

RESPIRATORY

EMJ Respir. 2017 Suppl 15 • europeanmedical-journal.com

CONTENIDO

Resumen de las presentaciones seleccionadas

ELAIR3

Ciudad de México, México, 2017



The background image is a photograph of the Palacio de Bellas Artes in Mexico City. The building features a prominent, ornate dome with a golden and black striped pattern. The architecture is classical, with intricate carvings and sculptures. The sky is blue with some white clouds. In the foreground, there is a well-maintained garden with green hedges and a lawn.

CONTENIDOS

Resumen narrativo de una selección de presentaciones que tuvieron lugar los días 11 y 12 de mayo de 2017, como parte del Encuentro Latinoamericano de Infecciones Respiratorias Recurrentes (ELAIR), un evento educativo celebrado en Ciudad de México (México)

ABORDANDO LA AMENAZA MUNDIAL DE LA RESISTENCIA ANTIMICROBIANA.....	3
IMMUNOMODULACIÓN: CONCEPTOS BÁSICOS Y APLICACIONES CLÍNICAS.....	14
INFECCIONES DE LAS VÍAS RESPIRATORIAS ALTAS EN NIÑOS Y ADULTOS: CARGA Y GESTIÓN.....	23
EXACERBACIÓN DEL ASMA CON SIBILANCIAS Y DESENCADENADA POR INFECCIÓN: ¿ES POSIBLE LA PREVENCIÓN A UNA EDAD TEMPRANA?.....	31

ABORDANDO LA AMENAZA MUNDIAL DE LA RESISTENCIA ANTIMICROBIANA

Resumen narrativo de una selección de presentaciones que tuvieron lugar los días 11 y 12 de mayo de 2017, como parte del Encuentro Latinoamericano de Infecciones Respiratorias Recurrentes (ELAIR), un evento educativo celebrado en Ciudad de México (México)

Ponente
Javier Garau

Hospital Universitari Mutua de Terrassa, Barcelona, España

Divulgación: el Prof. Garau ha aceptado subvenciones, honorarios de conferenciantes e invitaciones a conferencias de Astellas, AstraZeneca, Bayer, Cubist Pharmaceuticals, Novartis, Pfizer, The Medicines Company y Vifor Pharma; ha recibido honorarios de consultoría recientes y de curso de Astellas, AstraZeneca, Bayer, Cubist Pharmaceuticals, Durata, GlaxoSmithKline, Janssen-Cilag, Novartis, Pfizer, Theravance y Vifor Pharma; y percibe honorarios de OM/Vifor Pharma como experto regional y presentador en la cumbre de ELAIR.

Agradecimientos: Ewen Legg de Halcyon Medical Writing proporcionó asistencia para la redacción, Birmingham, UK.

Financiación: La publicación de este artículo fue financiada por OM/Vifor Pharma. Los puntos de vista y las opiniones expresados son los del autor y no necesariamente los de OM/Vifor Pharma.

Citación: EMJ Respir. 2017;5[Suppl 15]:3-13.

RESUMEN DEL SEMINARIO

El tercer Encuentro Latinoamericano de Infecciones Respiratorias Recurrentes (ELAIR) tuvo lugar en Ciudad de México, México, los días 11 y 12 de mayo de 2017. ELAIR reunió a expertos de toda Latinoamérica y otros países, continuando con un extraordinario ejercicio didáctico en cuanto a los vanguardistas avances de la medicina respiratoria. En los últimos 15 años se ha realizado un progreso espectacular, gracias a la aparición de nuevos tratamientos disponibles para gestionar y evitar infecciones en las vías respiratorias. Queda por ver cómo podría afectar todo esto a dolencias relacionadas como las sibilancias y el asma, en los sujetos predispuestos e hipersensibles. No obstante, los primeros datos sugieren que, tasas más bajas de infección en las vías respiratorias, podrían reducir el desarrollo de las condiciones antes mencionadas, estrechamente relacionadas con las infecciones víricas. Es probable que los inmunorreguladores que preparan el sistema inmunológico para combatir la infección y que, además, reducen la inflamación, jueguen un papel fundamental en la prevención secundaria (e incluso potencialmente primaria) de las enfermedades atópicas.

RESISTENCIA ANTIMICROBIANA: UNA AMENAZA MUNDIAL

La crisis de la resistencia antimicrobiana (RAM) mundial se agrava. El persistente empeoramiento de la situación en los últimos años ofrece una perspectiva pesimista sobre cualquier resumen del estado de las cosas. Sin embargo, a través de esta perspectiva podemos ganar claridad, permitiendo a la comunidad médica atacar el problema con nuevas ideas y estrategias.

Pocos ejemplos pueden ilustrar mejor el panorama radicalmente alterado en la atención de las enfermedades infecciosas, que la comparación de un caso del comienzo de la era de los antibióticos, con otro del presente. En un estudio fundacional, Abraham y cols.¹ se presentó el caso de un niño de 4 años de edad que fue uno de los primeros pacientes en el mundo tratados con penicilina. El paciente presentaba una trombosis del seno cavernoso, secundaria al pioderma de los párpados, una típica complicación posterior al sarampión, causada por

una superinfección bacteriana provocada por *Staphylococcus aureus*. La infección resultó resistente a la terapia con sulfapiridina y, hasta el momento de la admisión hospitalaria, el niño estaba semicomatoso, con incontinencia de orina y heces, con un edema grueso en ambos párpados, proptosis bilateral, oftalmoplegia externa bilateral completa y rigidez en la nuca. Padecía meningoencefalitis debido a la infección estafilocócica masiva. Tras el tratamiento intravenoso (IV) con penicilina, el niño mejoró rápidamente y, después de 2 semanas, el líquido cefalorraquídeo se había vuelto estéril.¹

Sesenta y siete años después, un hombre de 70 años de edad desarrolló endocarditis mitral con una infección por *Enterococcus faecium* resistente a la vancomicina, después de un procedimiento de Whipple para tratar un tumor pancreático. Mostró una bacteremia persistente después de 12 días de tratamiento con linezolid. Se cambió la terapia a daptomicina (6 mg/kg/48 horas) sin ningún efecto; el día 17, se aumentó la dosis de daptomicina hasta 8 mg/kg/48 horas, y se añadieron doxiciclina y gentamicina. Diez días después, los hemocultivos siguieron dando positivo para *E. faecium* (concentración inhibitoria mínima de daptomicina: [CIM]: 2 mg/l). Se cambió la terapia a quinupristina/dalfopristina (CIM: 0,5 mg/L); sin embargo, el paciente murió el día 33 de tratamiento con hemocultivos positivos.² Estos casos de infección bacteriana grave, resistentes a todos los antimicrobianos disponibles, se pueden encontrar hoy en día en todos los hospitales del mundo.

En 1992, el especialista en enfermedades infecciosas de EE. UU. Harold Neu, publicó un estudio advirtiendo sobre la complacencia con respecto a la RAM.³ Neu señaló que, a día de hoy, muchas especies bacterianas eran resistentes a la gran mayoría de los antibióticos antiguos. Destacó el uso excesivo de antibióticos, tanto en hospitales como por el público en general, como origen del problema, y pidió programas de control de antibióticos, mejoras en la higiene, e investigaciones para sintetizar nuevas sustancias para reducir la resistencia adicional, y para evitar una crisis de RAM mundial. Veinticinco años después, a pesar de la publicación de cientos de trabajos de investigación sobre el tema, y de numerosas iniciativas nacionales, la sociedad no ha logrado desvincularse del uso irresponsable de antibióticos, y la crisis predicha por Neu se ha hecho realidad. Sin embargo, recientemente, la gravedad de la amenaza ha comenzado a aunar desde iniciativas locales, hasta acciones mundiales.

El informe mundial de 2014 sobre la RAM de la Organización Mundial de la Salud (OMS)⁴ es el primer intento para crear una perspectiva mundial sobre el control de la RAM. El informe identificó importantes lagunas en el control, caracterizando a la RAM como una amenaza para los logros de la medicina moderna en su conjunto, y predijo la llegada de la era post-antibiótica si no se lograba un cambio en la dirección. La OMS solicitó a los gobiernos que mejoraran el control, para permitir un completo entendimiento de la magnitud de la RAM como primer paso para abordar el problema. El informe indicaba: **“Una era posterior a los antibióticos, en la que las infecciones comunes y heridas menores pueden matar, más allá de ser una fantasía apocalíptica, es una posibilidad muy real del siglo 21.”**⁴ Esta afirmación se ilustra claramente por la detección de *Escherichia coli* resistente a la tercera generación de cefalosporinas o fluoroquinolonas, y de *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina (SARM), en cinco de las seis regiones mundiales de la OMS (América, Europa, África, el Mediterráneo oriental, Asia Sudoriental, y el Pacífico Oeste), así como de *Klebsiella pneumoniae* resistente a múltiples fármacos (RMF), en todas las regiones del mundo.⁴

Una publicación de entidad del gobierno del Reino Unido predijo un aumento en las muertes atribuidas a la RAM, partiendo de una baja estimación de 700.000/año en 2014, a un potencial de 10 millones/año en 2050, si la crisis de resistencia no se gestiona; estas estadísticas indican que, las muertes relacionadas con la RAM, eclipsarán las provocadas por cáncer. Este número puede parecer exagerado pero, en realidad, esta basado en la resistencia de solo tres organismos: (*K. pneumoniae*, *E. coli*, y *S aureus*), lo que sugiere que es una estimación muy conservadora del posible impacto de una resistencia sin freno.⁵

LA EPIDEMIOLOGÍA DE LOS ORGANISMOS RESISTENTES

La RAM puede encontrarse virtualmente en todas las formas de microorganismos conocidos, incluyendo virus (*Varicella zoster* [chicken pox/shingles]), protozoos (*Plasmodium* sp. [malaria]), hongos, y bacterias. El factor que con mayor trascendencia influye en la RAM, es la exposición de un organismo a la presión de selección de un compuesto antimicrobiano. **El estado actual de la RAM ha llevado a la RMF a trasladarse del hospital a la comunidad, y es posible encontrar infecciones**

adquiridas en comunidad mediante organismos RMF en todo el mundo.

Centrándose en las especies bacterianas, los organismos de mayor importancia en pacientes hospitalizados son los *pneumococos* RMF, SARM, y *enterococos* resistentes a la vancomicina, entre los Gram-positivos. Entre las bacterias Gram-negativas, los *bacilos* que expresan β -lactamasas de amplio espectro (ESBL), la *Klebsiella sp. resistente a carbapenem* y otras enterobacterias, *Pseudomonas aeruginosa* RMF, y *Acinetobacter baumannii* RMF, son las que más preocupan. Los *bacilos* Gram-negativos son los organismos que más preocupan debido a su batería de mecanismos de defensa contra los compuestos antimicrobianos. Las Gram-positivas RMF se encuentran ahora en la comunidad y en los animales que los hospedan, provocando infecciones adquiridas en comunidad, así como infecciones hospitalarias. Los primeros organismos panresistentes son miembros de este grupo, y se examinarán más adelante.

Streptococcus pneumoniae es el patógeno más importante de infecciones de las vías respiratorias (ITR) adquiridas en comunidad. En un estudio de 2014 en Seúl, Corea del Sur, se identificaron cinco

cepas de neumococo que solo eran susceptibles a los antibióticos reservados para infecciones muy resistentes (linezolid, tigeciclina y vancomicina).⁶ En México, es evidente una erosión gradual de la susceptibilidad del *S. pneumoniae* a la clase de antibióticos macrólidos en las comparaciones de los datos de 2005-2007 con los de 2008-2012. Este grupo de antimicrobianos es particularmente importante para los pediatras, y la prevalencia actual de la resistencia (30-40 %), impide su uso como terapia empírica en México.⁷

Los enterococos, más comúnmente, *Enterococcus faecalis*, se están convirtiendo en infecciones adquiridas en el hospital cada vez más frecuentes. En Europa, el 90 % de los aislados de *E. faecalis* son susceptibles a la vancomicina; sin embargo, en Canadá, Hispanoamérica, y los EE. UU., se han detectado prevalencias de resistencia del 22 %, 28 %, y 79 % respectivamente.⁸

El SARM representa >25 % de aislados de *S. aureus* encontrados en la mayoría de los países europeos meridionales (Figura 1). La mayoría de los países centroeuropeos y nórdicos tienen una prevalencia de SARM >10 %, con menor resistencia, generalmente limitada a los países escandinavos y los Países Bajos.⁹

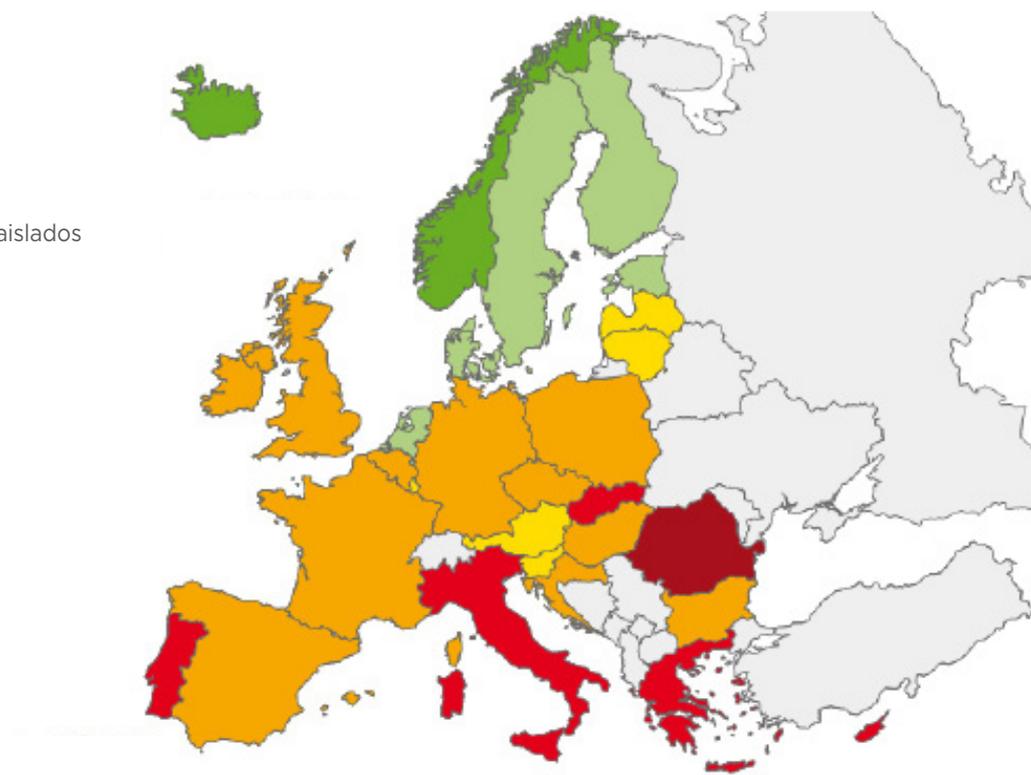
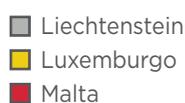
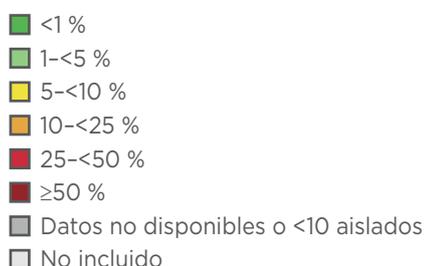


Figura 1: Porcentaje de aislados de SARM en los países participantes en 2013.⁹
SARM: *Staphylococcus aureus* resistente a la metilina.

De las enterobacterias, en particular, la *E. coli*, es la bacteria Gram-negativa más común encontrada en hospitales. La presión de selección ejercida por los antibióticos, ha impulsado la evolución de las enzimas β -lactamasa hidrolizantes creando ESBL capaz de destruir cefalosporinas y carbapenemasas. La prevalencia mundial de *E. coli* productora de ESBL ha aumentado durante la última década, con los mayores niveles observados en las regiones de Asia y el Pacífico (28 %) e Hispanoamérica (23 %), según las cifras de 2009–2010.¹⁰ En la *K. pneumoniae*, la prevalencia de la productora de ESBL ha demostrado una tendencia al alza similar, con cifras de 2008-2010 que superan el 50% en Hispanoamérica (53 %).¹⁰ En los EE. UU., la prevalencia nacional de la productora de ESBL fue del 12 % en un estudio que examinaba cuatro especies de enterobacterias; sin embargo, existen variaciones regionales importantes, con una prevalencia de hasta el 23 % en la región del Atlántico Medio, y de tan solo el 4 % en la región del oeste-norte-centro. Además, muchas de las cepas expresaron más que un gen para la producción de ESBL, estableciendo múltiples rutas de resistencia.¹¹ **Cientos de variantes de β -lactamasa están a día de hoy presentes en todo el mundo, y el ser humano es, a nivel mundial, un portador de organismos productores de ESBL cada vez mayor.**¹²

A pesar de su estado relativamente protegido, los carbapenems se han utilizado libremente en pacientes inmunodeprimidos en todo el mundo. **En algunos países europeos, como Italia y Grecia, las enterobacterias productoras de carbapenemasas son endémicas.** Incluso en los Países Bajos, donde el uso de antimicrobianos es extremadamente estricto y que cuentan con programas de búsqueda y destrucción dirigidos a organismos resistentes, no pueden evitar las ESBL. Los datos indican que se han producido en hospitales brotes individuales de enterobacterias productoras de carbapenemasas; basándose en la tendencia actual, es probable que empeore la situación.¹³

La resistencia a la colistina mediada por plásmidos (MCR-1) es la amenaza más reciente. La colistina polimixina se lleva comercializando desde la década de los 60, pero se ha evitado debido a su toxicidad y poca penetración. Sin embargo, sigue siendo muy activa contra las bacterias Gram-negativas, y se ha convertido en el último recurso antibiótico contra muchas infecciones por RMF. El grado en el que el gen *mcr-1* se ha diseminado entre las enterobacterias queda por determinar;

sin embargo, se han notificado dos casos de bacteremia causada por *E. coli* productora de MCR-1 en Suiza. Ninguno de los pacientes había recibido tratamiento previo con polimixinas, viajado al exterior en los últimos años ni había estado expuesto a animales de granja. **Estos datos sugieren una diseminación silenciosa y horizontal del plásmido del gen *mcr-1* en *E. coli* adquirida en la comunidad, con el potencial de consecuencias desastrosas.**¹⁴

Para muchos, la tuberculosis es una infección asociada con el siglo 19 en lugar del siglo 21; sin embargo, la tuberculosis RMF, resistente a la isoniazida o la rifampicina, está presente en todos los países del mundo. Además, muchos países han tenido al menos un caso de tuberculosis muy resistente a los medicamentos, que tiene pocas opciones de tratamiento, y es probable que una vigilancia deficiente sea una de las causas de su menor notificación generalizada.⁴

CONSUMO DE ANTIBIÓTICOS

La RAM es un ejemplo elegante de la selección natural en el trabajo. Las mutaciones aleatorias que confieren resistencia son ventajosas para bacterias expuestas a la presión selectiva de antimicrobianos producidos naturalmente en el medio ambiente. Sin embargo, esta selección natural se ha acelerado rápidamente por el abuso de los antibióticos durante el siglo 20. El uso excesivo no se limita a la medicina, sino que es un problema importante en la producción de carne, lo que lleva a la resistencia directa, así como el consumo posterior por los seres humanos. El uso indebido va más allá de lo que es el uso en infecciones no bacterianas, a dosis inadecuadas o con duraciones de tratamiento que favorecen la supervivencia de bacterias resistentes.

El uso de antimicrobianos es común fuera de la medicina humana; de hecho, aproximadamente el 80 % del uso anual de antimicrobianos en los EE. UU. se realiza en ganadería, agricultura y acuicultura.¹⁵ China usa más antibióticos que cualquier otro país; un estudio de 2007 estimó que se utilizaron 210 millones de kg de antibióticos, utilizándose >46 % de estos medicamentos en producción agropecuaria.¹⁶ **China, junto con la India, es el principal consumidor de antimicrobianos y, por lo tanto, el principal productor de microorganismos RFM.** Los datos sobre *E. coli* productora de ESBL en las heces de gallinas, cerdos y ganado vacuno de Hong Kong muestran un aumento constante en las tres especies. En 2013, el 70–80 % de cerdos y gallinas y, aproximadamente, el 45 % de las vacas evaluadas, tenían flora intestinal

resistente.¹⁷ No existen estudios que ilustren estas relaciones directamente; sin embargo, puede entenderse de manera intuitiva la relación entre el consumo de productos animales tratados con antimicrobianos y la RAM en humanos.

A nivel mundial, el consumo de antimicrobianos aumentó en un 40 % entre 2000–2010; sin embargo, este patrón esconde una imagen variada de consumo reducido en algunos países, y grandes aumentos en otros. El consumo anual varía en torno a una magnitud de diez en todos los países de renta media y alta. Las economías de Brasil, Rusia, India, y China, junto con Sudáfrica, fueron responsables de la gran mayoría del crecimiento entre 2000–2010.¹⁸

La relación entre el consumo directo de antimicrobianos humanos y la RAM se ha demostrado en Europa, donde existe un sistema de vigilancia. Existe un amplio rango de consumo de aproximadamente 10 dosis diarias definidas por cada 1.000 habitantes por día en países como Estonia y los Países Bajos, y cerca de 40 dosis diarias definidas por cada 1.000 habitantes por día en Grecia.^{19,20} Los países que consumen grandes cantidades de antibióticos, como Grecia e Italia, como era de esperar, tienden a tener la mayor prevalencia de resistencia.

RESISTENCIA A NEUMOCOCOS

Definimos la resistencia de un microorganismo a un antimicrobiano específico basado en la CIM como la concentración más baja que inhibe visiblemente el crecimiento bacteriano durante la noche. Las CIM cambian con el tiempo, y una serie de organizaciones específicas en Europa las calculan y publican, incluyendo la Sociedad Europea de Microbiología Clínica y Enfermedades Infecciosas (ESCMID), y el Instituto de Estándares Clínicos y de Laboratorio (CSLI) en EE. UU.

S. pneumoniae es la causa más común de ITR adquiridas provocadas por bacterias. En México, la susceptibilidad del *S. pneumoniae* a los antibióticos analizados disminuyó al comparar los datos para 2005–2007 y 2008–2012 del ensayo T.E.S.T ampliado.⁷ En muchos casos, cuando una cepa bacteriana desarrolla resistencia a un solo antibiótico dentro de una clase, por ejemplo, a través de la producción de β -lactamasa, el mecanismo establecerá resistencia a todos los antibióticos dentro de esta clase.

Las opciones de tratamiento comunes para la ITR adquirida en la comunidad incluyen trimetoprima/

sulfametoxazol, tetraciclinas, cloranfenicol, macrólidos/azálidos/cetólidos, β -lactamasa y fluoroquinolonas. Los macrólidos, β -lactámicos y fluoroquinolonas son quizás los más comúnmente utilizados, y los consiguientes mecanismos de resistencia son bien conocidos.

S. pneumoniae: resistencia a los macrólidos

Los macrólidos han estado disponibles desde la década de los años 50, y se han usado con frecuencia contra los neumococos, particularmente en la población pediátrica, debido a su perfil de seguridad y eficacia. Los macrólidos son inhibidores de la síntesis de proteínas, dirigidos tanto a la traducción de peptidiltransferasa como a la traducción ribosomal. Por lo tanto, el macrólido debe alcanzar una concentración citoplásmica suficiente para tener efecto, y los neumococos pueden volverse resistentes expresando bombas de eflujo (*genes mefA* o *mefE*) para expulsar el antibiótico. Un segundo mecanismo de resistencia más complejo y eficiente implica a la metilasa ribosomal (*el gen ermB* o, raramente, el gen *ermA*), que dimetila el ARN ribosomal 23S neumocócico, impidiendo el acceso al sitio de unión del antibiótico. Se han descrito otras mutaciones que afectan la unión de los macrólidos a las proteínas ribosomales L4 y L22.

Las infecciones neumocócicas han demostrado la capacidad de adquirir resistencia *in vivo*. Una carta publicada en 2002 presenta un ejemplo trágico de resistencia a los macrólidos relacionada con el tratamiento. Un hombre de 28 años había cursado con una historia de tos y disnea de 5 días; el cultivo de esputo reveló una infección por *S. pneumoniae*. Se inició el tratamiento con 500 mg/día de azitromicina por vía intravenosa, y el paciente respondió bien; sin embargo, en el día 4 comenzó a mostrar insuficiencia respiratoria progresiva y se trasladó a cuidados intensivos. A pesar de la administración de ceftriaxona y vancomicina, el paciente desarrolló insuficiencia multiorgánica y murió. Los aislados de *S. pneumoniae* tomados después del deterioro del paciente mostraron los mismos marcadores genéticos (patrones de tipificación BOX) que el cultivo inicial, lo que indica que era la misma cepa. Sin embargo, aunque los aislados iniciales mostraron susceptibilidad total a todos los antibióticos analizados, incluida la penicilina, el segundo aislado se volvió resistente a la eritromicina, la azitromicina y la quinupristina/dalfopristina. La secuenciación reveló que la resistencia se estableció por una mutación de la proteína ribosomal L22.²¹

Estos casos no son aislados. En el norte de África, el tracoma es una enfermedad endémica, y una de las principales causas de pérdida de visión durante la infancia. La OMS lleva a cabo programas en la región para prevenir el tracoma con una sola dosis de azitromicina. Durante uno de estos programas en Marruecos, un bebé de 2,5 meses portador nasofaríngeo de *S. pneumoniae* (serotipo 22F) desarrolló resistencia después de una dosis única del macrólido. En este caso, la resistencia se adquirió por una mutación A>G en la posición 2059 del ARN ribosomal 23S, que resultó en una modificación de la CIM de 0,5 mg/l antes de la mutación a >256 mg/l después de la mutación.²²

La resistencia a los macrólidos está aumentando en todo el mundo y, a menudo, se asocia con resistencia a la penicilina. Dos estudios recientes indican que la resistencia *in vitro*, a cualquier nivel, es un indicador del fracaso del tratamiento. El desarrollo de resistencia relacionada con el tratamiento no es un suceso aislado, por lo que se debe tener cuidado al recetar un solo macrólido a pacientes con infecciones neumocócicas extrameningeas. La prevalencia de la resistencia determinará la necesidad de reevaluar las recomendaciones actuales para el tratamiento de la infección adquirida en la comunidad.

***S. pneumoniae*: resistencia a β -lactama**

S. pneumoniae reside en la nasofaringe y se encuentra exclusivamente en humanos. La bacteria adquiere su resistencia β -lactámicos por la transformación de material genético extraño de otros estreptococos. La transferencia de material genético a los genes que codifican proteínas de unión a penicilina, reduce su afinidad de unión a las β -lactamas, disminuyendo de ese modo la actividad de estos compuestos. A diferencia de otros mecanismos de resistencia, como la adquisición de una enzima hidrolizante, **los cambios en las proteínas de unión a penicilina establecen aumentos graduales en la resistencia, ya que la capacidad del antibiótico para unirse y bloquear la formación de pared bacteriana se degrada** por los cambios genéticos adquiridos gradualmente.

Sin un reservorio animal, la erradicación de *S. pneumoniae* parece una posibilidad. **Sin embargo, la existencia de 93 serotipos de *S. pneumoniae*, su capacidad de pasar rápidamente entre individuos, y su capacidad para establecer RAM a través de la transformación de genes hacen de *S. pneumoniae* un organismo muy adaptable.** Estas características

hacen que las zonas de interacción humana de alta densidad, como las guarderías, se conviertan en fábricas de RAM, con niños que intercambian serotipos y bacterias, que a su vez intercambian genes de resistencia.

Los β -lactámicos actúan de manera tiempo dependiente. El principal parámetro farmacocinético/farmacodinámico que predice la erradicación es el momento en que la concentración del antibiótico en el suero está por encima de la CIM. Por lo tanto, para mejorar la erradicación, los intervalos de dosificación son más importantes que el aumento de la dosis. Por ejemplo, durante la normalización de la terapia con amoxicilina/clavunato el aumento en la dosis de amoxicilina de 500 mg a 875 mg resultó en un aumento en el tiempo por encima de la CIM del 36 % al 44 %, mientras que, un cambio en la dosis de dos a tres veces al día aumentó el tiempo por encima de la CIM del 36 % al 55 %.

La elección del antibiótico β -lactámico es también una consideración importante, particularmente en la población pediátrica. Entre las cefalosporinas orales, la cefuroxima y la cefpodoxima tienen la mayor actividad contra la *S. pneumoniae* susceptible a la penicilina. Sin embargo, su CIM es 1-4 diluciones superior que la amoxicilina contra cepas no susceptibles y provocan más daños colaterales que las penicilinas. **Como resultado, cuando se trata oralmente una infección respiratoria por neumococo, la amoxicilina sigue siendo el β -lactámico con la mejor relación farmacocinética/farmacodinamia, particularmente en niños, y con menor impacto en la flora residente.** Las cefalosporinas orales, cefixima, cefaclor, ceftibuten y loracarbef, y los macrólidos, no se suelen recomendar debido a la disminución de la actividad de estos agentes contra los neumococos no susceptibles.²³⁻²⁵

Incluso en cepas resistentes a la penicilina, la dosis adecuada del β -lactámico correcto sigue siendo una terapia eficaz. No se han documentado fallos en el tratamiento con una dosificación adecuada de penicilinas o cefalosporinas de tercera generación en pacientes con infecciones extrameningeas.²⁶ No existe evidencia de una mayor mortalidad en la neumonía resistente a la penicilina cuando se ajusta por la gravedad de la enfermedad y la comorbilidad. Sin embargo, se ha notificado una mayor mortalidad por meningitis provocada por cepas no susceptibles a la penicilina.

***S. pneumoniae*: resistencia a la fluoroquinolona**

Las fluoroquinolonas se convirtieron en parte del arsenal de tratamiento de neumococos en la década de los 80, con la introducción de la ciprofloxacina relativamente inactiva. Una gran cantidad de posibles compuestos posteriores de fluoroquinolona falló debido a problemas de toxicidad. Sin embargo, aquellas actualmente autorizadas, incluyendo levofloxacina y moxifloxacina, tienen una excelente actividad contra el neumococo.

El objetivo de las fluoroquinolonas son las enzimas ADN girasa y la topoisomerasa IV, que controlan el enrollado y desenrollado del genoma bacteriano necesario para la replicación. Los neumococos tienen varios mecanismos de resistencia contra las fluoroquinolonas; los más comunes implican mutaciones en los genes que codifican las enzimas diana. Las mutaciones ocurren con frecuencia en *parC*, que codifica la subunidad A de la ADN topoisomerasa IV, o *gyrA*, que codifica la subunidad A de la ADN girasa. Con menor frecuencia, se pueden encontrar mutaciones en los genes *parE* y *gyrB*, que codifican las subunidades B de estas proteínas. Las bombas de eflujo también desempeñan un papel en la disminución de la susceptibilidad, aunque estas son menos importantes para establecer resistencia. La adquisición de las mutaciones *parC* y *gyrA* establece una resistencia completa a las fluoroquinolonas.^{27,28}

La posibilidad de que las cepas de *S. pneumoniae* posean un mecanismo de resistencia oculta, debido a la presencia de una mutación de *parC* o *gyrA*, crea problemas potenciales para la terapia con fluoroquinolonas. De hecho, al igual que con la terapia con macrólidos, existen ejemplos bien documentados de resistencia relacionada con el tratamiento durante la terapia con fluoroquinolonas.²⁹⁻³² En todos los casos documentados actualmente, se ha detectado el emparejamiento de *parC* o *gyrA*, y las infecciones han mostrado un nivel asombroso de resistencia a la terapia con fluoroquinolonas.

La resistencia relacionada con el tratamiento es más común en pacientes inmunocomprometidos, debido a una respuesta inmune reducida, mayor tiempo de transporte y una mayor densidad de organismos. Los pacientes con mieloma, por ejemplo, pueden tener una mayor diversidad bacteriana

que pacientes sanos con neumonía. Los pacientes con enfermedad pulmonar estructural también tienen un mayor riesgo emergente de resistencia a fluoroquinolona relacionada con el tratamiento.

Dado el riesgo de mutaciones ocultas de un solo gen, puede ser prudente evitar el uso de la monoterapia con fluoroquinolona en pacientes tratados con fluoroquinolonas durante los meses anteriores. Además, en pacientes con infección neumocócica grave documentada, provocada por cepas con una CIM de levofloxacina ≥ 1 $\mu\text{g/ml}$, las fluoroquinolonas deben evitarse o usarse en combinación.^{29,30,32,33}

STAPHYLOCOCCUS AUREUS

El SARM es quizás la cepa más conocida de RMF. La meticilina fue el primer β -lactámico sintético sintetizado en respuesta a la resistencia a la penicilina en 1959. Un año después, los primeros aislados de SARM se cultivaron en laboratorios del RU. La infección por SARM adquirida en el hospital se detectó en Europa occidental, EE. UU. y Australia en la década siguiente. En la década de los 80, el SARM estaba ocupando titulares fuera de la comunidad médica, y se había documentado SARM adquirido en la comunidad. El final de la década de los 90 contempló la primera aparición de SARM resistente a la vancomicina;³⁴ hoy en día, el SARM representa una epidemia mundial tanto en la comunidad como en el hospital. En el ensayo T.E.S.T, la prevalencia del SARM en México fue del 45 %.⁷

El tratamiento de las infecciones por SARM se ha basado tradicionalmente en glucopéptidos, principalmente vancomicina; sin embargo, ha habido una erosión progresiva de la CIM de vancomicina, y las terapias alternativas están adquiriendo importancia. La daptomicina es la alternativa mejor conocida, pero tiene algunas limitaciones, incluyendo no ser adecuados para las infecciones pulmonares debido a la neutralización por surfactante pulmonar, y la infección por bacterias en otras zonas que comienzan a mostrar una disminución de la susceptibilidad. Linezolid es otro antibiótico útil en pacientes con infecciones graves por SARM que no pueden tratarse con glucopéptidos; sin embargo, la toxicidad de la médula ósea limita su uso y la resistencia mediada por plásmidos representa una posible amenaza futura.

Los resultados para *S. aureus* sensible a la meticilina, tratada con vancomicina, son significativamente peores que para las infecciones por SARM.³⁵ Otros problemas con la terapia con vancomicina son la

escasa penetración tisular, una actividad bactericida lenta, dificultad para optimizar la dosis, el aumento gradual de la CIM (MIC creep) y la aparición de cepas con niveles variables de susceptibilidad a vancomicina, incluyendo *S. aureus* heterorresistente, *S. aureus* resistente a nivel intermedio y, *S. aureus* resistente a vancomicina.³⁶ Algunos agentes nuevos para cocos Gram-positivos RMF, como SARM, son dos lipoglicopéptidos altamente activos, ritavancina, y dalbavancina, oxazolidinona, tedizolid y dos nuevas β -lactamas cefalosporinas: ceftobiprol y ceftarolina.

BACTERIAS GRAM-NEGATIVAS

Las bacterias Gram-negativas son más complejas que sus homólogas Gram-positivas, y tienen una extraordinaria capacidad de defensa y plasticidad contra los compuestos antimicrobianos. Entre los mecanismos se incluye la **pérdida de porinas**, que reduce la penetración de algunos antibióticos a través de la membrana celular, lo que establece resistencia a los β -lactámicos como el imipenem; **la producción de β -lactamasas** que hidrolizan antibióticos en el espacio periplásmico; **la sobreexpresión de bombas de efusión transmembrana**, que tienen los β -lactámicos, quinolonas, aminoglucósidos, antibióticos de tetraciclina y cloranfenicol como diana; **los mecanismos de derivación metabólica**, generalmente a través de una nueva enzima que circunvala la vía inhibida por el antibiótico; la mutación o modificación ribosomal que impide la unión de algunos antibióticos tipo tetraciclina y aminoglucósidos; mutaciones del sitio diana que afectan a las quinolonas al alterar la ADN girasa y la

topoisomerasa IV; y enzimas que modifican e inactivan directamente los antibióticos como, por ejemplo, los aminoglucósidos y la ciprofloxacina.³⁷ La presión de la selección de antibióticos ha impulsado la incidencia de mutaciones, dando lugar a mecanismos de resistencia tras la introducción de cada nueva clase de antibiótico tipo ampicilina en la década de los 60 (*TEM*, *SHV* serina, β -lactamasas), las cefalosporinas en la década de los 80 (β -lactamas tipo *AcrAB*, *blaSHV*, *blaTEM*, *AmpC*), y carbapenémicos de los años 1990-2000 (*CTX-M-15*, *VIM*, *IMP*, *NDM-1*, *KPC*, *OXA-48*, defectos de porina) (**Tabla 1**).³⁸⁻⁴¹

Las β -lactamasas de enterobacteriáceas, como por ejemplo *E. coli*, han estado evolucionando durante más de 50 años. Se reconocen cuatro clases de β -lactamasas: la clase A, que puede establecer resistencia a muchos β -lactámicos mediante la producción de ESBL y carbapenemasas como, por ejemplo, las carbapenemasas de la *K. pneumoniae*, que se han generalizado en muchas partes del mundo; la clase B, metalo- β -lactamasas, que son carbapenemasas; la clase C, cefalosporinas; y la clase D, oxacilinasas.

La terminología utilizada para describir la resistencia ha estado evolucionando para mantener el ritmo de la crisis de resistencia. Los investigadores y médicos han reclasificado organismos de resistentes a RMF, hasta ampliamente resistentes a los fármacos y, finalmente, a panresistentes a los fármacos, para aquellas bacterias con resistencia a todos los antimicrobianos autorizados.⁴²

Las infecciones graves de *E. coli* antes de la era de los antibióticos serían susceptibles a las 13 clases de antibióticos disponibles en la actualidad.

Tabla 1: Mecanismos resistentes Gram negativo.

Clase	<i>E. coli</i> y <i>K. pneumoniae</i>	<i>P. aeruginosa</i>	<i>Acinetobacter</i>	<i>B. fragilis</i>
Cefalosporinas	ESBL, AmpC, KPC, MBL, OXA-48	AmpC, (ESBL), MBL	AmpC, (ESBL), MBL	ND
Carbapenemasas	KPC, MBL, OXA-48, pérdida de porinas	MBL, pérdida de porinas, salida	OXA-23, -24, -58, MBL, pérdida de porinas, salida	MBL
Aminoglucósidos	AME, metilasas 16S	AME, metilasas 16S, salida	AME, metilasas 16S, salida	ND
Fluoroquinolonas	QRDR, salida, PMQR	QRDR, salida	QRDR, salida, PMQR	ND
Metronidazol	ND	ND	ND	nim

AME: enzimas modificadoras de aminoglucósidos; *B. fragilis*: *Bacteroides fragilis*; *E. coli*: *Escherichia coli*; ESBL: β -lactamasa de espectro ampliado; *K. pneumoniae*: *Klebsiella pneumoniae*; KPC: *K. pneumoniae* carbapenemasa; MBL: metalo- β -lactamasa; NA: No disponible; *P. aeruginosa*: *Pseudomonas aeruginosa*; PMQR: resistencia a quinolona mediada por plásmido; QRDR: región determinante de resistencia a quinolona.

La aparición de bacterias entéricas productoras de ESBL, después de la selección por esos mismos antibióticos, deja solo cuatro opciones de tratamiento parenteral en áreas de alta resistencia (tigeciclina, carbapenems, amikacina y colistina), la mayoría de los cuales representan un solo antibiótico en lugar de una clase; sin embargo, todas estas opciones tienen limitaciones. La resistencia mediada por plásmidos a polimixinas como la colistina es la última amenaza, y la toxicidad de los aminoglucósidos ha reducido todavía más la cantidad de antibióticos disponibles para combatir organismos resistentes. Esto ha resultado en un mayor uso de carbapenemasas, con la consecuencia inevitable de un aumento progresivo de la resistencia a estos agentes.

A día de hoy, las carbapenemasas están emergiendo en diversas formas, dentro de las bacterias Gram-negativas. Las carbapenemasas de *K. pneumoniae* pueden encontrarse no solo en *K. pneumoniae*, sino también en otras bacterias entéricas. Tanto *P. aeruginosa* como los entéricos, producen metalo- β -lactamasas. También están surgiendo oxacilinas capaces de inactivar carbapenemasas, tanto en *Acinetobacter*, como en *K. pneumoniae* y *E. coli*.

COMBATIR LA RESISTENCIA ANTIMICROBIANA

Desde las predicciones de Harold Neu, hace unos 25 años, se ha avanzado poco en la lucha contra la resistencia. Se necesita una mejor vigilancia, y mejorar el desarrollo de pruebas de diagnóstico para comenzar a abordar el aumento de la resistencia a los antimicrobianos. Las pruebas de diagnóstico molecular a partir de un único análisis de sangre para identificar infecciones bacterianas y virales, ayudarán a racionalizar el uso de antibióticos. La presión de un público cada vez más consciente y, en consecuencia, el aumento de la presión política, está llevando a realizar mayores esfuerzos contra la propagación de las bacterias RMF, así como a intentos de disminuir la aparición de resistencias, a través de una mejor administración de antibióticos. La clave de ambos enfoques es la prevención de la infección. Gracias a una mayor comprensión de la RAM fuera de la comunidad médica, se está acelerando la investigación de nuevos fármacos a través de una mayor colaboración entre las compañías farmacéuticas, los gobiernos y las organizaciones sin ánimo de lucro. Del mismo modo, una mejor coordinación mundial respaldada por distintas

organizaciones, como la OMS, ayudará a combatir los patógenos resistentes de gran movilidad.⁴³

TRATAMIENTO ADECUADO DE LA NEUMONÍA ADQUIRIDA EN LA COMUNIDAD: LECCIONES DEL ESTUDIO DE UN CASO

Una mujer de 78 años ingresó en el hospital. No había tenido de síntomas la noche anterior a la aparición rápida de escalofríos, fiebre (temperatura oral: 39,5 °C), dolor torácico pleurítico del lado derecho, tos no productiva leve, y disnea asociada con esfuerzo físico mínimo. La paciente tenía antecedentes de artritis reumatoide, tratada con prednisona (5 mg/día) durante los 3 meses anteriores; hipertensión leve controlada con hidroclorotiazida; y hospitalización por pielonefritis aguda 2 meses antes, durante la cual recibió tratamiento con fluoroquinolona. Vivía sola en el momento de la hospitalización.

El examen físico reveló que la paciente estaba lúcida y receptiva. Mostró taquipnea (frecuencia respiratoria: 35/min), taquicardia (frecuencia del pulso: 120/min), y su presión arterial era de 130/85 mmHg. La paciente parecía hidratada sin adenopatía periférica. El examen pulmonar reveló signos de consolidación, y estertores crepitantes en el hemitórax derecho. El ritmo cardíaco era regular sin murmullos. No había signos de congestión yugular o edema periférico. El abdomen era blando y sin organomegalias; el examen neurológico fue normal.

La posterior radiografía de tórax mostró un infiltrado bien definido, típico de neumonía. La extensión de la infección, también evaluada mediante una tomografía computarizada, fue lo suficientemente grande como para tocar la pleura, lo que explica el dolor pleurítico en el pecho.

Lecciones diagnósticas

La radiografía de tórax es la herramienta de diagnóstico esencial para la neumonía aguda. Además de confirmar el diagnóstico, puede indicar la presencia de complicaciones (derrame, absceso, tumor, etc.), proporcionar una posible evidencia de etiología, y permitir el seguimiento del progreso de la enfermedad.

Junto con la radiografía de tórax, los hemocultivos son la segunda herramienta de diagnóstico esencial, aunque no en la fase inmediata, debido a la demora

en la recepción de los resultados. Los hemocultivos que confirman la infección bacteriana son casi exclusivamente positivos para neumococo, en pacientes sin factores de riesgo para infección por bacilos Gram-negativos. En aquellos con factores de riesgo, *E. coli* es el segundo microorganismo más común encontrado. Sin embargo, también se deben tener en cuenta otros patógenos. El inicio repentino y los primeros signos de consolidación en la paciente sugieren que, la *Legionella pneumophila*, es un candidato poco probable. Una infección oportunista como, por ejemplo, por *Pneumocystis jiroveci*, es poco probable debido a la fisura radiológica agudamente definida (la presentación del “cristal opalino” es más típica), la unilateralidad y las dosis bajas de prednisona que, probablemente, no causen inmunosupresión importante.

S. pneumoniae es el microorganismo candidato más probable. La edad del paciente, la hospitalización reciente y el pretratamiento con una fluoroquinolona (ciprofloxacina), deben alertar a los médicos sobre la posibilidad de una infección por neumococo RMF. En cuanto a los bacilos Gram-negativos, la probabilidad de infección por *E. coli* aumenta con la presencia de factores de riesgo como son el sexo femenino, la edad y la hospitalización reciente.

Lecciones terapéuticas

La edad de la paciente, per se, no es un factor de riesgo para un curso complicado de la enfermedad. Sin embargo, la combinación de edad y comorbilidades con posible inmunosupresión, representan factores de riesgo para un curso complicado y para las etiologías inusuales de neumonía adquirida en la comunidad. Además, la taquipnea es un signo físico grave de importancia pronóstica.

La neumonía aguda necesita terapia empírica con antibióticos. La azitromicina es una opción deficiente de antibiótico en este caso ya que, las infecciones neumocócicas, son con frecuencia resistentes a los macrólidos, y la azitromicina no

es activa contra las infecciones Gram-negativas que, en este caso, siguen siendo una posibilidad. La amoxicilina tiene poco efecto contra la mayoría de las bacterias Gram-negativas de interés en la neumonía adquirida en la comunidad. Se debe considerar seriamente la ceftriaxona, ya que la resistencia de los neumococos a las cefalosporinas es muy baja, y la ceftriaxona también es activa en la mayoría de las bacterias Gram-negativas de interés en la neumonía adquirida en la comunidad. Sin embargo, no cubre la *Legionella*, u otros organismos “atípicos”. Una fluoroquinolona sería una buena opción si el tratamiento anterior con ciprofloxacina y el riesgo resultante de resistencia emergente del tratamiento en neumococos no contraindicaron su uso empírico. La terapia combinada ceftriaxona-azitromicina es la mejor opción para el tratamiento empírico de la neumonía grave adquirida en la comunidad, ya que cubre la gran mayoría de los posibles patógenos. Se ha demostrado que esta combinación es más eficaz que la monoterapia con un β -lactámico en algunos pacientes con neumonía neumocócica.

Respuesta al tratamiento

La paciente recibió una combinación IV de ceftriaxona-azitromicina y, al cabo de 48 horas, mostró mejoría, con una temperatura de 37,8°C y reducción de la sensación de dolor. Los resultados del hemocultivo revelaron la presencia de *S. pneumoniae* con resistencia intermedia a la penicilina (CIM: 1 mg/l). Los resultados permitieron a los médicos tratantes simplificar el tratamiento, cambiar a la vía oral y elegir un antibiótico clásico para reducir los costes.

El cambio a dosis orales es conveniente cuando el paciente muestra una mejoría sustancial, ya que reduce el riesgo de infección por catéter y trombosis venosa, además de facilitar el paso a tratamiento ambulatorio. En este caso, la monoterapia con amoxicilina fue viable porque, el grado de resistencia a la penicilina, se supera fácilmente con la dosis adecuada (1 gramo/cada 8 horas).

BIBLIOGRAFÍA

1. Abraham EP y cols. Further observations on penicillin. *Lancet*. 1941;238(6155): 177-89.
2. Schwartz BS y cols. Daptomycin treatment failure for vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* infective endocarditis: Impact of protein binding? *Ann Pharmacother*. 2008;42(2):289-90.
3. Neu HC. The crisis in antibiotic resistance. *Science*. 1992;257(5073): 1064-73.
4. Organización Mundial de la Salud (OMS). Antimicrobial resistance: Global report on surveillance 2014. Disponible en: <http://www.who.int/drugresistance/documents/surveil-lancereport/en/>. Último acceso: 9 de noviembre de 2017.
5. O'Neill J (Chair). Review on antimicrobial resistance. antimicrobial resistance: Tackling a crisis for the health and wealth of nations. Disponible en: <https://amr-review.org/Publications.html>. Último acceso: 9 de Noviembre 2017.

6. Cho SY y cols. Extensively drug-resistant *Streptococcus pneumoniae*, South Korea, 2011–2012. *Emerg Infect Dis*. 2014;20(5):869-71.
7. Morfin-Otero R y cols. Antimicrobial susceptibility trends among gram-positive and -negative clinical isolates collected between 2005 and 2012 in Mexico: Results from the tigecycline evaluation and surveillance trial. *Ann Clin Microbiol Antimicrob*. 2015;14:53.
8. O'Driscoll T, Crank CW. Vancomycin-resistant enterococcal infections: Epidemiology, clinical manifestations, and optimal management. *Infect Drug Resist*. 2015;8:217-30.
9. Centro Europeo para la Prevención y Control de Enfermedades (ECDC). Datos del Atlas de vigilancia del ECDC: Resistencias a los Antimicrobianos 2015. Disponible en: http://ecdc.europa.eu/en/healthtopics/antimicrobial_resistance/database/Pages/graph_reports.aspx#sthash.iXhQwatx.dpuf Último acceso: 9 de noviembre de 2017.
10. Guzmán-Blanco M y cols.; Latin America Working Group on Bacterial Resistance. Extended spectrum β -lactamase producers among nosocomial Enterobacteriaceae in Latin America. *Braz J Infect Dis*. 2014;18(4):421-33.
11. Castanheira M y cols. Contemporary diversity of β -lactamases among Enterobacteriaceae in the nine U.S. census regions and ceftazidime-avibactam activity tested against isolates producing the most prevalent β -lactamase groups. *Antimicrob Agents Chemother*. 2014;58(2):833-8.
12. Woerther PL y cols. Trends in human fecal carriage of extended-spectrum β -lactamases in the community: Toward the globalization of CTX-M. *Clin Microbiol Rev*. 2013;26(4):744-58.
13. Albiger B y cols.; European Survey of Carbapenemase-Producing Enterobacteriaceae (EuSCAPE) working group. Carbapenemase-producing Enterobacteriaceae in Europe: Assessment by national experts from 38 countries, May 2015. *Euro Surveill*. 2015; 20(45).
14. Nordmann P, Poirel L. Plasmid-mediated colistin resistance: An additional antibiotic resistance menace. *Clin Microbiol Infect*. 2016;22(5):398-400.
15. Hollis A, Ahmed Z. Preserving antibiotics, rationally. *N Engl J Med*. 2013; 369(26):2474-6.
16. Hvistendahl M. Public Health. China takes aim at rampant antibiotic resistance. *Science*. 2012;336(6083):795.
17. Cheng VCC y cols. Strategic measures for the control of surging antimicrobial resistance in Hong Kong and mainland of China. *Emerg Microbes Infect*. 2015; 4(2):e8.
18. Van Boeckel TP y cols. Global antibiotic consumption 2000 to 2010: An analysis of national pharmaceutical sales data. *Lancet Infect Dis*. 2014;14(8):742-50.
19. Centro Europeo para la Prevención y Control de Enfermedades (ECDC). Surveillance of antimicrobial consumption in Europe, 2010. *Estocolmo: ECDC*; 2013. Disponible en: <http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/antimicrobial-antibiotic-consumption-ESAC-report-2010-data.pdf>. Último acceso: 9 de Noviembre 2017.
20. Centro Europeo para la Prevención y Control de Enfermedades (ECDC). Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2014. Annual Report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net). *Estocolmo: ECDC*; 2015. Disponible en: <http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/antimicrobial-resistance-europe-2014.pdf>. Último acceso: 9 de noviembre de 2017.
21. Musher DM y cols. Emergence of macrolide resistance during treatment of pneumococcal pneumonia. *N Engl J Med*. 2002;346(8):630-1.
22. Smith-Vaughan HC y cols. *In vivo* emergence of high-level macrolide resistance in *Streptococcus pneumoniae* following a single dose of Azithromycin. *J Clin Microbiol*. 2007;45(12):4090-1.
23. Spangler SK y cols. *In vitro* susceptibilities of 185 penicillin-susceptible and -resistant pneumococci to WY-49605 (SUN/SY 5555), a new oral penem, compared with those of penicillin G, amoxicillin/clavulanate, cefixime, cefaclor, cefpodoxime, cefuroxime and cefdinir. *Antimicrob Agents Chemother*. 1994;38(12):2902-4.
24. Bartlett JG y cols. Community-acquired pneumonia in adults: Guidelines for management. *Clin Infect Dis*. 1998; 26:811-38.
25. Dowell SF y cols. Acute otitis media: Management and surveillance in an era of pneumococcal resistance: A report from the Drug-Resistant *Streptococcus pneumoniae* Therapeutic Working Group. *Pediatr Infect Dis J*. 1999;18(1):1-9.
26. Woodhead M y cols.; Joint Taskforce of the European Respiratory Society and European Society for Clinical Microbiology and Infectious Diseases. Guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections – Summary. *Clin Microbiol Infect*. 2011;17(Suppl 6): 1-24.
27. Pan XS, Fisher LM. Targeting of DNA gyrase in *Streptococcus pneumoniae* by sparfloxacin: Selective targeting of gyrase or topoisomerase IV by quinolones. *Antimicrob Agents Chemother*. 1997; 41(2):471-4.
28. Janoir C y cols. High-level fluoroquinolone resistance in *Streptococcus pneumoniae* requires mutations in *parC* and *gyrA*. *Antimicrob Agents Chemother*. 1996;40(12):2760-4.
29. Davidson R y cols. Resistance to levofloxacin and failure of treatment of pneumococcal pneumonia. *N Engl J Med*. 2002;346(10):747-50.
30. De la Campa AG y cols. Genetic characterization of fluoroquinolone-resistant *Streptococcus pneumoniae* strains isolated during ciprofloxacin therapy from a patient with bronchiectasis. *Antimicrob Agents Chemother*. 2003;47(4):1419-22.
31. Anderson KB y cols. Emergence of levofloxacin resistant pneumococci in immunocompromised adults after therapy for community-acquired pneumonia. *Clin Infect Dis*. 2003; 37(3):376-81.
32. Pérez-Trallero E y cols. Fluoroquinolone and macrolide treatment failure in pneumococcal pneumonia and selection of multidrug-resistant isolates. *Emerg Infect Dis*. 2003;9(9):1159-62.
33. Austrian R. Some aspects of the pneumococcal carrier state. *J Antimicrob Chemother*. 1986;18(Suppl A):35-45.
34. MRSA Research Centre. MRSA History Timeline: 1959–2017. 2010. Available at: <http://mrsa-research-center.bsd.uchicago.edu/timeline.html>. Último acceso: 9 de noviembre de 2017.
35. Naber CK. *Staphylococcus aureus* Bacteremia: Epidemiology, pathophysiology, and management strategies. *Clin Infect Dis*. 2009; 48(Suppl 4):S231-7.
36. Liu C, Chambers HF. *Staphylococcus aureus* with heterogeneous resistance to vancomycin: Epidemiology, clinical significance, and critical assessment of diagnostic methods. *Antimicrob Agents Chemother*. 2003;47(10):3040-5.
37. Peleg AY, Hooper DC. Hospital-acquired infections due to gram-negative bacteria. *N Engl J Med*. 2010;362(19): 1804-13.
38. Hawkey PM. The growing burden of antimicrobial resistance. *J Antimicrob Chemother*. 2008;62(Suppl 1):i1-9.
39. Hawkey PM, Jones AM. The changing epidemiology of resistance. *J Antimicrob Chemother*. 2009;64(Suppl 1):i3-10.
40. Livermore DM. Multiple mechanisms of antimicrobial resistance in *Pseudomonas aeruginosa*: Our worst nightmare? *Clin Infect Dis*. 2002;34(5):634-40.
41. Olivares J y cols. The intrinsic resistome of bacterial pathogens. *Front Microbiol*. 2013;4:103.
42. Magiorakos AP y cols. Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: An international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. *Clin Microbiol Infect*. 2012; 18(3):268-81.
43. Hampton T. Designing drug combinations to prevent antibiotic resistance. *JAMA*. 2015;313(1):20.

IMMUNOMODULACIÓN: CONCEPTOS BÁSICOS Y APLICACIONES CLÍNICAS

Resumen narrativo de una selección de presentaciones que tuvieron lugar los días 11 y 12 de mayo de 2017, como parte del Encuentro Latinoamericano de Infecciones Respiratorias Recurrentes (ELAIR), un evento educativo celebrado en Ciudad de México (México)

Ponente

José Antonio Ortega Martell

Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo (Pachuca, México)

Divulgación: el Prof. Ortega Martell recibió honorarios de OM/Vifor Pharma en calidad de experto regional y presentador de la cumbre ELAIR, celebrada en Ciudad de México (México).

Agradecimientos: Ewen Legg de Halcyon Medical Writing (Caithness, Reino Unido) ayudó en la redacción.

Financiación: OM/Vifor Pharma financió la publicación de este artículo. Los puntos de vista y las opiniones expresados son los del autor y no necesariamente los de OM/Vifor Pharma.

Citación: EMJ Respir. 2017;5[Suppl 15]:14-22.

RESUMEN DEL SEMINARIO

El tercer Encuentro Latinoamericano de Infecciones Respiratorias Recurrentes (ELAIR) tuvo lugar en Ciudad de México (México), los días 11 y 12 de mayo de 2017. ELAIR reunió a expertos de toda Latinoamérica y otros países, en la continuación de su extraordinario ejercicio didáctico acerca de los últimos avances en medicina respiratoria. En los últimos 15 años se ha progresado de modo espectacular en el tratamiento y la prevención de las infecciones de las vías respiratorias, gracias a la aparición de nuevos tratamientos. Queda por ver cómo podría afectar todo esto a los trastornos relacionados de sibilancias y asma en las personas predispuestas e hipersensibles. No obstante, los datos iniciales indican que unas tasas más bajas de infección en las vías respiratorias podrían reducir la aparición de los trastornos antes mencionados, que están íntimamente relacionados con las infecciones víricas. Es probable que los inmunomoduladores que preparan el sistema inmunológico para combatir las infecciones y reducen la inflamación desempeñen una función fundamental en la prevención secundaria (e incluso, posiblemente primaria) de las enfermedades atópicas.

CONCEPTOS BÁSICOS EN EL FUNCIONAMIENTO DEL SISTEMA INMUNITARIO

Desarrollo del sistema inmunitario

Al igual que otros sistemas orgánicos, como el sistema circulatorio o el respiratorio, el sistema inmunitario es fundamental para la vida humana. Los órganos del sistema inmunitario gestionan nuestra interacción con el entorno formando barreras protectoras cuando es necesario y ofreciendo defensa, tanto activa como pasiva, contra posibles atacantes.

La complejidad del sistema inmunitario humano refleja una carrera armamentística evolutiva de adaptación y contraadaptación que empezó hace 4000 millones de años con las sencillas defensas bioquímicas de los organismos unicelulares. Las esponjas y corales multicelulares desarrollaron la capacidad clave de autorreconocimiento y de su falta hace aproximadamente 1500 millones de años; más tarde, en los celomatos prevertebrados que existieron hace 600 millones de años, los espacios intercelulares especializados generaron unas células específicamente adaptadas, entre ellas las células inmunitarias con capacidad para la fagocitosis, una estrategia que habían utilizado con anterioridad los organismos unicelulares para su alimentación.

En la misma era aparecieron los péptidos antimicrobianos (PAM) y los receptores de reconocimiento de patrones (RRP), que mejoraron su falta de autorreconocimiento. Hace 400 millones de años, los polimorfismos del complejo principal de histocompatibilidad (MHC) permitieron un gran salto hacia adelante en la especificidad inmunitaria y allanaron así el camino a la inmunidad adaptativa y la aparición de las inmunoglobulinas (Ig) contra antígenos específicos en los reptiles. Por último, la Ig se diversificó en diversos subtipos con funciones específicas y hace unos 200 millones de años aparecieron los subtipos de Ig que se encuentran actualmente en las especies mamíferas.

La evolución a nivel de especie del sistema inmunitario impulsada por los cambios genéticos se refleja en un microcosmos mediante la evolución ontogénica de la inmunidad particular de cada persona. La maduración inmunitaria ontogénica se produce mediante cambios epigenéticos tanto *en el útero* como durante la vida. De hecho, antes incluso de la fertilización, el esperma utiliza potentes estrategias de tolerancia inmunitaria para evadir el sistema inmunitario de la hembra y permitir así la formación del cigoto; de igual forma, el sistema inmunitario de la madre debe desarrollar mecanismos de tolerancia para los aloantígenos en el cigoto y el feto resultantes. Durante y después del parto, el bebé se verá expuesto a una multitud de antígenos durante un periodo rápido, cuya naturaleza afectará a la maduración del sistema inmunitario. El tipo de parto, bien sea vaginal o por cesárea, cambia la exposición a la microbiota y, por tanto, modifica el sistema inmunitario, que también se ve influido por el microbioma en desarrollo del bebé el cual, a su vez, influye en gran medida sobre el desarrollo del sistema inmunitario.¹ Además del conocido efecto directo del calostro sobre la inmunidad del recién nacido, la lactancia materna también modifica la microbiota del bebé. Los bebés amamantados presentan un microbioma intestinal más diverso, lo que a su vez ayuda tanto al desarrollo inmunitario como a la homeostasis. Este efecto homeostático del microbioma intestinal se prolonga durante toda la vida y convierte en factores importantes para el mantenimiento de la salud del sistema inmunitario el mantenimiento de la diversidad y la evitación de los factores dañinos, como el uso excesivo de los antibióticos.

Los cambios epigenéticos continúan durante la infancia y el sistema inmunitario alcanza su máximo funcional en los adultos jóvenes. Después de la maduración, los principales acontecimientos que

alteran las funciones en el sistema inmunitario incluyen la inmunotolerancia reproductiva antes mencionada y la inmunosenescencia (que se define como el proceso de envejecimiento del sistema inmunitario). La inmunosenescencia aumenta el riesgo de infección y la pérdida del control de los procesos inflamatorios, lo cual puede generar predisposición a sufrir afecciones cardíacas, accidentes cerebrovasculares, enfermedad de Alzheimer e incluso algunas formas de neoplasia. Además, la autoinmunidad aumenta con la edad, lo cual provoca un riesgo adicional de trastornos como artritis reumatoide, miastenia grave y diabetes. Para poner en contexto este riesgo, se calcula que los riesgos durante toda la vida de padecer cáncer y enfermedades autoinmunitarias en los países desarrollados son del 30 % y del 10 %, respectivamente.

Estructura y funcionamiento del sistema inmunitario

Aunque el control de las infecciones es una función clave del sistema inmunitario, esta no es su única finalidad. La reparación de los tejidos y la eliminación de las células dañadas o neoplásicas también son funciones fundamentales de este sistema. Otra de sus tareas cruciales es apoyar el desarrollo del microbioma intestinal, lo que a su vez respalda el funcionamiento inmunitario correcto. Estas funciones tan dispares son interdependientes, según ilustra la reparación de los tejidos después de una inflamación asociada con el sistema inmunitario o la eliminación de las células infectadas por los virus, y la actividad armoniosa de estas funciones es crucial para el adecuado funcionamiento inmunitario. Al igual que numerosos órganos y sistemas, la función principal del sistema inmunitario es adaptarse para mantener la homeostasis en un entorno en constante fluctuación. Es muy probable que este imperativo de adaptación sea la razón oculta tras la conservación de las numerosas estrategias inmunológicas desarrolladas durante el proceso evolutivo.

La conversación sobre la inmunidad con frecuencia se centra en las respuestas innatas y adaptativas, y pasa por alto la inmunidad constitutiva, que comporta igual importancia. La inmunidad constitutiva es independiente de los estímulos y consta principalmente de barreras, mientras que la inmunidad innata y la adaptativa dependen de las respuestas a los estímulos. El sistema innato se caracteriza por una respuesta rápida, aunque inespecífica, mientras que el sistema adaptativo actúa con mayor lentitud, aunque con

una respuesta más específica y eficaz que confiere inmunidad a largo plazo. La inmunidad constitutiva incluye las barreras epiteliales (como la piel, el transporte mucociliar, el PAM natural y las enzimas antimicrobianas, como las lisozimas). La inmunidad innata comprende las células linfáticas innatas (CLI), el complemento, los mastocitos, los neutrófilos, los eosinófilos y los basófilos. Las principales células efectoras del sistema inmunitario adaptativo son los múltiples subtipos de linfocitos T y B (estos últimos producen la Ig). **Como ocurre con las funciones del sistema inmunitario, las clases de inmunidad son interdependientes y se superponen. La inmunidad innata y la adaptativa deben funcionar al unísono con distintas células detectoras y efectoras, de forma que trabajen de forma concertada y con armonía, a la manera de músicos en una sinfonía celular. Algunos tipos de células pasan de un tipo a otro y desempeñan una función doble en ambos modos de inmunidad.**

Inmunidad constitutiva

Las uniones ocluyentes entre las células de las distintas barreras epiteliales del cuerpo protegen contra el paso de virus, bacterias, hongos y alérgenos. La producción de moco por parte de las células caliciformes y el movimiento coordinado de los cilios facilitan el sistema de transporte mucociliar e impiden aún más la entrada de patógenos y alérgenos, además de ayudar a expulsarlos. Una cantidad de humedad suficiente, una temperatura correcta y una viscosidad adecuada de la mucosa son todos factores clave para el funcionamiento del sistema de transporte mucociliar.

Los PAM son proteínas antiinfecciosas, fabricadas en las barreras constitutivas y activas contra las bacterias tanto grampositivas como gramnegativas; además, los PAM pueden atacar la envoltura vírica, los hongos, los protozoos e incluso las células cancerosas. Los PAM también desempeñan una función inmunorreguladora y generan un efecto quimiotáctico que ayuda a reducir la respuesta inflamatoria y facilita su desaparición, al tiempo que modera e interactúa con la respuesta inmunitaria adaptativa. Los PAM también contribuyen a regular la microbiota y funcionan mediante dos mecanismos principales: la formación de poros transmembranales, con efecto citolítico, y la penetración de la membrana celular y perturbación de los procesos esenciales mediante la unión a las moléculas intracelulares.

Inmunidad innata

La activación de los RRP es una fase primaria en el inicio de la respuesta inmunitaria innata. Existen diversos tipos de RRP; no obstante, los receptores de tipo Toll (TLR) de expresión externa son uno de los más importantes. Los TLR reconocen productos conocidos como patrones moleculares asociados a patógenos (PAMP) e inician una respuesta rápida. Tras la activación, las cascadas internas de transducción de señales que implican MyD88 y Trif dan lugar a la liberación de las citocinas proinflamatorias. Estas citocinas activan a su vez los neutrófilos y macrófagos, que eliminan los patógenos.

Los neutrófilos activados se moverán hacia el patógeno mediante mecanismos quimiotácticos antes de adherir a él, realizar su endocitosis o digerirlo por medio del proceso de fagocitosis. Los neutrófilos también combaten las infecciones mediante la liberación de compuestos antimicrobianos, a través del proceso conocido como degranulación. La táctica antimicrobiana final de los neutrófilos es la liberación de las trampas extracelulares de neutrófilos (NET), formadas por redes de ADN que contienen productos antimicrobianos y atrapan los microbios de manera que forman una barrera física, especialmente en la sangre. Las NET pueden liberarse mientras el neutrófilo continúa funcionando o en el momento de la muerte de la célula por lisis en una forma controlada de apoptosis, conocida como NETosis. Las NET liberadas por el sacrificio de los neutrófilos no solo atrapan patógenos y toxinas, sino que también promueven su eliminación y la reparación de los tejidos. En comparación, los macrófagos son células más sencillas, que dependen de la fagocitosis para atrapar microorganismos antes de fusionar sus fagosomas a modo de cárcel con los lisosomas para crear fagolisosomas donde se digieren los microorganismos. Sin embargo, incluso estas células más sencillas desempeñan otras funciones metabólicas en la inmunidad innata.

Los linfocitos citolíticos asesinas naturales (NK, del inglés *natural killer*) supervisan las células de forma activa, comprueban si hay alguna molécula ubicua a lo largo de la molécula MHC de clase I y destruyen todas las células que carecen de este interruptor molecular. Tanto la infección vírica como los procesos neoplásicos pueden dar lugar a la pérdida de la MHC de clase I. Los linfocitos NK forman el grupo celular CLI-1, junto con las células CLI-2 que ayudan a controlar los

patógenos extracelulares y las células CLI-3 que desempeñan una función en la inflamación, la defensa antimicrobiana contra hongos y bacterias, y la homeostasis tisular. Las CLI (Célula Linfoide Innata) se encuentran cerca de las barreras epiteliales y parecen desempeñar una función en el mantenimiento de la función de barrera; la disfunción de las CLI se ha relacionado con los trastornos alérgicos asociados con el epitelio, como el asma o la psoriasis.

Las CLI se relacionan, filogénica y funcionalmente, con las células del sistema inmunitario adaptativo, dado que comparten las mismas células precursoras y funciones en la lucha contra las infecciones. Los linfocitos T colaboradores (Th)2 se relacionan funcionalmente con el grupo CLI-2, y los Th22 y Th17 con el grupo CLI-3, mientras que los linfocitos Th1 se relacionan con el grupo CLI-1, que también contiene linfocitos NK. **La característica que diferencia las células innatas de las adaptativas es la expresión de los receptores específicos de antígenos por los grupos de linfocitos Th.**

Sistema inmunitario adaptativo

Las dos clases principales de células efectoras en el sistema inmunitario adaptativo son los linfocitos T y B. Los linfocitos T activan una respuesta citotóxica específica relativamente rápida, mientras que los linfocitos B se multiplican y producen Ig para combatir la infección. **La activación de los linfocitos T empieza con las células dendríticas, un tipo de macrófago especializado que presenta antígenos junto con la MHC de clase II y las moléculas de coestimulación.** Las células dendríticas presentadoras de antígenos primero fagocitan los patógenos antes de acoplar sus antígenos a la MHC II. Entonces se activan los linfocitos T, que reconocen el antígeno y generan una respuesta adaptativa.

Dada su especificidad antigénica, los linfocitos T indiferenciados pasan muchas horas moviéndose dentro y entre los ganglios linfáticos, escaneando células dendríticas y buscando su ligando antigénico.² **Los linfocitos T citotóxicos activados por las células dendríticas se dirigen directamente contra las células infectadas por virus o neoplásicas, mientras que los linfocitos Th activados reclutan y atraen más linfocitos mediante la liberación de citocinas.** A la respuesta rápida inicial de los linfocitos T efectoras, lo cual confiere protección inmediata, le sigue una respuesta más lenta del linfocito T de memoria, que protege frente al ataque del mismo patógeno en el futuro.

Los diferentes tipos de linfocitos Th liberan citocinas distintas y activan diferentes células efectoras. **Los linfocitos Th1 reclutan linfocitos T citotóxicos, linfocitos B con IgG y macrófagos, que defienden principalmente contra los microorganismos intracelulares.** En comparación, los linfocitos Th2 reclutan eosinófilos, mastocitos y linfocitos B portadores de IgG, IgA e IgE, en defensa contra los patógenos extracelulares, como los parásitos, y para regular la respuesta alérgica. La cascada de las citocinas Th1 inhibe la actividad de las Th2 y viceversa. Otro subtipo importante de linfocito Th es el Th17, que desempeña una función crucial en la inflamación tisular, la autoinmunidad y la defensa contra los patógenos extracelulares.

Al igual que el sistema inmunitario, los linfocitos Th deben permanecer en equilibrio, y los linfocitos T reguladores (Treg) desempeñan una función destacada en el mantenimiento de este. Cuando se activa una respuesta inmunitaria específica, es posible que un tipo de Th domine el panorama inmunitario para reprimir una forma particular de infección, y los linfocitos Treg restauran el equilibrio tras la desaparición de la respuesta inmunitaria. Además de controlar el exceso de actividad, las células inmunitarias reguladoras controlan la migración de las células efectoras desde el tejido linfático a la mucosa, donde finaliza la defensa contra los patógenos invasores. **El desequilibrio persistente en las poblaciones de linfocitos Th se asocia con las enfermedades autoinmunitarias.**

Los linfocitos B son el otro tipo principal de célula efectora del sistema inmunitario adaptativo, con la función crucial de producir anticuerpos. La respuesta más común de los anticuerpos se produce a través de una vía dependiente de los linfocitos T, en la que los que residen en el centro germinal de los folículos linfáticos se activan mediante los linfocitos Th foliculares. Los linfocitos B activados se multiplican y con frecuencia se diferencian en blastocitos plasmáticos que producen IgM para obtener una respuesta rápida, aunque de afinidad débil, de Ig. El siguiente paso en la respuesta de los anticuerpos implica la diferenciación en células plasmáticas longevas, una rápida multiplicación y la maduración de la afinidad, que mejora la afinidad de los anticuerpos que se producen. En esta fase también se produce el cambio de los isotipos de los anticuerpos como, por ejemplo, entre los anticuerpos de tipo IgM e IgG. Los distintos tipos de Ig se especializan en diversas funciones; por ejemplo: la IgE se especializa en la defensa contra los patógenos parasitarios, mientras

que la IgA actúa en la mucosa, donde se libera y se une entonces a un componente secretor que permite una actividad prolongada en el duro entorno proteolítico. Después de la respuesta inicial de los anticuerpos, se fabricarán linfocitos B de memoria, que conferirán inmunidad a largo plazo. Es importante tener en cuenta que las fases de inmunidad de efectores y de memoria no se limitan a los linfocitos T y B. Estas fases se reflejan en las clases de células reguladoras que previenen el exceso de actividad inmunitaria, con células reguladoras de memoria que persisten durante largo tiempo y que esperan la activación por parte de los antígenos junto con los linfocitos T y B de memoria.

Atopia y alergia

Son muchos los factores predisponentes que provocan una respuesta alérgica, y tanto la predisposición genética como los cambios epigenéticos pueden desempeñar una función destacada. También es posible que participen la alimentación, el microbioma y los factores

medioambientales, como la contaminación. La disfunción en el entorno de los Treg puede dar lugar a un desequilibrio en las poblaciones de Th, lo cual contribuye a una respuesta alérgica. **La predisposición genética a generar IgE en respuesta a los alérgenos habituales se conoce como atopia. Para que se produzca una alergia, la atopia debe combinarse con la sensibilización por un alérgeno, a la que sigue la hipersensibilidad que implica un control regulador inadecuado de la respuesta contra el alérgeno.** La fase final inflamatoria de la respuesta alérgica es la que los pacientes reconocen como reacción alérgica, e implica la presentación sintomática de trastornos alérgicos tales como el eccema atópico, la rinitis alérgica y el asma alérgico.

Razón fundamental del uso de la profilaxis inmunomoduladora en la práctica clínica diaria

Las infecciones en las vías respiratorias (IVR) se han convertido en una prioridad clínica dada la gran carga social y personal asociada a la enfermedad.^{3,4}

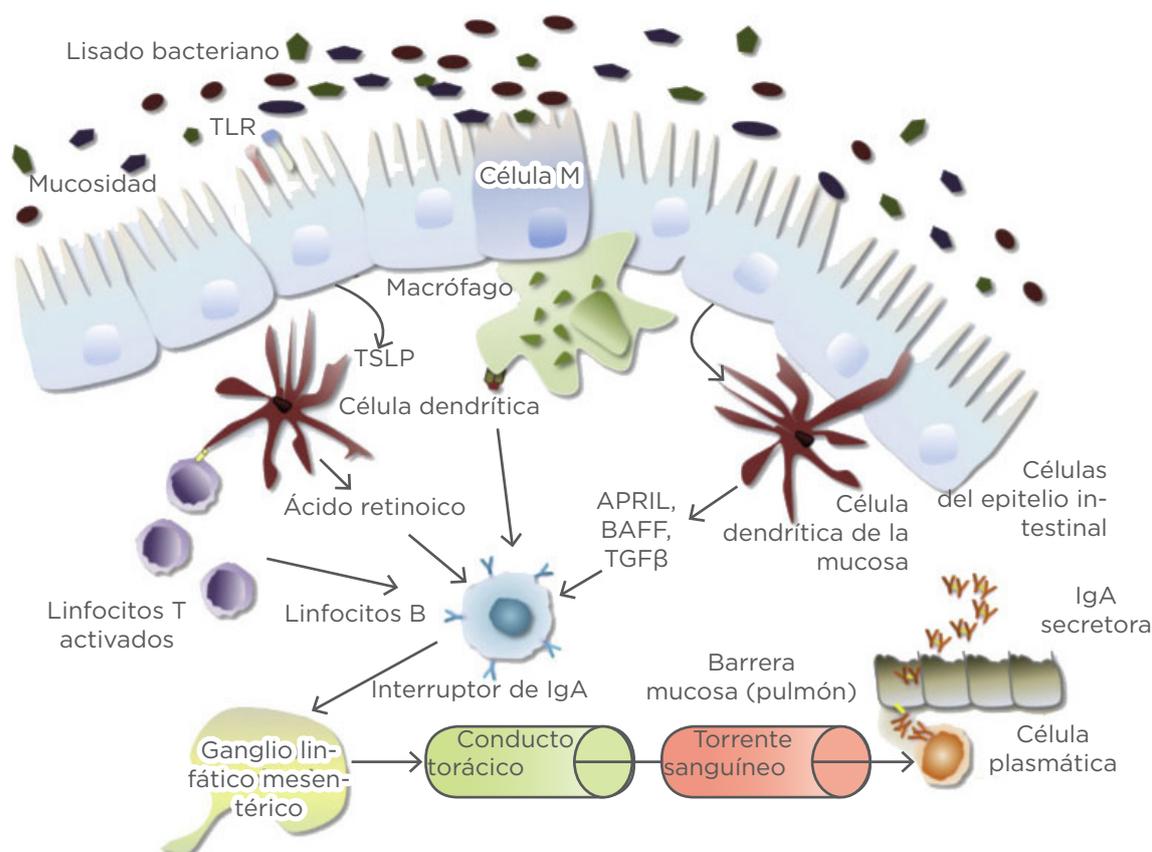


Figura 1: Activación del sistema inmunológico mediante lisados de bacterias por vía oral.

Por sus siglas en inglés: APRIL: ligando inductor de multiplicación; BAFF: factor de activación de los linfocitos B; IgA: inmunoglobulina A; TGFβ: factor de crecimiento transformante beta; TLR: receptor de tipo Toll; TSLP: linfopoyetina del estroma tímico.

Adaptado de Pfefferle et al.²⁴

Su efecto es especialmente grave cuando se combina con trastornos crónicos graves: más de tres cuartos (78 %) de los casos de agravamiento de la bronquitis crónica y de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) se deben a las IVR.⁵ El tratamiento de las IVR se dirige principalmente al alivio de los síntomas, mediante el uso de agentes como los fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) para controlar la fiebre y la inflamación; sin embargo, pueden usarse antibióticos para combatir directamente la infección cuando los agentes causales son bacterias.

Los virus provocan más del 80 % de las IVR; no obstante, la presión del paciente y de las familias puede hacer que tanto médicos como farmacéuticos receten antibióticos cuando no hay pruebas de infección bacteriana.^{6,7} Este uso excesivo de antibióticos ha contribuido a crear la resistencia antimicrobiana y, por consiguiente, la disminución global del uso de los antibióticos es una prioridad urgente. En este contexto, el uso de antibióticos profilácticos debería limitarse a circunstancias excepcionales, como en pacientes con inmunodeficiencia primaria o fracaso del sistema inmunitario como, por ejemplo, en pacientes infectados por el VIH. La resistencia antimicrobiana aumenta la urgencia de la necesidad de estrategias profilácticas. Las medidas preventivas contra las IVR incluyen la educación, las intervenciones médicas o quirúrgicas y la inmunomodulación, tanto específica como inespecífica.

Prevención de las infecciones de las vías respiratorias

Las intervenciones conductuales pueden resultar eficaces en la reducción de las tasas de infección por medio del enfoque en la educación parental, la promoción de la lactancia materna y la reducción de los factores de riesgo modificables, como el tabaquismo, en las poblaciones de adultos de riesgo elevado.^{8,9} Otros factores de riesgo modificables que pueden orientar las campañas sanitarias públicas incluyen la exposición a sustancias contaminantes, evitar el hacinamiento y el tratamiento de las comorbilidades.¹⁰⁻¹³

En el caso de determinadas afecciones, las intervenciones médicas dirigidas, como las vacunas, desempeñan una función importante y se recomiendan encarecidamente cuando se dispone de ellas.¹⁴⁻¹⁶ Lamentablemente, no se dispone de vacunas contra la mayoría de los patógenos responsables de las IVR habituales.¹⁷ Las intervenciones quirúrgicas, como la

amigdalectomía, probablemente continuarán utilizándose en la prevención de algunas infecciones recurrentes específicas, pero deberían seguir siendo el último recurso.

La inmunomodulación inespecífica es un enfoque que lleva utilizándose mucho tiempo para la prevención de las IVR y cuya importancia está en aumento en la actualidad. El enfoque inespecífico refuerza la capacidad general del sistema inmunitario de luchar contra las infecciones. Se han desarrollado diversos tipos de inmunomoduladores, como algunas sustancias fitoterapéuticas, lisados de bacterias, preparados ribosómicos bacterianos, derivados tímicos, péptidos sintéticos y sustancias químicas.¹⁸ La calidad de las pruebas para los inmunomoduladores varía significativamente; por ejemplo, a pesar de su uso desde los años 20, todavía no hay prueba alguna del beneficio clínico de la *equinácea* en el tratamiento de la rinosinusitis.¹⁹ Los datos extraídos de la respetada colaboración de Cochrane indican que los inmunomoduladores basados en extractos de las bacterias que suelen causar las IVR son los que tienen la base de evidencia más sólida.²⁰⁻²³ Además, los inmunomoduladores de lisados de bacterias llevan más de 30 años utilizándose en Europa.

INMUNOMODULADORES BACTERIANOS: MODO DE ACCIÓN

Los lisados de bacterias contienen PAMP y otros antígenos capaces de activar el sistema inmunitario innato y el adaptativo (Figura 1). Las células M situadas en la mucosa intestinal transportan antígenos a las células dendríticas especializadas presentadoras de antígenos y a los macrófagos. Los procesos de estas células dendríticas también se infiltran en la barrera de la mucosa, permitiendo el atrapamiento directo de los antígenos, y los TLR expresados por las células del epitelio intestinal también pueden activarse mediante la administración de lisados de bacterias por vía oral.²⁴ Tal como se indicó con anterioridad, las células dendríticas son importantes para la activación de los linfocitos T, incluyendo los linfocitos Treg, que a su vez activan los linfocitos B que permiten la producción de IgA, la Ig secretora clave del sistema mucoso (Figura 1).²⁴ Además, la mejora de la actividad de la IgA secretora en las mucosas deriva del componente secretor que protege el anticuerpo de la degradación producida por las enzimas proteolíticas en la mucosa. **Tras la detección de los PAMP derivados de los lisados**

de bacterias, el sistema inmunitario de la mucosa permite la propagación de estas actividades inmunitarias derivadas del intestino a los ganglios linfáticos en el mesenterio y el tórax, distribuyendo la actividad antimicrobiana a otras mucosas.²⁵

La inmunomodulación por los lisados bacterianos implica tanto la inducción de las células efectoras del sistema inmunitario como la activación de las clases de células inmunomoduladoras. Este efecto refleja el de la microbiota comensal, que estimula tanto la maduración del sistema inmune como reduce la sensibilización alérgica. Los inmunomoduladores de lisados de bacterias inducen las células inmunitarias efectoras (por lo que se reduce la infección) y activan las células inmunomoduladoras (con lo que se disminuye la inflamación). Las pruebas de los ensayos *in vitro*, *in vivo* y en seres humanos indican que los efectos inmunomoduladores de los lisados de bacterias inducen las células efectoras en el sistema inmunitario innato y adaptativo, así como en sus respectivas poblaciones de células dendríticas reguladoras y linfocitos T y B reguladores.²⁶ Gran parte de la respuesta inmunomoduladora depende de los TLR antes mencionados, expresados en células epiteliales, células dendríticas, macrófagos, monocitos y linfocitos T y B. El tipo de TLR que se activa determina la actividad resultante; la producción de citocinas eleva la respuesta inflamatoria contra los patógenos, las quimiocinas atraen las células al lugar de la infección y las citocinas reguladoras, como la interleucina (IL)-10, ayudan a controlar la inflamación.²⁶

La respuesta innata implica la activación sinérgica de TLR-4, TLR-2/6, TLR-9 y TLR-7/8. Los TLR-4 y 9 son los que se han estudiado más ampliamente y las pruebas demuestran que los TLR-9 pueden participar en la inmunorregulación. Las quimiocinas CXCL-1, CXCL-6 y CXCL-8 atraen a los neutrófilos que ayudan a luchar contra las bacterias, y la activación de los linfocitos del grupo CLI-1 citotóxicos mejora la respuesta tanto antibacteriana como antivírica. Las citocinas proinflamatorias y antivíricas inducidas por inmunomoduladores tales como el OM-85, como parte de la respuesta innata, incluyen IL-1 β , IL-6 y el factor de necrosis tumoral α , e IL-12, interferón (IFN)- α , IFN- β , IFN- γ , respectivamente.²⁶

Los inmunomoduladores de lisados de bacterias también inducen las citocinas relacionadas con el sistema inmunitario adaptativo, incluyendo las citocinas IL-10 activadoras de los linfocitos B, el factor activador de los linfocitos B (BAFF)

y la IL-6. Se ha demostrado la activación por inmunomoduladores de las clases de linfocitos Th y B adaptativos, al igual que la cascada de respuesta de Ig de producción rápida de IgM, seguida de IgG e IgA. Junto con la IgA, que es fundamental para la respuesta inmunitaria de la mucosa, la IgG tiene la ventaja de contar con una distribución más amplia y de ofrecer una respuesta humoral de memoria más larga.²⁶

Los efectos de inmunorregulación de los inmunomoduladores de lisados de bacterias implican la maduración de las células dendríticas tanto plasmocitoides como mieloides, que se indica mediante la presencia de las proteínas reguladoras de los linfocitos T CD80 y CD86. Se ha demostrado la activación de CCR7, que resulta clave para la migración de las células dendríticas a los ganglios linfáticos mesentéricos, y también se ha comprobado *in vitro* la activación de las células CD4+ CD25+ FOXP3+ Treg relacionadas con los lisados de bacterias. Existen diversas subpoblaciones de dichos reguladores, como el Treg 1, que produce principalmente IL-10, y las células Th3 que producen el factor transformador del crecimiento beta (TGF- β). La IL-10 es muy importante para la producción de anticuerpos y para el control de la inflamación, mientras que el TGF- β resulta necesario para la maduración de los linfocitos y la producción de IgA. La expresión celular reguladora del receptor de quimiocinas CCR9, que ayuda a las células a migrar hacia las mucosas, también se ve aumentada por los inmunomoduladores.^{26,27}

Datos mecánicos para el inmunomodulador de lisados de bacterias OM-85

El OM-85 es el inmunomodulador de lisados de bacterias más estudiado.²⁰ Los datos de Navarro et al.²⁷ demuestran la activación por OM-85 de las células dendríticas en la mucosa intestinal, lo que da lugar a la presentación de los antígenos y a la maduración de los linfocitos T a linfocitos Th2 en un modelo murino. Estos linfocitos Th2 respaldan a los linfocitos B en la producción de IgA secretora, antes de que se produzca la migración a la mucosa de las vías respiratorias, donde siguen produciendo IgA secretora, así como TGF- β . Junto con las funciones antes mencionadas, el TGF- β contribuye a la reparación tisular mediante la activación de los fibroblastos. El modelo de inmunomodulador doble proinmunitario/antiinflamatorio queda ejemplificado por la producción relacionada con los linfocitos T reguladores de tipo 1 de IL-10 antiinflamatoria,

provocada por OM-85.²⁷ Estos datos en ratones se han reproducido en pacientes con neumatía obstructiva crónica, en quienes OM-85 provocó un aumento sinérgico de la producción de IL-10 en condiciones proinflamatorias.²⁸ OM-85 también actúa de manera moduladora en los ensamblajes moleculares, conocidos como inflamomas (o inflamosomas), cuya importancia como iniciadores clave de la inflamación está aumentando. Los inflamomas son conjuntos de moléculas que se ensamblan dentro de la célula como respuesta a las infecciones, los daños tisulares o los desequilibrios metabólicos, con el fin de activar las principales citocinas inflamatorias, IL-1 β e IL-18, entre otras. El ensamblaje de inflamomas depende principalmente de tres clases de moléculas: una molécula sensora, una proteína adaptadora y la caspasa 1. En la mayoría de los inflamomas descritos en la actualidad, las moléculas sensorales son receptores de tipo NOD, un RRP relacionado con los TLR, pero situado dentro del citoplasma, en lugar de en la superficie celular. Los receptores de tipo NOD desencadenan la formación de inflamomas, donde se ensamblan junto con proteínas adaptadoras y de la

procaspasa 1. La formación de inflamomas da lugar a la conversión de la procaspasa 1 a caspasa-1 activada. Las actividades posteriores de proteasa de la caspasa-1 dan lugar, a continuación, a la fragmentación de los precursores de IL-1 β e IL-18, así como de su subsiguiente activación (Figura 2).

En un estudio reciente, la incubación de células dendríticas con OM-85 indujo a un estado preactivado en dos inflamomas importantes en las enfermedades víricas de las vías respiratorias, sin aumento de los niveles de procaspasa. Los autores indicaron que este estado activado podría ayudar en la respuesta inflamatoria después de una infección vírica. En línea con esta hipótesis, la producción de IFN- β antivírico también se demostró en las células dendríticas a través de la estimulación inducida mediante OM-85 de los TLR Trif y MyD88 antes mencionados. OM-85 provocó también la disminución de la liberación de la citocina IL-1 β inflamatoria y dependiente del inflamosoma, y redujo la actividad neutrófila, eosinófila y macrófaga en un modelo de infección bacteriana que utilizó la exposición a lipopolisacáridos y el alumbre complementario.³⁰

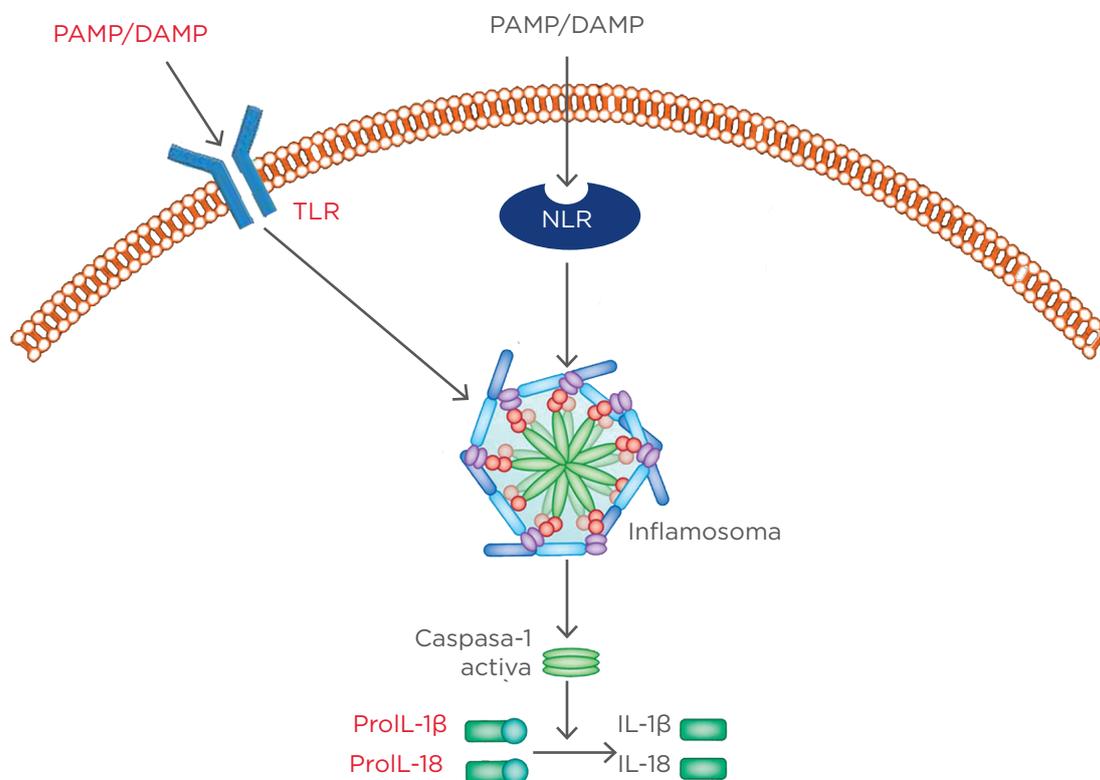


Figura 2: La formación de inflamomas da lugar a la activación de las citocinas inflamatorias.

Por sus siglas en inglés: DAMP: patrones moleculares asociados con el daño; IL: interleucina; PAMP: patrones moleculares asociados a los patógenos; NLR: receptor de tipo NOD; TLR: receptor de tipo Toll.

Adaptado de Shao et al.²⁹

CONCLUSIÓN

El sistema inmunitario funcional protege contra las infecciones, a la vez que mantiene la homeostasis en un entorno fluctuante. Las pruebas mecánicas indican que los inmunomoduladores

de lisados de bacterias, como el OM-85, respaldan la homeostasis inmunitaria y ayudan a luchar contra las infecciones por medio de la inducción de una respuesta inmunitaria, la creación de un estado inflamatorio de pre-alerta y la reducción concurrente de la inflamación.

BIBLIOGRAFÍA

1. Aagaard K et al. Una destination, viae diversae: Does exposure to the vaginal microbiota confer health benefits to the infant, and does lack of exposure confer disease risk? *EMBO Rep.* 2016;17(12):1679-84.
2. Shaw AS. How T cells 'find' the right dendritic cell. *Nat Immunol.* 2008; 9(3):229-30.
3. Campbell H. Acute respiratory infection: A global challenge. *Arch Dis Child.* 1995;73(4):281-3.
4. 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.
5. 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.
6. Gonzales R et al. Antibiotic prescribing for adults with colds, upper respiratory tract infections, and bronchitis by ambulatory care physicians. *JAMA.* 1997; 278(11):901-4.
7. Pechère JC. Patients' interviews and misuse of antibiotics. *Clin Infect Dis.* 2001;33(Suppl 3):S170-3.
8. Schaad UB et al. The management of recurrent respiratory tract infections in children. *Eur Infect Dis.* 2012;6(2):111-5.
9. Arcavi L, Benowitz NL. Cigarette smoking and infection. *Arch Intern Med.* 2004;164(20):2206-16.
10. Smith K et al. Indoor air pollution in developing countries and acute lower respiratory tract infections in children. *Thorax.* 2000;55(6):518-32.
11. Anthonisen NR et al. Effects of smoking intervention and the use of an inhaled anticholinergic bronchodilator on the rate of decline of FEV1. The Lung Health Study. *JAMA.* 1994;272(19):1497-505.
12. World Health Organization. Chronic Respiratory Diseases. 2002. Disponible en: <http://www.who.int/respiratory/copd/en/>. Último acceso: 15 de noviembre de 2017.
13. Barbero GJ. Gastroesophageal reflux and upper airway disease. *Otolaryngol Clin North Am.* 1996;29(1):27-38.
14. Baugh RF et al; American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery Foundation. Clinical practice guideline: Tonsillectomy in children. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2011;144(1 Supl):S1-30.
15. World Health Organization (WHO). WHO recommendation for routine immunization - Summary tables. 2013. Disponible en: http://www.who.int/immunization/policy/immunization_tables/en/. Último acceso: 15 de noviembre de 2017.
16. American Academy of Pediatrics Committee on Infectious Diseases (AAPCID). Recommendations for influenza immunization of children. *Pediatrics.* 2004;113(5):1441-7.
17. Greenberg HB et al. Immunization against viral respiratory disease: A review. *Pediatr Infect Dis J.* 2004;23(11 Suppl): S254-61.
18. Del-Río-Navarro BE et al. Immunostimulants to prevent acute respiratory tract infections in children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006;18(4): CD004974.
19. Yale SH, Liu K. Echinacea purpurea therapy for the treatment of the common cold: A randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Arch Intern Med.* 2004;164(11):1237-41.
20. Del-Río-Navarro BE et al. Immunostimulants for preventing respiratory tract infection in children. *The Cochrane Library.* 2011;6.
21. Guo R et al. Herbal medicines for the treatment of rhinosinusitis: A systematic review. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2006;135(4):496-506.
22. De Benedetto F et al. Prevention of respiratory tract infections with bacterial lysate OM-85 bronchomunal in children and adults: A state of the art. *Multidiscip Respir Med.* 2013;8(1):33.
23. Anthonisen NR. OM-85 BV for COPD. *Am J Respir Crit Care Med.* 1997; 156(6):1713-4.
24. Pfefferle PI et al. Microbial influence on tolerance and opportunities for intervention with prebiotics/probiotics and bacterial lysates. *J Allergy Clin Immunol.* 2013;131(6):1453-63.
25. Gill N et al. The future of mucosal immunology: Studying an integrated system-wide organ. *Nat Immunol.* 2010; 11(7):558-60.
26. Kearney SC et al. Immunoregulatory and immunostimulatory responses of bacterial lysates in respiratory infections and asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2015;114(5):364-9.
27. 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.
28. Parola C et al. Selective activation of human dendritic cells by OM-85 through a NF-kB and MAPK dependent pathway. *PLoS One.* 2013;8(12):e82867.
29. Shao BZ et al. NLRP3 inflammasome and its inhibitors: A review. *Front Pharmacol.* 2015;6:262.
30. Dang AT et al. OM-85 is an immunomodulator of interferon- β production and inflammasome activity. *Sci Rep.* 2017;7:43844.

INFECCIONES EN LAS VÍAS RESPIRATORIAS SUPERIORES EN NIÑOS Y ADULTOS: CARGA Y GESTIÓN

Resumen narrativo de una selección de presentaciones que tuvieron lugar los días 11 y 12 de mayo de 2017, como parte del Encuentro Latinoamericano de Infecciones Respiratorias Recurrentes (ELAIR), un evento educativo celebrado en Ciudad de México (México)

Ponentes

Ricardo L. Marengo,¹ Alberto Cicerán,² Blanca E. Del Río Navarro³

1. Instituto Universitario CEMIC, Buenos Aires, Argentina

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

3. Departamento de Alergia, Hospital Infantil de México Federico Gómez, Ciudad de México, México

Divulgación: los autores recibieron unos honorarios de parte de OM/Vifor Pharma Company en calidad de expertos regionales y ponentes de la cumbre ELAIR, celebrada en Ciudad de México (México). El profesor Ortega Martell recibió unos honorarios de ponente de parte de OM Pharma, Grunenthal México, AstraZeneca, UCB y Sanofi Aventis.

Agradecimientos: Ewen Legg de Halcyon Medical Writing, Thurso, Reino Unido, colaboró en la redacción.

Financiación: La publicación de este artículo fue financiada por OM/Vifor Pharma. Los puntos de vista y las opiniones expresados son los de los autores y no necesariamente los de OM/Vifor Pharma.

Citación: EMJ Respir. 2017;5[Suppl 15]:23-30.

RESUMEN DEL SEMINARIO

El tercer Encuentro Latinoamericano de Infecciones Respiratorias Recurrentes (ELAIR) tuvo lugar en Ciudad de México, México, los días 11 y 12 de mayo de 2017. ELAIR reunió a expertos de toda Latinoamérica y otros países, continuando con un extraordinario ejercicio didáctico sobre los vanguardistas avances de la medicina respiratoria. En los últimos 15 años, se ha logrado un progreso espectacular, gracias a la aparición de nuevos tratamientos disponibles para gestionar y evitar infecciones en las vías respiratorias. Queda por ver cómo podría afectar todo esto a las afecciones relacionadas de las sibilancias y el asma en los sujetos predispuestos e hipersensibles. No obstante, los primeros datos sugieren que las tasas más bajas de infección en las vías respiratorias podrían reducir el desarrollo de las afecciones antes mencionadas y estrechamente relacionadas con las infecciones víricas. Es probable que los inmunorreguladores que preparan el sistema inmunitario para combatir la infección y que además reducen la inflamación jueguen un papel fundamental en la prevención secundaria (e incluso potencialmente primaria) de las enfermedades atópicas.

INFECCIONES RECURRENTE Y CRÓNICAS DE LAS VÍAS RESPIRATORIAS EN ADULTOS: CARGA DE LA ENFERMEDAD

Las infecciones de las vías respiratorias superiores (IVRS) tienen un impacto social significativo como principal causa de las visitas al médico y del absentismo laboral en los adultos. En los países desarrollados, las infecciones en las vías respiratorias (IVR) agudas contabilizan el 20 % de todas las consultas médicas y el 75 % de todas

las recetas de antibiótico.¹ La carga económica de las infecciones respiratorias es considerable, y las cifras del año 2002 sugieren que en EE. UU. se gastaron más de 2000 millones de USD en medicación sin receta médica, y que para el Servicio Nacional de Salud (NHS) del Reino Unido, el coste anual de las infecciones de las vías respiratorias superiores se elevó a unos 60 millones de GBP.²

Las patologías de las vías respiratorias tienen los mismos nombres para niños y para adultos, a pesar de que la presentación en los sistemas respiratorios

e inmunitario en desarrollo frente a los totalmente desarrollados puede resultar sustancialmente diferente. La rinosinusitis crónica (RSC) es una afección que se produce con frecuencia en los adultos, y se define como una persistencia de la inflamación sinusal superior a 3 meses. Los síntomas incluyen obstrucción nasal, congestión, rinorrea, descarga anterior, goteo posterior y dolor facial. Los síntomas secundarios son dolores de cabeza, presión facial, dolor de oídos, halitosis, tos, dolor dental, fiebre y fatiga. Dada su persistencia, el impacto en la calidad de vida (CdV) del paciente podría ser significativo.

La RSC afecta aproximadamente al 11 % de la población de toda Europa, y al 14 % de la población estadounidense.³⁻⁶ Los individuos que sufren tanto de la enfermedad aguda como de la RSC muestran siempre una puntuación inferior a la de la población general en aspectos tanto físicos como emocionales relacionados con la CdV, según la evaluación realizada por el SF-36 (cuestionario de salud corto de 36 elementos) (Figura 1).^{7,8} Teniendo en cuenta el impacto de los factores sociales y personales, se han publicado numerosas directrices basadas en evidencias para aumentar la concienciación dentro de la comunidad clínica y para mejorar el diagnóstico y la gestión de la rinosinusitis y sus subtipos.^{3,4}

A los adultos con un riesgo mayor de infecciones en las vías respiratorias superiores (IVRS) se les conoce colectivamente como "adultos frágiles". Los factores típicos que elevan el riesgo de IVRS incluyen un deterioro en la respuesta inmunológica, tal vez debido a una deficiencia inmunológica o a otros aspectos inmunitarios, como la atopía. Los factores de riesgo medioambientales y comportamentales incluyen el consumo de tabaco y la exposición a la contaminación.⁹ Las enfermedades crónicas respiratorias también predisponen a los pacientes a una infección aguda debido a las alteraciones fisiológicas.^{10,11} En los ancianos, el deterioro de la fagocitosis y el proceso de la inmunosenescencia aumentan este riesgo.¹¹

La amplia mayoría (90 %) de las infecciones en las vías respiratorias están provocadas por los virus. Un mal uso y un uso excesivo de los antibióticos en su tratamiento, en concreto en el de la RSC, contribuyen a la resistencia a los antimicrobianos. El antibiótico también puede provocar daños colaterales al dañar la microbiota huésped, que crea un sustrato para próximas infecciones. Más allá del impacto en los individuos directamente afectados, la resistencia antimicrobiana en la enfermedad

de las vías respiratorias también representa un riesgo de diseminación de la infección resistente a una población más amplia. Como resultado, el uso profiláctico del antibiótico para las infecciones en las vías respiratorias solo es adecuado en circunstancias excepcionales, y la disminución del uso del antibiótico resulta urgentemente prioritaria.¹²⁻¹⁷

La gestión eficaz de las IVRS es también prioritaria, dado el importante impacto individual e incluso socioeconómico, en un ámbito más amplio.^{18,19}

La mayor parte del tratamiento sigue centrándose en el alivio de los síntomas mediante el uso de fármacos antipiréticos y antiinflamatorios dado que, en la mayoría de los casos, las infecciones son víricas y no susceptibles a terapias antimicrobianas. Debido a la limitación de opciones, el enfoque de la gestión debería inclinarse hacia la prevención, en lugar de hacia el tratamiento. En los adultos pueden utilizarse las intervenciones comportamentales y el tratamiento quirúrgico dirigido, especialmente en los adultos frágiles. El uso de los inmunorreguladores para reforzar la capacidad de defensa del sistema inmunitario ofrece una estrategia profiláctica adicional, disponible para los adultos que sufren de infección crónica de las vías respiratorias superiores.²⁰

INFECCIONES RECURRENTE EN LAS VÍAS RESPIRATORIAS EN LA INFANCIA

Las infecciones recurrentes en las vías respiratorias (IRVR) son muy frecuentes en la infancia y pueden resultar extremadamente graves. Desde el punto de vista inmunológico, los niños se enfrentan a un mundo hostil desde el momento en que nacen, con amenazas representadas en forma de antígenos. Las defensas parentales contra este entorno hostil se extienden al sistema inmunitario; no obstante, a los 6 meses de edad, la inmunidad pasiva conferida por la inmonoglobulina (Ig) materna finaliza, y la inmadurez inmunológica crea un entorno en el que las IRVR pueden superar la normalidad en términos de frecuencia y gravedad.

Tras alcanzar un nadir aproximadamente a los 6 meses de edad, cuando la IgG materna ya no puede ser absorbida a causa del cierre intestinal, los niveles de IgG aumentan de manera estable, alcanzando aproximadamente el 80 % de los niveles adultos a los 5 años de edad (Figura 2). No obstante, la principal Ig que protege frente a la inmunidad respiratoria, la IgA, solo alcanza el 40 % de sus niveles adultos a la edad de 5 años (Figura 2).

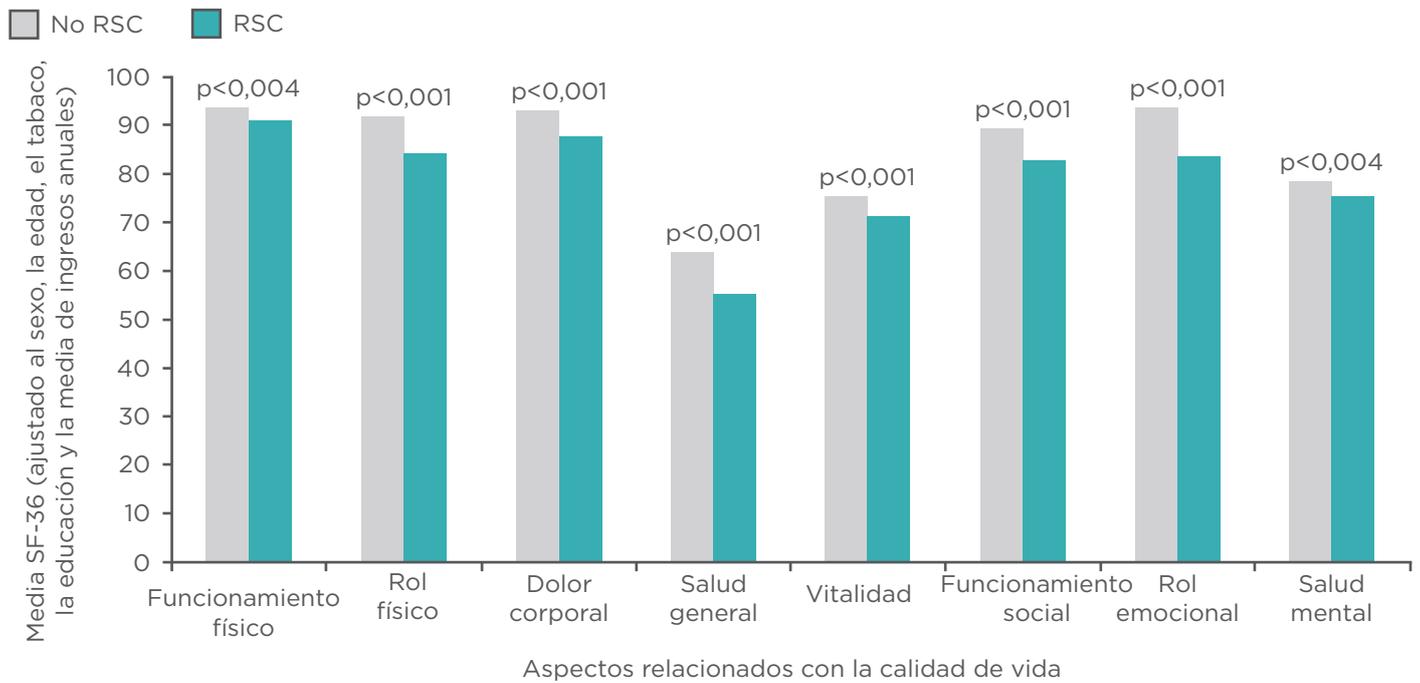


Figura 1: Impacto de la rinosinusitis crónica en la calidad de vida en un estudio basado en una amplia población china (N=1.411).

RSC: rinosinusitis crónica; SF-36: Cuestionario de salud corto de 36 elementos.

Adaptado de Fu et al.⁷

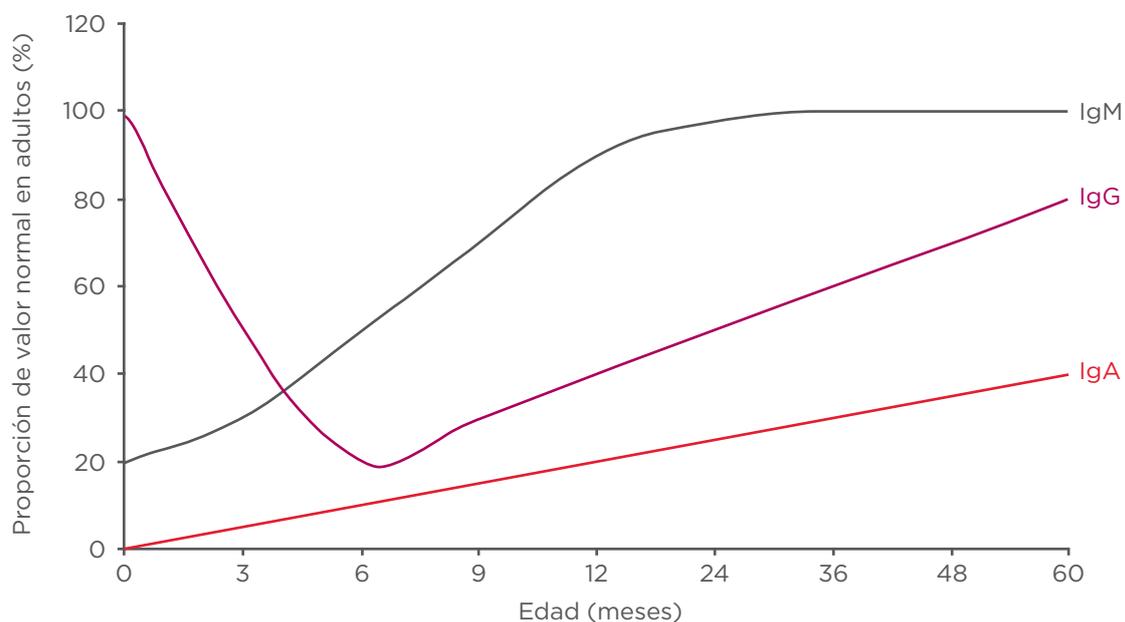


Figura 2: Capacidad de inmunoglobulina como proporción de valores en adultos por edad.

Ig: Inmunoglobulina.

Como resultado, la inmadurez inmunológica queda especialmente marcada en el sistema respiratorio. La maduración de todos los aspectos del sistema inmunitario adaptativo está modulada por el sistema inmunitario innato. Este también muestra una inmadurez funcional tras el nacimiento y,

en algunos niños pequeños, las anomalías en la inmunidad innata tendrán efectos resultantes en la inmunidad adaptativa, además de incrementar el riesgo de IRVR. A la par de la inmadurez inmunológica funcional, la inmadurez anatómica del sistema pulmonar aumenta el riesgo de IRVR,

que hace de los entornos ricos en antígenos, como las guarderías, un importante desafío.

Pueden producirse IRVR en las vías respiratorias superiores (otitis media, mastoiditis, faringoamigdalitis, adenoiditis y rinosinusitis) o en las inferiores (bronquitis/bronquiolitis, traqueítis y neumonía). En ocasiones, las infecciones pueden implicar la totalidad de las vías respiratorias, como en los procesos infecciosos del rinovirus y el virus de la gripe. Las infecciones de las vías respiratorias superiores (IVRS) representan la mayoría (80–90 %) de las infecciones respiratorias;²¹ Las infecciones respiratorias suelen ser autolimitantes, y las que no se gestionan con facilidad suelen ser las infecciones de las vías respiratorias inferiores (IVRI), mucho más graves y difíciles de tratar.

En la actualidad falta una definición universalmente acordada para las infecciones recurrentes de las vías respiratorias. Seis o más IVRS, o al menos una infección al mes durante otoño e invierno en los niños mayores de 3 años, u ocho o más episodios al año en los niños menores de 3 años, son algunas de las definiciones que se han propuesto como aptas. Para las IVRI, se ha propuesto una tasa más baja de ≥ 3 episodios al año. Ambas propuestas antes mencionadas hacen referencia a pacientes sin deficiencia inmunológica ni alteraciones funcionales/anatómicas. Un concepto más generalizado de las IRVR utilizado en la actualidad se centra en una frecuencia de infecciones superior en un niño en comparación a otros niños de la misma edad y entorno.

El 25 % de la morbilidad experimentada por los niños a causa de las IVR se produce durante el primer año de vida, que coincide con el nadir inmunológico que acompaña al cierre intestinal con respecto a la IgG. Otro 18 % de la morbilidad se produce en niños de entre 1 y 2 años, tiempo durante el cual suele producirse el pico de exposición a los antígenos debido a la asistencia a las guarderías. Además, el 19 % de todas las muertes infantiles por IVR se produce en los primeros 5 años de vida.^{22,23}

Etiología

La amplia mayoría (90 %) de las IRVR está causada por los virus. Los agentes causales frecuentes incluyen los virus sinciales respiratorios (VSR), el rinovirus y el virus de la gripe. El 10 % restante de las infecciones implica bacterias, pero en general con un elemento vírico, que se manifiestan como superinfecciones conjuntas víricas/bacterianas. Los agentes causales bacterianos incluyen

Streptococcus pneumoniae, *Haemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus*, y *Klebsiella pneumoniae*, entre otros.

Anteriormente, el VSR se consideraba como el patógeno en las IVR más frecuente durante la infancia. Sin embargo, los datos de los estudios que utilizan técnicas moleculares, como la reacción en cadena de la polimerasa, indican que el rinovirus es, de hecho, el patógeno predominante.²⁴ El rinovirus encuentra un entorno permisivo para la reproducción en los adenoides tras la entrada a través de las vías respiratorias superiores, y desde este punto puede iniciar tanto una IVRS como una IVRI.

La inmadurez inmunológica funcional de los niños pequeños se combina con múltiples factores de riesgo para provocar las infecciones respiratorias, incluyendo la sobreexposición a los antígenos en las guarderías, las alergias, los hermanos, las estaciones, el entorno y la falta de lactancia materna. Un estudio realizado en los Países Bajos demostró directamente el efecto de abordar los factores de riesgo en lugar de la enfermedad en sí misma. La lactancia materna durante ≥ 6 meses se asoció con una reducción del riesgo de IVRI en niños pequeños ≤ 4 años, en comparación con niños que nunca fueron amamantados (proporción de probabilidades ajustadas: 0,71; intervalo de confianza del 95 % [IC]: 0,51–0,98).²⁵

La carga de la enfermedad respiratoria es sufrida tanto por el niño como por su familia, lo que da lugar a una carga económica general, absentismo laboral y escolar, mal uso de los antibióticos y resistencia asociada, disminución de la función pulmonar e impacto en la CdV.²⁶ En un estudio realizado en China, los niños de entre 2 y 7 años afectados por las IRVR manifestaron importantes déficits en el funcionamiento físico, emocional, social y escolar ($p < 0,05$).²⁷ Las IVRI son más graves y están asociadas con un incremento del riesgo de padecer sibilancias o asma, hospitalizaciones e incluso muerte.²⁶ La hospitalización por neumonía es una condición grave en niños y adolescentes, y un 21 % de estos pacientes requieren cuidados intensivos. Aproximadamente el 50 % de las hospitalizaciones en este grupo de edad están producidas por un virus único, con un 15 % adicional producido por una coinfección vírica-vírica. Se observan patrones similares en el grupo de edad de < 2 años (aproximadamente el 80 % de infecciones únicas y covíricas). Más de la mitad de los niños menores de 2 años hospitalizados por neumonía dieron positivo

en VSR o rinovirus, mientras que algo menos de la mitad de los niños de entre 2 y 4 años dieron positivo en VSR y/o rinovirus.²⁷

El predominio de la etiología vírica en lugar de bacteriana en las IVR es más destacado en los niños de preescolar, donde un 95 % de las infecciones en este grupo de edad son víricas. En los niños de edad escolar, la proporción cae hasta aproximadamente el 85 %, y en los adultos es del 80 %. **Es posible que la elevada tasa en los niños de preescolar sea mediada al menos parcialmente por el predominio celular de un linfocito T colaborador (Th2) de tipo 2 en el sistema inmunitario funcionalmente inmaduro.** Las células Th2 están implicadas en la defensa contra los parásitos, pero tienen una actividad más limitada contra los virus. Además, las células Th2 juegan un papel destacado en la alergia. El efecto combinado del dominio de Th2 y de las IRVR víricas puede dar lugar a sibilancias, que aumentan el riesgo de desarrollar asma. Además, en un típico círculo vicioso, en aquellos pacientes que sí que desarrollan asma, las IVR son uno de los principales desencadenantes del agravamiento.²⁸⁻³⁰ El predominio extremadamente elevado de las infecciones víricas en niños de preescolar subraya aún más la necesidad de evitar el uso de antibióticos en esta población a menos que sea absolutamente necesario.

Los datos recientes han demostrado que el microbioma de la nasofaringe, que es colonizado durante el primer año, afecta a la gravedad tanto de las IVRI como del asma.³¹ La colonización temprana de la nasofaringe fue llevada a cabo por *Staphylococcus* o *Corynebacterium*, seguido de *Alloicoccus*; la aparición transitoria de *Streptococcus*, *Moraxella* o *Haemophilus* se asoció con el aumento de las infecciones víricas. La presencia de estas bacterias asociadas a los virus se vinculó con los procesos inflamatorios, un aumento en las posibilidades de IVRI y un aumento en el riesgo de sibilancias o asma. El uso de antibióticos también se asoció con estas especies patógenas, ofreciendo un posible mecanismo tras la presunta asociación entre el uso temprano del antibiótico y el asma.

¿PUEDE MEJORARSE EL MANEJO DE LAS INFECCIONES RECURRENTE DE LAS VÍAS RESPIRATORIAS Y DE LAS ENFERMEDADES RESPIRATORIAS CRÓNICAS?

Conocimiento y detección de los factores de riesgo como primer paso para la prevención de las IRVR. La educación de los padres, la exposición reducida a contaminantes medioambientales, la inmunización activa y el uso de inmunorreguladores son todos factores que podrían mejorar la prevención de las IRVR.^{32,33} Las revisiones sistemáticas de Cochrane representan la regla por excelencia para la medicina basada en pruebas.³⁴ En el año 2012 se publicó una actualización de la primera revisión Cochrane sobre inmunoestimulantes para la prevención de IVR.^{35,36} El objetivo del análisis era evaluar la seguridad y la eficacia de los inmunoestimulantes administrados a los niños a modo de terapia profiláctica frente a las IVR. Se incluyeron datos de ensayos aleatorios sobre el uso de los inmunoestimulantes y de los inmunorreguladores para el control de las IVR en niños ≤ 18 años. El principal resultado de interés fue el número de infecciones respiratorias agudas durante el periodo de análisis. Se excluyó a los niños con alergias, asma, malformaciones anatómicas, síndrome de Down u otras formas de inmunodeficiencia.³⁶

De los 764 estudios identificados, se incluyeron 61 estudios, que abarcaban a 4000 pacientes. De los estudios incluidos, 45 duraron < 6 meses, 35 duraron 6 meses y 2 duraron > 6 meses. Se evaluaron los estudios incluidos en cuanto a calidad (nivel A, B o C) antes de la extracción de datos. Los datos extraídos revelaron una importante heterogeneidad y variabilidad en los ensayos. Los inmunoestimuladores demostraron reducir las IVR (-1,24; 95 % IC: -1,54-[-0.94]), con una diferencia en tasas de -39 % (95 % IC: -46,37-[-31.31]). La calidad global de las muestras de cualquier inmunoestimulante frente a placebo fue moderada y dependía del número de IVRS en el grupo de control.³⁶

Los datos procedentes de los estudios sobre inmunorreguladores derivados de bacterias mostraron la menor heterogeneidad y variabilidad, particularmente los estudios que investigaban los efectos del lisado bacteriano OM-85. De los 12 estudios con OM-85 evaluados, todos tuvieron una duración de ≥ 6 meses. Cuatro ensayos con OM-85 fueron los únicos estudios calificados con nivel A entre los inmunorreguladores bacterianos, y los

otros 8 estudios con OM-85 mostraron una calidad de nivel B. La reducción en el número total de infecciones agudas en las vías respiratorias en comparación con el placebo fue del 35,90 % (95 % IC: -49,46-[-22.35]).

Profilaxis con OM-85 en niños de alto riesgo

Se evaluó la profilaxis con OM-85 en un estudio de 6 meses de duración en niños de entre 3 y 5 años con historial de IRVR y subclases de IgG inferiores a lo normal (N=54).³⁷ La frecuencia de las subclases de IgG inferiores a lo normal fue elevada en esta población (78 %), y el OM-85 redujo significativamente la incidencia de IVR agudas en aproximadamente un 40 %. Un ensayo independiente y aleatorio doble ciego investigó el uso de OM-85 en la ciudad de Chihuahua, México, en niños de entre 1 y 12 años (N=54) con historial de IRVR. El ensayo se llevó a cabo durante 12 meses e incluyó dos programas de dosificación de 3 meses de duración de OM-85, de 3,5 mg/día durante 10 días/mes (dosis estándar) o placebo. La profilaxis con OM-85 dio lugar a una reducción en el uso de antibiótico a partir del segundo mes, incluyendo los meses de invierno con prevalencia de un clima extremo, que se vio reflejado en una reducción en el número de IVR.³⁸

La sobreexposición a los patógenos respiratorios es común en los orfanatos. Desde el punto de vista del investigador, los orfanatos también tienen la ventaja de ofrecer un entorno homogéneo para los participantes en un estudio. Un ensayo aleatorio doble ciego controlado por placebo investigó el uso de OM-85 en niñas de entre 6 y 13 años (N=200) que vivían en un orfanato. Las participantes recibieron profilaxis con OM-85 en la dosis estándar antes mencionada o bien placebo. Durante el seguimiento de 6 meses posterior, que se extendió a lo largo del invierno, las participantes que recibieron OM-85 mostraron una reducción del 50 % en la incidencia de IVR. Todas las niñas no tratadas requirieron terapia con antibiótico, mientras que aproximadamente el 50 % de las niñas que recibieron profilaxis con OM-85 también recibieron antibiótico. La reducción relativa del riesgo aumentó con la mayor frecuencia de IVR, con una reducción del riesgo para ≥ 3 IVR de 0,2 frente al placebo, lo que indicó una reducción del riesgo de un 80 %. Además de representar una reducción en la carga de la enfermedad para las niñas, que incluyó la disminución del absentismo escolar, estos cambios dieron lugar a un importante ahorro de costes para la institución.³⁹ De igual forma, en un estudio multicéntrico de diseño abierto

llevado a cabo en un orfanato, el OM-85 redujo las infecciones, el uso de antibiótico y el absentismo escolar cuando se administraba en la fase aguda de la infección. Además, el OM-85 mostró un aumento del efecto protector en aquellos pacientes con historial de infecciones más frecuentes.⁴⁰

Al igual que en todas las intervenciones médicas, la seguridad de los inmunorreguladores es una consideración clave. Los datos de la revisión Cochrane de 2012 mostraron que el OM-85 tiene una diferencia de riesgo cercana a cero, en comparación con el placebo (0,01; 95 % IC: 0,01-0,03).³⁶ Los eventos adversos documentados fueron de carácter leve y consistían en eventos gastrointestinales, que incluían diarrea o reacciones cutáneas.

Eficacia en las infecciones agudas de las vías respiratorias

Los datos antes mencionados, así como otros estudios similares como el de Chen et al.,⁴¹ en niños en remisión de RSC, demostraron que el OM-85 tiene un efecto profiláctico en las IRVR. Aunque su papel principal se da en la profilaxis, los estudios controlados y de diseño abierto han demostrado que el OM-85 acelera la recuperación de los pacientes cuando se utiliza durante la fase aguda del proceso infeccioso. En un ensayo aleatorio doble ciego en niños de edades entre los 18 meses y los 9 años (N=56) con rinosinusitis subaguda, la terapia con OM-85 redujo la convalecencia (15,38±8,91 días frente a 20,28±7,17 días) y fomentó una recuperación más rápida (5,56±4,98 días frente a 10±8,49 días) en comparación con el uso de placebo en estos niños.⁴² Se obtuvieron resultados similares que mostraban los efectos curativos y profilácticos del OM-85 en otro estudio con respecto a los episodios agudos de RSC en los niños.⁴³

Inmunogenicidad

La vacuna es la principal medida preventiva contra las infecciones víricas. En un estudio simple ciego aleatorizado y prospectivo, de 6 meses de duración, se investigaron la seguridad, la eficacia y la inmunogenicidad en los niños (N=68) que recibieron OM-85 combinado con la vacuna contra la gripe. La incidencia, la media y la prevalencia de IVR fueron todos significativamente inferiores en niños que recibieron profilaxis con OM-85, en comparación con la profilaxis únicamente con vacuna. Los días de escuela que faltaron y los tratamientos de antibiótico tomados también fueron destacadamente menores en el grupo con profilaxis combinada. Además, no hubo diferencia en la IgG e IgM de

la vacunas contra la influenza inactivada, lo que indica que el OM-85 no interfirió con la respuesta inmunológica a la vacuna.⁴⁴

LOS INMUNORREGULADORES EN LAS DIRECTRICES DE LA RINOSINUSITIS

En el estudio de posición actual europeo sobre adultos con rinosinusitis, la profilaxis con OM-85 en la RSC sin pólipos nasales muestra un nivel de evidencia de 1B y un grado A de recomendación, siendo el segundo nivel de evidencia más elevado, solo por debajo de los esteroides nasales.²⁰ Las directrices panamericanas establecen que el efecto beneficioso de las preparaciones de lisados bacterianos en adultos reducen la proporción de recurrencia en la rinosinusitis vírica y bacteriana, y que los beneficios de dichos lisados bacterianos compensan los riesgos. Estas directrices también recomiendan la terapia mediante lisados bacterianos para la RSC sin pólipos, aunque faltan suficientes pruebas para la RSC con pólipos.⁴⁵ Actualmente no existe ninguna recomendación orientativa sobre el uso de lisados bacterianos en los niños. No obstante, y tal como se detalló anteriormente, los datos procedentes de diversas regiones geográficas y poblaciones pediátricas sugieren un beneficio, y las directrices brasileñas mencionan que el beneficio de la terapia con lisado bacteriano en niños con IRVR que puede dar lugar a la RSC.⁴⁶

CONCLUSIÓN

Los niños y los adultos frágiles son especialmente vulnerables al desarrollo de IRVR, así como de afecciones crónicas como la RSC. Dado que la

definición de la recurrencia varía, la interpretación de la investigación y la elección de la opción terapéutica óptima para sus pacientes puede resultar todo un desafío. Tratar cada caso de manera individual, tanto desde un punto de vista patológico como centrado en el paciente, puede ayudar a dirigir el tratamiento. Al evaluar las IRVR, hay que tener en cuenta los factores de riesgo, debe considerarse la importancia del microbioma de las vías respiratorias superiores y tener presente la importancia clave del uso racional y mínimo de los antibióticos. Dadas las consecuencias resultantes de las IRVR en cuanto al aumento del riesgo de asma, la hospitalización, la morbilidad y la mortalidad, la profilaxis adecuada sigue siendo una necesidad principal no satisfecha. Deberían tenerse en cuenta las intervenciones comportamentales, las intervenciones médicas y quirúrgicas dirigidas y la estimulación o inmunorregulación no específica en el contexto de las circunstancias particulares de cada paciente. Los inmunorreguladores deberían ser una parte fundamental de la estrategia preventiva del médico, junto con un diagnóstico correcto, un control del entorno, una nutrición eficaz y el uso adecuado de otras medicaciones. El inmunorregulador de lisados bacterianos OM-85 constituye la base factual más robusta y coherente. En las IRVR, el OM-85 ha demostrado reducir la incidencia, la convalecencia y el uso de antibióticos, además de resultar más eficaz en niños con factores de riesgo, como aquellos que van a la guardería o que viven en un orfanato. Además, ha demostrado ser eficaz y tolerarse bien en combinación con la vacuna contra la gripe, a la par que acelera la recuperación y disminuye la convalecencia durante la gestión activa de la rinosinusitis.

BIBLIOGRAFÍA

1. Shann F et al. Introduction: Acute respiratory tract infections - The forgotten pandemic. *Clin Infect Dis*. 1999; 28(2): 189-91.
2. West JV. Acute upper airway infections. *Br Med Bull*. 2002; 61(1):215-30.
3. Baugh RF et al. Clinical practice guideline: Tonsillectomy in children. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2011; 144 (1 Suppl): S1-S30.
4. Rosenfeld RM et al. Clinical practice guideline: Otitis media with effusion (update). *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2016; 154(1 Suppl): S1-S41.
5. Hastan D et al. Chronic rhinosinusitis in Europe - An underestimated disease. A GA²LEN study. *Allergy*. 2011; 66(9): 1216-23.
6. Lusk R. Pediatric chronic rhinosinusitis. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg*. 2006; 14(6):393-6.
7. Fu QL et al. Influence of self-reported chronic rhinosinusitis on health-related quality of life: A population-based survey. *PLoS One*. 2015; 10(5): e0126881.
8. Linder JA et al. Measures of health-related quality of life for adults with acute sinusitis: A systematic review. *J Gen Intern Med*. 2003; 18(5):390-401.
9. Lear S, Condliffe A. Respiratory infection and primary immune deficiency - What does the general physician need to know? *J R Coll Physicians Edinb*. 2014; 44(2):149-55.
10. Sethi S et al. New paradigms in the pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease II. *Proc Am Thorac Soc*. 2009; 6(6):532-34.
11. Aw D et al. Immunosenescence: Emerging challenges for an ageing population. *Immunology*. 2007; 120(4): 435-46.
12. Gonzales R et al. Antibiotic prescribing for adults with colds, upper respiratory tract infections, and bronchitis by ambulatory care physicians. *JAMA*. 1997; 278(11):901-4.
13. Dowell SF et al. Principles of judicious use of antimicrobial agents for pediatric upper respiratory tract infections. *Pediatrics*. 1998; 101(Suppl 1):163-5.
14. Esposito S et al. Impact of rhinoviruses on pediatric community-acquired pneumonia. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*

- 2012; 31(7): 1637-45.
15. Dethlefsen L et al. The pervasive effects of an antibiotic on the human gut microbiota, as revealed by deep 16S rRNA sequencing. *PLoS Biol.* 2008; 6(11): e280.
 16. Siafakas NM. Preventing exacerbations of COPD--advice from Hippocrates. *N Engl J Med.* 2011; 365(8):753-4.
 17. Bhattacharyya N, Kepnes LJ. Assessment of trends in antimicrobial resistance in chronic rhinosinusitis. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 2008; 117(6): 448-52.
 18. Campbell H. Acute respiratory infection: A global challenge. *Arch Dis Child.* 1995; 73(4): 281-3.
 19. 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): 1418-22.
 20. Fokkens WJ et al. EPOS 2012: European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2012. A summary for otorhinolaryngologists. *Rhinology.* 2012; 50(1): 1-12.
 21. Del Río Navarro BE et al. 1st ELAIR. Mexico City, 2013; Europa Press.
 22. Bellanti JA. Recurrent respiratory tract infections in pediatric patients. *Drugs.* 1997; 54(Suppl 1): 1-4.
 23. Acute respiratory infections: the forgotten pandemic. World Health Organization (WHO). *Bull World Health Organ.* 1998; 76(1):1 01-3. Erratum in: *Bull World Health Organ.* 1998; 76(3): 317.
 24. 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.
 25. Tromp I et al. Breastfeeding and the risk of respiratory tract infections after infancy: The Generation R Study. *PLoS One.* 2017; 12:e0172763.
 26. Schaad UB et al. Diagnosis and management of recurrent respiratory tract infections in children: A practical guide. *Arch Pediatr Infect Dis.* 2015; 4(1): e31039.
 27. Jiang X et al. Health-related quality of life among children with recurrent respiratory tract infections in Xi'an, China. *PLoS One.* 2013; 8(2): e56945.
 28. Jackson RM, Fell CD. Etanercept for idiopathic pulmonary fibrosis: Lessons on clinical trial design. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008; 178(9): 889-91.
 29. Martínez FD. Development of wheezing disorders and asthma in preschool children. *Pediatrics.* 2002; 109 (2 Suppl): 362e7.
 30. Message SD, Johnston SL. Viruses in asthma. *Br Med Bull.* 2002; 61: 29-43.
 31. Teo SM et al. The infant nasopharyngeal microbiome impacts severity of lower respiratory infection and risk of asthma development. *Cell Host Microbe.* 2015; 17(5):704-15.
 32. Schaad UB et al. Diagnosis and management of recurrent respiratory tract infections in children: A practical guide. *Arch Pediatr Infect Dis.* 2016; 4(1): 1-10.
 33. Barraza-Villarreal A. Lung function, airway inflammation, and polycyclic aromatic hydrocarbons exposure in Mexican schoolchildren: A pilot study. *J Occup Environ Med.* 2014; 56(4): 415-9.
 34. Higgins JPT, Green S (eds.), *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*: Cochrane book series (2008), John Wiley & Sons Ltd.
 35. Del-Río-Navarro BE et al. Immunostimulants to prevent acute respiratory tract infections in children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006; 18(4): CD004974.
 36. Del-Río-Navarro BE et al. *Cochrane Review: Immunostimulants for preventing respiratory tract infection in children.* *Evid Based Child Health.* 2012; 7(2):629-717.
 37. 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.
 38. Gutiérrez-Tarango MD et al. 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.
 39. 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.
 40. Field J et al. Use of OM-85 BV in primary prevention of acute respiratory tract infections in children in orphanages. *Curr Ther Res.* 1998; 59(6): 407-18.
 41. Chen J et al. Bacterial lysate for the prevention of chronic rhinosinusitis recurrence in children. *J Laryngol Otol.* 2017; 131(6): 523-8.
 42. Gómez Barreto D et al. [Safety and efficacy of OM-85-BV plus amoxicillin/clavulanate in the treatment of subacute sinusitis and the prevention of recurrent infections in children]. *Allergol Immunopathol (Madr).* 1998; 26(1): 17-22. (en español)
 43. Zagar S, Löfler-Badzek D. Broncho-Vaxom in children with rhinosinusitis: A double-blind clinical trial. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec.* 1988; 50(6): 397-404.
 44. 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.
 45. Dibildox J et al. Pan-American clinical practice guidelines for medical management of acute and chronic rhinosinusitis. Disponible en: <http://www.researchposters.com/Posters/AAOHNSF/aao2012/SP512.pdf>. Último acceso: 10 de octubre de 2017.
 46. Brazilian guidelines on rhinosinusitis. Disponible en: http://www.scielo.br/pdf/rboto/v74n2s0/en_a02.pdf. Último acceso: 10 de octubre de 2017.

EXACERBACIÓN DEL ASMA CON SIBILANCIAS Y DESENCADENADA POR INFECCIÓN: ¿ES POSIBLE LA PREVENCIÓN A UNA EDAD TEMPRANA?

Resumen narrativo de una selección de presentaciones que tuvieron lugar los días 11 y 12 de mayo de 2017, como parte del Encuentro Latinoamericano de Infecciones Respiratorias Recurrentes (ELAIR), un evento educativo celebrado en Ciudad de México (México)

Ponentes

Manuel E. Soto-Martínez,¹ José Antonio Ortega Martell,² Marcus H. Jones³

1. Neumólogo pediátrico, Hospital Nacional de Niños, Universidad de Costa Rica, San José, Costa Rica

2. Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo, Pachuca, México

3. Pontificia Universidad Católica de Río Grande del Sur (PUCRS), Porto Alegre, Brasil

Divulgación: los autores recibieron unos honorarios de parte de OM/Vifor Pharma en calidad de expertos regionales y ponentes de la cumbre ELAIR, celebrada en Ciudad de México (México). El profesor Soto-Martínez actúa como portavoz de Merck, GlaxoSmithKline, AstraZeneca, Pfizer, Sanofi, Abbott y OM/Vifor Pharma. El profesor Jones ha recibido una subvención para la investigación de parte de AstraZeneca, GlaxoSmithKline, y Abbvie, además de unos honorarios por asesoramiento de parte de AstraZeneca, GlaxoSmithKline, Abbvie y OM/Vifor Pharma.

Agradecimientos: Ewen Legg de Halcyon Medical Writing, Thurso, Reino Unido, colaboró en la redacción.

Financiación: La publicación de este artículo fue financiada por OM/Vifor Pharma. Los puntos de vista y las opiniones expresados son los de los autores y no necesariamente los de OM/Vifor Pharma.

Citación: EMJ Respir. 2017;5[Suppl 15]:31-45.

RESUMEN DEL SEMINARIO

El tercer Encuentro Latinoamericano de Infecciones Respiratorias Recurrentes (ELAIR) tuvo lugar en Ciudad de México, México, los días 11 y 12 de mayo de 2017. ELAIR reunió a expertos de toda Latinoamérica y otros países, continuando con un extraordinario ejercicio didáctico en cuanto a los vanguardistas avances de la medicina respiratoria. En los últimos 15 años se ha realizado un progreso espectacular gracias a la aparición de nuevos tratamientos disponibles para gestionar y evitar infecciones en las vías respiratorias. Queda por ver cómo podría afectar todo esto a las afecciones relacionadas de las sibilancias y el asma en los sujetos predispuestos e hipersensibles. No obstante, los primeros datos sugieren que las tasas más bajas de infección en las vías respiratorias podrían reducir el desarrollo de las afecciones antes mencionadas, estrechamente relacionadas con las infecciones víricas. Es probable que los inmunorreguladores que preparan el sistema inmunológico para combatir la infección y que además reducen la inflamación jueguen un papel fundamental en la prevención secundaria (e incluso potencialmente primaria) de las enfermedades atópicas.

FISIOPATOLOGÍA DEL ASMA: ROL DE LAS INFECCIONES DE LAS VÍAS RESPIRATORIAS

El asma es un problema de salud pública grave con una prevalencia conservadora a nivel mundial de 235 millones de personas. La carga económica (>18 mil millones de \$ al año en EE. UU.) y humanitaria del asma afecta de forma más intensa a los países en desarrollo, en los que la gestión tiende a ser más deficiente, lo que aumenta el riesgo de

exacerbaciones y sus consecuencias, como pueden ser las hospitalizaciones y el absentismo. En los países desarrollados, los miembros más vulnerables de la sociedad, como los niños y las minorías, presentan un mayor riesgo de padecer asma.¹

El asma en Latinoamérica

Latinoamérica ocupa un 13 % de la superficie terrestre y alberga aproximadamente a 600

millones de personas. A pesar de que se suele contemplar como un bloque cultural homogéneo, la región es muy diversa y cuenta con una gran variedad de características sociodemográficas, diferentes idiomas y religiones, y servicios de salud con estructuras y recursos dispares. Actualmente, el conocimiento que hay en la región acerca de la prevalencia del asma y de los factores que la provocan es precario;² sin embargo, los datos que se manejan indican que el asma es un problema de salud significativo en Latinoamérica. En el Estudio Internacional sobre Asma y Alergias en la Infancia (ISAAC), en su fase del 2009, los países latinoamericanos se encontraban, a menudo, en la categoría más alta en cuanto a prevalencia ($\geq 20\%$).³ De acuerdo con un análisis sistemático reciente, la prevalencia osciló entre el 7% de México y el 33% de Perú (Figura 1).²

Historia natural del asma y las sibilancias

El asma grave se asocia a una calidad de vida reducida, al absentismo escolar y laboral y a un aumento de los costes sanitarios. Los datos que se desprenden del estudio de cohorte longitudinal que lleva más tiempo activo, y que dio comienzo en los años 70, indican que un control deficiente durante la infancia se traduce en el aumento de la gravedad y la morbilidad en la edad adulta.⁴⁻⁷ El debate existente es si el aumento de la prevalencia del asma refleja un cambio epidemiológico real o si está determinado por una mejora de la detección. Sin embargo, el peso de la evidencia sugiere que la prevalencia mundial real va en aumento. El conocimiento de los factores de riesgo ha mejorado sustancialmente en las últimas décadas, lo que ha permitido que los investigadores estudien la posibilidad de que el aumento de la exposición explique el crecimiento de la prevalencia del asma.

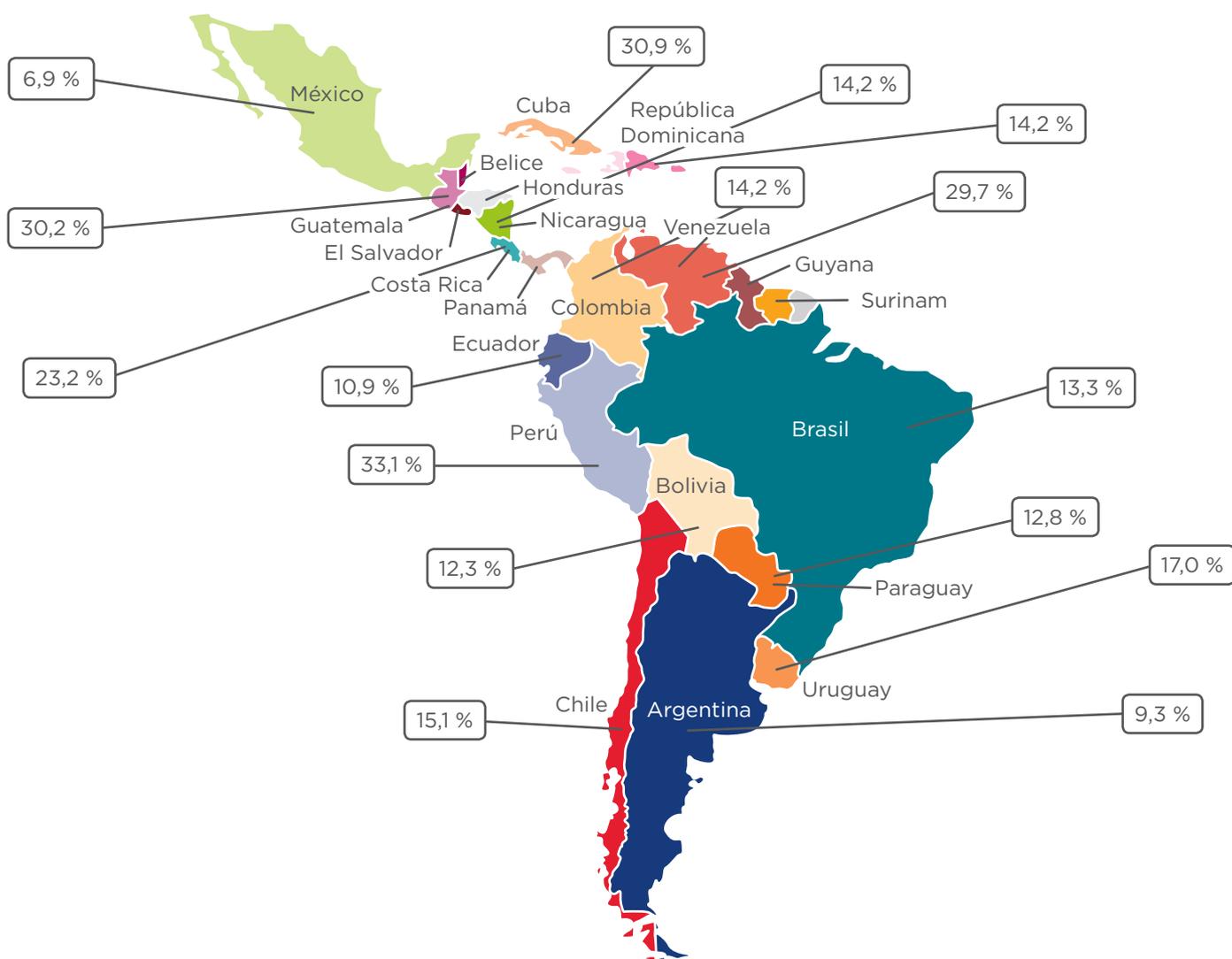


Figura 1: Prevalencia del asma en países de Latinoamérica.²

Los factores de riesgo podrían ser específicos en cada región; por ejemplo, la contaminación y la dieta en los países de Europa del Este y la obesidad y el estrés en los países de Occidente. La diversidad de Latinoamérica hace que todos los factores de riesgo existentes estén localizados dentro de la región.^{1,2}

La exposición a los factores de riesgo de padecer asma podría originarse en la etapa prenatal por causa del humo del tabaco y la dieta materna. Varios de los factores sensibilizadores postnatales incluyen la exposición a ácaros, tabaco, contaminación, ozono, infecciones y carencias de vitamina D.⁸ Los datos relativos a Latinoamérica sugieren que factores sociales como la exposición a la violencia, podrían, también, incidir en un aumento de la prevalencia del asma.⁸⁻¹⁰

Los tres factores principales que predisponen a dicha prevalencia probablemente sean la genética, la contaminación y la exposición temprana a las infecciones virales. Estos factores de riesgo tan genéricos comparten una consecuencia común: el aumento de los cambios pro-inflamatorios, que conforman la base de la fisiopatología del asma.⁸

Definiciones, genética, fenotipos y fisiopatología

El asma no está ya considerada como una enfermedad, sino como un grupo heterogéneo de trastornos que tienen como consecuencia una obstrucción bronquial reversible y recurrente que se caracteriza por la inflamación, la hiperreactividad de las vías respiratorias y la limitación del flujo aéreo.^{11,12} La definición de un grupo heterogéneo de trastornos supone todo un reto. La definición clásica del asma caracteriza el trastorno en relación con episodios recurrentes de falta de aire, tos y sibilancias, que tienen lugar, principalmente, por la noche. Si usamos esta definición, la mayor parte de los pacientes tiene una enfermedad leve, y corre el riesgo de no ser debidamente diagnosticada, de no recibir el tratamiento correcto y de carecer de un control adecuado. La definición fisiológica se centra en la limitación del flujo aéreo y en la presencia de biomarcadores inflamatorios. En Latinoamérica, la espirometría para detectar el flujo aéreo está infrutilizada, sobre todo, en niños, y, en algunos casos, ni siquiera está disponible. Finalmente, la definición patológica se centra en la inflamación crónica, con o sin cambios en el flujo aéreo, incluido el remodelado.

No es fácil encontrar una definición en base al genotipo, ya que, hasta ahora, se han identificado >100 genes asociados al asma. El asma tiene, además, diferentes fenotipos, que incluyen el asma episódica, la inducida por el ejercicio y el asma atópica. Recientemente se ha propuesto la definición vía endotipo, por la que el subtipo de la enfermedad se clasifica a través del mecanismo fisiopatológico específico. El requisito de considerar la influencia de la epigenética en la expresión genética hace aún más complejo el ya de por sí complejo entorno multifactorial.

El amplio rango de heredabilidad (35–95 %) está en consonancia con los múltiples genes asociados, los endotipos y los mecanismos. Los datos sugieren que los polimorfismos de nucleótidos simples tienen poca influencia en el riesgo de padecer asma. Los estudios de las variantes genéticas comunes sugieren relación con infecciones virales o mecanismos de carencias de vitamina D; sin embargo, hasta ahora, los estudios genéticos no han progresado demasiado hacia la utilidad pronóstica.¹¹ La población de Latinoamérica parece compartir una gran superposición de genes candidatos con otras poblaciones, incluidos el factor transformador del crecimiento Beta 1 (*TGF-β1*), locus 17q21, interleukin (IL)-13, glutatión S-transferasa Mu 1 (*GSTM1*), metaloproteína matrix (*MMP*) 9 y el receptor adrenérgico β2 (*ADRB2*). Los genes asociados a la gravedad del asma, la carencia de vitaminas D y E, y la obesidad, como la linfopoyetina estromal tímica y el *MMP12*, fueron identificados, por primera vez, en Latinoamérica. Los estudios epigenéticos han identificado, además, interacciones entre los genes candidatos relacionados con los genes IL-10, *TGF-β1* y los alérgenos de los ácaros del polvo, y la anteriormente mencionada conexión con la exposición a la violencia está relacionada con la metilación del ADN del gen *ADCYAP1R1*.

Los tres fenotipos clásicos de sibilancias tempranas transitorias, sibilancias no atópicas y asma/sibilancias asociada a la inmunoglobulina (Ig)E se han dividido en seis endotipos fisiopatológicos de sibilancias, presentados aquí en orden ascendente de persistencia: nunca o con poca frecuencia, remisión de aparición en edad preescolar, remisión de aparición durante la infancia, persistencia durante la edad escolar, persistencia en infancia tardía y sibilancias continuas.^{13,14} En un estudio de cohorte longitudinal, la prevalencia de estos fenotipos era de 60,0 %, 19,0 %, 7,5 %, 4,3 %, 4,7 % y 4,9 %, respectivamente.¹⁴ La caracterización detallada del asma en endotipos asociados con características

como el grado de participación de la IgE y el colaborador T (Th)2, la relación con la obesidad, la predominancia de IL-5 y las relaciones con la respuesta agonista de esteroides y β_2 , representa un gran reto en el campo.

Los procesos inflamatorios, influidos por factores tanto genéticos como medioambientales, son fundamentales para la patogenia del asma. Datos más recientes sugieren un rol central para el epitelio respiratorio en el asma. Los patógenos, los alérgenos y los contaminantes activan receptores de señales en el epitelio respiratorio, a través de patrones moleculares asociados a patógenos, patrones moleculares asociados al daño (también llamados alarminas) y alérgenos, lo que deriva en la liberación de tres citocinas principales: IL-25, IL-33 e linfopoyetina estromal tímica.^{15,16}

La producción resultante de las citocinas Tipo 2, sobre todo las IL-4, IL-5 e IL-13, tiene como consecuencia un aumento en el tráfico de células dendríticas inmaduras presentadoras de antígenos al epitelio y un aumento del procesamiento antigénico. Estas células dendríticas impulsan, entonces, la diferenciación de células T, favoreciendo, a menudo, a las células Th2 y los procesos inflamatorios consiguientes.¹⁵

Las biopsias bronquiales de los pacientes con asma muestran una inflamación significativa de las vías respiratorias caracterizada por la presencia de eosinófilos, linfocitos, neutrófilos, y células mastoides. Podrían tener lugar, además, cambios estructurales como hipertrofia del músculo liso y denudación epitelial. Aunque sigue siendo importante, la posición de los eosinófilos como mediador clave del asma ha sido reemplazada por el epitelio de la vía respiratoria, sobre todo durante las exacerbaciones, y las células Th2, que son concluyentes para determinar si el asma es atópica o no atópica. El rol de los neutrófilos y el estrés oxidativo ha adquirido una gran importancia en los últimos años.^{17,18} Las pautas sobre tratamiento del asma que se han publicado recientemente en México¹⁹ proponen dos ramas principales en la fisiopatología del asma: la rama Th2/ILC2/NKT, que resulta en inflamación eosinofílica en una forma dependiente de la IgE (Th2) o independiente (ILC2/NKT), y la rama Th1/ILC1/Th17/ILC3, que conlleva la inflamación neutrofílica por medio de una vía dependiente de interferón- γ (Th1/ILC1) o dependiente de la IL-17 (Th17/ILC3). En última instancia, ambas vías tienen como resultado el broncoespasmo asociado a las exacerbaciones del asma.¹⁹

Los cambios del tejido provocados por el asma incluyen la infiltración de las células inflamatorias y la hiperplasia de las células mucosas. Los aumentos del engrosamiento de la membrana basal subepitelial en la masa del músculo liso a través de la hipertrofia y la hiperplasia, y la presencia de tapones mucosos son características típicas del asma.²⁰ El inicio promedio del asma se da a los 3 años en el caso del hombre y de los 8 en el caso de la mujer; en el hombre, el 80-90 % de los casos tiene lugar antes de los 4 años.²¹ Anteriormente se pensaba que el remodelado de las vías aéreas tenía lugar tan solo en casos crónicos o graves, y especialmente en adultos. Sabemos ahora que este no es el caso, ocurre en niños, y podría estar presente independientemente del nivel de gravedad. Los datos actuales sugieren que los cambios patológicos pueden comenzar también en un estadio temprano de la enfermedad. El aumento de las células inflamatorias y los leucotrienes es evidente en niños <3 años con sibilancias persistentes.²² Parece ser que el engrosamiento de la membrana basal y la infiltración eosinófila tienen lugar entre los 1 y 3 años de edad, aunque no se dan en niños más jóvenes con sibilancias persistentes.^{23,24}

El rol de la infección

Los microbios presentan una dicotomía en el riesgo de asma. Para el desarrollo del sistema inmune y para evitar la atopia, es fundamental tener un microbioma equilibrado, mientras que los patógenos infecciosos aumentan el riesgo de desarrollar asma y exacerbaciones.²⁵

La hospitalización por bronquiolitis asociada a virus sincicial respiratorio (VSR) o a rinovirus durante la infancia está muy relacionada con la presencia de alergia o asma más adelante.^{26,27} Durante el primer año de vida, las sibilancias por rinovirus es uno de los factores pronósticos más sólidos de sibilancias a los 3 y 6 años, y un VSR que desemboca en sibilancias durante los primeros años de vida aumentó la prevalencia de asma a, aproximadamente, el 40 % hacia los 18 años de edad, frente al 9 % en pacientes de control.^{26,28-30}

Si comparamos los dos patógenos directamente, las sibilancias asociadas a rinovirus (razón de momios, RM - [OR]: 9,8) en los primeros tres años de vida constituye un riesgo significativamente superior de padecer asma hacia los 6 años que en el caso del VSR por sí solo (RM: 2,5). Además, la combinación de rinovirus y VSR (RM: 10,0) solo confirmó un riesgo ligeramente superior al rinovirus por sí solo. En total,

un 90 % de los niños que experimentaron sibilancias debidas a rinovirus a los 3 años sufrieron de asma a los 6 años.³¹ Este patrón continúa en la adolescencia, con el aumento del riesgo de padecer asma en casos de sibilancias causadas por rinovirus en los primeros 3 años, ajustado en el caso de sibilancias causadas por otras infecciones, hasta los 13 años, a partir de cuando el VSR ya no supone un riesgo (RM: 1,0). La infección temprana (<1 año de edad) con rinovirus tiene como consecuencia un riesgo mayor de padecer asma durante los 5 primeros años de vida.³²

En un estudio prospectivo a largo plazo de pacientes con bronquiolitis grave por VSR (N=206), un 73 % de los niños manifestaron sibilancias a los 3 años y un 30 % de los pacientes recibieron un diagnóstico de asma a los 5 años de edad. A los 13 años, el VSR que provoca bronquiolitis grave resulta en una RM de 9,3 en el desarrollo de asma o sibilancias recurrentes.²⁹ En un estudio realizado en Costa Rica (datos no publicados) se observó un patrón similar. Se contactó con los niños (N=172) hospitalizados por bronquiolitis durante su primer año de vida, el 25 % de los cuales fueron prematuros, a los 6-7 años. Aproximadamente un 40 % de los pacientes había sido diagnosticado con asma, un 73 % había sufrido episodios de sibilancias, un 3 % tuvo que utilizar los servicios de urgencias y un 50 % había recibido tratamientos de nebulización.

En un estudio que investiga las infecciones no virales, la colonización bacteriana en la región hipofaríngea en niños sin síntomas se asoció al padecimiento de sibilancias/asma a la edad de 5 años (RM: 4,5; 95 % intervalo de confianza [IC]: 2,18-9,57). Además, el riesgo de hospitalización fue también superior en los colonizados neonatos. De las cuatro bacterias investigadas, el riesgo era superior en los casos de colonización por *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenza* y *Moraxella catarrhalis*, pero no por *Staphylococcus aureus*.³³

Los datos intervencionistas prospectivos acerca de palivizumab, un anticuerpo monoclonal que lucha contra el VSR, reafirman el vínculo casual encontrado entre la infección viral y las sibilancias y el asma. El uso de palivizumab está recomendado en niños de alto riesgo, como los bebés prematuros, y con él se ha logrado una reducción de aproximadamente un 50 % en la tasa de infección.³⁴ El estudio de doble cohorte, multicéntrico, apareado investigó la prevalencia del asma en niños prematuros tratados con palivizumab. Los niños prematuros a los que se trató con palivizumab

durante la estación anterior y que no fueron hospitalizados por VSR en el invierno siguiente (n=191) coinciden con dos grupos de control que habían sido hospitalizados (n=76) o no (n=154) por VSR. La terapia con palivizumab dio como resultado una reducción del riesgo relativo de padecer sibilancias recurrentes entre los 2 y los 5 años en pacientes sin historial familiar de atopia (reducción del 80 %) o asma (reducción del 68 %).³⁵ No se observó una reducción en pacientes con un historial familiar de atopia, por la que los pacientes corren un mayor riesgo de padecer asma más adelante. Los resultados similares en ensayos aleatorios controlados demostraron una reducción significativa en las sibilancias acumuladas en los primeros 12 años de vida en niños prematuros tratados con palivizumab.³⁶ Existe un artículo que confirma estos datos y que sugiere que la administración de palivizumab en niños prematuros suprime las sibilancias recurrentes durante los primeros 6 años de vida, sin embargo, no suprime el inicio del asma atópica. Así, se reduce la morbilidad pese a que no se previene el desarrollo del asma.³⁷ **Estos datos están en concordancia con la hipótesis de que, para evitar el desarrollo del asma, han de acatarse tres ramas de riesgo: los impulsados por la alergia, las infecciones virales y el microbioma de las vías aéreas, lo que supone un reto significativo para el sistema sanitario.**³⁸

La importancia del entorno microbiano en el desarrollo del asma se ha ilustrado de forma elegante en dos estudios comparativos de los índices de asma entre niños de las comunidades amish y huterita. Aunque son genéticamente muy parecidos, la exposición a endotoxinas en el polvo era 6,8 veces más alta en el caso de los niños amish, lo que implica un índice de sensibilización de 4 a 6 veces inferior, en comparación con los niños huteritas. Los autores identificaron una exposición del sistema inmune innata a un entorno microbiano rico como el origen de las diferencias relativas a alergia y asma entre las dos comunidades.^{39,40}

Diagnóstico del asma

La variabilidad en la presentación del asma y los cambios dependientes de la edad en los patrones sintomáticos de los niños añade un nuevo estrato de complejidad al diagnóstico del asma. Un buen historial clínico, con el conocimiento de los antecedentes familiares, los factores de riesgo y las infecciones previas es clave, como también lo son un examen físico riguroso y diagnósticos diferenciales para descartar otros trastornos, como

la presencia de cuerpos extraños o fibrosis quística, o comorbilidades como rinitis alérgica, sinusitis y reflujo gastroesofágico.

El diagnóstico rápido y preciso es especialmente importante en lactantes y niños en edad escolar debido a una prevalencia alta de sibilancias y morbilidad relacionada. En este grupo etario, el 48 % de los niños ha experimentado una exacerbación en los 12 meses anteriores. **Los lactantes y los niños en edad preescolar sufren los episodios más graves de exacerbaciones debido a causas virales y tienen los peores síntomas además de tener que ser hospitalizados más veces.**⁴¹ Sin embargo, la heterogeneidad, los perfiles de síntomas superpuestos y una falta de objetivos o medidas prácticas hacen que el diagnóstico sea particularmente difícil. Los diagnósticos diferenciales comunes incluyen infecciones virales recurrentes, reflujo gastroesofágico, aspiración de cuerpos extraños, broncomalacia, fibrosis quística, discinesia ciliar primaria y anillo vascular, entre otros.

En niños ≤ 5 años, el historial clínico es fundamental ya que puede ayudar en caso de que los episodios sean recurrentes o persistentes, o si están relacionados con el ejercicio o los desencadena la exposición a contaminación ambiental. Estos detalles podrían ayudar en el diagnóstico del endotipo de asma presente. Deberían considerarse los antecedentes familiares de enfermedades alérgicas, especialmente los de los parientes de primer grado. **Finalmente, la mejoría clínica durante 2-3 meses de tratamiento y el empeoramiento tras la supresión son un indicativo de asma.**

Guías de tratamiento

Existen diferentes pautas de tratamiento para el asma, sin embargo, sus mensajes están en sintonía. Las pautas de tratamiento para el asma publicadas recientemente en México integran aspectos de pautas del Reino Unido, de la Iniciativa Global para el Asma (GINA), de España y de Australia, adaptándolas desde la muy variada naturaleza regional de México.¹⁹ Los objetivos incluyen el control adecuado de los síntomas y la tolerancia al ejercicio, reducción de exacerbaciones, eliminación de los efectos secundarios y mantenimiento de la función pulmonar normal. Los factores regionales y culturales que afectan a la táctica de tratamiento para el asma deberían personalizarse en función de las necesidades individuales de los pacientes, en relación con sus creencias y prácticas culturales o étnicas. Los objetivos del tratamiento siguen

siendo iguales, independientemente de factores sociales o económicos.

Los pasos recomendados en el tratamiento de niños, especialmente en niños < 5 años, empiezan por la regla de oro de esteroides inhalados a diario en dosis bajas. La mayoría de los pacientes responderá a esto sin que haya que subir o doblar la dosis y sin necesidad de la evaluación por parte de un especialista. **Por desgracia, los paradigmas de tratamiento actuales no modifican la evolución de la enfermedad y la supresión del tratamiento tendrá como consecuencia una manifestación de síntomas y función pulmonar similares a los de un individuo no tratado en el mismo estado de la enfermedad.**⁴²

Son necesarios varios componentes para controlar el asma. En primer lugar, ha de escogerse el tratamiento más adecuado para el paciente. En la mayoría de los pacientes con asma leve existen tratamientos adecuados para controlar la enfermedad. Sin embargo, hay que abordar otros factores que podrían afectar a la capacidad de controlar el asma que tiene un paciente. Las dificultades económicas podrían impedir el acceso al tratamiento; las carencias en la educación parental podrían afectar a ciertos aspectos relacionados con el control; podrían necesitarse espaciadores que deberían proporcionarse siempre que fueran necesarios; la falta de adherencia (~ 70 %) ha de ser atendida, y los factores de riesgo o desencadenantes, como el tabaco, deberían reducirse al máximo. La medida expuesta anteriormente será también útil en el 5 % de los pacientes con asma grave que corren el mayor riesgo de padecer exacerbaciones.

Manejo de las sibilancias y las exacerbaciones asmáticas

El control del asma implica diferentes medidas para cada tipo de persona. Desde la perspectiva del paciente, el control puede significar vivir una vida plena, poder ir a trabajar o al colegio, participar en actividades y dormir tranquilo. El médico suele centrarse en los resultados a largo plazo, por ejemplo, evitar el uso excesivo de esteroides, debido a las consecuencias que pueden tener, con el tiempo, en la densidad de los huesos. Desde el punto de vista del sistema sanitario en general, la reducción de costes y de la carga de la enfermedad constituyen la panacea. Por suerte, **el mantenimiento del control fisiológico y la evitación de exacerbaciones suponen el logro de todos estos objetivos a largo plazo.**

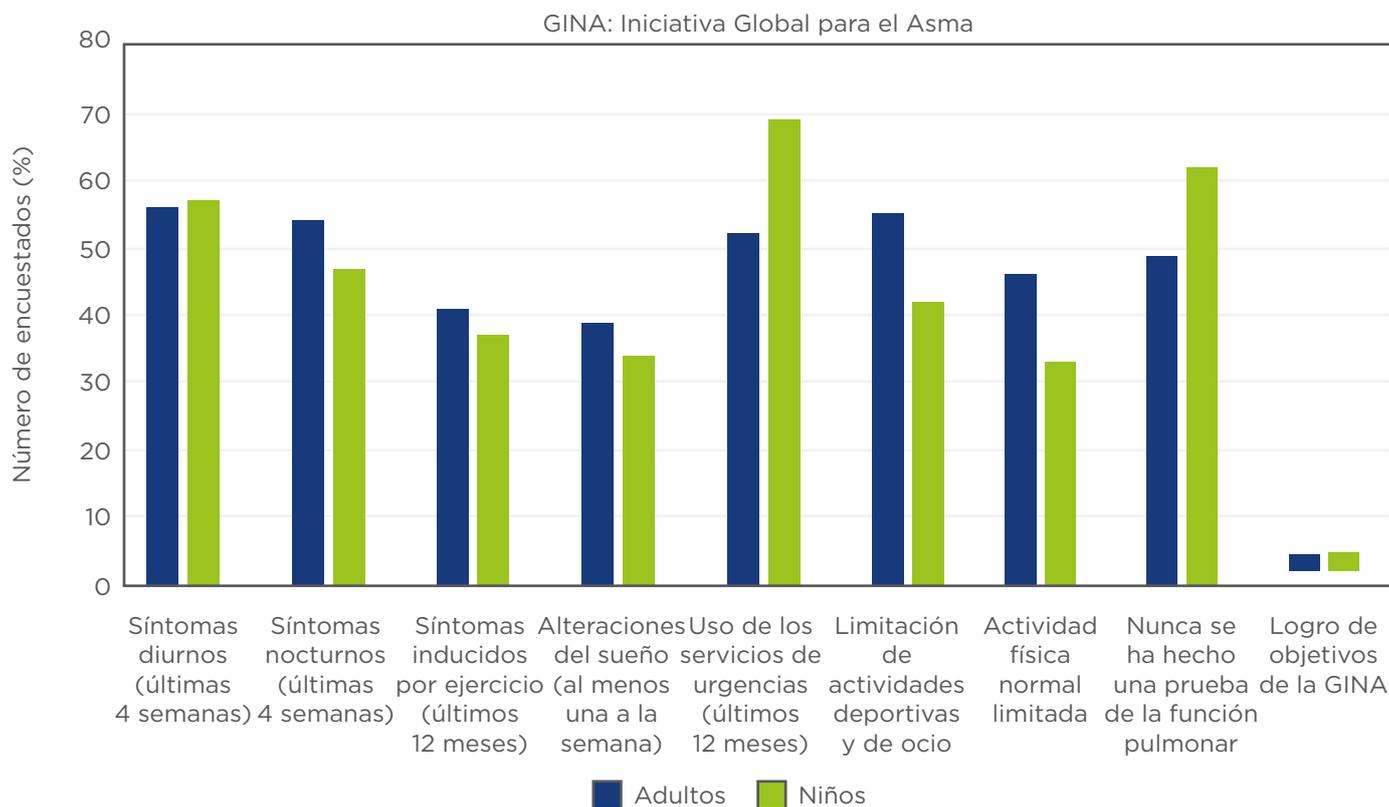


Figura 2: Índices de control del asma en Latinoamérica según el estudio AIRLA.⁴⁵

Control actual

Existe una relación logarítmica entre los resultados de las pruebas de control de asma, que indican un control peor, y mayores posibilidades de exacerbaciones.⁴³ Los pacientes con un asma controlada o no controlada tienen, respectivamente, entre dos (RM: 1,97; 95 % IC: 1,53-2,54) y seis veces (RM: 5,74; 95 % IC: 4,52-7,29) más probabilidades de padecer exacerbaciones frente a los pacientes bajo control absoluto.⁴⁴

Los datos de 2005 sugieren que el control en Latinoamérica no fue adecuado durante dicho período. Para el estudio sobre Realidad y Percepciones del Asma en Latinoamérica (AIRLA)⁴⁵ (N=2184) se encuestó a adultos con asma y a padres de niños afectados sobre el uso del servicio sanitario, la gravedad de los síntomas, la limitación de actividades y el uso de medicación. Casi un 50 % de adultos y niños padecía síntomas cada día y cada noche. Los síntomas durante la práctica de ejercicio eran comunes (40 %) y la mayoría de los adultos manifestó que su capacidad de practicar ejercicio estaba limitada. También eran normales los trastornos del sueño y la limitación en actividades diarias. La mayor parte, tanto de adultos como de niños, había tenido que acudir a los servicios de urgencias, y

cerca de tres cuartas partes de los niños tuvieron que recibir un tratamiento de urgencia. Las visitas a los servicios de urgencias fueron más comunes en el caso de los niños, lo que probablemente se debe al mayor índice de infecciones virales en este grupo etario. Sorprendentemente, <3 % de los pacientes cumplían con los criterios de la GINA relativos al control del asma. Otro motivo de preocupación fue la subutilización de corticosteroides inhalados en todos los grupos de gravedad (es decir, el 6 %), lo que refleja una falta de adherencia, en general, a las pautas. Las percepciones de pacientes en cuanto al control del asma no estuvieron demasiado en consonancia con el estudio de AIRLA. Un 40 % de los encuestados percibía el asma como bien controlada en contraposición con el 2 % de los casos de asma controlada según los criterios de la GINA.⁴⁵ Se muestran todos los datos en el **Figura 2**.

En el asma, como ocurre con todas las enfermedades crónicas, el riesgo de desarrollar la enfermedad crece con el tiempo y la exposición a los factores de riesgo se acumula. Sin embargo, los datos procedentes del estudio de Melbourne sobre asma a largo plazo (MESCA), 1964-2007, indican que, a pesar de la acumulación a largo plazo, **el mejor factor predictivo único para el asma grave a los 50 años es el asma**

grave durante la infancia.⁷ Por lo tanto, gran parte de los niños incluidos en el estudio AIRLA con una falta de control oculta debido a una interpretación errónea por parte de la familia representa un alto riesgo para las enfermedades graves futuras en la población (Figura 2). Además, los datos recientes indican que hay una **superposición fenotípica significativa entre el asma y la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, y tanto niños como adultos con deterioro de la función pulmonar corren un riesgo mayor de padecer una obstrucción fija de las vías respiratorias, y, posiblemente, una enfermedad pulmonar obstructiva crónica en la adultez temprana.**⁴⁶

En Finlandia, un programa nacional redujo la morbilidad por asma y su impacto en la sociedad y en los individuos, ilustrándose así la capacidad de influir en el cambio positivo a largo plazo.⁴⁷ Mejoras parecidas se han logrado también en Latinoamérica, donde el desarrollo de pautas en base a la GINA dieron como resultado una disminución constante de las hospitalizaciones desde 1997 en adelante. La introducción del tratamiento asequible con corticosteroides con beclometasona y la adopción del mismo por parte de los médicos generales ha tenido un impacto muy positivo. Entre 1997 y 2011, la hospitalización de niños y adolescentes se redujo en un 50–60 %, y las reducciones en el caso de los adultos fueron de 50–74 %. Se dieron también reducciones marcadas en la mortalidad en todos los grupos etarios durante este período, claramente relacionadas con las mejoras en la concienciación de los médicos y en sus maneras de recetar.⁴⁸

Exacerbaciones y sus desencadenantes

Tanto si el asma está controlada como si no, las exacerbaciones tienden a estar relacionadas con factores desencadenantes. **Entre los muchos factores posibles, el principal es la infección viral, especialmente entre niños más jóvenes. Aproximadamente un 85 % de los niños que experimentan un ataque de asma agudo están aquejados, en el momento del episodio, de una infección viral.** Entre los niños hospitalizados por sibilancias, es común que los de <3 años padezcan VSR, virus de la gripe y rinovirus, mientras que el rinovirus es más común en los >3 años.⁴⁹ Otros factores de riesgo en niños <5 años incluyen síntomas no controlados de asma, ≥ 1 exacerbación grave en los anteriores 12 meses, estaciones, humo de tabaco, contaminación del aire en exteriores o interiores, alérgenos de interior, problemas psicológicos o socioeconómicos, adherencia pobre

o espaciador incorrecto o técnica de inhalación incorrecta, ejercicio, aire frío y medicaciones.

En niños <2 años, las sibilancias virales suelen asociarse a factores de riesgo que incluyen la exposición al humo del tabaco, función pulmonar reducida y falta de lactancia materna. En los niños más mayores, las sibilancias virales suelen asociarse a IgE elevada, sensibilización a alérgenos inhalados y asma materno. En un estudio de Costa Rica,⁵⁰ se examinó a niños con asma no controlada que habían sido ingresados en urgencias con exacerbación, y el rinovirus fue identificado como el agente causal principal. La sensibilización alérgica a los ácaros, que se muestra a través de títulos altos de IgE, fue un factor de riesgo significativo en sibilancias asociadas a rinovirus en dichos pacientes (RM: 31,5; 95 % IC: 8,3–108,0). **Estos datos están en consonancia con un estudio contemporáneo que muestra que los niños sensibilizados a alérgenos corrían un mayor riesgo de desarrollar sibilancias virales (índice de riesgo: 1,9; 95 % IC: 1,2–3,1).**⁵¹

La infección causada por el parásito *áscaris lumbricoides* es un factor de riesgo de exacerbaciones de asma específico de la región en Costa Rica. Los pacientes infectados con *A. lumbricoides* manifestaron eosinofilia, función pulmonar disminuida y un aumento de la hipersensibilidad de las vías respiratorias, además de un mayor riesgo de hospitalización por asma (RM: 3,08, 95 % IC: 1,2–7,7).⁵² La contaminación aérea es otro asunto de particular importancia en la región de Latinoamérica y, debido al cambio climático, parece que va a empeorar más aún.^{53–55} La contaminación de interior suele asociarse a los síntomas del asma y al uso de medicación de rescate. El problema es particularmente prevalente debido a la pobreza y al uso de combustible en la cocina.⁵⁶ Como era de esperar, los datos recabados en los meta-análisis indican que el tabaco fumado por los padres y el tabaquismo pasivo aumentan el riesgo de sibilancias (RM: 1,41) y asma (RM: 1,85) en niños <2 años y el riesgo de desarrollar asma en niños de 5–18 años (RM: 1,23).⁵⁷

El impacto de la dieta y la deficiencia de vitamina D también se están estudiando entre los niños de Costa Rica que padecen de asma (N=616). El 28 % de niños con niveles de vitamina D por debajo de los recomendados obtuvieron los niveles más altos de IgE y eosinófilos, acudieron a los servicios de urgencias y fueron hospitalizados con más frecuencia, recibieron más tratamiento

con anti-inflamatorios y padecían de más hiperreactividad bronquial.⁵⁸

Tal como se ha apuntado anteriormente, la pobreza está relacionada con los factores de riesgo de las exacerbaciones de asma. El ciclo de la pobreza arrastra a la gente a las enfermedades e impide que se desarrolle su capacidad de controlarlas. La pobreza limita las oportunidades socioeconómicas, lo que tiene como consecuencia un comportamiento arriesgado y una mayor exposición a los factores de riesgo del asma. **Cuando la enfermedad se arraiga, el acceso limitado a cuidados sanitarios aumenta la probabilidad de exacerbaciones lo que, a su vez, podría derivar en ausencias en el trabajo y un aumento de la pobreza, agravándose así, aún más, la situación.**

Gestión de la exacerbación

Las exacerbaciones asmáticas son una emergencia médica que puede llevar a una disminución dramática de la función pulmonar a corto plazo, seguida por un retorno a valores por debajo de los iniciales. **El resultado es un deterioro progresivo de la función pulmonar, lo que, en los casos graves, es más acusado.** Su característica clínica principal consiste en la reducción del flujo aéreo espirado, que puede medirse por sibilancias, disnea progresiva, hiperventilación que conduce a hipoventilación y por medio de un test de la función pulmonar (volumen espiratorio forzado en el primer segundo).^{59,60} Los factores que aumentan las probabilidades de muerte por exacerbación asmática incluyen una exacerbación casi letal previa, intubación previa, hospitalización en el año anterior, >2 visitas previas a los servicios de urgencias, el uso de corticosteroides orales o de agonistas β_2 de acción corta por control, y cuestiones psicosociales.⁶¹

Fisiopatológicamente, se dan tres trastornos durante una exacerbación: broncoconstricción, inflamación e hipoxemia. Estos pueden corregirse con el uso prematuro de agonistas β_2 de acción corta, esteroides y oxígeno, respectivamente. No se recomiendan ya los nebulizadores para el tratamiento de asma debido al tiempo que tardan en aplicarse, al tiempo de espera, a lo elevado de su precio y a que su portabilidad es limitada. Sabiendo cómo usarlos adecuadamente, los inhaladores o espaciadores tienen la ventaja de que su tiempo de aplicación es menor, no tienen tiempo de espera, su costo es inferior y son portátiles. Durante una crisis, los niños tratados con inhaladores de salbutamol

en casa tienen más probabilidades de llegar al hospital en un estado significativamente mejor que los que no lo usan en casa. Sin embargo, los espaciadores deben tener el tamaño adecuado para cada paciente, permitir la inhalación rápida del corticosteroide y aplicarse de forma que no se restrinja aún más la respiración.

La mayor parte de las pautas de tratamiento de Latinoamérica y el resto del mundo son similares a las recomendadas por la GINA. La primera parte consiste en una evaluación para determinar si la exacerbación es leve, moderada o grave/potencialmente mortal. En una crisis leve o moderada, debería empezar a suministrarse inmediatamente al paciente agonistas β_2 de acción corta, además de oxígeno, si fuera necesario. No se recomiendan los esteroides a no ser que la crisis sea grave y se requiera una hospitalización, ya que sus efectos son perjudiciales para el desarrollo de los huesos. El sulfato de magnesio puede utilizarse como un tratamiento de segunda línea en pacientes de >12 años de edad que experimenten una crisis grave. Tras una mejoría, debería continuarse con el agonista β_2 de acción corta durante el período de observación y se debería aprovechar la oportunidad de educar al paciente o al padre acerca del uso de inhaladores o espaciadores y sobre los factores de riesgo y otros factores que podrían mejorar el control.

Dos de los aspectos del tratamiento que a menudo se pasan por alto son: el tiempo de recuperación y la prevención. La prevención puede centrarse en el mejor uso de la medicación, incluyendo el uso adecuado de los inhaladores, la adherencia al tratamiento, los efectos secundarios, el uso de espaciadores, el coste y la disponibilidad. La prevención sin medicación incluye la educación sobre factores de riesgo, sobre todo las infecciones respiratorias, mediante el lavado de manos, evitando el contacto con personas enfermas, reduciendo la contaminación en exterior e interior, mejorando la nutrición y haciendo ejercicio.

La comunidad médica cuenta con medicación efectiva, pautas efectivas basadas en la evidencia y una comunidad investigadora activa que colabora a nivel internacional. Sin embargo, carece de recursos, de tiempo para educar a los pacientes, del cumplimiento adecuado de las pautas por parte de los pacientes, de fórmulas para el control de la enfermedad, y factores de riesgo, estudios de cohorte locales y, lo más importante, una cura. Es necesario cubrir estas necesidades para que

la comunidad médica pueda cumplir con sus responsabilidades hacia los pacientes.

Inmunomoduladores: ¿cuál es su rol en la prevención del desarrollo de asma y las exacerbaciones?

Muchos son los factores que pueden provocar una exacerbación del asma, desde los cambios de temperatura hasta los alérgenos, pasando por los contaminantes, el estrés, el ejercicio, las infecciones o el tabaco. Las medidas preventivas, como el uso de inmunomoduladores, podrían reducir la respuesta del sistema inmunológico hacia estos desencadenantes y, por tanto, el grado de la exacerbación.

Actualmente tenemos resultados prometedores de cinco estudios sobre el inmunomodulador OM-85 de lisado bacteriano que previene las sibilancias y el asma en la infancia. En un estudio pequeño, aleatorio y unicéntrico que se llevó a cabo en China, los niños hospitalizados por sibilancias que necesitaron oxígeno, glucocorticoides o tratamiento broncodilatador recibieron, de forma aleatoria, y tras el alta, OM-85 (n=24) (dosis estándar: 3,5 mg/día durante 10 días/mes durante tres meses) o dosis estándar o aerosol budesonide 200 µg una o dos veces al día (n=19). También se incluyeron, en el estudio, pacientes de control sin tratar y saludables (n=10). A lo largo del seguimiento realizado durante el primer año, se observó una reducción del 38 % en el riesgo de sibilancias recurrentes. Tras la administración de OM-85, solo un 25 % de los niños sufría de sibilancias recurrentes frente al 63 % que recibió esteroides inhalados (p<0,05).⁶²

Se desarrolló en Turquía un estudio doble ciego, aleatorio, de grupo paralelo sobre el uso de OM-85 en pacientes de edades comprendidas entre 1 y 6 años, con sibilancias recurrentes provocadas por un virus. Setenta y cinco niños recibieron OM-85 o placebo (dosis estándar) con un seguimiento de un año. El OM-85 redujo el número de ataques de sibilancias en un 38 % en 12 meses (Figura 3) (diferencia media: 2,18; 95 % IC: 3,22-1,13; p<0,001) y la diferencia fue altamente significativa desde los 9 meses en adelante (p=0,001). En consonancia con la relación entre la infección y los episodios de sibilancias, el número de infecciones respiratorias agudas (ITR) (-2,44 [-3.5 o -1.36]; p<0,001) y los episodios de nasofaringitis (-2,11 [-2.94 to -1.27]; p<0,001) se redujo en los 12 meses, con una reducción altamente significativa desde los 6 meses en adelante para ambos trastornos (p<0,001).

Los pacientes a los que se trató con OM-85 lograron, además, reducir el número acumulado de días con sibilancias por paciente y la duración de los ataques de sibilancias (p<0,001). Los autores concluyeron que el OM-85 es un tratamiento complementario útil para la reducción del número de ataques y la duración de los ataques de sibilancias inducidos por ITR en niños en edad preescolar.⁶³ Hay que tener en cuenta las diferencias de fenotipo en las sibilancias en pacientes entre las edades de 1 y 6 años, que podrían influir en los resultados.

Un estudio de un año, unicéntrico, prospectivo y abierto comparó el OM-85 (n=29) con corticosteroides inhalados (n=16) en niños en edad escolar con asma en fase aguda. Se dejó a elección de los participantes el brazo de estudio, introduciendo un sesgo de selección. El OM-85 redujo las exacerbaciones asmáticas (reducción del 55 %) y las infecciones (reducción del 61 %). Se observó un efecto correctivo en el desequilibrio de citocina Th1/Th2 (INF-γ:IL-4) en ambos grupos de pacientes. La función pulmonar mejoró en el grupo de OM-85 frente a los pacientes tratados con ICS; sin embargo, estos resultados deberían interpretarse cuidadosamente ya que no se ajustaron por estatura, género o edad.⁶⁴

Un estudio prospectivo, aleatorio y doble ciego comparó la profilaxis de OM-85 (n=35) o el placebo (n=40) en niños en edades comprendidas entre 1 y 12 años con asma e ITR recurrente. El brazo activo recibió una dosis estándar de OM-85 en los meses 1-3, y, de nuevo, en los meses 7-9. Se observaron reducciones en el número de infecciones del tracto respiratorio (ITR) superior e inferior (ITRS e ITRI) en los 6 y los 12 meses en comparación con los valores iniciales (p<0,05) y con el placebo (p<0,01) (Figura 4). Además, se observaron aumentos de la β-defensina-1 humana, IgA, e IgG en el suero del grupo de tratamiento frente a los valores iniciales en los meses 6 y 12 (p<0,05) y al grupo de placebo en los meses 6 y 12 (p<0,05).⁶⁵

Un ensayo aleatorizado reciente comparó el OM-85 combinado con el tratamiento estándar (n=74) y el tratamiento estándar por sí solo (n=62) en lactantes con bronquitis capilar viral y asma secundaria. La incorporación de OM-85 al tratamiento de referencia dio como resultado una mejoría significativa de la bronquitis capilar y el asma 1 año después del tratamiento (Figura 5). Además, se observaron mejorías en los niveles de IL-17, IL-4, IL-10 e INF-γ en el grupo de OM-85.⁶⁶

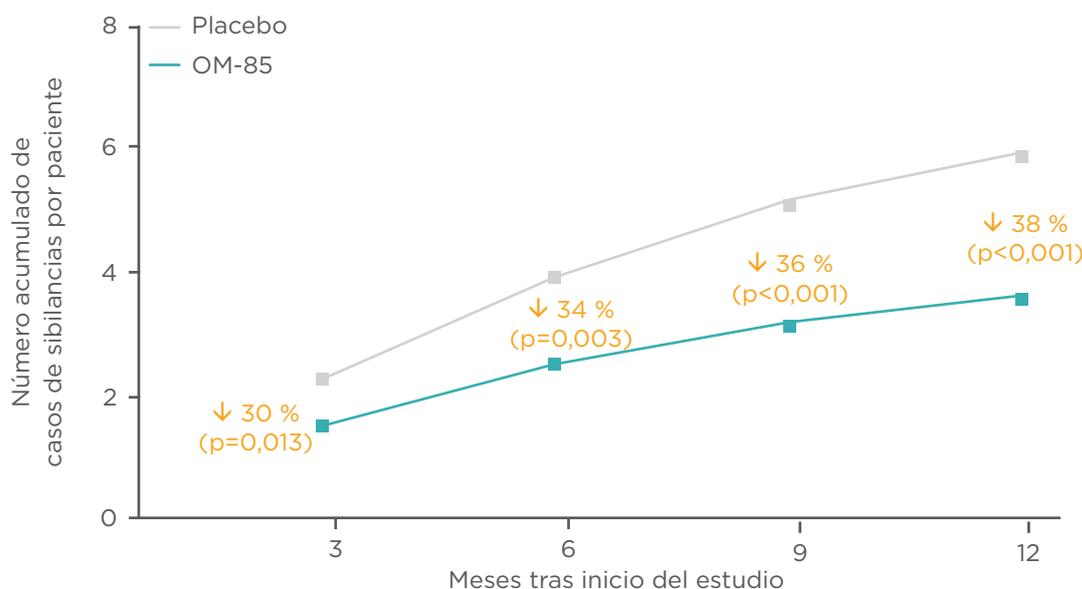


Figura 3: Efecto de la profilaxis de OM-85 en niños en edad preescolar con un historial de sibilancias virales recurrentes.

Adaptado de Razi et al.⁶³

Pacientes en situación de riesgo

Los pacientes en situación de riesgo por sibilancias que podrían ser considerados para la profilaxis de OM-85 incluyen a lactantes prematuros, niños de <6 meses, niños que no han sido lactantes, pacientes con un trastorno coronario o pulmonar subyacente (p. ej. fibrosis quística y síndrome de Down), niños con un sistema inmunológico deprimido, niños expuestos al humo del tabaco y niños expuestos a ambientes multitudinarios (p. ej. guarderías y hermanos). A medida que la vulnerabilidad fisiológica disminuye con la edad, la exposición aumenta, por lo que el riesgo de padecer bronquitis grave o sibilancias sigue siendo alto.

La hospitalización por infección VSR es bastante más común en niños prematuros (6–7 %) que en pacientes sanos (2–3 %). En el caso de los lactantes con enfermedad pulmonar crónica, podría llegar a darse una tasa de hospitalización cercana al 39 % durante el primer año de vida.⁶⁷ Los niños con síndrome de Down están en situación de riesgo alto de hospitalización debido a las alteraciones en su estructura pulmonar. La prevalencia de hospitalización para este grupo es de, aproximadamente, el 10 % durante los primeros 2 años de vida.⁶⁸

Los grupos en situación de riesgo de asma persistente son aquellos con un historial parental de

asma (sobre todo maternal) y alergia; los que tienen eccema o rinitis alérgica; los que experimentan sibilancias persistentes, infección viral sin sibilancias o sibilancias inducidas por el ejercicio; los que se enfrentan a episodios graves de sibilancias; los pacientes con sensibilización alérgica, particularmente polisensibilización temprana; y aquellos que sufren un aumento en el número de eosinófilos y fracción exhalada de óxido nítrico.

OM-85: perspectivas futuras e investigación

A pesar de que lleva 35 años usándose en el entorno clínico, aún hay preguntas pendientes relativas al mecanismo del OM-85. Actualmente, no existen datos que hayan examinado las 21 cepas bacterianas contenidas en el OM-85 esenciales para su efecto inmunomodulador, o si se requiere la presencia de todas las cepas. Los componentes bacterianos y los receptores específicos de reconocimiento, probablemente receptores de tipo Toll, que responden a los mismos aún han de ser identificados. Los estudios que comparan diferentes dosis o los programas de dosificación no se han llevado a cabo y no hay suficientes datos disponibles sobre si la actividad es igual en pacientes con sibilancias alérgicas o no alérgicas.

Actualmente hay cuatro estudios en desarrollo que investigan la relación del OM-85 con las sibilancias y el asma que podrían tratar las cuestiones anteriores.

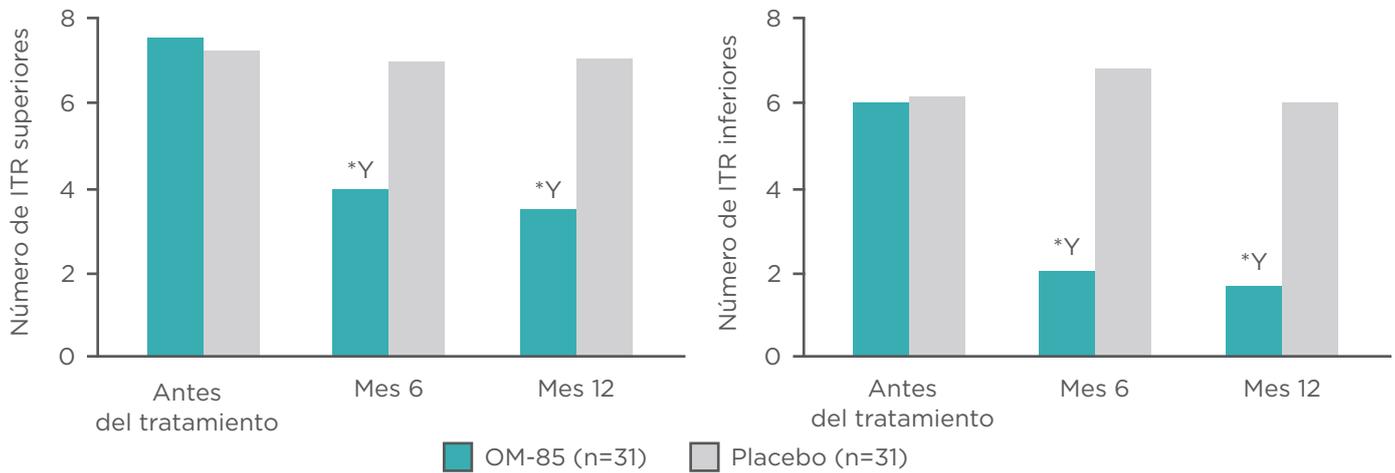


Figura 4: Número de infecciones del tracto respiratorio superior y de infecciones del tracto respiratorio inferior en pacientes a los que se administra profilaxis de OM-85 o placebo.

* $p < 0,01$ (comparado con placebo); $^{\gamma}p < 0,05$ (comparado con antes del tratamiento).

ITR: infecciones del tracto respiratorio.

Adaptado de Liao y Zhang⁶⁵

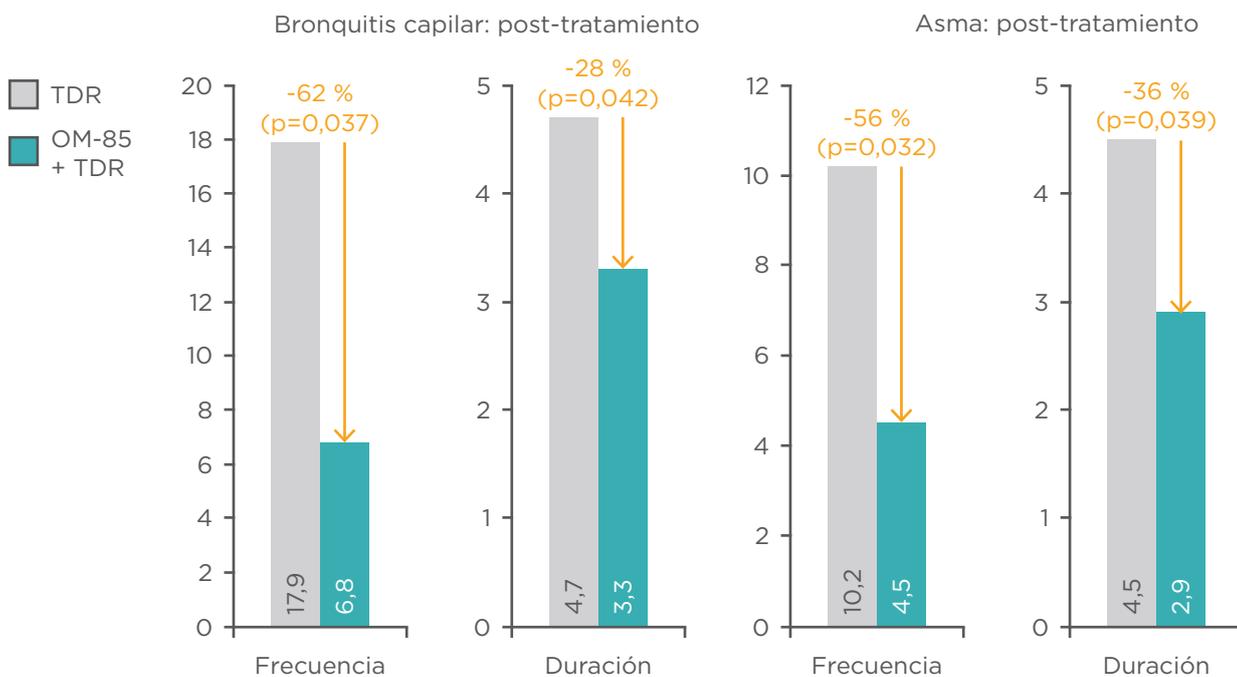


Figura 5: Frecuencia de bronquitis capilar y exacerbaciones del asma tras la incorporación de OM-85 en el tratamiento estándar frente al tratamiento estándar por sí solo.

TDR: tratamiento de referencia.

Adaptado de Han et al.⁶⁶

El estudio OMPAC,⁶⁹ actualmente en desarrollo en Australia, incluye a 60 lactantes con edades comprendidas entre los 3-9 meses en riesgo debido a un hermano con asma o atopia. Este ensayo aleatorizado comparará los resultados en lactantes tratados con OM-85 en dos ciclos durante los dos primeros inviernos de los lactantes (3,5 mg;

10 dosis/5 meses consecutivos) frente al placebo. El estudio comparará la prevención principal de ITRI, desarrollo de asma persistente, microbiota nasal, linfocitos T reguladores circulantes, sensibilización a alérgenos y análisis del transcriptoma. Los resultados del OMPAC se esperan para junio de 2019.

El estudio ORBEX⁷⁰ es un ensayo a gran escala, multicéntrico, aleatorizado, controlado con placebo, con más de 8 centros en los EE. UU. (N=1.076). El objetivo es determinar si el OM-85 (3,5 mg/día durante 10 días/mes durante 2 años) administrado a los lactantes (6-18 meses) en situación de riesgo por eccema atópico y/o por tener un padre/hermano con asma puede aumentar el tiempo de aparición del primer episodio de sibilancias, por enfermedad del tracto respiratorio inferior durante el tercer año de observación tras la terapia.

El criterio de exclusión incluye más de un episodio serio de sibilancias o más de dos episodios leves. Las sibilancias graves se caracterizan por la presencia de tos y sibilancias durante más de 24 horas y uno de los siguientes factores: >6 dosis de albuterol en menos de 48 horas, visitas a los servicios de urgencias u hospitalización, uso de corticosteroides inhalados o sistémicos, asma diagnosticada o una enfermedad sistémica (que no sea alergia). El resultado primario es el tiempo transcurrido hasta el primer episodio de sibilancias durante el seguimiento. Los resultados secundarios incluyen la frecuencia de las sibilancias durante el tratamiento y la monitorización, el tiempo transcurrido hasta el primer episodio de sibilancias durante el tratamiento y la frecuencia de las sibilancias graves durante el tratamiento. Se evaluarán los eventos adversos y se recopilarán muestras de ADN, suero y heces para su uso en futuros estudios genéticos que evalúen las floras bacteriana y viral. La selección se llevará a cabo desde enero de 2017 hasta diciembre de 2018, y se espera que los resultados preliminares salgan en diciembre de 2021.⁷⁰

El ensayo italiano OMPeR investigará el uso de OM-85 en la prevención de ITRS en niños de 1-5 años en riesgo de presentar inmunodeficiencia leve (IgA, IgG), atopia o sibilancias recurrentes. La administración de dosis estándar de OM-85 o placebo será aleatoria entre los niños, estratificados por factor de riesgo. Un brazo exploratorio adicional se encargará de investigar la dosificación de 10 días durante 6 meses consecutivos. La prevención de ITRS a lo largo de un período de monitorización de 6 meses será investigada junto con la duración y gravedad de la ITRS, el promedio de ITRI, las ITR que requieran del uso de antibióticos, la tonsilitis bacteriana, la otitis media aguda, los días de colegio perdidos, la terapia con antibióticos y los ciclos, y la microbiota fecal. Para los pacientes reclutados durante una infección activa en la primera

visita, también se medirá el tiempo de curación. Los resultados se esperan para 2018 (Profesor S. Espósito, comunicación personal, 2017).

Finalmente, el estudio BREATHE⁷¹ tiene un objetivo alternativo de mejora del control del asma. Los adolescentes y los adultos jóvenes (12-40 años; N=120) con asma no controlada (GINA 4 y ≥ 2 exacerbaciones asmáticas durante la anterior temporada invernal, Cuestionario sobre control del asma >1,5) serán aleatorizados para recibir OM-85, a 7 mg/día durante 10 días consecutivos durante la temporada de virus que va de octubre a marzo durante dos estaciones consecutivas, o placebo. Tras el tratamiento, que tendrá un período de 18 meses, y que abarcará dos inviernos, se llevará a cabo un seguimiento de 1 año. La reducción de las exacerbaciones del asma, incluidas las que se sospecha que tienen origen viral, se evaluará junto a la presencia de marcadores en microbioma nasofaríngeo/fecal e inflamatorios en suero o esputo. Los resultados se esperan para 2020.⁷¹

Siguientes pasos

Dos grupos ya mencionados en riesgo, lactantes prematuros y lactantes con síndrome de Down, ofrecen oportunidades para la investigación de la supuesta necesidad clínica no satisfecha de profilaxis de OM-85. La escala de esta necesidad no satisfecha en Latinoamérica se ilustra en un cohorte de nacimiento longitudinal llevado a cabo en Brasil con lactantes prematuros (N=310), BREVI, que mostró unos índices extremadamente altos de ITRI (58 %) y ITRI grave (21 %), un 61 % de las cuales se relacionó con VSR.⁷² Dado el gran número de lactantes hospitalizados por VSR, (n=56), la investigación de la supuesta capacidad que el OM-85 tiene de reducir las hospitalizaciones en esta población debería ser prioritaria.

CONCLUSIÓN

La prevalencia del asma aumenta a nivel mundial y está asociada a efectos económicos y humanitarios sustanciales. Las infecciones virales son importantes en el desarrollo y la exacerbación del asma, junto con una compleja interacción entre los genes y el entorno. Las ITR no pueden evitarse totalmente y el contacto con microorganismos es una necesidad para la maduración del sistema inmunitario. Sin embargo, los inmunomoduladores ofrecen un mecanismo de protección doble a través de la creación de un estado inmune pre-alerta que reduce la tasa de infección y de la reducción del exceso de

los procesos inflamatorios. El inmunomodulador OM-85 reduce las ITRS, ITRI y las sibilancias en niños y se están desarrollando estudios que investigan el

efecto del OM-85 en la prevención del asma en niños en situación de alto riesgo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Eder W et al. The asthma epidemic. *N Engl J Med.* 2006; 355(21): 2226-35.
2. Forno E et al. Asthma in Latin America. *Thorax.* 2015; 70(9):898-905.
3. Lai CK et al.; International Study of Asthma and Allergies in Childhood Phase Three Study Group. Global variation in the prevalence and severity of asthma symptoms: Phase three of the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). *Thorax.* 2009; 64(6):476-83.
4. Asher I, Pearce N. Global burden of asthma among children. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2014; 18(11): 1269-78.
5. Bahadori K et al. Economic burden of asthma: A systematic review. *BMC Pulm Med.* 2009; 9:24.
6. Fleming L et al.; U-BIOPRED Study Group. The burden of severe asthma in childhood and adolescence: Results from the paediatric U-BIOPRED cohorts. *Eur Respir J.* 2015; 46(5):1322-33.
7. Tai A et al. Outcomes of childhood asthma to the age of 50 years. *J Allergy Clin Immunol.* 2014; 133(6):1572-8.
8. Beasley R et al. Risk factors for asthma: Is prevention possible? *Lancet.* 2015; 386(9998):1075-85.
9. Cohen RT et al. Violence, abuse, and asthma in Puerto Rican children. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008; 178(9): 889-91.
10. Alves GC et al. Community violence and childhood asthma prevalence in peripheral neighborhoods in Salvador, Bahia State, Brazil. *Cad Saude Publica.* 2012; 28(1):86-94.
11. Martínez FD, Vercelli D. Asthma. *Lancet.* 2013;382(9901):1360-72.
12. Cookson W. The alliance of genes and environment in asthma and allergy. *Nature.* 1999; 402(6760 Supl):B5-11.
13. Martínez FD. Present and future treatment of asthma in infants and young children. *J Allergy Clin Immunol.* 1999; 104(4 Pt 2):169-74.
14. Granel R et al. Associations of wheezing phenotypes with late asthma outcomes in the Avon Longitudinal Study of parents and children: A population-based birth cohort. *J Allergy Clin Immunol.* 2016; 138(4):1060-70.
15. Holgate ST. Innate and adaptive immune responses in asthma. *Nat Med.* 2012; 18(5):716-25.
16. Katial RK et al. Changing paradigms in the treatment of severe asthma: The role of biologic therapies. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2017; 5(2S):S1-14.
17. Wenzel SE. Asthma phenotypes: The evolution from clinical to molecular approaches. *Nat Med.* 2012; 18(5):716-25.
18. Martínez FD, Kraft M. AJRCCM: 100-year anniversary. Focus on asthma in children and adults. *Am J Respir Crit Care Med.* 2017; 195(9): 1085-8.
19. Larenas-Linnemann D et al. [Mexican asthma guidelines: GUIMA 2017]. *Rev Alerg Mex.* 2017; 64(Supl 1): s11-128. (En español)
20. Jenkins HA et al. Histopathology of severe childhood asthma: A case series. *Chest.* 2003; 124(1):32-41.
21. Yunginger JW et al. A community-based study of the epidemiology of asthma. Incidence rates, 1964-1983. *Am Rev Respir Dis.* 1992; 146(4): 888-94.
22. Krawiec ME et al. Persistent wheezing in very young children is associated with lower respiratory inflammation. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000; 163(6): 1338-43.
23. Saglani S et al. Airway remodeling and inflammation in symptomatic infants with reversible airflow obstruction. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005; 171(7): 722-7.
24. Saglani S et al. Early detection of airway wall remodeling and eosinophilic inflammation in preschool wheezers. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007; 176(9): 858-64.
25. Sevin CM, Peebles RS Jr. Infections and asthma: New insights into old ideas. *Clin Exp Allergy.* 2010; 40(8): 1142-54.
26. Sigurs N et al. Respiratory syncytial virus bronchiolitis in infancy is an important risk factor for asthma and allergy at age 7. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000; 161(5):1501-7.
27. Kotaniemi-Syrjänen A et al. Rhinovirus-induced wheezing in infancy - The first sign of childhood asthma? *J Allergy Clin Immunol.* 2003; 111(1):66-71.
28. Sigurs N et al. Asthma and immunoglobulin E antibodies after respiratory syncytial virus bronchiolitis: A prospective cohort study with matched controls. *Pediatrics.* 1995;95(4):500-5.
29. Sigurs N et al. Severe respiratory syncytial virus bronchiolitis in infancy and asthma and allergy at age 13. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005; 171(7): 722-7.
30. Sigurs N et al. Asthma and allergy patterns over 18 years after severe RSV bronchiolitis in the first year of life. *Thorax.* 2010; 65(12):1045-52.
31. Jackson DJ et al. Wheezing rhinovirus illnesses in early life predict asthma development in high-risk children. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008; 178(9):889-91.
32. Rubner FJ et al. Early life rhinovirus wheezing, allergic sensitization, and asthma risk at adolescence. *J Allergy Clin Immunol.* 2017; 139(2):501-7.
33. Bisgaard H et al. Childhood asthma after bacterial colonization of the airway in neonates. *N Engl J Med.* 2007; 357(15): 1487-95.
34. The IMPact-RSV Study Group. Palivizumab, a humanized respiratory syncytial virus monoclonal antibody, reduces hospitalization from respiratory syncytial virus infection in high-risk infants. *Pediatrics.* 1998; 102(3):531-7.
35. Simões EA et al.; Palivizumab Long-Term Respiratory Outcomes Study Group. The effect of respiratory syncytial virus on subsequent recurrent wheezing in atopic and nonatopic children. *J Allergy Clin Immunol.* 2010; 126(2): 256-62.
36. Blanken MO et al. Neonatal network respiratory syncytial virus and recurrent wheeze in healthy preterm infants. *N Engl J Med.* 2016; 374:2406.
37. Mochizuki H et al. Palivizumab prophylaxis in preterm infants and subsequent recurrent wheezing: Six-year follow-up study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2017; 195(9):1085-8.
38. Holt PG. The mechanism or mechanisms driving atopic asthma initiation: The infant respiratory microbiome moves to center stage. *J Allergy Clin Immunol.* 2015; 136(1):15-22.
39. Ege MJ et al.; GABRIELA Transregio 22 Study Group. Exposure to environmental microorganisms and childhood asthma. *N Engl J Med.* 2011; 364(8):701-9.
40. Stein MM et al. Innate immunity and asthma risk in Amish and Hutterite farm children. *N Engl J Med.* 2016; 375(5): 411-21.
41. Ducharme FM et al. Diagnosis, management, and prognosis of preschool wheeze. *Lancet.* 2014; 383(9928): 1593-604.
42. Guilbert TW et al. Long-term inhaled corticosteroids in preschool children at

- high risk for asthma. *N Engl J Med.* 2006; 354(19):1985-97.
43. Schatz M et al. The minimally important difference of the asthma control test. *J Allergy Clin Immunol.* 2009; 124(4):719-23.
44. Bateman ED et al. Overall asthma control: The relationship between current control and future risk. *J Allergy Clin Immunol.* 2010; 125(3):600-8.
45. Neffen H et al.; grupo de investigación AIRLA. Asthma control in Latin America: The asthma insights and reality in Latin America (AIRLA) survey. *Rev Panam Salud Pública.* 2005; 17(3):191-7.
46. McGeachie MJ et al.; CAMP Research Group. Patterns of growth and decline in lung function in persistent childhood asthma. *N Engl J Med.* 2016; 374(19):1842-52.
47. Haahtela T et al. A 10 year asthma programme in Finland: Major change for the better. *Thorax.* 2006; 61(8):663-70.
48. Soto-Martínez M y otros. Trends in hospitalizations and mortality from asthma in Costa Rica over a 12- to 15-year period. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2014; 2(1):85-90.
49. Johnston SL et al. Community study of role of viral infections in exacerbations of asthma in 9-11 year old children. *BMJ.* 1995; 310(6989):1225-9.
50. Soto-Quiros M et al. High titers of IgE antibody to dust mite allergen and risk for wheezing among asthmatic children infected with rhinovirus. *J Allergy Clin Immunol.* 2012; 129(6):1499-505.
51. Jackson D et al. Evidence for a causal relationship between allergic sensitization and rhinovirus wheezing in early life. *Am J Respir Crit Care Med.* 2012; 185(3):281-5.
52. Hunninghake GM et al. Sensitization to *Ascaris lumbricoides* and severity of childhood asthma in Costa Rica. *J Allergy Clin Immunol.* 2007; 119(3): 654-61.
53. D'Amato G et al. Outdoor air pollution, climatic changes and allergic bronchial asthma. *Eur Respir J.* 2002; 20(3): 763-76.
54. Ziska LH et al. Cities as harbingers of climate change: Common ragweed, urbanization, and public health. *J Allergy Clin Immunol.* 2003; 111(2):290-5.
55. Cecchi L et al. Projections of the effects of climate change on allergic asthma: The contribution of aerobiology. *Allergy.* 2010; 65(9):1073-81.
56. Breyse PN et al. Indoor air pollution and asthma in children. *Proc Am Thorac Soc.* 2010; 7(2): 102-6.
57. Burke H et al. Prenatal and passive smoke exposure and incidence of asthma and wheeze: Systematic review and meta-analysis. *Pediatrics.* 2012; 129(4): 735-44.
58. Brehm JM et al. Serum vitamin D levels and markers of severity of childhood asthma in Costa Rica. *Am J Respir Crit Care Med.* 2009; 179(9):765-71.
59. Van Gent R et al. Poor perception of dyspnoea in children with undiagnosed asthma. *Eur Res J* 2007; 30(5):887-91.
60. Lødrup Carlsen KC et al. Assessment of problematic severe asthma in children. *Eur Respir J* 2011; 37(2):432-40.
61. Rubin BK, Pohanka V. Beyond the guidelines: Fatal and near-fatal asthma. *Paediatr Respir Rev.* 2012; 13(2):106-11.
62. Chen ZG et al. [Immunoregulants improves the prognosis of infants with wheezing]. *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao.* 2007; 27(10):1612-3. (En chino).
63. Razi CH et al. The immunostimulant OM-85 BV prevents wheezing attacks in preschool children. *J Allergy Clin Immunol.* 2010; 126(4): 763-9.
64. Chen ZG et al. Effect and analysis of clinical efficacy of immunomodulator on serum levels of IL-4 and IFN- γ in asthmatic children. *Revista de la Universidad de Sun Yatsen (Ciencias Médicas)* 2009; 1:100-3.
65. 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. (En chino).
66. Han RF et al. Study on clinical effect and immunologic mechanism of infants capillary bronchitis secondary bronchial asthma treated with bacterial lysates Broncho-Vaxom. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2016; 20(10):2151-5.
67. Fauroux B. Special populations. *Paediatr Respir Rev.* 2009; 10(Supl 1): 21-2.
68. Bloemers BLP et al. Down syndrome: A novel risk factor for respiratory syncytial virus bronchiolitis - A prospective birth-cohort study. *Pediatrics.* 2007; 120(4): e1076-81.
69. Australian New Zealand Clinical Trial Registry. Trial review. 2012. Disponible en: <https://www.anzctr.org.au/Trial/Registration/TrialReview.aspx?id=362459&isReview=true>. Último acceso: 15 de noviembre de 2017.
70. Universidad de Arizona. Oral bacterial extract for the prevention of wheezing lower respiratory tract illness (ORBEX). NCT02148796. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02148796>.
71. Registro para ensayos clínicos en la UE. Ensayos clínicos para la Espid. 2017. Disponible en: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=espid>. Último acceso: 15 de noviembre de 2017.
72. 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.