

ARTÍCULO DE REVISIÓN

Inmunomodulación en sistema respiratorio. Aspectos básicos y funcionales

Immunomodulation in respiratory system. Basic and functional aspects

H. L. Ocaña-Servín,^{a,*} J. Jaimes-García,^a R.P. Gallardo-Díaz,^a A García-Rillo^a

Recibido: 01 de julio de 2015

Aceptado: 08 de enero de 2016

PALABRAS CLAVE

Inmunomoduladores;
Infecciones
respiratorias;
Dosis oral.

RESUMEN

La idea de estimular al sistema inmune con el objetivo de mejorar su funcionamiento y evitar o disminuir la respuesta especialmente en procesos infecciosos ha pasado desde el concepto de vacunación hasta el término más moderno llamado inmunomodulación, el cual utiliza procedimientos que obligan a un sistema inmune deficiente en cantidad o calidad a mejorar en sus órganos centrales, timo y médula ósea, o en sus órganos periféricos, ganglios y nódulos linfáticos y bazo, a través de maduración de los propios linfocitos o bien por incremento en la producción de su mensajería celular, citocinas y receptores membranales. Los inmunoestimulantes producen un estímulo sobre la respuesta innata en forma inespecífica, con ello mejora la calidad y eficiencia de la respuesta adaptativa. La administración vía oral de productos como los lisados bacterianos, la timomodulina o el factor de transferencia han demostrado utilidad con prácticamente nulos efectos secundarios o adversos a las dosis establecidas por lo que el médico debe considerar la inmunomodulación del aparato respiratorio en cualquier paciente con problemas crónicos y/o con exacerbaciones frecuentes.

^a Universidad Autónoma del Estado de México, México

* Autor para correspondencia: hectorl.ocana@gmail.com

KEYWORDS:

Immunomodulators;
Respiratory
infections;
Oral dose.

ABSTRACT

The idea of stimulating the immune system in order to improve their functioning and to prevent or reduce the response especially in infectious processes has passed since the concept of vaccination to the most modern called immunomodulation, in which procedures are used as requiring a system immune deficient in quantity or quality, to improve on their central bodies: thymus and bone marrow or peripheral organs: lymph and lymph nodes and spleen, either through maturity of the well lymphocytes or owned by increasing production in his cell or in messaging: cytokines and membrane receptors. Immunostimulants produce a stimulus on the innate response nonspecifically and this is achieved through improving the quality and efficiency of the adaptive response. Product management as bacterial lysates, the thymomodulin or transfer factor all orally, have shown utility with almost no side or adverse effects at the doses established, so the physician should consider respiratory immunomodulation in any patient with chronic and / or frequent exacerbations.

INTRODUCCIÓN

Desde la aparición de la vida en la Tierra, hace aproximadamente 4,000 millones de años, con los primeros seres vivos unicelulares comenzó la utilización de productos para su alimentación e inició la “defensa” entre seres para garantizar asociación o sobrevivencia; esto requirió la implementación de mecanismos celulares que se activaran para cualquier agresión interna o externa. Con la evolución de las especies y aparición del *homo sapiens*, la capacidad defensiva se fue haciendo más sofisticada, al grado de que aparece desde la concepción, aumenta durante la gestación, se manifiesta durante el nacimiento, incrementa rápidamente en la infancia (a medida que el sujeto se pone en contacto con su ambiente), madura en la adolescencia y edad adulta temprana y comienza a declinar en la edad adulta tardía, más durante la senectud. Si se perdiera esta capacidad defensiva, la misma vida del sujeto termina, ya sea por agresión interna (cáncer) o externa (infecciones)¹.

La defensa a la que se agrega el vocablo inmunitaria (del latín *immunis*, que significa estar libre de) es la que se transmite de generación en generación, de especie a especie; es menor en seres unicelulares y perfeccionada en seres vertebrados y mamíferos hasta llegar al ser humano. Está codificada en el genoma y ligada a sistemas que mantienen el equilibrio homeostático en las funciones del individuo, como el sistema nervioso y el endocrino². Con el fin de dar un concepto en la biología, se conoce al sistema inmune como el encargado del reconocimiento de lo propio y lo no propio a través de funciones de vigilancia, homeostasia y defensa³.

Como antecedente histórico, las primeras crónicas en 2,700 a.C muestran a través de grabados la respuesta de los humanos ante agresiones externas. En 430 a.C el historiador griego Tucídides, describió la peste de la ciudad de Atenas: “aquellos que habían sobrevivido eran

más compasivos con los moribundos y no volvían a enfermarse, aun cuando estuvieran en estrecho contacto con los afectados”⁴. En 1543 Fracastoro en *De Contagione* menciona: yo he conocido sujetos que eran completamente inmunes aun cuando estuvieran rodeados por enfermos de la plaga, da a entender que hay métodos para volverse más inmune, pero no los describe⁵. En 1722 en el reinado de Jorge I de Inglaterra, Lady Mary Worthley Montagu, radicada en Constantinopla, utiliza un método que da a conocer a la corte inglesa sobre variolización, éste consistía en soplar polvo de costras secas de sujetos que habían padecido viruela en niños no infectados, con ello se evitaba la enfermedad grave y mortal⁶. En 1798 el Dr. Edward Jenner publicó los resultados del uso e inoculación de la linfa de lesiones del ganado en sujetos con alto riesgo de contraer viruela para evitar la enfermedad, debido a que la enfermedad se llamaba vacuna se comenzó a utilizar el término y fue el Dr. Louis Pasteur, quien llamó al procedimiento de utilizar cultivos de bacterias muertos o atenuados, en pequeñas dosis inocularlo en el brazo de los sujetos sanos, como vacuna⁷. Además generó las bases de la inmunología moderna, mientras que alumnos de su Instituto fueron dando mayor conocimiento del tema. Por citar ejemplos, el ruso Ellie Metchnikoff observó el comportamiento de los leucocitos y desarrolló la teoría de la fagocitosis con la que más tarde desarrolló una teoría celular en la inmunología⁸.

La idea de estimular al sistema inmune con el objetivo de mejorar su funcionamiento y evitar o disminuir la respuesta en especial en procesos infecciosos ha pasado desde los conceptos de vacunación hasta el término moderno llamado inmunomodulación, en el cual se utilizan procedimientos que obligan a un sistema inmune deficiente en cantidad o calidad a mejorar en sus órganos centrales, timo y médula ósea, o en sus órganos periféricos, ganglios y nódulos linfáticos y bazo⁹. Desde la década de los 70 del siglo XX comenzó a adquirir importancia

el tejido linfoide asociado a las mucosas, por lo que para algunos inmunólogos son 3 subdivisiones importantes de éste: inmunología humoral (ligada a sangre), inmunología celular (ligada a tejidos y células) e inmunología de la mucosas y piel (para indicar lo que se pone en contacto directo con el ambiente externo del sujeto)¹⁰. La búsqueda de respuesta organizada y sistematizada en la protección de seres humanos ha sido una investigación de más de 100 años con el empleo de todas las vías de administración; la tendencia desde finales del siglo XX ha sido la utilización de la vía oral para evitar, en lo posible, la administración parenteral vía subcutánea o intramuscular; esta vía de administración ha tenido el limitante de la barrera ácida de la mucosa gástrica y del ambiente alcalino del duodeno para que los antígenos presentes en la tableta o solución oral pueda llegar a su absorción a nivel de intestino delgado, en especial células M del yeyuno, y puedan ser presentadas a las diferentes células linfoides mucosas encargadas del procesamiento antigénico y con ello desarrollar la respuesta en cuanto a la defensa de las estructuras con cambios en producción de anticuerpos y/o citoquinas.¹¹

DISCUSIÓN

Los inmunoestimulantes producen un estímulo sobre la respuesta innata en forma inespecífica y a través de esto mejora la calidad y eficiencia de la respuesta adaptativa. La respuesta innata es inducida por moléculas, en la mayoría de los casos de agentes infecciosos denominados PAMP (patrones moleculares asociados a patógenos), si se estimula la respuesta adaptativa es a través de las células presentadoras de antígenos, una vez reconocida la molécula como antígeno¹². El uso de los inmunoestimulantes como vacuna oral inició desde el siglo XIX y va ligado al desarrollo de vacunas desde que el Dr. Pasteur publicó el método de atenuación o muerte de bacterias hasta que garantizara que no producían enfermedad y que su administración podía en cambio, evitar el desarrollo de la enfermedad en el sujeto vacunado. La mayoría de los estudios se han hecho con lisados bacterianos, ya sea de 6 u 8 bacterias. En 2005 un metaanálisis comparativo solo consideró los estudios que habían durado al menos 3 meses, se observó el comportamiento de las infecciones respiratorias en 6 meses y se encontró mejora significativa estadística y en la evolución de los pacientes tratados¹³. En las revisiones sistemáticas efectuadas por Cochrane se encontró en dos que disminuyen el número de infecciones respiratorias en alrededor de -38% en comparación contra placebo¹⁴.

Mientras que el OM-BV85 (Broncho Vaxom®) es un cultivo separado de cepas patentadas de las bacterias *Haemophilus influenzae*, *Diplococcus pneumoniae*, *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella ozaenae*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus viridans*

y *Moraxella catarrhalis*; los cultivos se desactivan y someten a lisis por proteólisis alcalina, cada producto se purifica y liofiliza, se mezcla en porciones iguales y el producto contiene lipopolisacáridos detoxificados, ácidos lipoteicoicos, azúcares y ácidos grasos; se ha atribuido como componentes inmunoestimulantes a porinas, mureinas y a la porción N-terminal de lipoproteínas, lo cual activa el sistema inmunitario innato a través de los receptores TLR (toll like receptors) que estimulan la producción vía TLR-2 y TLR-4 de interleucinas: IL10, IL12 y de factor transformante beta (TGF-beta). En las células fagocíticas el producto incrementa las concentraciones de calcio intracelular e induce a la producción de proteína regulada por glucosa (GPR78), esto a su vez facilita la expresión de otras citosinas o interleucinas como IL1, IL6, IL8 y factor de necrosis tumoral alfa (TNF-alfa)¹⁵. Un estudio llevado a cabo en 14 países refiere que la mayoría de los pacientes niños mayores de 3 años de edad, tenían antecedentes de alergias y enfermedades respiratorias; el inmunomodulador administrado por vía oral demostró ser eficaz en la disminución de la incidencia de infecciones respiratorias agudas del tracto superior en pacientes con y sin factores de riesgo, la reducción de infecciones disminuyó alrededor de 50% en los pacientes, en la misma proporción disminuyó el número de tratamientos con antimicrobianos y sintomáticos. El tiempo de tratamiento en este estudio fue de 4 meses, los pacientes recibieron 2 ciclos vía oral de 4 semanas de LW 50020 (Luivac®) con un intervalo libre de tratamiento de 28 días.¹⁶

También se han tratado sujetos con asma, sin embargo las revisiones especializadas en alergia vinculadas con la indicación de productos bacterianos desde 2000 desaconsejaron su prescripción en el tratamiento de las enfermedades alérgicas, si llegan a usarse no es por el problema alérgico en sí, sino para disminuir la incidencia de las infecciones respiratorias que detona una crisis asmática¹⁷. En la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) se han usado inmunoestimulantes para tener menores recaídas por procesos infecciosos en estos pacientes¹⁸.

Otros inmunomoduladores inespecífico han sido los extractos tímicos, el más usado es la timomodulina, polipéptido hormonal obtenido de un lisado ácido del timo de becerro, contiene 25% de polipéptidos, actúa en células T, B y NK (natural killer) del sistema inmune y modula la proliferación y diferenciación de células progenitoras en la médula ósea; no presenta toxicidad reconocida ni efectos mutagénicos. Su uso se ha extendido a pacientes con infecciones respiratorias recurrentes (bronquitis crónica, hiperreactividad bronquial, asma, dermatitis atópica, fases iniciales de SIDA, inmunosupresión por quimioterapia o radioterapia en neoplasias e involución tímica de la senectud)¹⁹⁻²². Entre los efectos inmunológicos más conocidos se encuentran la inducción de las células pre-T a expresarse con características de linfocito T maduro,

interviene en el equilibrio entre células de linfocitos T CD4/CD8, aumenta la producción de la IL-2 (interleucina 2) y contribuye a que exprese su receptor en membrana, favorece la maduración de células B, induce la expresión de sus marcadores de membrana y beneficia la síntesis de inmunoglobulinas A y G, suprime la variación circadiana de la inmunoglobulina E, aumenta *in vitro* la respuesta citotóxica de linfocitos NK y su maduración, incrementa la liberación de citocinas de células mononucleares, incrementa la producción del factor de necrosis tumoral alfa, intensifica la producción del factor estimulantes de colonias de granulocitos y monocitos y modula la maduración funcional de timocitos humanos y de precursores de linfocitos T. Lo anterior la posiciona como una excelente alternativa en beneficio del paciente con infecciones respiratorias recurrentes²³⁻²⁵.

También se ha empleado como inmunomodulador el factor de transferencia, material dializable obtenido de la lisis de células linfoides humanas y cuyos efectos fueron descritos desde 1956 por Lawrence, quien demostró utilidad en pacientes con herpes zoster²⁶⁻²⁷, así como en pacientes con predominio de citocinas producidas por linfocitos Th2 (helper o ayudadores 2) por ejemplo, los pacientes con asma que en forma habitual reciben glucocorticoides inhalados. Otro estudio reportó que el grupo que recibía además factor de transferencia (n=12), disminuía la dosis de los esteroides inhalados e incluso se logró la suspensión después de 6 meses de tratamiento a las siguientes dosis: 1 U/día durante 5 días, posteriormente 1 U a la semana por 5 semanas y después 1 U cada 15 días durante 9 quincenas vía oral²⁸.

CONCLUSIONES

Los padecimientos respiratorios que incluyen las infecciones, en especial del tracto respiratorio superior, el asma, la bronquitis crónica y la enfermedad pulmonar obstructiva crónica representan un problema de salud pública a nivel mundial y México no es la excepción, por lo que la búsqueda de alternativas terapéuticas que mejoren o disminuyan la severidad de los cuadros respiratorios constituye una estrategia urgente. La administración de productos como los lisados bacterianos, la timomodulina o el factor de transferencia, todos ellos por vía oral han demostrado utilidad con prácticamente nulos efectos secundarios o adversos a las dosis establecidas, por ello el médico debe considerar la inmunomodulación del aparato respiratorio en cualquier paciente con problemas crónicos y/o con exacerbaciones frecuentes.

Financiamiento:
no existió financiamiento para la realización del proyecto.

Conflicto de intereses:
los autores declaran no tener conflicto de intereses.

REFERENCIAS

1. Karp G. Biología células y molecular. Conceptos y experimentos. 7 ed. México: McGraw-Hill Interamericana; 2014.
2. Fajardo-Rojo W, Ocaña-Servín H. Inmunología Básica. 2 ed. Toluca: Facultad de Medicina UAEM, 2010.
3. Espinosa RF, Orozco MS, Berrón PR. Moduladores de la respuesta inmune. Alerg Asma Inmunol Ped. 1996; 5: 89-94
4. Tramonte EC. General or non specific host defense mechanism. Mandell GL, Douglas RG, Bennett JE. Principles and practice of infectious diseases. New York: Churchill Livingstone, 1990:25-31
5. Gilligan LA, Liwan Po A. Oral vaccine. Designs and delivery. Int J Pharm. 1991;73:1-24
6. Massey-Reynaud LF, Rico-Méndez FG, Ocaña-Servín H. Inmunomodulación en el aparato respiratorio. Concepto histórico y consideraciones básicas y funcionales. Rev neumol y Ciruj de Tórax. 1996;55(3): 93-103
7. Maestroni G, Catti A, Mariotti M, Losa G. Evaluación inmunológica de los efectos de un lisado bacteriano (LB) en pacientes con infecciones recidivantes de las vías respiratorias superiores, Inmunología. 1984;3(3):103-108
8. Diehl HS, Baker AB, Cowan DW. Cold vaccines. A further evaluation. JAMA. 1940; 115: 593-598
9. Collet JP, Shapiro P, Ernst P, et al. Effects of an immunostimulating agent on acute exacerbations and hospitalizations in patients with chronic obstructive pulmonary disease. The PARI-IS Study Steering Committee and Research Group. Prevention of Acute Respiratory Infection by an Immunostimulant. Am J Respir Crit Care Med. 1997;156(6):1719-1724.
10. O'Hagan DT. Oral delivery of vaccines: formulation and clinical pharmacokinetic considerations. Clin Pharmacokinet. 1992;22:1-30
11. Ruedi CH, Fruhwirth M, Wick G, Wolf H. Immune response in the lungs following oral immunization with bacterial lysates of respiratory pathogens. Clin Diagn Lab Immunol. 1994;1:150-154.
12. Palma-Carlos A, Palma-Carlos M. Immunomodulation with bacterial extracts in respiratory diseases. Lung. 1990;168 Suppl:732-736.
13. Baladi S, Kantengwa S, Donati Y, Polla B. Effects of the bacterial extract OM-85 on phagocyte functions and the stress response. Med Inflamm. 1994;3:143-148.
14. Del Rio-Navarro B, Espinosa F, Flenady V, Sienra-Monge J. Cochrane Review: Immunostimulants for preventing respiratory tract infection in children. Evid-Based Child Health. 2012;7(2):629-717.
15. Berber A, Del Rio-Navarro B. Compilation and meta-analysis of randomized placebo-controlled trial son

- the prevention of respiratory tract infections in children using immunostimulants. *J. Investig Allergol Clin Immunol*. 2004;11(4):235-246.
16. Grevers G, Aldrey O, Rodríguez B, Abel S. Tratamiento de Infecciones Recidivantes del Tracto Respiratorio con un Lisado Bacteriano Polivalente: Resultados de un Estudio Multinacional, Abierto y Prospectivo. *Advances in therapy*. 2000;17(2):1-13
 17. Matricardi P, Bjorksten B, Bonini S et al. Microbial products in allergy prevention and therapy. *Allergy*. 2003;58:461-471.
 18. Sprenkle M, Niewoehner D, MacDonald R et al. Clinical efficacy of OM-85 BV in COPD and chronic bronchitis: a systematic review. *COPD*. 2005;2(1):165-175.
 19. Hadden JW. Immunostimulants. *Immunology Today*. 1993;14:275-280.
 20. Patricks E. Environmental determinants of asthma. *Lancet*. 1995;2:296-299.
 21. Clerici M, Careddu P, Sandri M. Recurrent respiratory infections in children: Prevention of acute episodes by oral administration of thymomodulin. *Current Therapeutic Research*. 1988;44:503-509.
 22. Longo F. Evaluation of the effectiveness of thymomodulin in children with recurrent respiratory infections. *Pediatr Med Chir*. 1988;10:603-607
 23. Bagnato A, Brovedani P, Comina P et al. Long-term treatment with thymomodulin reduces airway hyperresponsiveness to metacholine. *An Allergy*. 1989;62(5):425-428.
 24. Zeman K, Dworniak D, Tchorzewski H et al. Effect of thymic extract on allogenic MLR and mitogen-induced response in patients with chronic active hepatitis B. *Immunol Invest*. 1991;20:545-555.
 25. Morfin B, López-Pérez G. Una antigua aliada: la timomodulina. *Alergia, Asma e Inmunología Pediátricas*. 2000;9(2):65-68
 26. Cruz M, Rodríguez B, Furones J et al. Patrones de prescripción de factor de transferencia en 11 hospitales de Ciudad de La Habana, 2002. *Rev Cubana Salud Pública*. 2005;31(4):1-9
 27. Cruz M, Furones J, Medina Y. et al. Efectos adversos observados después de tratamiento con factor de transferencia. *Rev Cubana Salud Pública*. 2012;38(4):502-510.
 28. Espinosa S, Orozco S, Plaza A et al. Efecto del factor de transferencia en el tratamiento con glucocorticoides en un grupo de pacientes pediátricos con asma alérgica moderada persistente. *Rev Alergia México*. 2009;56(3):67-71.