

# Inmunomoduladores/inmunoestimulantes utilizados en la prevención de infecciones respiratorias agudas recurrentes

Immunomodulators/immunostimulants in the prevention of recurrent acute respiratory infections

Imunomoduladores/imunoestimulantes utilizados na prevenção de infecções respiratórias agudas recorrentes

Stella Gutiérrez<sup>1</sup>

## Introducción

Las infecciones respiratorias agudas constituyen un problema frecuente en niños en los meses de otoño-invierno. Las infecciones respiratorias recurrentes se definen como la presencia de ocho o más infecciones en un año en el niño pequeño. Son reconocidos como factores de riesgo de recurrencia la asistencia a jardines y centros maternos, el hacinamiento, el contacto con hermanos mayores, la exposición al tabaco intradomiciliario y la ausencia de lactancia materna en los niños pequeños<sup>(1)</sup>.

Desde hace muchos años, hierbas medicinales (como *Echinacea* y *Uncaria tomentosa*) y medicamentos popularmente conocidos como vacunas orales se utilizan con el objetivo de mejorar la inmunidad y producir una mayor resistencia a las infecciones.

A diferencia de las vacunas que desencadenan una respuesta inmune a un microorganismo específico y generan memoria inmunológica, estos medicamentos, mal llamados vacunas orales, actuarían *in vitro* como inmunoestimulantes potenciando las reacciones inmunológicas contra distintos agentes patógenos.

El objetivo de esta comunicación es profundizar en el conocimiento de los lisados bacterianos inmunoestimulantes muy utilizados en algunas especialidades.

## Lisados bacterianos

Están constituidos por la combinación de diferentes bacterias muertas por lisis mecánica, química o enzi-

mática y organelos bacterianos. La función inmuno-moduladora depende de varios factores: el producto, su método de administración, dosis, reactividad inmune individual y de la exposición a los patógenos<sup>(2)</sup>.

La decisión de iniciar inmunoterapia requiere previamente la evaluación de la historia clínica del niño y cuando corresponda, del sistema inmune.

Dentro del grupo de los lisados bacterianos se destacan<sup>(3)</sup>:

- **Ribomunil.** Compuesto por proteoglicanos bacterianos y ribosomas de patógenos respiratorios habituales como *Klebsiella pneumoniae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes* y *Hemophilus influenzae*.
- **LW50020.** Lisado bacteriano que induce la maduración de las células dendríticas lo que lleva a la estimulación de linfocitos T.
- **PMBL.** Lisado bacteriano mecánico polivalente se obtiene por lisado mecánico de las bacterias involucradas que preserva la estructura de los antígenos bacterianos. *In vitro*, activa las células T y B con liberación de citoquinas.
- **OM-85 BV.** Producto de la proteólisis química (alcalina) de 8 especies de bacterias y 21 cepas de patógenos respiratorios: *Hemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella ozaenae*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus viridans* y *Moraxella catarrhalis*.

El PMBL y OM-85 BV son los lisados disponibles

1. Prof. Agdo. Clínica Pediátrica. Facultad de Medicina. UDELAR. Prof. Adj. Depto. Farmacología y Terapéutica. Facultad de Medicina. UDELAR. Trabajo inédito.

Declaro no tener conflicto de interés.

Este trabajo ha sido aprobado unánimemente por el Comité Editorial.

doi: 10.31134/AP.92.S2.7

en nuestro medio. OM-85 BV es el más utilizado y del que se dispone de mayor información en trabajos publicados.

## OM-85 BV (BronchoVaxom®)

### Generalidades /mecanismo de acción

Introducido en la década de 1970, se administra vía oral, presenta buena absorción intestinal, estimula el sistema linfático y genera una respuesta inmune no solo intestinal sino en otros órganos (bronquial, urogenital, nasal).

In vitro, una vez en las células dendríticas de las placas de Peyer, OM-85 BV estimula su maduración al iniciar la respuesta inmune tanto innata como adaptativa. Esta respuesta incluiría todos los gérmenes, ya que promovería las defensas naturales contra cualquier infección, disminuyendo la inflamación y la hiperreactividad bronquial.

La acción sobre la inmunidad innata está determinada por el aumento del reclutamiento de neutrófilos, linfocitos citotóxicos, monocitos y mayor liberación de citoquinas antivirales, como el interferón alfa y beta. Esta es una respuesta no específica, sin función memoria.

El aumento de la inmunidad adaptativa se basa en la producción de células citotóxicas y de interferón gamma, aumento de anticuerpos en particular IgA e IgG y aceleración de la maduración de las células B. Se trata de una respuesta específica a antígenos que deja memoria inmunológica<sup>(4,6)</sup>.

Su administración se realiza a intervalos establecidos los cuales son necesarios para regenerar el sistema inmune. Según los estudios in vitro, podría existir una depleción de las «reservas periféricas» de las células inmunocompetentes. Su uso excesivo podría determinar inmunodepresión.

### Evidencia de uso

Se presentan cinco investigaciones que evalúan la eficacia y seguridad de OM-85 BV en el período 2010 al 2020: tres metanálisis, un ensayo clínico controlado (ECC) y un estudio retrospectivo.

En el año 2010, Schaad publicó un metanálisis de ocho ECC realizados entre 1986 y 2003 cuyo objetivo fue estudiar la eficacia y seguridad de OM-85 BV en la prevención de infecciones respiratorias recurrentes. Define infección recurrente como tres o más infecciones respiratorias severas en un semestre o tres otitis o dos sinusitis o cuatro rinofaringitis en seis meses (período otoño-invierno).

Se incluyó un grupo heterogéneo de 851 niños sanos y con diferentes patologías, entre 1 mes a 12 años, promedio de edad 6 años, que se dividió en dos

grupos. Cada uno de los dos grupos presentó un promedio de seis infecciones respiratorias el año previo a la inclusión. Al primero se le administró OM-85 BV y al otro placebo.

La presencia de tres o más infecciones altas y bajas, se registró en el 32% del grupo OM-BV 85 y en el 58% del grupo placebo a los 6 meses de seguimiento. Al medir el tamaño del efecto, la diferencia promedio entre ambos grupos en el número de infecciones fue de -1,21 (IC 95% -1,39 a -1,03), es decir aproximadamente, una infección menos a esperar a los 6 meses en el grupo tratado.

Los efectos adversos fueron similares en ambos grupos (17% vs. 18%); predominaron los gastrointestinales y cutáneos.

El autor concluye que la población tratada presentó menos infecciones respiratorias recurrentes y plantea que el efecto sobre la reducción de las infecciones respiratorias sería mayor cuanto más infecciones se presentarían<sup>(7)</sup>.

Como limitante se incluyó una población muy heterogénea en edad, sana y con patología no comparable, ausencia del dato de inmunización con vacunas habituales y fue realizado por un único autor financiado por la industria que incluyó ECC también financiados.

Del Río Navarra y colaboradores publicaron en 2012 una revisión de 35 estudios con un total de 4.060 participantes de entre 6 meses y 18 años con diagnóstico de resfriado, influenza, amigdalitis, faringitis, bronquitis y otitis con el objetivo de evaluar eficacia y seguridad de los inmunoestimulantes en la prevención de infecciones respiratorias.

Dentro de los inmunoestimulantes incluidos se encontraban: equinácea, extractos de timo, levamisol, *Pelargonium sidoides*, interferón, vitaminas y lisados bacterianos. Se incluyeron estudios desde 1979 a 2008, con duración heterogénea del tratamiento.

La reducción de los episodios de infecciones respiratorias versus placebo fue de 39% y el tamaño del efecto fue de -1,24 (IC 95% -1,54 a -0,94), es decir aproximadamente una infección menos a esperar entre los dos grupos.

Los efectos adversos descritos fueron similares entre los grupos; gastrointestinales (náuseas, vómitos, dolor abdominal y diarrea) y cutáneos (rash y prurito)<sup>(8)</sup>.

Se reconocen como limitantes: la población heterogénea incluida y el desconocimiento de la incidencia habitual de las infecciones respiratorias en los diferentes grupos etarios —lo que permitiría valorar el verdadero efecto de la intervención—, así como de factores de riesgo habituales que inciden directamente en la presencia de infecciones respiratorias.

Como conclusión, los autores plantean que los inmunoestimulantes disminuyen las infecciones respiratorias en niños susceptibles pero que no se dispone de estudios en niños sanos. Parecería que OM-85 BV presenta un buen perfil de seguridad. Los niños susceptibles podrían beneficiarse con este tratamiento pero se requieren estudios clínicos de buena calidad para determinar la función que cumplen en prevenir infecciones respiratorias.

Yin y colaboradores realizaron una revisión de 53 ensayos clínicos hasta el año 2017. Se incluyeron niños de 0 a 16 años con diferentes tipos de tratamiento (10 días durante 1 mes, 10 días durante 2 meses consecutivos o 10 días durante 3 meses consecutivos). La descripción de la metodología no fue clara en la mayoría de los trabajos revisados. Se definió como infección respiratoria recurrente a la presencia de seis o más infecciones entre los 2 y 5 años o de cinco o más entre los 5 y 14 años.

En 44 estudios que incluyeron 3992 pacientes comparando OM-85 BV con placebo, la diferencia en el número de infecciones respiratorias fue de -2,3 (IC95% -1,9 a -2,7) a favor del primer grupo. En algunos trabajos realizados en China, se registró además un aumento de IgG, IgA, IgM y de linfocitos CD3 y CD4 en los pacientes tratados con OM-85 BV.

Los efectos adversos (rash, náuseas, dolor abdominal) predominaron en el grupo del OM-85 BV, con un riesgo relativo de 1,39 (IC 95% 1,02 a 1,88).

Los autores concluyen que si bien OM-85 BV parece eficaz y seguro, los resultados deben interpretarse con precaución por el bajo nivel de evidencia existente<sup>(9)</sup>.

Espósito y colaboradores publicaron en 2019 un estudio retrospectivo controlado, para evaluar eficacia y seguridad cuando OM-85 BV se administra por 2 años consecutivos. La población objetivo fueron niños de 3 a 6 años que hubieran presentado previamente infecciones respiratorias reiteradas, definidas como un mínimo de seis por año. Se incluyeron aquellos que recibieron OM-85 BV (3,5 mg una vez por día durante 10 días y por 3 meses del otoño) por 2 años consecutivos durante el periodo 2012 a 2017. Cada niño fue apareado con otro que no lo recibió, de la misma edad y sexo y que se asistía en el mismo centro de salud. Se extrajeron de la historia clínica los datos referentes a las infecciones y el requerimiento de consulta médica entre el inicio del otoño y de la primavera en esos 2 años.

Ambos grupos fueron comparables en cuanto al número de pacientes incluidos, factores de riesgo (tabaquismo, asistencia a centros maternos o jardín de infantes) y nivel educativo de los padres.

Presentaron más de tres infecciones respiratorias en un año el 21% en el grupo OM-85 BC versus

46% en el grupo placebo (OR -0,49 (IC 95% -0,19 a -0,69). En el segundo año, 18% en el primer grupo y 41% en el segundo (OR -0,44 (IC 95% -0,13 a -0,63). Se registró un descenso de las infecciones como resultado global.

Presentaron efectos adversos en el grupo de OM-85 BV 5,5% en el primer año y 4,5% en el segundo.

Los autores concluyen que OM-85 BV puede reducir en forma efectiva y segura el riesgo de nuevos episodios de infecciones respiratorias recurrentes en niños pequeños y que el efecto se mantiene al repetirlo el segundo año. Sin embargo se trata de un estudio retrospectivo donde no se puede hablar de eficacia. Puede ser un sesgo importante a considerar en la investigación el hecho de que no todas las infecciones respiratorias determinan consulta médica por parte de los padres<sup>(10)</sup>.

Souza y colaboradores publicaron en 2020, un ECC con el objetivo de evaluar eficacia y seguridad de OM-85 BV en la incidencia de infecciones respiratorias de niños sin historia de infecciones recurrentes que concurren a centros maternos o jardines de infantes. El diseño del ensayo clínico se basó en el cálculo de la muestra con la hipótesis de que OM-85 BV podría reducir el 50% de las infecciones respiratorias. Se incluyeron niños sanos de entre 6 meses y 5 años. Se aleatorizaron para recibir OM-85 BV o placebo durante 10 días por mes durante 3 meses. El seguimiento se realizó por 7 meses en ambos grupos de 27 niños cada uno. Se definió la infección respiratoria recurrente como la presencia de 3 o más episodios en 6 meses.

A los 3 y 6 meses, el número de infecciones fue similar en ambos grupos ( $\chi$  0,92 y 0,74 a los 3 meses y  $\chi$  1,62 y 1,03 a los 6 meses).

No se registraron eventos adversos en ninguno de los grupos.

La conclusión de los autores es que OM-85 BV no fue efectivo en evitar las infecciones respiratorias recurrentes en 50 % y destacan la necesidad de más estudios para definir su utilidad en la terapéutica en niños expuestos a factores de riesgo<sup>(11)</sup>.

### Posología

De acuerdo a los datos de la ficha técnica, la fórmula de OM-85 BV para niños es de cápsulas de 3,5 mg (la mitad de la dosis del adulto), contiene liofilizado estandarizado de lisados bacterianos y, como excipiente, almidón de maíz modificado, estearato de magnesio y manitol. No se dispone de datos farmacocinéticos. Las cápsulas pueden abrirse y volcar su contenido en una bebida. Se recomienda una capsula por día durante 10 días por 3 meses consecutivos.

Efectos adversos frecuentes: cefalea, diarrea, dolor abdominal, erupción cutánea, tos. Poco frecuentes: hipersensibilidad, náuseas, vómitos, fiebre.

Interacciones farmacológicas: sin interacciones con otros medicamentos conocidas hasta la fecha.

Contraindicaciones: menores de 6 meses, hipersensibilidad conocida a principios activos o excipientes.

### Rol de OM- 85 BV en la prevención de las infecciones respiratorias

Luego de analizar la bibliografía existente, se constata que la mayoría de los estudios que utilizan OM- 85 BV son de mala calidad, comparan poblaciones heterogéneas, utilizan criterios de inclusión variados, se encuentran relacionados con la industria farmacéutica y no analizan los factores de riesgo involucrados en la génesis de las infecciones respiratorias recurrentes.

En espera de mayor evidencia, los antígenos bacterianos podrían ocupar un lugar cuando ya se han corregido los factores de riesgo de infecciones respiratorias recurrentes en niños sanos. Los antígenos bacterianos no presentan efectos cuando los factores de riesgo son bajos o no están presentes. Su utilización debe ser precedida de una historia clínica adecuada y, si corresponde, de la evaluación de la inmunidad del niño.

### Referencias bibliográficas

1. **López S, Williams J.** Resfriado común. En: Kliegman R, Geme J, Blum N, Shah S, Tasker R, Wilson K, eds. *Nelson tratado de pediatría*. 21 ed. Barcelona: Elsevier, 2020; 2185-8.
2. **Jurkiewicz D, Zielnik B.** Bacterial lysates in the prevention of respiratory tract infections. *Otolaryngol Pol* 2018; 72(5):1-8.
3. **Rozy A, Chorostowska J.** Bacterial immunostimulants: mechanism of action and clinical application in respiratory diseases. *Pneumonol Alergol Pol* 2008; 76(5):353-9.
4. **Esposito S, Soto M, Feleszko W, Jones M, Shen K, Schaad U.** Nonspecific immunomodulators for recurrent respiratory tract infections, wheezing and asthma in children: a systematic review of mechanistic and clinical evidence. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2018; 18(3):198-209.
5. **Marengo R, Ortega J, Esposito S.** Paediatric recurrent ear, nose and throat infections and complications: can we do more? *Infect Dis Ther* 2020; 9(2):275-90.
6. **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. doi: 10.1186/2049-6958-8-33
7. **Schaad U.** OM-85 BV, an immunostimulant in pediatric recurrent respiratory tract infections: a systematic review. *World J Pediatr* 2010; 6(1):5-12.
8. **Del Río B, Espinosa F, Flenady V, Sierra J.** Immunostimulants for preventing respiratory tract infections in children. *Evid Based Child Health* 2012, 7(2): 629-717.
9. **Yin J, Xu B, Zeng X, Shen K.** Broncho-Vaxom in pediatric recurrent respiratory tract infections: A systematic review and meta-analysis. *Int Immunopharmacol* 2018; 54:198-209. doi: 10.1016/j.intimp.2017.10.032
10. **Esposito S, Bianchini S, Polinori I, Principi N.** Impact of OM-85 Given during Two Consecutive Years to Children with a History of Recurrent Respiratory Tract Infections: A Retrospective Study. *Int J Environ Res Public Health* 2019; 16(6):1065. doi: 10.3390/ijerph16061065
11. **Souza F, Mocellin M, Ongaratto R, Leitão L, Friedrich F, Silveira V, et al.** OM-85 BV for primary prevention of recurrent airway infections: a pilot randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Einstein (Sao Paulo)* 2020; 18:eAO5262. doi: 10.31744/einstein\_journal/2020AO5262

**Correspondencia:** Dra. Stella Gutiérrez.  
Correo electrónico:maressol16@gmail.com