos. En un estudio italiano similar sobre la rentabilidad del OM-85 en el tratamiento de la BC, se redujo el coste del tratamiento de los agravamientos en un 36 % en pacientes tratados con OM-85 en comparación con los que no fueron tratados.⁶⁸

En resumen, la mayoría de los agravamientos de la EPOC son la consecuencia de acontecimientos infecciosos, que a su vez son la consecuencia de la desregulación inmunitaria. Los datos mencionados de estudios clínicos y básicos indican que estas defensas se pueden modular de forma positiva con tratamientos como el que ofrece el OM-85. Esta modulación inmunitaria lleva a la prevención de agravamientos de la EPOC, reduciendo tanto los síntomas como el número y la gravedad de los agravamientos, de forma que disminuyan los gastos y se modifique potencialmente el ciclo natural de la enfermedad.

REFERENCIAS

- Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global Strategy for Diagnosis, Management, and Prevention of COPD. Available at: <http://www.goldcopd.org/guidelines-global-strategy-for-diagnosis-management.html>. Last accessed: 19 November 2015.
- National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI). Morbidity & Mortality: 2012 Chart Book on Cardiovascular, Lung, and Blood Diseases. Available at: <http://www.nhlbi.nih.gov/resources/docs/cht-book.htm>. Last accessed: 19 November 2015.
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Chronic obstructive pulmonary disease among adults--United States, 2011. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2012;61(46):938-43.
- Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global Strategy for Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Available at: www.goldcopd.org/uploads/users/files/GOLD_Report_2013_Feb20.pdf. Last accessed: 19 November 2015.
- American Lung Association (ALA). How Serious is COPD. Available at: <http://www.lung.org/lung-health-and-diseases/lung-disease-lookup/copd/learn-about-copd/how-serious-is-copd.html>. Last accessed: 19 November 2015.
- American Lung Association (ALA). Trends in COPD (Chronic Bronchitis and Emphysema): Morbidity and Mortality. Available at: www.lung.org/finding-cures/our-research/trend-reports/copd-trend-report.pdf. Last accessed: 19 November 2015.
- Murray CJ, Lopez AD. Alternative projection of mortality and disability by cause 1990-2020: global burden of disease study. *Lancet.* 1997;349(9064):1498-504.
- Ramos FL et al. Clinical issues of mucus accumulation in COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2014;9:139-50.
- Kim V et al. The chronic bronchitic phenotype of COPD: an analysis of the COPD Gene Study. *Chest.* 2011;140(3):626-33.
- de Oca MM et al. The chronic bronchitis phenotype in subjects with and without COPD: the PLATINO study. *Eur Respir J.* 2012;40(1):28-36.
- Sherman CB et al. Longitudinal lung function decline in subjects with respiratory symptoms. *Am Rev Respir Dis.* 1992;146(4):855-9.
- Vestbo J et al. Association of chronic mucus hypersecretion with FEV1 decline and chronic obstructive pulmonary disease morbidity. Copenhagen City Heart Study Group. *Am J Respir Crit Care Med.* 1996;153(5):1530-5.
- Guerra S et al. Chronic bronchitis before age 50 years predicts incident airflow limitation and mortality risk. *Thorax.* 2009;64(10):894-900.
- Rodriguez-Roisin R. Toward a consensus definition for COPD exacerbations. *Chest.* 2000;117(5 Suppl 2):398S-401S.
- Celli BR, MacNee W. Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS/ERS position paper. *ATS/ERS Task Force. Eur Respir J.* 2004;23(6):932-46.
- Sethi S et al. New strains of bacteria and exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med.* 2002;347(7):465-71.
- Soler-Cataluna JJ et al. Severe acute exacerbations and mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax.* 2005;60(11):925-31.
- Donaldson GC et al. Relationship between exacerbation frequency and lung function decline in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax.* 2002;57(10):847-52.
- Seemungal TA et al. Effect of exacerbation on quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998;157(5 Pt 1):1418-22.
- Andersson F et al. The costs of exacerbations in chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Respir Med.* 2002;96(9):700-8.
- Miller RM et al. Improving the management of chronic obstructive pulmonary disease. *J Healthc Qual.* 2005;27(2):42-7.
- Sunyer J et al. Air pollution and emergency room admissions for chronic obstructive pulmonary disease: a 5-year study. *Am J Epidemiol.* 1993;137(7):701-5.
- Ball P et al. Acute infective exacerbations of chronic bronchitis. *QJM.* 1995;88(1):61-8.
- Connors AF Jr et al. Outcomes following acute exacerbation of severe chronic obstructive lung disease. The SUPPORT investigators (Study to Understand Prognoses and Preferences for Outcomes and Risks of Treatments). *Am J Respir Crit Care Med.* 1996;154(4 Pt 1):959-67.
- Sethi S. Infectious etiology of acute exacerbations of chronic bronchitis. *Chest.* 2000;117(5 Suppl 2):380S-5S.
- Wilkinson TM et al. Effect of interactions between lower airway bacterial and rhinoviral infection in exacerbations of

- COPD. *Chest*. 2006;129(2):317-24.
27. Papi A et al. Infections and airway inflammation in chronic obstructive pulmonary disease severe exacerbations. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;173(10):1114-21.
28. Sethi S, Murphy TF. Infection in the pathogenesis and course of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*. 2008;359(22):2355-65.
29. Abusriwil H, Stockley RA. Bacterial load and Exacerbations of COPD. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008;177(9):1048-9.
30. Sethi S et al. Airway bacterial concentrations and exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;176(4):356-61.
31. Sethi S et al. Strain-specific immune response to *Haemophilus influenzae* in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004;169(4):448-53.
32. Sethi S et al. Airway inflammation and bronchial bacterial colonization in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;173(9):991-8.
33. Bakri F et al. Systemic and mucosal antibody Response to *Moraxella catarrhalis* after exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *J Infect Dis*. 2002;185(5):632-40.
34. Curtis JL et al. The immunopathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease: insights from recent research. *Proc Am Thorac Soc*. 2007;4(7):512-21.
35. Sethi S. Infection as a comorbidity of COPD. *Eur Respir J*. 2010;35(6):1209-15.
36. Sethi S et al. New paradigms in the pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease II. *Proc Am Thorac Soc*. 2009;6(6):532-4.
37. Han MK et al. Significance of the microbiome in obstructive lung disease. *Thorax*. 2012;67(5):456-63.
38. Mandell GL et al (eds), Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases (2010) 7th edition, Churchill Livingstone: London.
39. Hogg JC et al. The nature of small-airway obstruction in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*. 2004;350(26):2645-53.
40. Ganesan S et al. Combined exposure to cigarette smoke and nontypeable *Haemophilus influenzae* drives development of a COPD phenotype in mice. *Respir Res*. 2014;15:11.
41. Brusselle GG et al. New insights into the immunology of chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet*. 2011;378(9795):1015-26.
42. Martínez-García MÁ et al. Factors associated with bronchiectasis in patients with COPD. *Chest*. 2011;140(5):1130-7.
43. Martínez-García MÁ et al. Clinical efficacy and safety of budesonide-formoterol in non-cystic fibrosis bronchiectasis. *Chest*. 2012;141(2):461-8.
44. Leidy NK et al. The breathlessness, cough, and sputum scale: the development of empirically based guidelines for interpretation. *Chest*. 2003;124(6):2182-91.
45. Desai H et al. Bacterial colonization increases daily symptoms in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Am Thorac Soc*. 2014;11(3):303-9.
46. Aaron SD et al. Outpatient oral prednisone after emergency treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*. 2003;348(26):2618-25.
47. Daniels JM et al. Antibiotics in addition to systemic corticosteroids for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010;181(2):150-7.
48. Hurst JR et al. Susceptibility to exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*. 2010;363(12):1128-38.
49. Emmerich B et al. Local immunity in patients with chronic bronchitis and the effects of a bacterial extract, Broncho-Vaxom, on T lymphocytes, macrophages, gamma-interferon and secretory immunoglobulin A in bronchoalveolar lavage fluid and other variables. *Respiration*. 1990;57(2):90-9.
50. Wybran J et al. Activation of natural killer cells and cytokine production in man by bacterial extracts. *Immunopharmacol Immunotoxicol*. 1989;11(1):17-32.
51. Zelle-Rieser C et al. A clinically approved oral vaccine against pneumotropic bacteria induces the terminal maturation of CD83+ immunostimulatory dendritic cells. *Immunol Lett*. 2001;76(1):63-7.
52. Lusuardi M et al. Lung immune defences after stimulation of gut-associated lymphoid tissue with OM-85 BV: a double-blind study in patients with chronic bronchitis. *Eur Respir J*. 1996;6(36):182-5.
53. Lusuardi M et al. Lung mucosal immunity: immunoglobulin-A revisited. *Eur Respir J*. 2002;19(4):785-6.
54. Parola C et al. Selective activation of human dendritic cells by OM-85 through a NF- κ B and MAPK dependent pathway. *PLoS One*. 2013;8(12):e82867.
55. Bosisio D et al. OM-85 shapes dendritic cell activation into a "pre-alert" phenotype. Abstract 3872, ERS 2015, 26-30 September, 2015.
56. Puigdollers JM et al. Immunoglobulin production in man stimulated by an orally administered bacterial lysate. *Respiration*. 1980;40(3):142-9.
57. Byl B et al. Bacterial extract OM85-BV induces interleukin-12-dependent IFN- γ production by human CD4+ T cells. *J Interferon Cytokine Res*. 1998;18(10):817-21.
58. Quezada A et al. Effect of bacterial antigen lysate on IgG and IgA levels in children with recurrent infections and hypogammaglobulinemia. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 1999;9(3):178-82.
59. Genel F, Kutukculer N. Prospective, randomized comparison of OM-85 BV and a prophylactic antibiotic in children with recurrent infections and immunoglobulin A and/or G subclass deficiency. *Curr Ther Res Clin Exp*. 2003;64(8):600-15.
60. Bowman LM, Holt PG. Selective enhancement of systemic Th1 immunity in immunologically immature rats with an orally administered bacterial extract. *Infect Immun*. 2001;69(6):3719-27.
61. Huber M et al. Th1-orientated immunological properties of the bacterial extract OM-85-BV. *Eur J Med Res*. 2005;10(5):209-17.
62. Orcel B et al. Oral immunization with bacterial extracts for protection against acute bronchitis in elderly institutionalized patients with chronic bronchitis. *Eur Respir J*. 1994;7(3):446-52.
63. Collet JP et al. Effects of an immunostimulating agent on acute exacerbations and hospitalizations in patients with chronic obstructive pulmonary disease. The PARI-IS Study Steering Committee and Research Group. Prevention of Acute Respiratory Infection by an Immunostimulant. *Am J Respir Crit Care Med*. 1997;156(6):1719-24.
64. Li J et al. Protective effect of a bacterial extract against acute exacerbation in patients with chronic bronchitis accompanied by chronic obstructive pulmonary disease. *Chin Med J (Engl)*. 2004;117(6):828-34.
65. Solèr M et al. Double-blind study of OM-85 in patients with chronic bronchitis or mild chronic obstructive pulmonary disease. *Respiration*. 2007;74(1):26-32.
66. Tang H et al. Efficacy and Safety of OM-85 in Patients with Chronic Bronchitis and/or Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Lung*. 2015;193(4):513-9.
67. Collet JP et al. Economic impact of using an immunostimulating agent to prevent severe acute exacerbations in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Can Respir J*. 2001;8(1):27-33.
68. Bergemann R et al. Preventive treatment of chronic bronchitis: a meta-analysis of clinical trials with a bacterial extract (OM-85 BV) and a cost-effectiveness analysis. *Monaldi Arch Chest Dis*. 1994;49(4):302-7.

LA INMUNIDAD RESPIRATORIA Y LA JUSTIFICACIÓN LÓGICA DE LA INMUNOMODULACIÓN EN LA PREVENCIÓN DE LAS INFECCIONES RESPIRATORIAS

Resumen narrativo de presentaciones seleccionadas expuestas en el segundo Encuentro Latinoamericano de Infecciones Respiratorias Recurrentes (ELAIR): cumbre educativa celebrada en Buenos Aires (Argentina) el 4 y 5 de julio de 2015

Alberto Ciceran,¹ Renato T. Stein²

1. Universidad de Buenos Aires, Buenos Aires, Argentina

2. Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (PUCRS), Porto Alegre (Brasil)

Divulgación: cada autor recibió unos honorarios de parte de OM/Vifor Pharma (Meyrin, Suiza) en calidad de expertos regionales y ponentes de la cumbre ELAIR, celebrada en Buenos Aires (Argentina).

Reconocimientos: el Dr Ewen Legg de Halcyon Medical Writing contribuyó a la redacción.

Apoyo: la publicación del presente artículo ha sido financiada por OM/Vifor Pharma. Los pareceres y las opiniones aquí expresados son de los autores y no necesariamente de OM/Vifor Pharma.

Citación: EMJ Respir. 2016;4(Suppl 2):29-36.

RESUMEN

Esta cumbre, de carácter educativo y financiada con una subvención independiente de OM/Vifor Pharma, convocó a médicos especialistas en medicina pulmonar, otorrinolaringología, cirugía, inmunología y pediatría. Asistieron participantes provenientes de los EE. UU., Europa y Latinoamérica, y abordaron las necesidades actuales no satisfechas de los pacientes de infecciones respiratorias. El congreso incluyó conferencias plenarios, talleres y sesiones interactivas, gracias a los cuales los participantes y ponentes debatieron sobre los asuntos internacionales y locales más apremiantes del campo.

INTRODUCCIÓN

El sistema inmunitario puede equipararse a un buque de guerra que proporciona tanto una armadura de defensa como un armamento ofensivo de lucha contra las infecciones. No obstante, estos elementos no siempre protegen completamente de los patógenos, y el médico tiene el cometido de comprender la causa raíz de estos fallos para facilitar tanto la prevención como la cura de la infección. La inmunorreacción se puede dividir en inmunidad innata, que no es específica y carece de memoria, y en inmunidad adquirida, que sí es específica y retiene memoria para combatir futuras infecciones. Estos dos aspectos pueden dividirse a su vez en inmunidad sistémica y mucosa, y esta última es la principal barrera contra las infecciones respiratorias.

Las membranas mucosas del cuerpo humano ocupan una superficie muy extensa. La mucosa intestinal constituye la subdivisión de mayor

tamaño de las membranas mucosas, seguida de la mucosa respiratoria y la mucosa urogenital. De las tres membranas mucosas, la respiratoria es aquella que tiene contacto directo más regular con el exterior por medio de la respiración, lo que la convierte en el caballo de batalla contra las infecciones.

ORGANIZACIÓN DE LA MUCOSA RESPIRATORIA

El sistema inmunitario innato aporta una primera y segunda líneas de defensa en la mucosa respiratoria. La primera línea se compone de una secreción mucosa que cubre las células epiteliales, las cuales se encargan de retener partículas extrañas y, a su vez, contienen moléculas antimicrobiales (defensinas), y de las propias células epiteliales, que están unidas entre sí mediante fuertes uniones y que hacen las veces de una barrera mecánica

más para las partículas o moléculas extrañas. Las partículas retenidas se eliminan mediante depuración mucociliar, el mecanismo respiratorio de defensa más primitivo y general. La segunda línea de defensa innata está representada por neutrófilos y macrófagos fagocíticos, los linfocitos citolíticos naturales (NK, por sus siglas en inglés) citotóxicos y las células dendríticas (CD) presentadoras de antígenos. Las CD presentadoras de antígenos migran a través del epitelio y actúan como un puente entre el sistema innato y los efectores en una fase posterior de la tercera línea de defensa, la inmunidad adaptativa.

La base de la inmunorreacción adaptativa es el tejido linfoide asociado a las mucosas (MALT, por sus siglas en inglés), representado por sitios inductivos en los que se da la muestra y el reconocimiento de antígenos, y se encuentran sitios efectores difusos en todo el tejido mucoso.¹ Las células efectoras del sistema inmunitario adaptativo son los linfocitos T y B. Los linfocitos T pueden subdividirse, entre otros, en una gran subclase de linfocitos T cooperadores (Th, por sus siglas en inglés) CD4⁺ y linfocitos T citotóxicos (Tc) CD8⁺. Los linfocitos Th, incluidas las subclases Th1, Th2 y Th17, apoyan a otras células inmunitarias mediante la liberación de citocinas que estimulan y promueven la proliferación y la supervivencia de las células. Las citocinas producidas por los linfocitos Th incluyen interferón gamma (IFN γ) relacionado con los Th1, que apoya la inmunorreacción inflamatoria y activa los macrófagos, y la interleucina (IL)-4 relacionada con los Th2, que estimula los linfocitos B activados y promueve la maduración de los linfocitos Th (Th0). Los linfocitos Tc actúan de forma similar los NK a la hora de destruir células infectadas por virus, tumorales y otras células dañadas. Una tercera clase de linfocitos T supresores/reguladores (Treg) puede manifestar tanto CD4 como CD8, y son fundamentales en la homeostasia en el sistema inmunitario.

Los linfocitos B generan varias clases de anticuerpos: IgG, IgA e IgM. La IgA, en concreto la IgA secretora (sIgA, por sus siglas en inglés), es la inmunoglobulina más importante para la inmunidad mucosa. La IgA constituye aproximadamente el 70 % de las inmunoglobulinas de la mucosa respiratoria y el resto corresponde a la IgG. La sIgA se forma en las células plasmáticas, una forma diferenciada de linfocito B, y los monómeros IgA se unen mediante moléculas de cadena de unión (cadena J, por su término en inglés). A continuación, las moléculas IgA unidas son absorbidas por las células

epiteliales y secretadas, junto con el componente secretor adquirido durante la absorción/secreción, en la luz respiratoria. La sIgA se mantiene activa en todos los niveles del sistema respiratorio, desde las fosas nasales hasta los alvéolos, y actúa por medio de un mecanismo de exclusión inmunitaria: fijando bacterias en la luz y evitando que penetren en las capas más profundas del sistema respiratorio.²

INMUNIDAD MUCOSA INTEGRADA

El MALT contiene tanto sitios inductivos en los que la inmunorreacción adaptativa inicial comienza mediante percepción de antígenos, representada por el anillo de Waldeyer en la zona bucofaringea del sistema respiratorio y las placas de Peyer del tejido linfoide asociado al intestino (GALT, por sus siglas en inglés) y numerosos sitios efectores que ejecutan la inmunorreacción. Un aspecto clave de la inmunorreacción integrada es que los sitios inductivos y efectores pueden estar muy distantes entre sí. De hecho, pueden encontrarse en subsecciones diferentes del sistema inmunitario, permitiendo la activación de los sitios inductivos dentro del GALT para conceder resistencia aumentada a las infecciones en la mucosa respiratoria.

La gran mayoría (80–85 %) de los 10¹² linfocitos del cuerpo se encuentran en el GALT, que contiene 10¹¹ linfocitos en total. Cada placa de Peyer constituye un epitelio asociado al folículo que contiene las células M, una zona subepitelial o CD abombadas, un folículo linfoide que contiene linfocitos B y, finalmente, una zona extrafolicular que contiene linfocitos T.³ Los antígenos que penetran en el intestino son capturados por las células M, que se asocian en gran medida a los linfocitos subepiteliales y las CD. Posteriormente, estos antígenos absorbidos son liberados por las células M y tomados por las CD que pasan a estimular los constituyentes celulares del sistema inmunitario adaptativo.

Además de los antígenos, unos elementos de construcción particulares de los patógenos llamados patrones moleculares asociados a patógenos (PAMP, por sus siglas en inglés) son importantes a la hora de alertar al sistema inmunitario. El constituyente peptidoglucano de la pared celular de las bacterias grampositivas y el constituyente lipopolisacárido (LPS) de la membrana exterior de las bacterias gramnegativas representan importantes PAMP para estos dos grupos de patógenos. El reconocimiento de huéspedes

de PAMP se realiza mediante varias clases de receptores, incluidos los receptores de tipo Toll (TLR, por sus siglas en inglés).⁴

Los TLR están presentes en muchos tipos de células, incluidos los macrófagos y las CD. La fijación de diferentes TLR provoca la activación de varias vías de transcripción intracelular. Una de las principales consecuencias de la activación de los TLR es la producción de citocinas mediante dos vías alternativas ejecutadas por el factor de transcripción NF- κ B o por las proteínas quinasas activadas por mitógenos (MAP, por sus siglas en inglés), que fijan el factor de transcripción AP1. Las citocinas son las moléculas efectoras más importantes del sistema inmunitario y son proteínas potentes de bajo peso molecular que actúan en numerosos tipos de células con efectos diferentes que dependen tanto del tipo de citocina como de su concentración. Las citocinas producidas mediante activación de los TLR puede dividirse en clases como las quimiocinas, quimiatrayentes celulares y molécula de adherencia que realizan la adherencia de las células al endotelio.⁵ La activación de las CD inducida por los TLR yace en el eje fundamental

de la inmunorreacción y genera la activación de los componentes innatos y adaptativos.⁶ Además de activar de forma directa las células inmunitarias innatas mediante la liberación de citocinas y mediante los linfocitos B productores de inmunoglobulina adaptativos a través de la presentación de antígenos, las CD son capaces de activar los Th0. Estos linfocitos Th CD4⁺ activados después liberan más citocinas que estimulan y potencian la inmunorreacción innata y también ofrecen respaldo a los linfocitos B productores de inmunoglobulina.

El elemento final de la inmunorreacción respiratoria del GALT integrada es el proceso de acogida de las células inmunitarias, que posibilita la inmunorreacción realizada por las CD en las placas de Peyer inductivas para dar como resultado la actividad inmunitaria en los sitios efectores de la mucosa respiratoria. Tras la activación de los linfocitos Th, las células inmunitarias innatas y los linfocitos B de las placas de Peyer, las células migran a través del conducto torácico y del torrente circulatorio hacia la mucosa respiratoria como reacción a la inflamación y al desafío inmunitario.

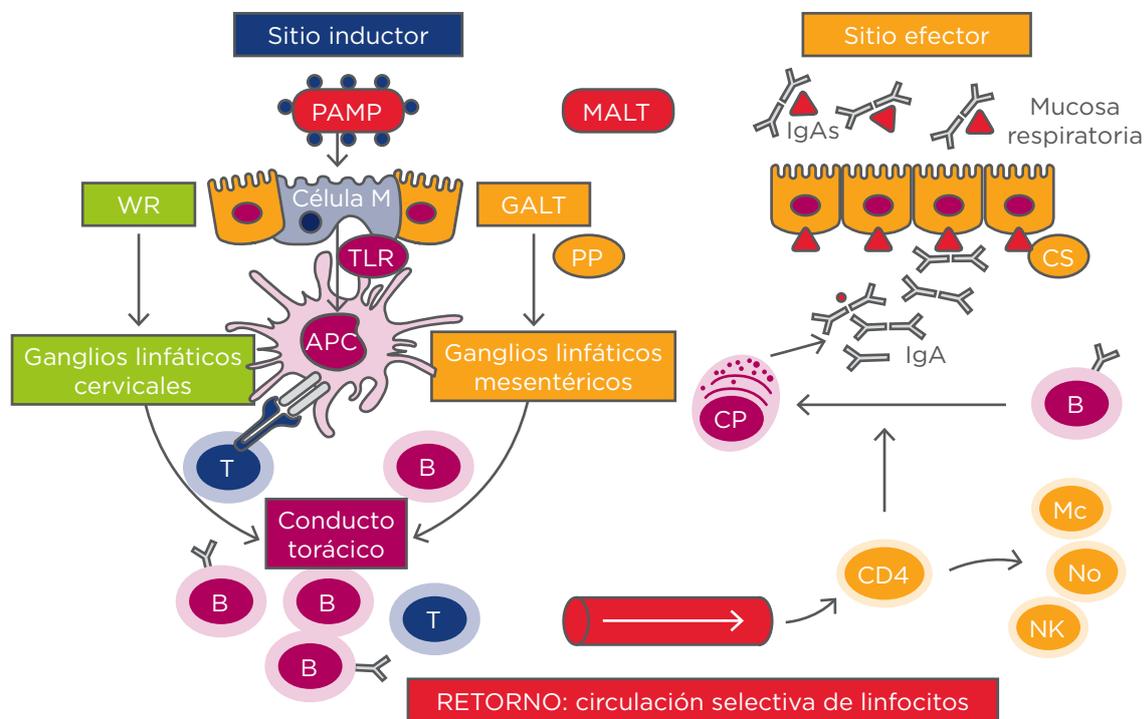


Figura 1: inmunorreacción en el tejido linfoide asociado a la mucosa.

APC: célula presentadora de antígenos; GALT: tejido linfoide asociado al intestino; MALT: tejido linfoide asociado a las mucosas; Mc: monocito; NK: linfocito citolítico natural; No: neutrófilo; PAMP: patrón molecular asociado a patógenos; CP: célula plasmática; PP: placas de Peyer; CS: componente secretor; WR: anillo de Waldeyer.

Una vez en el sitio efector de la mucosa respiratoria, los linfocitos T CD4⁺ estimulan la inmunorreacción innata mediante la liberación de citocinas e inducen la diferenciación de linfocitos B en las células plasmáticas. A continuación, las células plasmáticas maduras producen dímeros de IgA que se liberan en el moco respiratorio tras la fijación con componentes secretores. Por lo tanto, la activación de los TLR de las CD inducida por los PAMP en el GALT da como resultado una inmunorreacción tanto innata como adaptativa en el sistema respiratorio (Figura 1).

LOS FÁRMACOS INMUNORREGULADORES ORALES Y LA INMUNIDAD RESPIRATORIA

Las recaídas y las recidivas impulsadas por una inmunodeficiencia son comunes en las infecciones respiratorias. Los fármacos inmunorreguladores pueden mejorar tanto la regulación como la manifestación de una respuesta integrada del sistema inmunitario que protege de las infecciones respiratorias. Los fármacos inmunorreguladores bacterianos se manifiestan de diferentes formas, como lisados bacterianos y extractos ribosómicos. En cualquier caso, están formados por microorganismos muertos que no presentan virulencia sino inmunogenicidad retenida. El lisado OM-85 bacteriano estandarizado y liofilizado formado a partir de 21 cepas de ocho especies y subespecies bacterianas (cinco géneros) es el fármaco inmunorregulador bacteriano más estudiado.

El OM-85 y la inmunidad innata

El OM-85 genera varios efectos en el sistema inmunitario innato derivados de la modulación de las CD humanas. La activación de las CD se da de forma modulada, su intensidad es inferior y su cinética más lenta que la generada por los LPS. La estimulación de las CD por parte del OM-85 *in vitro* provoca la liberación de quimiocinas (CCL2 y CCL3) que actúan en monocitos y células NK, quimiocinas profagocíticas CXCL1, CXCL6 y CXCL8; y los factores quimiotácticos CCL20 y CCL22. La maduración de las CD derivada del OM-85 conduce a la producción de citocinas, quimiocinas y moléculas de adherencia. El resultado del aumento putativo en la fagocitosis no específica en la mucosa puede promover la inmunidad respiratoria no específica. El OM-85 también promueve la producción de interferón alfa por parte de las CD, que es la citocina más importante para la defensa contra las

infecciones víricas. Estos datos apuntan a que, a pesar de sus constituyentes bacterianos, el OM-85 estimula un estado antivírico básico en el sistema inmunitario humano. El mensaje esencial de estos datos es que el OM-85 modula la actividad de las CD creando una activación ligera que promueve la actividad inmunitaria en una fase posterior generando un estado de alerta previa que protege de futuras infecciones bacterianas y víricas.⁷

Un estudio *in vivo* reciente ha confirmado la capacidad del OM-85 de estimular la inmunidad innata antivírica y de proteger de infecciones víricas primarias y de infecciones bacterianas secundarias, en este caso por *Streptococcus pneumoniae* o *Klebsiella pneumoniae*, que normalmente se dan después de una infección vírica primaria. Se administró OM-85 o placebo a ratones diariamente durante 10 días antes de la infección con el virus de la gripe H1N1, introduciendo una bacteria una semana después de la infección vírica. Los marcadores de activación y maduración de CD aumentaron después del tratamiento con OM-85. El OM-85 mejoró la inmunorreacción innata, lo que dio lugar a un control más rápido de la infección y a una carga de H1N1 vírico reducida en los pulmones. Los ratones tratados con OM-85 también manifestaron una respuesta innata más rápida, tal y como se muestra con el número inferior de neutrófilos ($p < 0,05$) detectados en los pulmones cinco días después de la infección con H1N1, que es señal de una resolución más rápida de la inmunorreacción. Estas mejoras inducidas por el OM-85 en las inmunorreacciones ante el virus de la gripe protegían de los efectos de las infecciones bacterianas secundarias, como la bacteriemia, la pérdida de peso y el aumento de la temperatura.⁸

Se compararon células de pacientes con bronquitis crónica ($n=28$) tratados con OM-85 con células de controles de pacientes sanos. El contenido en células en el lavado broncoalveolar demostró un aumento en la proporción de células CD4/CD8 (cooperadoras/reguladoras) a favor de las CD4 en pacientes con bronquitis crónica tras el tratamiento ($p=0,04$). Además, tanto la actividad de los macrófagos ($p=0,03$) como la concentración de IFN γ ($p=0,03$), un activador de la actividad de los linfocitos NK, aumentaron tras el tratamiento con OM-85.⁹ Los datos *in vitro* de células humanas mononucleares de sangre periférica demuestran que el OM-85 también estimula la actividad de los linfocitos NK, además de aumentar la concentración de la citocina

IL-2 relacionada.¹⁰ En el caso de los fibroblastos pulmonares humanos, el OM-85 también induce a la manifestación aumentada de IL-8, el factor quimiotáctico más importante para los neutrófilos, de manera dependiente de la concentración.¹¹ Tres estudios de principios de los 90, resumidos en una revisión de Jacques Mauël, demostraron aumentos de las moléculas de adherencia, leucocitos polimorfonucleares y fagocitosis.¹² Asimismo, un estudio chino reciente sobre niños con asma e infecciones respiratorias recurrentes concomitantes mostró un aumento de los neutrófilos, los macrófagos y la betadefensina humana 1 (hβD-1) antimicrobiana derivada de células epiteliales tras el tratamiento con OM-85.¹³

En resumen, el OM-85 actúa sobre las células centinela primarias del sistema inmunitario innato, CD. Se han demostrado varios procesos inmunitarios en una fase posterior signo de la activación de las CD y la actividad del sistema inmunitario. El OM-85 promueve los linfocitos T CD4⁺, lo cual genera un aumento de las citocinas IFNγ y IL-2 innatas relacionadas con la inmunidad, lo que promueve la actividad de los linfocitos, incluidos los linfocitos NK. Los aumentos relacionados con el OM-85 de las moléculas de adherencia y las IL-8 promueven en mayor medida la actividad de las células del sistema inmunitario innato, en particular, la de los neutrófilos. A cambio, estas células promueven la fagocitosis aumentada y la producción del antimicrobiano hβD-1. Por lo tanto, el OM-85 promueve la inmunorreacción innata por varias vías.

El OM-85 y la inmunidad adaptativa

Las citocinas IL-6, IL-10, IL-11 y el factor de activación de los linfocitos B (BAFF) participan en la maduración y la activación de los linfocitos B. Se ha podido comprobar que el OM-85 activa las CD, lo cual lleva a la producción de IL-6, BAFF e IL-10.⁷ El OM-85 también provoca la manifestación de IL-6 e IL-11 en fibroblastos humanos *in vitro*.^{11,12,14} Puigdollers y sus colegas¹⁵ detectaron que la sIgA aumentaba en la saliva de voluntarios sanos tras la administración oral de OM-85. Del mismo modo, se encontraron aumentos en el suero (IgM e IgG) y las inmunoglobulinas intestinales (IgA e IgG) en ratones inmunodeprimidos.¹⁶ Otros tres estudios han demostrado sIgA9 bronquial e IgA e IgG aumentadas como respuesta al OM-85.^{13,17}

La administración de OM-85 ha generado un efecto de protección en modelos de ratones

con infecciones víricas de H1N1 respiratorias y bacterianas sistémicas. Todos los ratones infectados de *Salmonella typhimurium* o H1N1 y tratados con OM-85 sobrevivieron en comparación con el 58 % y el 70 %, respectivamente, de los que se trataron con placebo. Además, los signos clínicos se manifestaron más tarde y su intensidad y duración se redujeron. Hubo aumentos marcados inducidos por el tratamiento en los niveles de suero de anticuerpos que reconocieron las 21 cepas de patógenos utilizadas en la fabricación del OM-85. Los autores apuntan a que la actividad de inmunoglobulinas antiKlebsiella frente a la especie relacionada *S. typhimurium* puede permitir una respuesta adaptativa frente a esta infección.¹⁸

La respuesta inmunitaria celular adaptativa de los linfocitos T CD8⁺ citotóxicos aumentó considerablemente en el caso de los ratones a los que se administró OM-85 o placebo a diario durante 10 días antes de la infección con el virus de la gripe H1N1 seguido de la introducción de *S. pneumoniae* o *K. pneumoniae* una semana después ($p < 0,05$; **Figura 2**). En el caso de ratones no infectados, el OM-85 provocó un aumento de la IgA específica de la gripe tanto en el suero como en el lavado broncoalveolar. También se detectó en ratones tratados con OM-85 IgG policlonal en el suero y una tendencia hacia la IgA y la IgG policlonales aumentadas en las vías respiratorias, lo cual deja pensar que la activación de los linfocitos B causa la liberación de anticuerpos activos frente a múltiples agentes infecciosos.⁸

En resumen, se han podido demostrar aumentos inducidos por el OM-85 en el intestino tanto de citocinas (IL-6 e IL-11) como de inmunoglobulinas (IgA e IgG), en el suero (IgA e IgG) y de forma secretora (sIgA) en el sistema respiratorio. Una posible vía que lleve a la producción de sIgA en el sistema respiratorio deriva de la activación mencionada de los linfocitos Th CD4⁺, lo que provocan la liberación de citocinas (IL-6 e IL-11), que a su vez inducen la maduración de los linfocitos B para convertirse en células plasmáticas. Después, las células plasmáticas desprenden dímeros de sIgA que se liberan en la mucosa respiratoria por medio de las células epiteliales. Además, el incremento de linfocitos CD8⁺ y la producción de IgG e IgA policlonales ofrecen un mecanismo de protección contra infecciones posteriores.

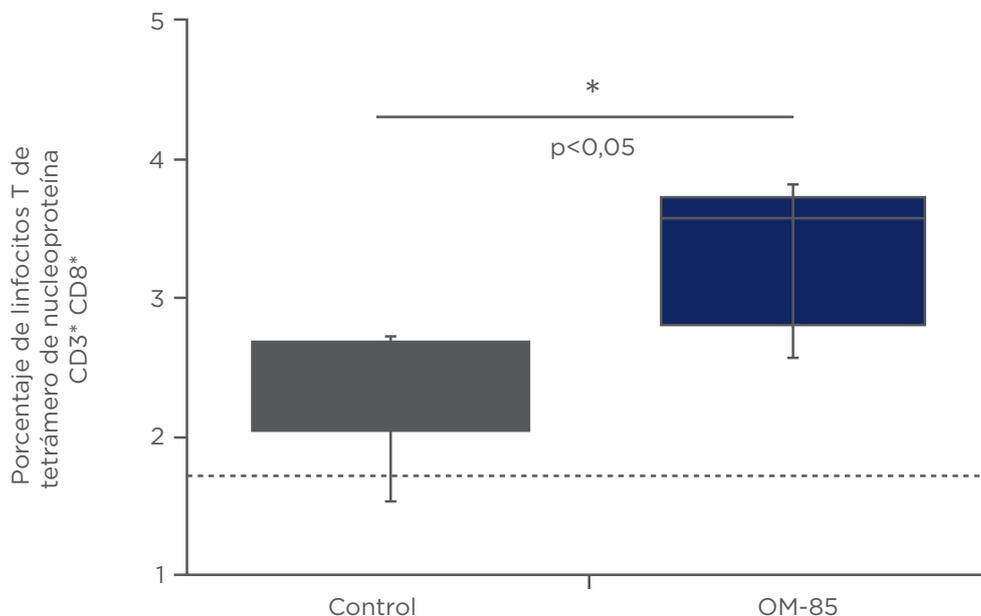


Figure 2: respuesta de los linfocitos T citotóxicos en ratones tratados con OM-85 frente a placebo.⁸

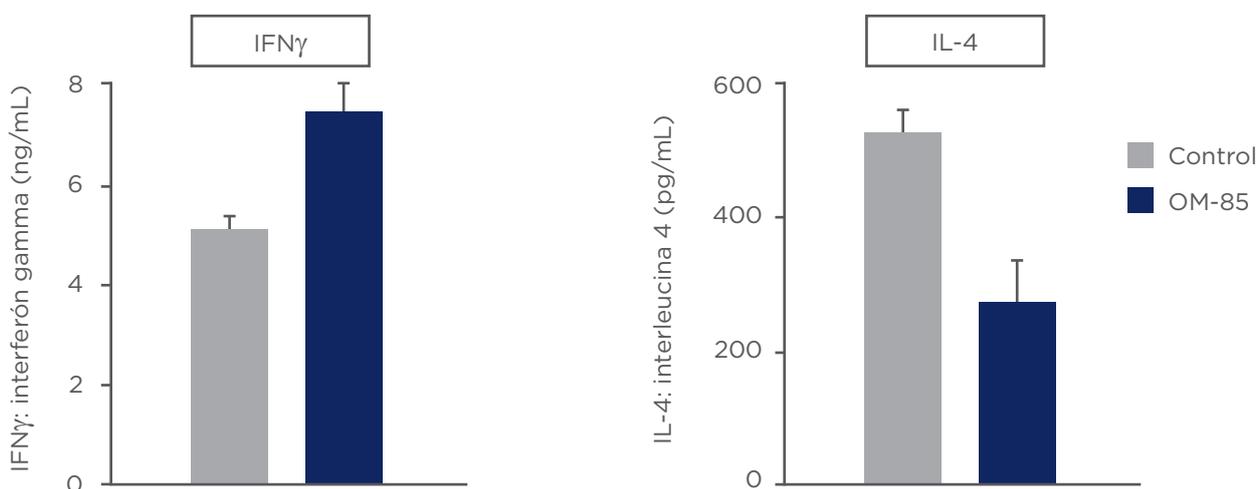


Figure 3: el OM-85 favorece la actividad del Th1 (IFN γ) frente a la del Th2 (IL-4) en un modelo de ratón con asma.²⁷

IFN γ : interferon gamma; IL-4: interleukin 4.

El OM-85 y las alergias

A la hora de valorar cualquier tratamiento con fármacos inmunorreguladores, como el OM-85, es importante investigar toda posible relación con la inmunodeficiencia que pueda crear alergias. Los fenotipos de linfocitos Th individuales tienen diferentes perfiles de citocinas. Los fenotipos Th1 producen IFN γ , que actúan frente a los patógenos intracelulares, mientras que el fenotipo Th2 produce IL-4, IL-5, IL-6 e IL-13, relacionadas con las alergias. Además del papel de los linfocitos Th2 en las alergias, los datos recientes apuntan a que las células linfoides innatas de tipo 2 también

desempeñan un papel fundamental en las alergias.¹⁹ El fenotipo Treg produce el factor transformante del crecimiento beta (TGF β , por sus siglas en inglés), IL-10 e IL-35, que actúan para regular la inmunorreacción. La regulación es esencial para controlar el equilibrio entre otros fenotipos de linfocitos Th y para evitar la actividad inflamatoria crónica.

El equilibrio entre la actividad de los linfocitos Th1 y Th2 se mantiene por medio de dos formas de linfocitos Treg, Th3 y Tr1. Los linfocitos Th3 producen la citocina TGF β , que reprime la actividad del Th1, mientras que las células Tr1 producen

IL-10 que reprime la actividad de los linfocitos Th2. Asimismo, la citocina IFN γ del Th1 reprime la actividad del Th2, mientras que la citocina IL-4 del Th2 reprime la actividad del Th1. Un desequilibrio de la actividad a favor del Th2 y la consiguiente inhibición de la actividad del Th1 por parte de la IL-4 genera una predisposición a las alergias. Dicho desequilibrio del Th2 es importante para proteger al feto durante la gestación pero continúa durante la infancia, predisponiendo a afecciones alérgicas e infecciones.

Las CD también desempeñan una función en las alergias, ya que la activación de las CD es clave para la maduración de los linfocitos Th. Las características funcionales de las CD son adaptativas y cambian a menudo como respuesta a una inflamación o una infección.⁶ Los datos recientes apuntan a que la disfunción en la respuesta a los alérgenos y a los patógenos víricos por parte de la red de CD de la mucosa respiratoria es una causa principal de la iniciación de la enfermedad y de la evolución a asma.²⁰ Tal y como se ha indicado, el OM-85 activa las CD humanas proporcionando una posible vía por la que la disfunción de las afecciones alérgicas como el asma se puedan ajustar.⁷

Una prueba más directa de un papel de un fármaco inmunorregulador positivo en las alergias proviene del modelo de ratón BALB/c con asma. El OM-85 inhibe la inflamación de las vías respiratorias por medio de una vía dependiente de la IL-10 y aumenta la incorporación de Treg a la altura de la tráquea. Asimismo, el traslado de linfocitos CD4⁺ purificados de ratones tratados reduce la inflamación en ratones sensibilizados.²¹ Estos datos están apoyados por resultados similares de un modelo de ratón con asma diferente, que presentó inflamación de las vías respiratorias atenuada, citocinas de Th2 reducidas, expansión de Treg aumentada y citocinas promotoras del Th1/inhibidoras del Th2.²² Del mismo modo, el OM-85 ocasionó la liberación de IL-10 desde las CD tanto de donantes sanos como de pacientes de la afección inflamatoria de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) in vivo. El aumento de los niveles de IL-10 fue más pronunciado en las células de los pacientes con EPOC y con la presencia de citocinas proinflamatorias.⁷

Existe una prevalencia de señalización de Th2 en niños que hace que las afecciones alérgicas sean más prevalentes. El tratamiento de ratas neonatales con OM-85 provocó el equilibrio de este sesgo del

Th2, tal y como se indicó por la regulación al alza del isotipo IgG2b de inmunoglobulina relacionado con el Th1.²³ En un estudio en el que se empleó un modelo de ratón con rinitis alérgica, el OM-85 redujo las citocinas relacionadas con el Th2 (IL-4, IL-5 e IL-13) y las inmunoglobulinas (IgE e IgG1).²⁴

En otro estudio en el que se empleó un modelo con asma, se inmunizó oralmente a ratones BALB/c con OM-85 y más tarde se los sensibilizó con ovoalbúmina. Los ratones, tratados previamente con OM-85, presentaron un descenso tanto en las IgE específicas de la ovoalbúmina como en el total, lo que indicaba la reducción de la respuesta alérgica. El OM-85 favorece la inmunorreacción del Th1 en los ratones regulando al alza las IFN γ específicas del Th1 y regulando a la baja las IL-4 específicas del Th2 en sobrenadantes de células del bazo (Figura 3).²⁵ De forma similar, en un estudio sobre niños de 13 a 14 años con infecciones respiratorias (N=20), el OM-85 estimuló la actividad de los linfocitos T y la producción de IFN γ en comparación con el placebo, regulando al alza la respuesta inmunitaria celular y promoviendo la actividad antivírica y antibacteriana.²⁶ El equilibrio entre IFN γ e IL-4 es importante en variantes de asma asociadas a reacciones alérgicas que insinúen un posible mecanismo protector. Finalmente, en un estudio realizado con humanos, el OM-85 redujo tanto la frecuencia de los ataques de asma y de las infecciones respiratorias, como el uso de antibióticos. Estas mejoras clínicas se dieron junto con los cambios proTh1/antiTh2 de los niveles de citocinas (IFN γ e IL-10 aumentadas, e IL-4 reducida), y es probable que estos cambios se hayan dado mediante un aumento de los linfocitos T citolíticos naturales.²⁷

Las pruebas señaladas de varias fuentes apuntan a que el OM-85 promueve las vías que guían desde la activación de las CD hasta la maduración de los linfocitos Th favoreciendo la actividad del Th1 mediante IFN γ aumentada e IL-4 reducida. Existe otra vía Treg inducida por el OM-85 que lleva a la IL-10 aumentada de forma que se promueva más la actividad del Th1. Por lo tanto, la modulación inmunitaria con OM-85 promueve el equilibrio del sistema de Th1y Th2 en afecciones alérgicas en las que la actividad de Th2 es elevada.

CONCLUSIÓN

La activación de las células CD con OM-85 en sitios de inducción dentro del GALT conduce a la migración

de células del sistema inmunitario activadas hacia la mucosa respiratoria, lo que activa los procesos inmunitarios innatos (profagocítico y de citocinas antivíricas) y adaptativo (inmunoglobulinas, activación/maduración de los linfocitos B y los linfocitos CD8⁺) mediante la liberación de citocinas.

Además, el OM-85 desempeña una función de reequilibrio en las afecciones alérgicas que presentan inmunodeficiencias mediante la promoción de la actividad del Th1 (IFN γ e IL-10 aumentadas) y la reducción de la regulación al alza de la actividad del Th2 (IL-4 reducida).

REFERENCIAS

1. Cesta MF. Normal structure, function, and histology of mucosa-associated lymphoid tissue. *Toxicol Pathol.* 2006;34(5):599-608.
2. Corthésy B. Multi-faceted functions of secretory IgA at mucosal surfaces. *Front Immunol.* 2013;4:185.
3. Ramiro-Puig E et al. [The bowel: a key component of the immune system]. *Rev Esp Enferm Dig.* 2008;100:29-34.
4. Takeda K, Akira S. UNIT 14.12 Toll-Like Receptors. *Curr Protoc Immunol.* 2015;doi: 10.1002/0471142735.im1412s109.
5. Akira S, Takeda K. Toll-like receptor signalling. *Nat Rev Immunol.* 2004;4(7):499-511.
6. Schraml BU, Reis e Sousa C. Defining dendritic cells. *Curr Opin Immunol.* 2015;32:13-20.
7. Parola C et al. Selective activation of human dendritic cells by OM-85 through a NF- κ B and MAPK dependent pathway. *PLoS One.* 2013;8(12):e82867.
8. Pasquali C et al. Enhanced Mucosal Antibody Production and Protection against Respiratory Infections Following an Orally Administered Bacterial Extract. *Front Med.* 2014;1:41.
9. Emmerich B et al. Local immunity in patients with chronic bronchitis and the effects of a bacterial extract, Broncho-Vaxom, on T lymphocytes, macrophages, gamma-interferon and secretory immunoglobulin A in bronchoalveolar lavage fluid and other variables. *Respiration.* 1990;57(2):90-9.
10. Wybran J et al. Activation of natural killer cells and cytokine production in man by bacterial extracts. *Immunopharmacol Immunotoxicol.* 1989;11(1):17-32.
11. Keul R et al. Induction of interleukin 6 and interleukin 8 expression by Broncho-Vaxom (OM-85 BV) via C-Fos/serum responsive element. *Thorax.* 1996;51(2):150-4.
12. Mauël J. Stimulation of immunoprotective mechanisms by OM-85 BV. A review of results from in vivo and in vitro studies. *Respiration.* 1994;61(Suppl 1):8-15.
13. Liao JY, Zhang T. [Influence of OM-85 BV on hBD-1 and immunoglobulin in children with asthma and recurrent respiratory tract infection]. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi.* 2014;16(5):508-12.
14. Roth M, Block LH. Distinct effects of Broncho-Vaxom (OM-85 BV) on gp130 binding cytokines. *Thorax.* 2000;55(8):678-84.
15. Puigdollers JM et al. Immunoglobulin production in man stimulated by an orally administered bacterial lysate. *Respiration.* 1980;40(3):142-9.
16. Bosch A et al. Compensation of cyclophosphamide immunosuppression by a bacterial immunostimulant (Broncho-Vaxom) in mice. *J Immunopharmacol.* 1984;6(4):323-8.
17. Quezada A et al. Effect of bacterial antigen lysate on IgG and IgA levels in children with recurrent infections and hypogammaglobulinemia. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 1999;9(3):178-82.
18. Bessler WG et al. The bacterial extract OM-85 BV protects mice against influenza and salmonella infection. *Int Immunopharmacol.* 2010;10(9):1086-90.
19. Doherty TA, Broide DH. Group 2 innate lymphoid cells: new players in human allergic diseases. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2015;25:1-11.
20. Holt PG et al. Defective respiratory tract immune surveillance in asthma: a primary causal factor in disease onset and progression. *Chest.* 2014;145(2):370-8.
21. Navarro S et al. The oral administration of bacterial extracts prevents asthma via the recruitment of regulatory T cells to the airways. *Mucosal Immunol.* 2011;4(1): 53-65.
22. Fu R et al. Broncho-Vaxom attenuates allergic airway inflammation by restoring GSK3 β -related T regulatory cell insufficiency. *PLoS One.* 2014;9(3):e92912.
23. Bowman LM, Holt PG. Selective enhancement of systemic Th1 immunity in immunologically immature rats with an orally administered bacterial extract. *Infect Immun.* 2001;69(6):3719-27.
24. Han L et al. A bacterial extract of OM-85 Broncho-Vaxom prevents allergic rhinitis in mice. *Am J Rhinol Allergy.* 2014;28(2):110-6.
25. Huber M et al. Th1-orientated immunological properties of the bacterial extract OM-85-BV. *Eur J Med Res.* 2005;10(5):209-17.
26. du Pan M, Kochli B. Interferon induction by the bacterial lysate Broncho-Vaxom: a double-blind clinical study in children. *Der Kinderarzt.* 1984;15:646-51.
27. Lu Y et al. Bacterial lysate increases the percentage of natural killer T cells in peripheral blood and alleviates asthma in children. *Pharmacology.* 2015;95(3-4):139-44.