Residência RP Pediátrica
Publicação Oficial da Sociedade Brasileira de Pediatria

ARTÍCULO DE REVISIÓN

Inmunoestimulantes en la prevención de infecciones respiratorias en edad pediátrica

Immunostimulants in the prevention of respiratory infections in children

Marcos Roberto Martins Sanches[1], Alexandra Beatriz Antunes Coelho[1], José Manuel Onofre[1]

Palabras clave:
adyuvantes inmunológicos, infecciones respiratorias, niño.

Resumen

Objetivos: A pesar de la controversia existente respecto a la eficacia clínica y desconocimiento sobre la seguridad de los inmunoestimulantes, éstos son frecuentemente utilizados en la prevención de las infecciones respiratorias en niños. El objetivo de los autores es prever la evidencia disponible sobre la eficacia y seguridad de los inmunoestimulantes en la prevención de infecciones respiratorias en niños. **Métodos de Revisión:** Investigación de revisiones sistemáticas, metaanálisis y ensayos clínicos aleatorizados y controlados, usando los términos MeSH: respiratory tract infection, prevention y bacterial lysate. Para la evaluación de los niveles de evidencia y atribución de fuerzas de recomendación fue utilizada la escala Strenght of Recommendation Taxonomy (SORT) de American Academy of Family Physicians. **Resultados:** Fueron encontrados 29 artículos, de los cuales 4 cumplieron los criterios de inclusión: 2 metaanálisis y 2 revisiones sistemáticas. Todos los artículos mostraron que los inmunoestimulantes en general (nivel de evidencia 2) y en particular, el OM-85 BV (Broncho-Vaxom®) (nivel de evidencia 1) reducen la incidencia de infecciones respiratorias en niños con historial de infecciones respiratorias recurrentes con seguridad. **Conclusiones:** La evidencia disponible soporta la eficacia de los inmunoestimulantes en la prevención secundaria de infecciones respiratorias en niños (SORT B) y en particular el OM-85 BV (SORT A). Son fármacos seguros en niños (SORT B). En el futuro serán necesarios más ensayos clínicos aleatorizados controlados con mayor duración de seguimiento y que aclaren otras cuestiones como el papel de los inmunoestimulantes en la prevención primaria de infecciones respiratorias o de su eficacia de acuerdo con el tipo de infección respiratoria.

Keywords:
adjuvants, immunologic, respiratory tract, infections, child.

Abstract

Objectives: In spite of the controversy surrounding clinical efficacy and the lack of knowledge about the safety of immunostimulants, they are frequently used in respiratory infections prevention. The authors' goal is to review the evidence available about the efficacy and safety of immunostimulants in respiratory infections prevention in children. **Review methods:** Databases were searched for systematic reviews, metanalysis and RCTs between January 2003 and December 2013, using respiratory tract infection, prevention and bacterial lysate as MeSH terms. To evaluate the level of evidence and the strength of recommendations, the Strength of Recommendation Taxonomy (SORT) of the American Academy of Family Physicians was used. **Results:** Of the 29 articles found, 4 met the inclusion criteria: 2 meta-analyses and 2 systematic reviews. All the articles showed that immunostimulants in general (level of evidence 2) and OM-85 BV (Broncho-Vaxom®) in particular (level of evidence 1) safely reduce the incidence of respiratory infections in children with a history of recurrent respiratory infections. **Conclusions:** The evidence available supports the efficacy of immunostimulants in the secondary prevention of respiratory infections in children (SORT B) and particularly OM-85 BV (SORT A). They are safe drugs for children (SORT B). In the future, more RCTs will be needed, with more follow-up, to clarify other issues such as the role of immunostimulants in the primary prevention of respiratory infections and its efficacy according to type of respiratory infections.

[1] Hospital Distrital de Santarém, EPE, Portugal Unidad de Salud Familiar Condestable, ACES Pinhal Litoral.

Dirección:
Marcos Roberto Martins Sanches.
Hospital Distrital de Santarém, EPE, Portugal Unidad de Salud Familiar Condestable, ACES Pinhal Litoral.
Carretera Nossa Senhora da Ortiga, nº 155, 2549-551, Fátima, Portugal.

Residência Pediátrica 2015;5(3):128-131

INTRODUCCIÓN

Las infecciones respiratorias (IR) son la principal causa de morbilidad en los países desarrollados siendo responsables del 20% de las consultas médicas y el 75% de las prescripciones de antibióticos en edad pediátrica[1].

No hay consenso en la definición de recurrencia de las IR. Hay diferentes definiciones de acuerdo con diferentes autores y tipo de IR. Se considera otitis media aguda recurrente cuando el niño presenta tres episodios en un periodo de seis meses o de cuatro episodios en 12 meses[2,3]. La rinitis[2,4] y la faringoamigdalitis[3,5] recurrente se definen como más de cinco y tres episodios por año, respetivamente. La neumonía recurrente se define como dos o más episodios en seis meses, o tres o más en un año[6].

La mayoría de las infecciones respiratorias recurrentes (IRR) ocurren en un subgrupo de niños saludables, inmunocompetentes y se caracterizan por ser autolimitadas, de corta duración y con una respuesta rápida al tratamiento sintomático o etiológico. La predisposición de estos niños a IRR se debe a la inmadurez del sistema inmune del niño, que está insertado en un contexto ambiental caracterizado por la exposición repetida y crónica de agentes infecciosos, como ocurre en las guarderías[7].

Las IRR provocan un impacto socioeconómico negativo con elevados gastos en recursos de salud, mayores tasas de absentismos escolares y laborales por parte de los padres y agravio de la calidad de vida de pacientes y familias involucradas[8]. Importa por eso, establecer estrategias preventivas que promuevan la disminución de la recurrencia de las infecciones respiratorias. Amamantamiento materno, vacunación, evicción de guarderías, ambientes contaminantes o humo de tabaco, son estrategias con evidencia científica comprobada en la prevención de IR[2,9,10].

Desde 1970 los inmunoestimulantes han sido propuestos como alternativa terapéutica en la prevención de IR. Constituyen una mezcla de antígenos bacterianos obtenidos por liofilización y lise química o mecánica de mil millones de bacterias o cadenas de referencia bacteriana cultivadas *in vitro*: *Staphylococcus aureus, Streptococcus viridans, Streptococcus pneumoniae, Streptococcus pyogenes, Klebsiella pneumoniae, Klebsiella ozenae, Moraxella catarrhalis, Haemophylous influenzae*[11]. Su actividad inmunoestimulante es especifica pues inducen la síntesis de inmunoglobulinas, especialmente Ig A, que es el principal mecanismo inmunológico del aparato respiratorio. Otros mecanismos como el aumento de la capacidad de adhesión de células fagocitarias (aumento IFNγ e IL12)[12-15] e inducción de la actividad funcional de células presentadoras de antígenos (aumento FNTα, IL8, IL6, MCP 1)[12,16] caracterizan igualmente la actividad inmunoestimulante de los agentes bacterianos.

A pesar de la evidencia de laboratorio de actividad inmunoestimulante, persisten las dudas al respecto de la utilidad clínica de estos preparados en la prevención de infecciones respiratorias. El objetivo de los autores es prever la evidencia disponible sobre la eficacia y seguridad de los inmunoestimulantes en la prevención de IR en niños.

MÉTODOS

Fue realizada una investigación de metaanálisis, revisiones sistemáticas y ensayos clínicos aleatorizados y controlados (ECAC) en las bases de datos *MedLine, National Guideline Clearinghouse, NHS Evidence, TRIP Database, The Cochrane Library, DARE* y *Bandolier,* publicados entre Enero de 2003 y Diciembre de 2013, en las lenguas portuguesa, inglesa y española. Fueron utilizadas las palabras clave (términos MeSH*): respiratory tract infection, prevention* y *bacterial lysate*.

Los criterios de inclusión fueron: individuos con edad comprendida entre seis meses y 18 años, saludables, cuya intervención ha sido la administración de inmunoestimulantes para la prevención de IR en comparación con placebo o ausencia de intervención. El objetivo fuera evaluar el riesgo de recurrencia de infecciones respiratorias y la incidencia de efectos adversos de los inmunoestimulantes. Fueron excluidos los ECAC incluidos en las revisiones sistemáticas o metaanálisis, los artículos duplicados y discordantes con el objetivo de la revisión. Fue utilizada la escala SORT de *American Family Physician*[17], para evaluación de los estudios y atribución de los niveles de evidencia y fuerzas de recomendación.

RESULTADOS

Fueron encontrados 29 artículos, entre los cuales cuatro cumplieron los criterios de inclusión: dos metaanálisis y dos revisiones sistemáticas. La descripción de los artículos se halla resumida en la tabla 1.

El metaanálisis de Cazzola et al.[18] publicado en 2012 incluye 15 ECAC con poblaciones heterogéneas. Fueron incluidos tres ECAC que analizaron la eficacia de inmunoestimulantes liofilizados mecánicos en niños con IRR (La Mantia 2007, Rosachino 2004, Aksic 2005) en un periodo de tres meses, involucrando un total de 345 niños. A pesar de ser ensayos con diferentes *outcomes* (reducción del nº de episodios de IRA, del uso de terapéutica y del absentismo escolar) todos ellos mostraron eficacia estadísticamente significativa de los inmunoestimulantes relativamente a placebo (RR -2.204; IC 95%: -3.260 -1.147). No fue realizado cualquier análisis relativo a los efectos secundarios.

El metaanálisis de la Cochrane de 2012, de Del Rio Navarro et al.[19] buscó comparar el efecto de inmunoestimulantes de cualquier tipo (sintéticos, extractos de plantas o lisados bacterianos químicos o mecánicos) con un placebo en la prevención de las IR en niños con historial de IRR. Los autores verificaron que 24 de los 35 ECAC mostraron que el uso de inmunoestimulantes reduciría el número de IR, disminuyendo su incidencia en alrededor del 39% en los niños susceptibles (RR -1,24; IC 95%: -1,54 a -0,94). Se destaca la

Tabla 1. Descripción resumida de los estudios incluidos en la revisión

Referencia	Población/Intervención	Resultados/Conclusiones	NE
Cazzola et al., (2012)[18]	15 ECAC (3 ECAC niños) n = 2557 (n = 345) IE liofilizado mecánico *vs.* Placebo	En los 3 ECAC que involucraron niños, se verificó que el uso de IE estaba asociado a la menor tasa de episodios de IR, uso de terapéutica y de absentismo escolar (RR -2.204; IC95% -3.260 -1.147)	2
Del Rio Navarro et al., (2012)[19]	35 ECAC (n = 4060) Cualquier tipo IE *vs.* Placebo	• 24 De los 35 ECAC mostraron que el uso de IE reduciría el número de IR, disminuyendo su incidencia en alrededor del 39% en promedio en los niños susceptibles (RR -1,24; IC95% -1,54 a -0,94). • Sin diferencias estadísticamente significativas en el surgimiento de efectos secundarios entre los 2 grupos.	2
Schaad UB (2010)[20]	8 ECAC (n = 851) OM 85 BV *vs.* Placebo	• El grupo tratado con OM-85 BV presentó menos el 26,2% de IR en comparación con el grupo placebo (RR: 0.56; IC 95% 0.48- 0.66). • Incidencia de efectos secundarios semejante en los 2 grupos	1
Steuer-Stey et al., (2007)[21]	13 ECAC (n = 2721) IE liofilizado químico *vs.* Placebo o ausencia intervención	• Se verificó disminución del riesgo de recurrencia de IR con el uso de IE y que estos eran seguros, una vez que los efectos adversos eran raros y semejantes en ambos los grupos. • Debido a importantes limitaciones de los ECAC incluidos, la evidencia de la eficacia de los IE es baja.	2

ECAC: ensayo clínico aleatorizado y controlado; IE: inmunoestimulantes; OM-85 BV: Broncho-Vaxom®; IR: infecciones respiratorias; NE: nivel de evidencia.

existencia de una elevada heterogeneidad en la población y *outcomes* de los ECAC involucrados. Otra de las limitaciones apuntadas por los autores fue la calidad de los estudios ser globalmente reducida. Apenas seis de los 35 ECAC (17,1%) eran duplamente ciegos (Cohen 2004; Collet 1993; Del-Rio-Navarro 2003; Gutiérrez-Tarango 2001; Jara-Perez 2000; Taylor 2003). 20 Ensayos proporcionaron datos sobre efectos adversos de los inmunoestimulantes. Los efectos secundarios más frecuentes fueron gastrointestinales (náuseas, vómitos, dolor abdominal y diarrea) y cutáneos (erupción, urticaria, prurito), sin diferencias estadísticamente significativas entre el grupo de intervención y el grupo placebo.

La revisión sistemática de Schaad et al.[20] de 2010, cuyo objetivo fue evaluar la eficacia de un inmunoestimulante, OM-25 BV relativamente a un placebo, incluyó un total de ocho ECAC doble ciegos, abarcando un total de 851 niños con IRR. Durante un periodo de seguimiento de seis meses, se evaluó la proporción de pacientes con IRR (≥ tres infecciones respiratorias). Se concluyó que la población tratada con OM-85 BV presentó menos del 26,2% en comparación con el grupo placebo (RR: 0.56; IC 95%: 0.48- 0.66). Los grupos caso y control presentaron respectivamente el 27,3% y el 11,1% de niños sin ninguna IR, es decir, hubo más el 16,2% de niños sin ninguna IR en el grupo tratado con OM-85 BV que en el grupo tratado con placebo. Como limitación de esta revisión, los autores apuntan al hecho de que algunos ECAC han sido patrocinados por la industria farmacéutica, a pesar de que refieran que no fue identificada ninguna influencia de esta posible limitación en los resultados obtenidos. La incidencia de efectos adversos de los ECAC fue del 17,7% para el grupo OM-25 BV y del 18,2% para el grupo control, mayoritariamente gastrointestinales y cutáneos.

La revisión sistemática de Steur- Stey et al.[21] publicada en 2007, incluyó un total de 13 ECAC, abarcando en total 2721 niños. Los autores de esta revisión compararon el efecto del uso de inmunoestimulantes liofilizados químicos con placebo o ausencia de intervención en niños en relación a IRR. Diferentes *outcomes* resultaron en un análisis estadístico que no agrupó más que tres ECAC. Todos los subgrupos de análisis mostraron una disminución del riesgo de recurrencia de IR con el uso de inmunoestimulantes y demostraron que estos eran seguros. A si mismo los efectos adversos eran raros y semejantes en los dos grupos. Sin embargo, los autores concluyeron que hay una prueba débil de que los Inmunoestimulantes liofilizados químicos previenen IR en los niños debido a importantes limitaciones de los ECAC incluidos: heterogeneidad de la población estudiada, muestras reducidas y patrocinio por laboratorios farmacéuticos en algunos de los ECAC. Solamente cuatro de los 13 ECAC (Del Rio Navarro 2003; Schaad 2002; Gutiérrez-Tarango 2001; Jara-Perez 2000) presentaban una calidad metodológica moderada, todos ellos ya incluidos en metaanálisis o revisiones sistemáticas citadas antes.

CONCLUSIONES

La evidencia disponible sobre la eficacia de los inmunoestimulantes en la prevención de IR en niños es muy consistente. Podemos afirmar que el uso de inmunoestimulantes en general (SORT B) y en particular, el OM- 25 BV (SORT A) son eficaces en la prevención de infecciones respiratorias en niños con IRR. Es importante destacar que en los ECAC presentados solo fueron considerados a los niños con historial de IRR, así como también solo fue evaluada la eficacia de éstos manipulados en la prevención secundaria de infecciones respiratorias.

Por otra parte, los datos encontrados tienden a favorecer la seguridad de estas drogas. No se encontró evidencia científica que los inmunoestimulantes estuviesen asociados a mayor número o a más graves efectos adversos. Teniendo en cuenta estos datos, los autores consideran que la relación riesgo-beneficio es evidentemente a favor de su utilización en

la prevención secundaria, por lo que se recomienda el uso de inmunoestimulantes en niños con historial de IRR durante el periodo endémico de Infecciones respiratorias.

Sin embargo, hay que considerar algunas limitaciones que se deberán tener en cuenta en futuras investigaciones: heterogeneidad de las muestras y *outcomes* o patrocinio por la industria farmacéutica con evidentes intereses sobre la comercialización de los inmunoestimulantes. Por otra parte, podrán estar presentes sesgos, como el de la publicación, una vez que se admite que se puede haber dado preferencia a la publicación de estudios apenas con resultados positivos.

A pesar de la evidencia de eficacia y seguridad encontradas en estos estudios, hay un conjunto de retos y cuestiones a responder todavía en el manejo de los inmunoestimulantes. La eficacia y seguridad a medio y largo plazo (los resultados presentados se derivan de un seguimiento máximo de seis meses), el papel de los inmunoestimulantes en la prevención primaria de IR o la eficacia de los inmunoestimulantes de acuerdo al tipo de IR superior o inferior son asuntos no contemplados en esta revisión sistemática y que deberán ser base para otras revisiones sistemáticas o ECAC.

REFERENCIAS

1. Acute respiratory infections: the forgotten pandemic. Bull World Health Organ. 1998;76(1):101-3.
2. Fiocchi A, Terracciano L, Martelli A, Bernardo L, Calcinai E, Marcassa S. Ribosome-component immune modulation of respiratory tract infections in children. Allergy Asthma Proc. 2009;30 Suppl 1:S21-31. DOI: http://dx.doi.org/10.2500/aap.2009.30.3248
3. Teele DW, Klein JO, Rosner B. Epidemiology of otitis media during the first seven years of life in children in greater Boston: a prospective, cohort study. J Infect Dis. 1989;160(1):83-94. PMID: 2732519 DOI: http://dx.doi.org/10.1093/infdis/160.1.83
4. Brook I, Gober AE. Dynamics of nasopharyngitis in children. Otolaryngol Head Neck Surg. 2000;122(5):696-700. PMID: 10793349
5. Graham NM. The epidemiology of acute respiratory infections in children and adults: a global perspective. Epidemiol Rev. 1990;12:149-78.
6. Organización Mundial de la Salud. Atención integrada a las enfermedades prevalentes de la infância (AIEPI); 2011 [Acesso 10 Nov 2015]. Disponível em: http://www.who.int/maternal_child_adolescent/topics/child/imci/es/
7. Olmos C, Lozano MI, Quijano CL. Infecciones recurrentes y sospecha de inmunodeficiencias primarias. Precop CCAP. 2011;11:5-15.
8. Chang AB, Chang CC, O'Grady K, Torzillo PJ. Lower respiratory tract infections. Pediatr Clin North Am. 2009;56(6):1303-21. DOI:http://dx.doi.org/10.1016/j.pcl.2009.09.003
9. Chantry CJ, Howard CR, Auinger P. Full breastfeeding duration and associated decrease in respiratory tract infection in US children Pediatrics. 2006;117(2):425-32. PMID: 16452362. DOI: http://dx.doi.org/10.1542/peds.2004-2283
10. Trosini-Desert V, Germaud P, Dautzenberg B. Tobacco smoke and risk of bacterial infection. Rev Mal Respir. 2004;21(3 Pt 1):539-47. DOI:http://dx.doi.org/10.1016/S0761-8425(04)71358-3
11. Braido F, Tarantini F, Ghiglione V, Melioli G, Canonica GW. Bacterial lysate in the prevention of acute exacerbation of COPD and in respiratory recurrent infections. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2007;2(3):335-45.
12. Rozy A, Chorostowska-Wynimko J. Bacterial immunostimulants-mechanism of action and clinical application in respiratory diseases. Pneumonol Alergol Pol. 2008;76(5):353-9. PMID: 19003766
13. Mauël J. Stimulation of immunoprotective mechanisms by OM-85 BV. A review of results from in vivo and in vitro studies. Respiration. 1994;61 Suppl 1:8-15. PMID: 7800969
14. Allard JB, Rinaldi L, Wargo MJ, Allen G, Akira S, Uematsu S, et al. Th2 allergic immune response to inhaled fungal antigens is modulated by TLR-4-independent bacterial products. Eur J Immunol. 2009;39(3):776-88. DOI: http://dx.doi.org/10.1002/eji.200838932
15. Linnebacher M, Maletzki C, Emmrich J, Kreikemeyer B. Lysates of S. pyogenes serotype M49 induce pancreatic tumor growth delay by specific and unspecific antitumor immune responses. J Immunother. 2008;31(8):704-13. DOI: http://dx.doi.org/10.1097/CJI.0b013e3181829f62
16. Mauel J, Van Pham T, Kreis B, Bauer J. Stimulation by a bacterial extract (Broncho-Vaxom) of the metabolic and functional activities of murine macrophages. Int J Immunopharmacol. 1989;11(6):637-45. PMID: 2553625 DOI: http://dx.doi.org/10.1016/0192-0561(89)90149-5
17. Ebell MH, Siwek J, Weiss BD, Woolf SH, Susman J, Ewigman B, et al. Strength of recommendation taxonomy (SORT): a patient-centered approach to grading evidence in the medical literature. Am Fam Physician. 2004;69(3):548-56. PMID: 14971837 DOI: http://dx.doi.org/10.3122/jabfm.17.1.59
18. Cazzola M, Anapurapu S, Page CP. Polyvalent mechanical bacterial lysate for the prevention of recurrent respiratory infections: a meta-analysis. Pulm Pharmacol Ther. 2012;25(1):62-8. DOI: http://dx.doi.org/10.1016/j.pupt.2011.11.002
19. Del-Rio-Navarro BE, Espinosa-Rosales FJ, Flenady V, Sienra-Mongen JJL. Immunostimulants for preventing respiratory tract infection in children. Evid Based Child Health. 2012,7(2):629-717. DOI: http://dx.doi.org/10.1002/ebch.1833
20. Schaad UB. OM-85 BV, an immunostimulant in pediatric recurrent respiratory tract infections: a systematic review. World J Pediatr. 2010;6(1):5-12. DOI: http://dx.doi.org/10.1007/s12519-010-0001-x
21. Steurer-Stey C, Lagler L, Straub DA, Steurer J, Bachmann LM. Oral purified bacterial extracts in acute respiratory tract infections in childhood: a systematic quantitative review. Eur J Pediatr. 2007;166(4):365-76. PMID: 17115184 DOI: http://dx.doi.org/10.1007/s00431-006-0248-3