

# INMUNOMODULACIÓN EN CASO DE INFECCIONES RECURRENTE DE LAS VÍAS RESPIRATORIAS: NUEVOS CONOCIMIENTOS Y PERSPECTIVAS

Resumen descriptivo de las presentaciones del simposio sobre nuevos conocimientos y perspectivas de la inmunomodulación celebrado en la primera reunión de World Association for Infectious Disease and Immunological Disorders (WAidid) (Milán, Italia, 18-20 de febrero de 2016)

\*Susanna Esposito,<sup>1</sup> Michael Roth<sup>2</sup>

1. Unidad de cuidados altamente intensivos de pediatría, Fondazione IRCCS Ca' Granda Maggiore Hospital Policlinico, Universidad de Milán (Milán, Italia)

2. Departamento de Investigación de Células Pulmonares y Neumonología, Hospital Universitario de Basilea (Suiza)

\*Enviar correspondencia a [susanna.esposito@unimi.it](mailto:susanna.esposito@unimi.it)

**Nota:** Los autores han recibido sus honorarios de OM/Vifor Pharma (Meyrin, Suiza) en calidad de expertos internacionales y ponentes del simposio sobre nuevos conocimientos y perspectivas de la inmunomodulación celebrado en el primer encuentro de WAidid (Milán, Italia).

**Agradecimientos:** Asistencia por escrito del Dr Ewen Legg de Halcyon Medical Writing.

**Patrocinio:** La publicación de este artículo ha sido financiada por OM/Vifor Pharma. Los puntos de vista y las opiniones expresadas son los de los autores y no necesariamente los de OM/Vifor Pharma.

**Citation:** EMJ Respir. 2016;4[Suppl 11]:2-11

---

## RESUMEN DEL CONGRESO

El primer congreso de WAidid celebrado en Milán reunió a investigadores y médicos del amplio campo de las enfermedades infecciosas y la inmunología. Este congreso se organizó para crear una red de conexiones en este campo diverso y permitir la presentación de datos y técnicas terapéuticas entre especialistas concentrados en distintos grupos de edad y órganos. El segundo día del congreso el profesor Roth y la profesora Esposito (coordinadora del congreso) presentaron un simposio sobre el uso de la inmunomodulación para la prevención de las infecciones recurrentes de las vías respiratorias.

Durante el simposio se analizaron los factores de riesgo en la población pediátrica y las distintas opciones de tratamiento para las infecciones respiratorias recurrentes antes de analizar a fondo la profilaxis inmunomoduladora de OM-85 (Broncho-Vaxom®, Broncho-Munal®, Ommunal®, Paxoral®, Vaxoral®). OM-85 es un inmunomodulador que se administra por vía oral, que ha demostrado ofrecer protección frente a infecciones respiratorias de origen vírico y bacteriano en pacientes con un alto riesgo de infección recurrente. En el simposio se describieron el mecanismo inmunológico de los efectos protectores de OM-85 y los datos de seguridad y eficacia en varias poblaciones de pacientes.

**Palabras clave:** Inmunomodulación, infecciones recurrentes del tracto respiratorio (IRR), asma, alergia.

---

### FACTORES DE RIESGO Y PATÓGENOS ASOCIADOS A LA INFECCIÓN RESPIRATORIA RECURRENTE INFANTIL

Las infecciones recurrentes del tracto respiratorio (IRR) son extremadamente frecuentes en la

población pediátrica. En la ausencia de un proceso patológico subyacente, se considera recurrencia a una frecuencia de las infecciones de  $\geq 8$  episodios/año en lactantes y de  $\geq 6$  episodios/año en niños de  $>3$  años de edad.<sup>1</sup>

Puede considerarse que la infancia, con su inmadurez temporaria del sistema inmunológico, es la causa primaria de IRR en la población pediátrica.<sup>2</sup> Sin embargo, hay otros factores de riesgo modificables y no modificables que pueden también contribuir al riesgo de recurrencia. Los factores de riesgo modificables incluyen la asistencia ambulatoria y el tabaquismo pasivo, mientras que los factores de riesgo no modificables incluyen la prematuridad, la predisposición genética y la atopía.<sup>3</sup>

La inmadurez del sistema inmunitario se caracteriza por la disminución de la quimiotaxia de los neutrófilos, la disminución de la fagocitosis y la producción de oxígeno reactivo (RO<sub>2</sub>), la disminución del número de linfocitos CD4<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup>, CD19<sup>+</sup> y citolíticos naturales la disminución de la producción de citoquinas interleucina (IL)-12, IL-10, e interferón gama; la disminución de la síntesis de inmunoglobulinas (Ig)M, IgA, e IgG; y la disminución en la respuesta del antígeno. Además, los polimorfismos de una serie de genes (*TLR4*, *CCR5*, *IRAK4*, *FcgRIII*) pueden contribuir a la inmunodeficiencia en la infancia y durante toda la vida.<sup>4</sup>

Los virus son la causa de la gran mayoría de las infecciones respiratorias (IR) (≥80%). Los agentes causantes más habituales incluyen el rinovirus humano, el virus sincicial respiratorio, adenovirus, y virus de la influenza.<sup>5</sup> Las bacterias spp. también representan agentes etiológicos, tanto por sí mismos como en forma de sobreinfecciones bacterianas, generalmente luego de infecciones virales agudas.<sup>6</sup> Las infecciones virales causan y contribuyen a afecciones respiratorias graves, que pueden resultar en hospitalización. Por ejemplo, en el caso de los niños en edad escolar, las infecciones víricas de las vías respiratorias superiores se correlacionan con los ingresos hospitalarios por asma.<sup>7</sup>

## TRATAMIENTO Y PROFILAXIS DE LAS INFECCIONES RECURRENTE DEL TRACTO RESPIRATORIO

Debido al predominio de las infecciones respiratorias víricas, los antibióticos solo están indicados para un número limitado de afecciones específicas. Sin embargo, el uso inapropiado de los antibióticos es un problema sanitario mundial que ha dado lugar a una crisis de patógenos resistentes y a la amenaza del inicio de una

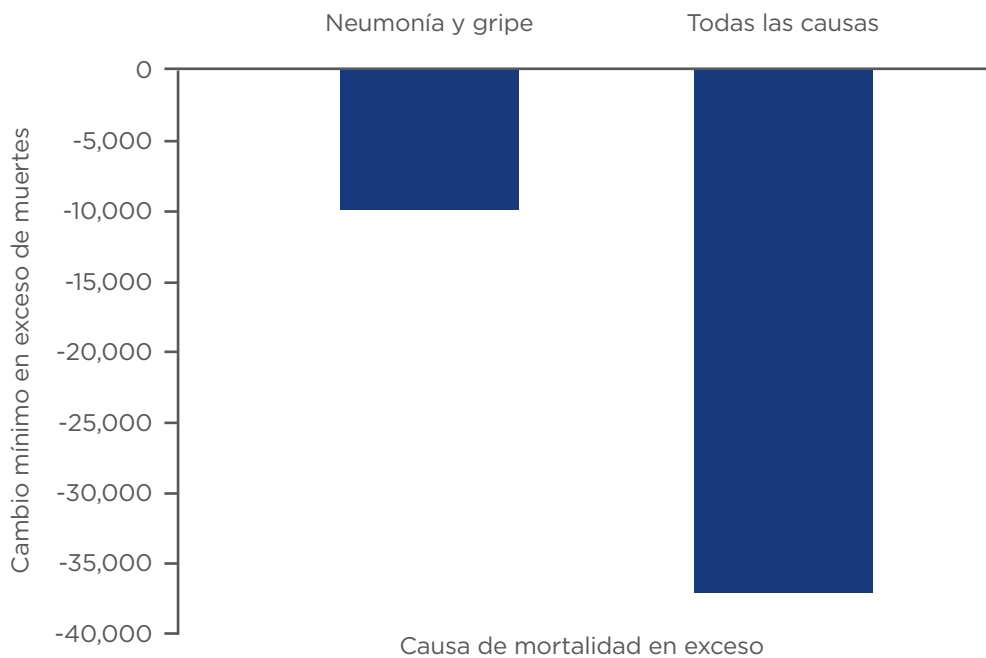
era postantibiótica. Por consiguiente, existe la necesidad no satisfecha de estrategias y terapias antibióticas para reducir las infecciones. La prevención puede tener como objetivo la reducción de factores de riesgo modificables o la protección frente a factores de riesgo no modificables mediante el uso de estrategias activas en pacientes de alto riesgo.

La inmunización activa, eficaz y abarcativa, sigue siendo la principal estrategia de profilaxis contra patógenos tanto bacterianos (*neumococo* [por ejemplo, la vacuna conjugada contra el neumococo], *Haemophilus influenza tipo B*, *Bordetella pertussis*, *estafilococos aureus*) como virales (rubeola e influenza). La gripe es un factor que contribuye a la mortalidad en lactantes, sobre todo los de menor edad, y la inoculación ofrece beneficios considerables para reducir los casos de gripe y las IR agudas asociadas, como la otitis media y la neumonía. Además, la vacunación controla la transmisión, causando protección indirecta de otros grupos en riesgo.<sup>8,9</sup> Por ejemplo un programa de vacunación infantil en Japón tuvo efectos considerables en todas las muertes por cualquier causa, por gripe y por neumonía en todos los grupos de edad tras la vacunación de los niños en edad escolar (Figura 1).<sup>10</sup>

Las estrategias de prevención activa alternativas, como los inmunomoduladores, de demostrada eficacia, son útiles y necesarias sobre todo en caso de que no haya vacunas disponibles o si las poblaciones no están vacunadas. Los productos inmunomoduladores pueden ser lisados de bacterias, prebióticos y probióticos, extractos inmunológicos, productos sintéticos, hormonas y derivados de hormonas, y productos naturales o de fitoterapia.

## OM-85: INMUNOMODULADOR PARA AFECCIONES RESPIRATORIAS ADMINISTRADO POR VÍA ORAL

OM-85 es un extracto soluble bacteriano por vía oral compuesto por lisados derivados de 21 cepas distintas de cinco géneros de bacterias: *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus (pneumoniae, sanguinis y pyogenes)*, *Klebsiella pneumoniae* (ssp. *pneumoniae* y ssp. *ozaenae*), *S. aureus*, y *Moraxella catarrhalis*.<sup>11</sup> Desde su presentación en Suiza en 1979, se trataron 94 millones de pacientes con OM-85, casi la mitad de ellos (46 millones) fueron niños.<sup>12</sup>



**Figura 1: Cambio mínimo promedio en exceso de mortalidad atribuidas a neumonía, gripe o cualquier causa en Japón y Estados Unidos.<sup>10</sup>**

Se sabe que la exposición a bacterias favorece el desarrollo del sistema inmunitario y reduce la sensibilización en el caso de las alergias. No obstante, las infecciones recurrentes pueden provocar inflamación crónica, remodelación y asma en niños, sobre todo aquellos con factores de riesgo, como antecedentes familiares de atopia. Los amplios efectos de OM-85 se pueden considerar un reflejo positivo de los efectos de la exposición a las bacterias. La activación del sistema inmunitario permite combatir la infección bacteriana, y los efectos de inmunorregulación reducen la inflamación, y los efectos perjudiciales de la hiperactivación del sistema inmunitario.<sup>13</sup>

La terapia con OM-85 causa inmunidad respiratoria y protege tanto de los patógenos virales como bacterianos.<sup>14,15</sup> Los datos obtenidos de modelos animales indican que el lisado pasa por el aparato digestivo sin ser modificado sustancialmente y activa las células M (micropliegues) de las placas de Peyer del tejido linfático asociado a la mucosa del intestino. La función especial de las células M (micropliegues) es transportar partículas a través de la barrera epitelial del intestino para suministrar antígenos a las células presentadoras de antígeno, como las células dendríticas (CD).<sup>16</sup>

Se ha demostrado que OM-85 activa directamente el sistema inmunitario mediante las CD. Las CD funcionan como centinelas del sistema inmunitario

y son fundamentales para dar forma a la respuesta inmunitaria mediante la función de presentación del antígeno y la liberación de citoquinas que promueven la maduración y la activación de las células del sistema inmunitario. OM-85 estimula las CD a través de la activación de receptores de reconocimiento de patrones, lo que resulta en la liberación de quimiocinas incluyendo: CXCL8, CXCL6, CCL3, CCL20, y CCL22 que, entre muchas otras funciones, promueven la fagocitosis; IL-12, interferón (IFN)- $\gamma$ , e IFN- $\alpha$ , que tienen actividad antiviral (respuesta T helper [Th]-1); e IL-6, IL-10, y factor de activación B, (BAFF), que activan la producción de anticuerpos de células B policlonales, sin pasar por las células Th.<sup>11,13,17</sup> Es importante destacar que esta cascada de producción de citoquinas y la activación de células proporciona evidencia mecanicista de modelos animales para la capacidad de OM-85 de reducir las infecciones virales y bacterianas a través de citoquinas y la producción de anticuerpos.<sup>11</sup>

Una reciente revisión de los mecanismos de EPIC hizo hincapié en la función central de las células epiteliales no inmunes como las primeras células expuestas a las bacterias inhaladas o virus.<sup>19</sup> Las células epiteliales son las células diana primarias de la mayoría de los virus respiratorios y el sitio de la replicación viral, que se produce antes de la propagación de la infección a otros tipos de células. Estas células interactúan directamente

con los macrófagos y además afectan a las células musculares lisas mesenquimatosas y los miofibroblastos relacionados, que ahora se reconocen como la fuente principal de estímulos proinflamatorios y citoquinas en EPIC.

Asimismo, las células epiteliales interactúan con células inmunitarias, como mastocitos, linfocitos B y eosinófilos en respuesta a la infección. Además, la activación de CD por virus provoca una activación resultante tanto de los eosinófilos como de los linfocitos Th.<sup>19</sup>

En una publicación reciente sobre la prevención del asma se destaca el uso de productos microbianos, como lisados de bacterias, en EPIC para tratar las infecciones.<sup>20</sup> OM-85 afecta directamente la acción de los macrófagos y modifica la respuesta de los linfocitos Th. Además, OM-85 actúa en los mastocitos y los eosinófilos, reduciendo la cantidad de eosinófilos. Se sugirió que la activación de macrófagos por OM-85 ocurre a través de los receptores tipo toll (TLR)-2 y TLR-4. Los investigadores encontraron un aumento en las citoquinas proinflamatorias IL-1 $\beta$ , IL-6, y el en la producción del factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) también mediadas a través de TLRs que actúa sobre ambas quinasas extracelulares regulada por señal (ERK) 1, ERK-2, y las vías de señalización del factor nuclear kappa B (NF- $\kappa$ B).<sup>21</sup> Si bien estos datos se obtuvieron a partir de líneas celulares de macrófagos y deben ser confirmados utilizando células mieloides primarias, indican que las poblaciones de células objetivo de OM-85 son importantes en EPIC y en la prevención de exacerbaciones de EPIC. En el caso de las CD, OM-85 aumentó la liberación de la citoquina antivírica IFN- $\alpha$ , lo que indica que el tratamiento con OM-85 puede provocar un estado antivírico basal. OM-85 fue un inductor más débil de una serie de factores proinflamatorios (Nf- $\kappa$ B, TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6, y COX-2) en comparación con el lipopolisacárido (LPS) en las CD. La acción antiinflamatoria de OM-85 fue especialmente evidente en presencia de un medio proinflamatorio (interferon gamma y LPS), donde OM-85 tuvo como resultado un aumento del triple en la liberación de IL-10 antiinflamatoria. Además, OM-85 indujo neutrófilos activadores de CXCL8 y el factor caspasa 1 de activación de citoquinas proapoptótico y proinflamatorio. Esto indica que las propiedades preventivas de OM-85 pueden estar mediadas parcialmente por el aumento de la apoptosis de las células infectadas y el aumento de la actividad de los neutrófilos. Los

datos anteriores proporcionan vías mecanicistas supuestas del mecanismo de los efectos preventivos de las infecciones víricas y bacterianas, y los efectos reguladores de la respuesta inmunitaria para reducir la inflamación de OM-85.<sup>17</sup>

La reducción de los índices de infección se ha demostrado en un modelo murino de sobreinfección bacteriana por el virus de la gripe y *Streptococcus pneumoniae* o *Klebsiella pneumoniae* después del tratamiento con OM-85. Además de la reducción de los índices de infección, se observó: concentración vírica inferior en el tejido pulmonar, disminución de la fiebre, menor pérdida de peso y reducción general en la puntuación de la enfermedad. Al parecer, los efectos se debieron a la liberación de anticuerpos policlonales eficaces para unirse al virus de la gripe mediante la activación de los linfocitos B. Las CD son fundamentales para este proceso. Los marcadores de activación de CD aumentaron y el ligando coestimulador inducible, que es un importante marcador de CD que interviene en las alergias, se redujo de forma regulada.<sup>11</sup> Varios estudios demostraron los efectos directos de los lisados bacterianos en anticuerpos en EPIC. OM-85 aumenta los anticuerpos protectores IgG e IgA.<sup>22-26</sup> Sin embargo, el mecanismo por el cual OM-85 regula hacia arriba la expresión de IgG e IgA circulante aún debe determinarse por completo.

Los estudios también sugieren que OM-85 reduce la expresión de IgE a través de un cambio de los perfiles de citoquinas Th2 a Th1.<sup>27,28</sup> Aproximadamente el 60% de los pacientes con asma son del fenotipo alérgico, donde el aumento de IgE en suero es un mediador importante de la respuesta de las células inmunes y tejidos inmunes formadores de células.<sup>29,30</sup> Experimentos *in vitro* indican que la reducción de IgE disminuye la susceptibilidad de las células inmunes y las células formadoras de tejido para disparadores de asma.<sup>31,32</sup> Curiosamente, algunos de estos efectos de IgE son independientes de la presencia de antígenos y promueven la remodelación de la vía aérea y la inflamación tisular. a través de la unión de la IgE al receptor de unión a de alta afinidad de IgE. Por lo tanto, la reducción sérica de IgE a través de la terapia de OM-85 podría tener un efecto beneficioso durante el asma agudo y noagudo. Se ha reportado el efecto reductor de IgE con OM-85 en sujetos humanos y en modelos animales.<sup>27,28,33-35</sup> Actualmente, el mecanismo molecular por el cual OM-85 logra



## EFICACIA DE OM-85 EN LAS INFECCIONES RECURRENTE DEL TRACTO RESPIRATORIO

una reducción de IgE en suero sigue siendo especulativa y requiere más investigación.

Además, OM-85 puede inhibir la función del receptor de IgE como se ha demostrado con las proteínas bacterianas.<sup>36,37</sup> Se está investigando la interacción teórica de OM-85 con receptores de IgE y la posibilidad de que esto pueda reducir la unión de IgE en las células epiteliales y mesenquimales del músculo liso, y así disminuir la respuesta inmune a los alérgenos y patógenos inhalados (Figura 2).<sup>38-42</sup> Estos mecanismos relacionados con la IgE proporcionan un marco teórico adicional para la mejora con OM-85 de los procesos inflamatorios que exacerban EPIC.

En resumen, los datos mecanísticos están ahora disponibles para explicar la reducción de las infecciones bacterianas y víricas derivada del uso de OM-85 mediante la respuesta inmunitaria celular innata y la actividad celular y humoral adaptativa. Además, se ha demostrado el montaje de una respuesta inmune adaptativa durante la infección viral y la reducción de la inflamación mediante la inhibición de citoquinas proinflamatorias y mediadores de IgE en alergias. Estos mecanismos complementarios proveen una explicación viable de las mejoras en EPIC derivados del uso de OM-85.

### MÁS ALLÁ DE LA PREVENCIÓN DE LAS INFECCIONES RECURRENTE DEL TRACTO RESPIRATORIO: NUEVOS HORIZONTES PARA UNA INMUNOMODULACIÓN EFICAZ

El objetivo de los médicos que usan lisados de bacterias como OM-85 es reducir las infecciones en los pacientes con un alto riesgo de IRR. Se ha demostrado que OM-85 puede reducir la inmadurez del sistema inmunitario en lactantes y crear un estado de alerta inmunitaria en pacientes con un alto riesgo de infección.

La eficacia del tratamiento preventivo con OM-85 se ha investigado ampliamente en la población pediátrica en nueve ensayos aleatorizados primarios y un estudio retrospectivo a largo plazo. Con el fin de identificar a los pacientes con probabilidades de beneficiarse al máximo del tratamiento con OM-85, en los estudios se han analizado afecciones como la sinusitis aguda, la rinosinusitis crónica, la IR aguda recurrente, la amigdalitis recurrente, y las sibilancias recurrentes.<sup>26,43-51</sup>

La eficacia global de OM-85 para el tratamiento de la IRR en la población pediátrica se investigó mediante una revisión bibliográfica exhaustiva en el año 2010. En esta revisión se resumieron los datos de ocho ensayos aleatorizados realizados con OM-85 en comparación con un placebo (edad media de 6.3 vs. 6.4 años y n=435 vs. 416, respectivamente). En general, se usó el modelo de tratamiento con OM-85 estándar de 10 días/mes durante 3 meses. De manera global, se observó una reducción del 26.2% de la recurrencia ( $\geq 3$  IR en 6 meses) y una reducción del 35.5% de las IR agudas. El efecto de OM-85 fue proporcional al número de IR previas y superior en los pacientes de menor edad, lo que indica que OM-85 ofreció el máximo beneficio a los pacientes con el mayor riesgo.<sup>48</sup>

La colaboración de Cochrane realizó un gran metanálisis sobre los tratamientos inmunomoduladores en las IR infantiles. En general, la calidad general de los ensayos del metanálisis se consideró deficiente, ya que muchos ensayos no tenían la potencia suficiente e incluían poblaciones heterogéneas de pacientes. OM-85 tuvo el mayor número de ensayos de alta calidad en general y fue la única terapia con lisado bacteriano con ensayos de calidad Grado A. OM-85 logró una reducción general en las ITR agudas del 35.9% (95% intervalo de confianza [IC]: -49.5- -22.4) comparado con placebo. De nuevo, el efecto máximo se observó en aquellos pacientes con el número máximo de casos de recurrencia.<sup>52</sup>

La eficacia de OM-85 también se ha evaluado en un ensayo controlado con placebo y aleatorizado con un período de seguimiento superior de 12 meses. Se trataron niños (edades 1-12 años; n=54) con IRR tanto superiores como inferiores con dos cursos de OM-85 (10 días/mes) durante 3 meses, comenzando en los meses 1 y 7. El análisis de Kaplan-Meier reveló una reducción significativa ( $p < 0.001$ ) en pacientes tratados con OM-85 que padecían IRR ( $\geq 6$  eventos agudos). El riesgo relativo de IRR fue de 0,37 (IC del 95%: 0.20-0.68) a favor de OM-85. La duración de los episodios agudos de IR también se redujo en el grupo de OM-85 en comparación con el grupo de placebo (mediana de días: 30.5 vs. 55.0, respectivamente,  $p < 0.01$ ). Además, se observó un consumo

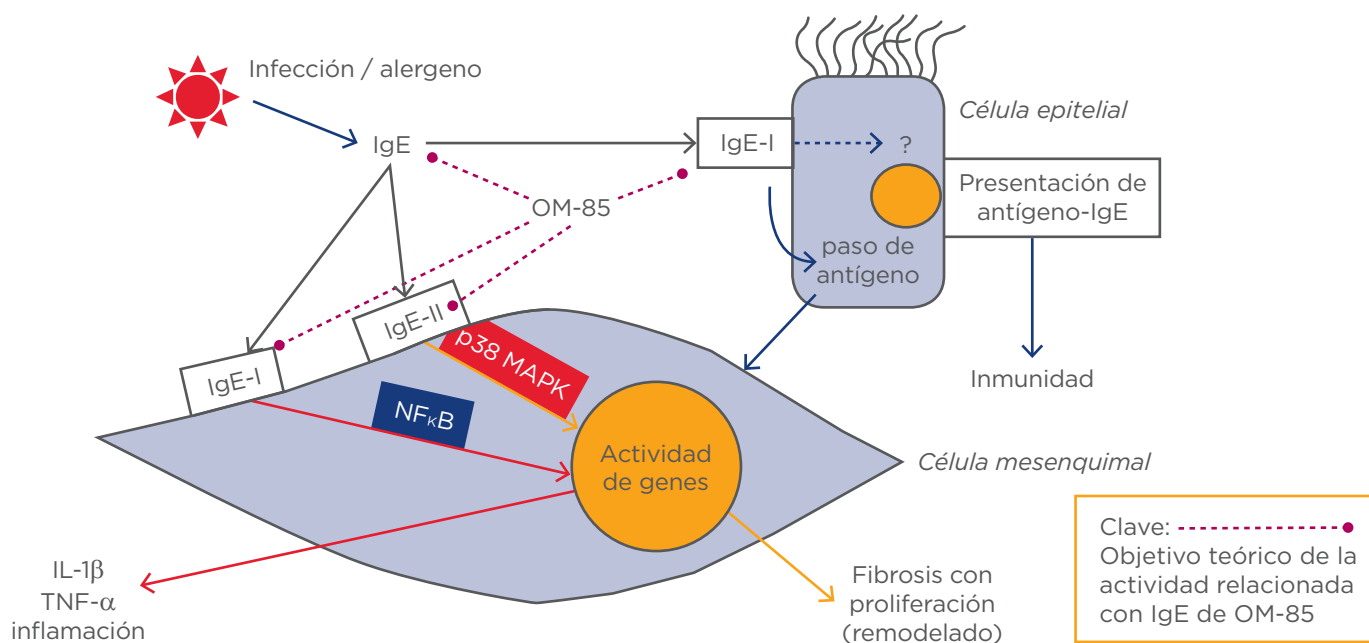
medio de antibióticos considerablemente inferior en el grupo de OM-85 en comparación con el grupo de placebo (2.46 ciclos vs. 4.46 ciclos, respectivamente,  $p < 0.001$ ).<sup>49</sup>

La otitis media aguda (OMA), la amigdalitis y la rinosinusitis se consideran enfermedades infantiles típicas en el campo de la otorrinolaringología. Se demostró que OM-85 reduce OMA en un 68% ( $p < 0.001$ ) y 78% ( $p < 0.01$ ) en dos estudios aleatorizados, (edades 6-13 años,  $n=200$ ; edades 1-12 años,  $n=37$ , respectivamente).<sup>47,49</sup> En un estudio retrospectivo de amigdalitis aguda (edades 1-15 años;  $n=177$ ), 51.2% de los pacientes lograron una reducción  $>50\%$  de los episodios agudos y el 24.4% logró una reducción  $\leq 50\%$  con OM-85. Además, ninguno de los pacientes con una reducción de  $>50\%$  de los episodios agudos durante el período de seguimiento necesitó una amigdalectomía, lo que indica que OM-85 permite una reducción considerable de la carga de la enfermedad tanto para los pacientes como para el sistema sanitario.<sup>50</sup>

En un estudio sobre la rinosinusitis crónica en la infancia (edades de 4-12 años,  $n=51$ ), se administró OM-85 durante la fase aguda de la enfermedad seguido de una fase de tratamiento preventivo. OM-85 logró una reducción considerable de la tos,

la rinorrea y la congestión nasal a partir del día 15. Los episodios de rinosinusitis aguda se redujeron un 65% ( $p < 0.05$ ) y la duración de la rinosinusitis aguda también se redujo (73%,  $p < 0.01$ ). Además, los pacientes tratados con OM-85 presentaron mejoras significativas con respecto a los valores de IgA. Los datos generales indican que OM-85 es un tratamiento tanto curativo como preventivo para la rinosinusitis crónica en la población pediátrica.<sup>43</sup>

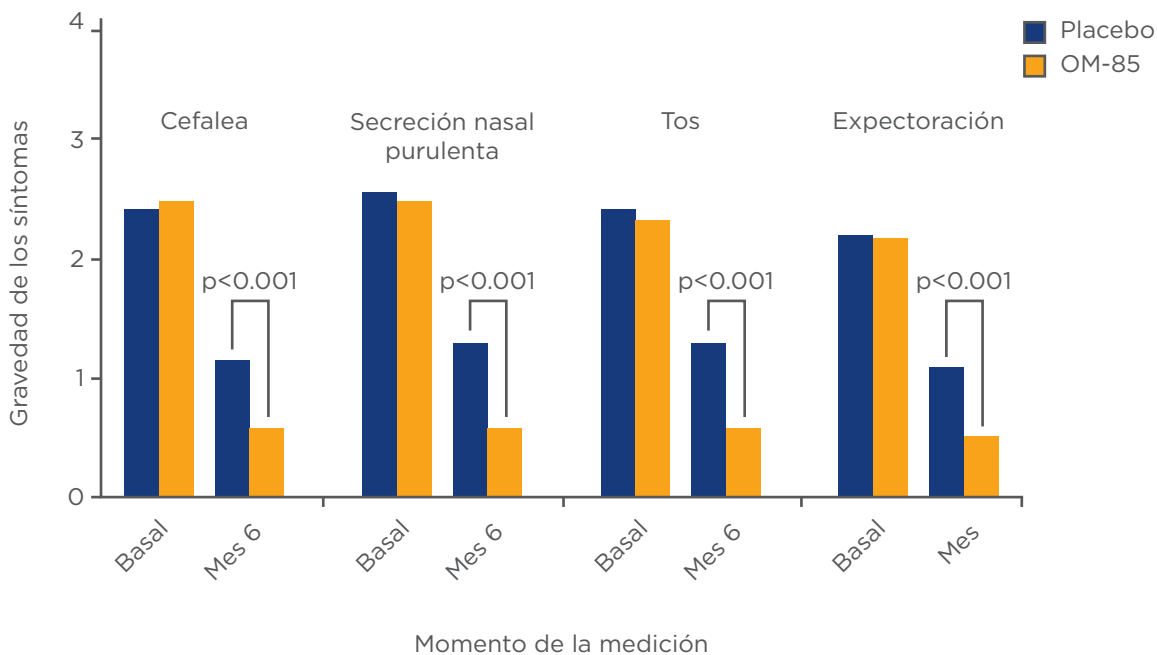
En un ensayo controlado con placebo realizado con OM-85 se añadió un tratamiento con amoxicilina/clavulanato para la sinusitis subaguda (edades de 1.5-9 años,  $N=56$ ). El tratamiento con OM-85 tuvo como resultado un tiempo medio hasta la mejoría más breve en comparación con el placebo y el tratamiento sólo con antibióticos (5.5 días frente a 10 días respectivamente,  $p < 0.05$ ). Asimismo, se observaron menos infecciones (1.5 frente a 2.2,  $p < 0.05$ ) y días con enfermedad (14.5 frente a 17.8,  $p < 0.05$ ) en los pacientes tratados con OM-85 en comparación con los pacientes que recibieron placebo durante el estudio de 6 meses. El tratamiento con OM-85 también redujo el uso de antibióticos y fármacos para tratar los síntomas (por ejemplo, paracetamol e ibuprofeno).



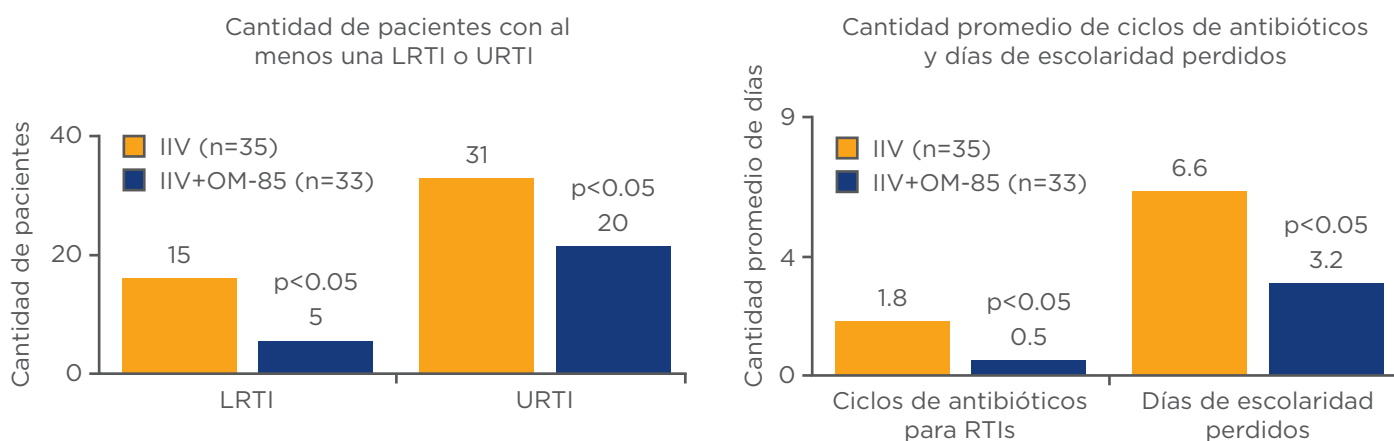
**Figura 2: Modelo mecanístico teórico de los efectos de OM- 85 en la activación celular mediada por IgE.**<sup>40,41</sup>

IgE: inmunoglobulina E; IL-1 $\beta$ : interleucina 1 beta; TNF- $\alpha$ : factor de necrosis tumoral alfa; NF $\kappa$ B: factor nuclear kappa B; MAPK: proteínas quinasas activadas por mitógenos.

Adaptado de Palaniyandi et al.<sup>40,41</sup>



**Figura 3: Gravedad de los síntomas en pacientes con rinosinusitis crónica después de la administración de OM-85 como prevención o placebo.<sup>53</sup>**



**Figura 4: Combinación de OM-85 y profilaxis con vacuna antigripal no activada (OM-85+IVV) versus profilaxis con vacuna (IVV).<sup>51</sup>**

IRAB: infección del tracto respiratorio inferior; URTI: infección del tracto respiratorio superior; ITR: infecciones del tracto respiratorio.

La eficacia del tratamiento preventivo con OM-85 se ha investigado además en pacientes adultos (incluidos pacientes con rinosinusitis crónica). En un ensayo controlado con placebo de 6 meses de duración realizado con pacientes de >16 años de edad (N=284), el tratamiento con OM-85 logró la reducción de la cefalea, la rinorrea abundante, la tos, y la expectoración en comparación con el placebo (Figura 3) a partir del mes uno en adelante. Además, la terapia con OM-85 resultó en una reducción del 45% en la cantidad promedio de infecciones en 6 meses, y en una

reducción del 65% en senos paranasales opacos, comparados con placebo. Basado en la evidencia, el documento de EPOS (European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps) de 2012, se recomienda considerar la posibilidad de usar OM-85 como un complemento del tratamiento de referencia en adultos con rinosinusitis crónica y sin pólipos nasales dado el nivel de pruebas de Ib y el Grado de recomendación A.<sup>54</sup>

Las sibilancias persistentes son un problema importante para la población pediátrica y los

pacientes suelen presentar este trastorno en caso de enfermedad de las vías respiratorias superiores e inferiores. El tratamiento preventivo durante un ciclo de 3 meses con OM-85 (10 días/mes) en niños (edades de 1-6 años, N=75) con sibilancias recurrentes ( $\geq 3$  episodios en 6 meses) se evaluó durante un período de 12 meses. Los pacientes tratados con OM-85 lograron una reducción significativa de las sibilancias justo después del tratamiento (-30.4%;  $p=0.013$ ), lo que persistió hasta el final del estudio (-37.9%,  $p<0.001$ ) en comparación con el placebo. El tratamiento con OM-85 también redujo las IR (-31.4%,  $p<0.001$ ) y la nasofaringitis (-37.5%,  $p<0.001$ ) en una medida similar durante el estudio de 12 meses.<sup>26</sup>

Como se ha mencionado anteriormente, la vacunación es un método de prevención importante de las IRR. En un estudio reciente se ha investigado el uso de un método preventivo combinado (vacuna antigripal no activada y OM-85) (3 meses, 10 días/mes) en 68 niños de edades de 36-59 meses con IRR ( $\geq 6$  episodios agudos/año). El tratamiento preventivo combinado logró una reducción significativa del límite superior (-35%,  $p<0.05$ ) y el límite inferior para IR (-67%,  $p<0.05$ ) además de reducciones en el uso de antibióticos (-72%,  $p<0.05$ ) y el ausentismo (-52%,  $p<0.05$ ) en comparación con la vacuna antigripal solamente (Figura 4). La presencia de diferencias en la respuesta inmunitaria humoral y celular también se investigó. No obstante, no se observaron diferencias entre los grupos, lo que indica que no se produjeron interferencias con los valores de los anticuerpos.<sup>51</sup>

## SEGURIDAD DE OM-85 EN LAS INFECCIONES RECURRENTES DEL TRACTO RESPIRATORIO

OM-85 ha demostrado buena tolerabilidad a lo largo de estudios individuales.<sup>26,43-51,53</sup> Estos resultados de estudios individuales se confirman en la revisión sistemática de Schaad y el meta-análisis de Cochrane donde se encontraron eventos adversos entre leves y transitorios.<sup>48,52</sup> OM-85 tiene 35 años de datos de vigilancia posteriores a la comercialización que cubren más de 94 millones de pacientes. La notificación espontánea de acontecimientos adversos de esta población en expansión, tratada, refleja un buen perfil de tolerabilidad. Los acontecimientos adversos fueron leves. Las reacciones al fármaco

más frecuentes fueron: molestias gastrointestinales, tos, y erupción cutánea.

Otro aspecto clave del tratamiento preventivo es la identificación del grupo de pacientes que más se pueden beneficiar del tratamiento con OM-85. Es probable que el efecto máximo se logre en pacientes con un sistema inmunitario inmaduro con el período de tratamiento ideal dirigido a eventos de alto riesgo como entrar en un centro cuidados de la salud o una guardería.

## RENTABILIDAD DE OM-85

Los datos anteriores demuestran que OM-85 es un tratamiento preventivo eficaz para pacientes con riesgo de IRR. No obstante, es importante demostrar la rentabilidad del tratamiento preventivo, sobre todo a la hora de prescribirlo para pacientes con riesgo de contraer una enfermedad, pero que no padecen una enfermedad crónica. Un estudio de farmacoeconomía publicado recientemente en Italia con datos sobre la eficacia del análisis de Cochrane ha demostrado que el coste del tratamiento por paciente fue de 20.40 € para un ciclo. Teniendo en cuenta todas las consecuencias asociadas a los costes, la diferencia fue de 1.29 €/mes para cada paciente. Sin embargo, esta cifra es más que equilibrada según los ahorros de la comunidad y el sistema sanitario de de 6.72 €/mes y 30.50 €/mes.<sup>55</sup>

## CONCLUSIÓN

Para concluir, si los médicos toman medidas para reducir los casos de IRR, los primeros pasos consisten en educar a los pacientes sobre los factores de riesgo, considerar la posibilidad de la vacunación activa y aprovechar intervenciones no específicas con el objetivo de reducir el uso excesivo de antibióticos. El uso de OM-85 es especialmente eficaz en el caso de pacientes pediátricos altamente susceptibles y expuestos a varios factores de riesgo de infección. En este grupo, se ha demostrado que el tratamiento preventivo con OM-85 reduce el número, la gravedad, y la duración de las IR; reduce el consumo de antibióticos y el ausentismo escolar; y, por consiguiente, el ausentismo laboral de los padres. Los datos anteriores demuestran la eficacia de OM-85 en el caso de enfermedades infantiles específicas del campo de la otorrinolaringología, lo que incluye la amigdalitis recurrente, la rinofaringitis viral y las sibilancias



asociadas, como así también la rinosinusitis crónica en adultos. Además, se ha demostrado que la tolerabilidad de OM-85 es comparable a la del

placebo. Hay trabajos de investigación adicionales en curso sobre la eficacia de OM-85.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Gruppo di studio di Immunologia della società Italiana di Pediatria. [Le infezioni ricorrenti nel bambino: definizione ed approccio diagnostic]. Riv Immunol Allergol Pediatrica. 1988;2:127-34.
2. Wheeler JG. Evaluating the child with recurrent infections - includes patient information sheet. 1996. Available at: [http://www.drplace.com/Evaluating\\_the\\_child\\_with\\_recurrent\\_infections\\_includes\\_patient\\_information\\_sheet.16.22381.htm](http://www.drplace.com/Evaluating_the_child_with_recurrent_infections_includes_patient_information_sheet.16.22381.htm). Last accessed: 29 March 2016.
3. Savitha MR et al. Modifiable risk factors for acute lower respiratory tract infections. Indian J Pediatr. 2007;74(5):477-82.
4. Jesenak M et al. Recurrent respiratory infections in children - definition, diagnostic approach, treatment and prevention. 2011. Available at: <http://www.intechopen.com/books/bronchitis/recurrent-respiratory-infections-in-children-definition-diagnostic-approach-treatment-and-prevention>. Last accessed: 29 March 2016.
5. Esposito S et al. Circulation of different rhinovirus groups among children with lower respiratory tract infection in Kiremba, Burundi. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2012;31(11):3251-6.
6. Hament JM et al. Respiratory viral infection predisposing for bacterial disease: a concise review. FEMS Immunol Med Microbiol. 1999;26(3-4):189-95.
7. Johnston SL et al. The relationship between upper respiratory infections and hospital admissions for asthma: A time-trend analysis. Am J Respir Crit Care Med. 1996;154(3 Pt 1):654-60.
8. Center for Disease Control and Prevention. Seasonal influenza vaccination resources for health professionals. Available at: <http://www.cdc.gov/flu/professionals/vaccination/>. Last accessed: 29 March 2016.
9. Rapola S. National immunization program in Finland. Int J Circumpolar Health. 2007;66(5):382-9.
10. Reichert TA et al. The Japanese experience with vaccinating schoolchildren against influenza. N Engl J Med. 2001;344(12):889-96.
11. Pasquali C et al. Enhanced mucosal antibody production and protection against respiratory infections following an orally administered bacterial extract. Front Med. 2014;1:41.
12. IMS sales data, 2015. Available at: <http://www.imshealth.com/>. Last accessed: 25 April 2016.
13. 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.
14. De Benedetto F, Sevieri G. 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.
15. Bessler WG, "The bacterial extract Broncho-Vaxom protects against respiratory infections - in vivo and in vitro studies," Mendez-Vilas A (ed.), Microbial pathogens and strategies for combating them: science, technology and education (2013) volume 3, Badajoz: Formatex Research Center, pp.1934-40.
16. Mabbott NA et al. Microfold (M) cells: Important immunosurveillance posts in the intestinal epithelium. Mucosal Immunol. 2013;6(4):666-77.
17. Parola C et al. Selective activation of human dendritic cells by OM-85 through a NF- $\kappa$ B and MAPK dependent pathway. PLoS One. 2013;8(12):e82867.
18. Durham AL et al. Targeted anti-inflammatory therapeutics in asthma and chronic obstructive lung disease. Transl Res. 2016;167(1):192-203.
19. Chung KF. Targeting the interleukin pathway in the treatment of asthma. Lancet. 2015;386(9998):1086-96.
20. Beasley R et al. Risk factors for asthma: is prevention possible? Lancet. 2015;386(9998):1075-85.
21. Luan H et al. OM85-BV induced the productions of IL-1 $\beta$ , IL-6, and TNF- $\alpha$  via TLR4- and TLR2-mediated ERK1/2/NF- $\kappa$ B pathway in RAW264.7 cells. J Interferon Cytokine Res. 2014;34(7):526-36.
22. Schaad UB. OM-85 BV, an immunostimulant in pediatric recurrent respiratory tract infections: A systematic review. World J Pediatr. 2010;6(1):5-12.
23. Sprenkle MD et al. Clinical efficacy of OM-85 BV in COPD and chronic bronchitis: A systematic review. COPD. 2005;2(1):167-75.
24. 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.
25. Steurer-Stey C et al. Oral purified bacterial extracts in acute respiratory tract infections in childhood: a systematic quantitative review. Eur J Pediatr. 2007;166(4):365-76.
26. Razi CH et al. The immunostimulant OM-85 BV prevents wheezing attacks in preschool children. J Allergy Clin Immunol. 2010;126(4):763-9.
27. Han L et al. A bacterial extract of OM-85 Broncho-Vaxom prevents allergic rhinitis in mice. Am J Rhinol Allergy. 2014;28(2):110-6.
28. Huber M et al. Th1-orientated immunological properties of the bacterial extract OM-85-BV. Eur J Med Res. 2005;10(5):209-17.
29. Redhu NS et al. IgE induces transcriptional regulation of thymic stromal lymphopoietin in human airway smooth muscle cells. J Allergy Clin Immunol. 2011;128(4):892-96.
30. Redhu NS et al. IgE induces proliferation in human airway smooth muscle cells: Role of MAPK and STAT3 pathways. Allergy Asthma Clin Immunol. 2013;9(1):41.
31. Roth M et al. The role of IgE-receptors in IgE-dependent airway smooth muscle cell remodelling. PLoS One. 2013;8(2):e56015.
32. Roth M et al. Serum IgE induced airway smooth muscle cell remodeling is independent of allergens and is prevented by omalizumab. PLoS One. 2015;10(9):e0136549.
33. Ahrens B et al. Oral administration of bacterial lysates attenuates experimental food allergy. Int Arch Allergy Immunol. 2011;156(2):196-204.
34. Emmerich B et al. Local immunity in patients with chronic bronchitis and the effects of a bacterial extract, Broncho-Vaxom, on T lymphocytes, macrophages, gamma-interferon and secretory immunoglobulin A in bronchoalveolar lavage fluid and other variables. Respiration. 1990;57(2):90-9.
35. Weiss S, Fux T. [Effect of Broncho-Vaxom on serum IgE and IgG levels in patients with bronchial asthma and chronic obstructive lung disease. A placebo-controlled double-blind study]. Schweiz Med Wochenschr. 1987;117(39):1514-8.
36. Kasakura K et al. Commensal bacteria directly suppress in vitro degranulation of mast cells in a MyD88-independent manner. Biosci Biotechnol Biochem. 2014;78(10):1669-76.
37. Vo TS et al. The role of peptides derived from Spirulina maxima in downregulation

- of FcεRI-mediated allergic responses. *Mol Nutr Food Res.* 2014;58(11):2226-34.
38. Campbell AM et al. Expression of the high-affinity receptor for IgE on bronchial epithelial cells of asthmatics. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 1998;19(1):92-7.
39. Gounni AS et al. Human airway smooth muscle cells express the high affinity receptor for IgE (Fc epsilon RI): a critical role of Fc epsilon RI in human airway smooth muscle cell function. *J Immunol.* 2005;175(4):2613-21.
40. Palaniyandi S et al. Inhibition of CD23-mediated IgE transcytosis suppresses the initiation and development of allergic airway inflammation. *Mucosal Immunol.* 2015;8(6):1262-74.
41. Palaniyandi S et al. CD23-dependent transcytosis of IgE and immune complex across the polarized human respiratory epithelial cells. *J Immunol.* 2011;186(6):3484-96.
42. Roth M, Tamm M. The effects of omalizumab on IgE-induced cytokine synthesis by asthmatic airway smooth muscle cells. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2010;104(2):152-60.
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. Paupe J. Immunotherapy with an oral bacterial extract (OM-85 BV) for upper respiratory infections. *Respiration.* 1991;58(3-4):150-4.
45. Collet JP et al. Economic impact of using an immunostimulating agent to prevent severe acute exacerbations in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Can Respir J.* 2001;8(1):27-33.
46. 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.
47. 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.
48. Schaad UB et al.; BV-Child Study Group. Immunostimulation with OM-85 in children with recurrent infections of the upper respiratory tract: a double-blind, placebo-controlled multicenter study. *Chest.* 2002;122(6):2042-9.
49. Gutiérrez-Tarango MD, Berber A. Safety and efficacy of two courses of OM-85 BV in the prevention of respiratory tract infections in children during 12 months. *Chest.* 2001;119(6):1742-8.
50. Bitar MA, Saade R. The role of OM-85 BV (Broncho-Vaxom) in preventing recurrent acute tonsillitis in children. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2013;77(5):670-3.
51. 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.
52. Del-Rio-Navarro BE et al. Immunostimulants for preventing respiratory tract infection in children. *Evidence-Based Child Health.* 2012;7(2):629-717.
53. Heintz B et al. Clinical efficacy of Broncho-Vaxom in adult patients with chronic purulent sinusitis--a multicentric, placebo-controlled, double-blind study. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol.* 1989;27(11):530-4.
54. 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.
55. Ravasio R. Economic analysis of the immunostimulant OM-85 for the prevention of paediatric recurrent upper respiratory tract infections. *GRHTA.* 2015;2(3):117-62.