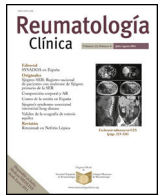




Sociedad Española
de Reumatología -
Colegio Mexicano
de Reumatología

Reumatología Clínica

www.reumatologiaclinica.org



Revisión

Vacunas antiinfecciosas de mucosas en la profilaxis de infecciones recurrentes: más allá de las vacunas convencionales

Silvia Sánchez Ramón^a, Mario Manzanera^a y Gloria Candelas^{b,*}

^a Servicio de Inmunología, Hospital Clínico San Carlos, Madrid, España

^b Servicio de Reumatología, Hospital Clínico San Carlos, Madrid, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 18 de mayo de 2018

Aceptado el 10 de octubre de 2018

On-line el 7 de diciembre de 2018

Palabras clave:

Vacunas de mucosas
Infecciones de repetición
Inmunidad entrenada

Keywords:

Mucosal vaccines
Recurrent infections
Trained immunity

R E S U M E N

Existe una búsqueda urgente de alternativas a los antibióticos para prevenir infecciones, debido al aumento acelerado de la resistencia a los antibióticos. Esto es más grave para los pacientes con infecciones recurrentes que tienen que ser tratados con varios ciclos de antibióticos al año, lo que incrementa el riesgo de resistencia a los antibióticos, que puede ser potencialmente mortal. En los últimos años se ha demostrado que el uso de vacunas profilácticas por vía mucosa para estos pacientes es una alternativa potencialmente beneficiosa y segura para prevenir infecciones. El nuevo conocimiento sobre la inmunidad de las mucosas y la inmunidad entrenada, una forma de memoria de la inmunidad innata que puede mejorar la respuesta a diferentes amenazas por infecciones, ha hecho más fácil expandir su utilización. La aplicación clínica de la inmunidad entrenada de estos fármacos podría explicar sus efectos simultáneos pro-tolerogénicos y potenciadores en diversas células inmunitarias para diferentes infecciones. En esta revisión describimos los mecanismos inmunomoduladores de las vacunas polibacterianas de la mucosa, su conexión con la inmunidad entrenada y su utilidad en la prevención de infecciones recurrentes en pacientes inmunocomprometidos.

© 2018 Elsevier España, S.L.U. y

Sociedad Española de Reumatología y Colegio Mexicano de Reumatología. Todos los derechos reservados.

MUCOSAL anti-infections vaccines: Beyond conventional vaccines

A B S T R A C T

An urgent search is currently underway for alternatives to antibiotics to prevent infections, due to the accelerated evolution and increase in antibiotic resistance. This problem is more serious for patients with recurrent infections, since they have to use many cycles of antibiotics per year, so the risk for antibiotic resistance is higher and can be life-threatening. In recent years, the use of prophylactic vaccines via the mucosal route for these patients with recurrent infections has been demonstrated as a potentially beneficial and safe alternative to prevent infections. The new knowledge about mucosal immunity and trained immunity, a form of innate immunity memory that can enhance the response to different infectious threats, has made it easier to extend its use. The application of the new concepts of trained immunity may explain the simultaneous pro-tolerogenic and boosting effect or effects of these drugs on diverse immune cells for different infections. In this review, we describe the immunomodulatory mechanisms of mucosal polybacterial vaccines and their connection with trained immunity and its utility in the prevention of recurrent infections in immunosuppressed patients.

© 2018 Elsevier España, S.L.U. and Sociedad Española de Reumatología y Colegio Mexicano de Reumatología. All rights reserved.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: gloria.candelas@salud.madrid.org (G. Candelas).

La era postantibiótica y el reto actual en la prevención de infecciones recurrentes en enfermedades autoinmunes

Las resistencias a antibióticos constituyen el principal foco de atención para la salud pública, según datos de la Organización Mundial de la Salud, por lo que la búsqueda de alternativas en la profilaxis frente a infecciones recurrentes es una urgencia¹⁻³. Los antibióticos son la piedra angular de la terapia frente a las enfermedades infecciosas, son efectivos frente a la mayor parte de los patógenos bacterianos, fúngicos y parasitarios, con el problema creciente de las multiresistencias, si bien solo un pequeño número de fármacos son eficaces frente a virus. A modo de ejemplo, a pesar de la importante reducción en la enfermedad respiratoria e invasiva por *Streptococcus pneumoniae* (neumococo), debido al uso extendido de los antibióticos y la implementación de nuevas vacunas conjugadas parenterales, aún se mantiene como una causa relevante de morbimortalidad en humanos^{4,5}. En este contexto de lo que se ha denominado «era post-antibiótica» hay una clara necesidad de nuevas alternativas en la aproximación terapéutica de las enfermedades infecciosas. Los antibióticos se mantendrán como la principal medida para combatir los microorganismos patógenos, pero los medicamentos alternativos que pueden reemplazarlos o utilizarse como coadyuvantes a los antibióticos pueden contribuir a prevenir estas infecciones.

En condiciones naturales, la mayor parte de las bacterias no viven como células individuales, sino como organismos pseudo-multicelulares que llevan a cabo comportamientos comúnmente coordinados a través de señales moleculares intercelulares en un proceso conocido como «*Quorum sensing*» (QS), que aumenta la capacidad de las bacterias para la adaptación a través de la absorción e incorporación, mediante la recombinación de nuevo material genético, de la comunidad bacteriana que las rodea⁶. Esta coordinación multicelular de los ataques bacterianos maximiza las posibilidades de establecer una infección y permite la diseminación bacteriana⁷. Aproximadamente el 65% de los agentes causantes de infecciones humanas forman biopelículas bacterianas (*biofilms*) que favorecen las infecciones crónicas⁷. El beneficio principal para las bacterias derivado del hecho de formar estas biopelículas es que están físicamente protegidas y poseen entre 10 y 1.000 veces más resistencia que una bacteria única⁷. En la actualidad las biopelículas suponen un reto importante que merma la eficacia de los antibióticos.

Un caso particular son los pacientes que padecen infecciones bacterianas recurrentes que necesitan ser tratados con antibióticos de forma casi continua, lo que favorece aún más el riesgo de resistencia a antibióticos. Además, estos pacientes presentan frecuentemente disbiosis secundaria a la toma repetida de antibióticos⁸, lo que a su vez puede favorecer una sobreinfección fúngica. Especialmente en el contexto de las infecciones recurrentes, las vacunas mucosas polibacterianas podrían representar una buena alternativa a los antibióticos de amplio rango de acción utilizados con fines preventivos. Estas vacunas se emplean como inmunomoduladores para prevenir infecciones en pacientes inmunocompetentes, pero su utilización en pacientes inmunocomprometidos es cada vez mayor.

La infección es una de las principales causas de morbimortalidad en los pacientes con enfermedades autoinmunes sistémicas (EAS). La predisposición a la infección en los pacientes con EAS está asociada a una respuesta anómala del sistema inmune innato y adaptativo subyacente a la propia enfermedad y secundario a las terapias inmunomoduladoras e inmunosupresoras. Los glucocorticoides pueden disminuir la respuesta de la inmunidad innata y adaptativa, favoreciendo la susceptibilidad a infecciones bacterianas por estreptococos, *Staphylococcus aureus*, bacilos gramnegativos, así como enfermedades producidas por hongos como *Candida* y *Aspergillus* spp. Otros tratamientos inmunosupresores

pueden dañar la inmunidad adaptativa favoreciendo infecciones producidas por virus (sobre todo herpes virus, como herpes zoster, citomegalovirus o virus Epstein-Barr), bacterias (*Legionella* spp., *Listeria monocytogenes* y *Salmonella typhi*), *Mycobacterium tuberculosis* y hongos (*Candida*, *Aspergillus*, *Histoplasma capsulatum* y *Cryptococcus*) y *Pneumocystis jirovecii*. Por otro lado, la afectación las células B con disminución de la producción de inmunoglobulinas se asocia a infecciones recurrentes por gérmenes encapsulados (*Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, meningococo).

En el registro español de reacciones adversas a las terapias biológicas (BIOBADASER) se ha encontrado una mayor incidencia de infecciones en los pacientes con artritis reumatoide (AR) que reciben anti-TNF⁹; datos similares se siguen confirmando en diferentes informes, donde la frecuencia de las infecciones y la de las infestaciones suponen el 23,9% de todos los acontecimientos adversos registrados en pacientes con terapia biológica.

Hay varias explicaciones posibles para un mayor riesgo de infección en pacientes con AR. La evidencia reciente sugiere que los pacientes con AR tienen alteraciones inmunológicas que involucran a la mayoría de las células T circulantes desde una etapa temprana en el curso de la enfermedad¹⁰. Por lo tanto, la capacidad del sistema inmune para responder a nuevos estímulos antigénicos puede verse comprometida. Alternativamente, la terapia con glucocorticoides y otros inmunosupresores también puede predisponer a los pacientes con AR al desarrollo de sepsis^{11,12}. Otros factores que pueden influir en el riesgo de infección en pacientes con AR son factores relacionados con la enfermedad (inmovilidad, cirugía articular), manifestaciones extra-articulares de AR (síndrome de Felty, enfermedad pulmonar reumatoide) y comorbilidades (diabetes mellitus).

Las infecciones se suelen localizar en el tracto respiratorio superior e inferior, la piel y el tracto genitourinario. Habitualmente se deben a *Staphylococcus aureus* y a gérmenes gramnegativos. De igual manera, se ha comunicado una mayor frecuencia de herpes zoster, y también se han descrito casos de infecciones oportunistas, como listeriosis, aspergilosis diseminada y otras poco frecuentes en España, como histoplasmosis y coccidioidomicosis, aunque su incidencia ha sido baja. Con el resto de agentes biológicos también se ha descrito una mayor incidencia de infecciones.

Por todo ello, se hacen cada vez más necesarias estrategias terapéuticas adyuvantes o alternativas a los antibióticos como es la inmunización de estos pacientes con vacunas para prevenir las infecciones primarias y recurrentes, pues con ello se conseguirá disminuir el uso reiterado de antibióticos, con lo que disminuirá la aparición de resistencias y también la aparición de enfermedades infecciosas severas, con la consiguiente disminución de hospitalizaciones por esta causa.

En esta revisión abordamos los conocimientos más actuales sobre los mecanismos de acción de inmunomoduladores polibacterianos de mucosas, también llamados vacunas antiinfecciosas de mucosas.

En la frontera: inmunidad de mucosas, nuevo paradigma de la inmunidad entrenada

Las mucosas cubren una superficie muy extensa en nuestro cuerpo, aproximadamente 200 veces mayor que la superficie de la piel¹³. Las mucosas son la principal vía de entrada de los agentes infecciosos y ambientales. Por ello, las infecciones de mucosas son una de las principales causas de morbimortalidad en el mundo, siendo niños y ancianos los grupos más susceptibles, y no habiendo vacunas efectivas disponibles en la mayoría de los casos. El tejido linfoide asociado a las mucosas (MALT) engloba una red compleja de componentes altamente especializados y compartimentalizados de la inmunidad innata y adaptativa^{13,14}. Incluye el tejido

Tabla 1

Repertorio innato de receptores de reconocimiento de patrones (PRR) que se unen a patrones moleculares asociados a patógenos (PAMP) y a patrones moleculares asociados a daños (DAMP)

PAMP	Microorganismo	PRR
Lipoproteínas	Endobacterias	TLR1, TLR22
Peptidoglicanos	Parásitos	
Zimosano	Hongos	
Lipoarabinomananos		
Porinas		
Mucinas-GPI		Dectina 1/2
Fosfolipomananos		
Lipopéptidostriacil		
β-glicanos		
Lipopéptidosdiacil		TLR2/TLR1
Ácido lipoteicoico	Micoplasma	TLR2/TLR6
Ácido diaminopimélico	Bacterias gramnegativas	NOD1
Muropéptidos	Bacterias grampositivas y gramnegativas	NOD2, NALP1 Y NALP3
Glicoproteínas de envoltura	Virus	TLR4
Fosfolípidos glicoinositol	Protozoos	
Mananos	Candida	
HSP70	Hospedador	
Lipopolisacáridos	Bacterias gramnegativas	TLR4, DC-SIGN, CD14, CR3 y CR4
	Bacterias grampositivas y gramnegativas	
ODN CpG sin metilar (ssDNA)	Gran mayoría de las bacterias	TLR9, DHX9, DHX36
	Virus	
	Hongos, protozoos	
dsDNA	Virus	DA1, IFI16, STING, AIM2, DDX4, MRE11, cGAS
Flagelina	Bacterias móviles	TLR5
dsDNA	Virus	TLR3, helicasa RIG-1, MDA5
ssDNA	Virus	TLR7, TLR8
23rRNA	Bacterias	TLR13
Hidratos de carbono	Virus	Lectinas tipo C, receptores de manosa
	Hongos	
	Micobacterias	
Profilina	Protozoos	TLR11

Fuentes: Benn et al.¹⁹, Jensen et al.²⁰ y Netea et al.²¹.

linfoide asociado a la nasofaringe (NALT), a los bronquios (BALT), a la mucosa gastrointestinal (GALT), al tracto urogenital y a las glándulas exocrinas^{15,16}. Las células dendríticas (CD) se activan al reconocer estructuras comunes en los microorganismos patógenos muy conservadas a lo largo de la evolución mediante receptores de reconocimiento de patrones (PRR) (tabla 1). La captación de antígenos por parte de las CD puede realizarse vía directa e indirecta¹⁷. Vía indirecta es, por ejemplo, a través de la captación por las células M (Microfold), por células caliciformes, por receptores neonatales Fc (FcRn) y tras apoptosis¹⁷. Las células M son células especializadas que captan antígenos y bacterias entéricas a través de la superficie epitelial para la captura y procesamiento por parte de las CD y macrófagos, que iniciarán la respuesta inmunitaria efectora¹⁸. Las CD pueden también capturar directamente antígenos desde el lumen extendiendo sus dendritas¹⁸.

Inmunidad entrenada

Evidencia clínica y epidemiológica extraída de estudios con vacunas convencionales ponía de manifiesto una reducción de la mortalidad infantil en los individuos vacunados frente al sarampión y la tuberculosis en el primer año de vida por causa infecciosa frente a los no vacunados¹⁹. Estos resultados no pueden ser explicados por una protección específica a estas enfermedades, sino por una protección de amplio espectro, más propia de la inmunidad innata, en lo que se ha denominado «inmunidad entrenada»

(*trained immunity*)^{20,21}. La inmunidad entrenada se refiere a que hay células—como por ejemplo el monocito/macrófago o las células *natural killer* (NK), entre otras— capaces de generar una respuesta intensificada ante una segunda infección por el mismo microorganismo y por otro diferente (protección cruzada) e independiente de la respuesta adaptativa (linfocito T y B), si bien potencia a su vez la respuesta adaptativa^{22–26}. Estudios que datan de 50 años ya habían descrito que las infecciones confieren propiedades antibacterianas adquiridas a través de bacterias patógenas específicas y también de otras no relacionadas²². Los mecanismos que median esta inmunidad entrenada incluyen reprogramación epigenética y transcripcional de las células de la inmunidad innata, incluyendo modificaciones en las histonas y en el ADN que pueden favorecer la transcripción de citoquinas proinflamatorias²³, una contribución de microARN, junto a cambios metabólicos (fig. 1)²⁷.

Aplicación de la inmunidad entrenada como vacunas antiinfecciosas de mucosas

Las vacunas antiinfecciosas de mucosas son combinaciones de bacterias u hongos completos inactivados o bien de lisados bacterianos que estimulan el sistema inmunitario a través de PRR comunes a diversos gérmenes, que según numerosos estudios disminuyen el número de reinfecciones por los mismos patógenos y por otros patógenos que los contenidos en las vacunas (fig. 2). Los mecanismos subyacentes a este beneficio colateral pueden deberse en gran parte a la «inmunidad entrenada» más que a la específica, que también se ha visto que contribuye al efecto protector.

A diferencia de las vacunas convencionales administradas parenteralmente, las vacunas de mucosas actúan directamente en tejidos específicos donde los patógenos inician o diseminan infecciones. En las superficies mucosas existe un equilibrio inmunológico mantenido por la flora comensal. La inducción de las respuestas innatas podría suponer la activación de las CD, macrófagos, células epiteliales y células NK, mientras que la estimulación de la inmunidad adaptativa supondría la producción de anticuerpos específicos y células B y T memoria. Las vacunas mucosas apropiadamente formuladas estimulan los dos componentes del sistema inmunitario, lo que las hace herramientas prometedoras para la prevención y la profilaxis terapéutica de infecciones^{28–30}. Las respuestas de anticuerpos en las mucosas, fundamentalmente IgA secretora, estimulada por estas vacunas, inhiben un paso crítico en la patogénesis infecciosa microbiana, la adhesión del microorganismo a las células epiteliales de la mucosa, confirmando una mejor protección frente a la colonización e invasión que las vacunas parenterales³¹. La IgG de las mucosas media la opsonización e internalización de patógenos que han atravesado la barrera epitelial mediante fagocitosis. Esto induce la activación de los fagocitos y la eliminación de los patógenos o la presentación de antígenos derivados de los mismos, favoreciendo la diferenciación de múltiples subtipos de linfocitos T efectores, como los linfocitos Th17, los linfocitos $\gamma\delta$ y los linfocitos T CD8+ citotóxicos (CTL), para la destrucción del patógeno³². Los linfocitos T memoria residentes en los tejidos mucosos (TRM) pueden responder rápidamente a una reinfección local por patógenos, independientemente del reclutamiento de linfocitos T procedentes de la sangre. Cuando las TRM CD8+ son activadas liberan IFN- γ , que amplifica y complementa la activación de la respuesta inmune innata creando un microambiente antivírico en la mucosa. La inducción de los linfocitos TRM es un reto actualmente para las estrategias de vacunación, y puede que las vacunas mucosas sean una ruta eficaz para generar persistentemente linfocitos TRM³³.

La administración a través de las mucosas induce tolerancia, lo que supone un beneficio adicional en el tratamiento de las EAS.

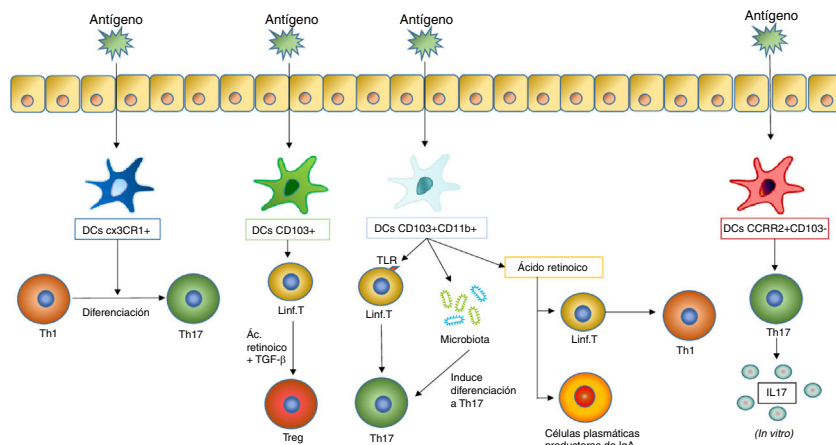


Figura 1. Al ser estimuladas con un antígeno, las células dendríticas inducen diferentes respuestas en los tejidos mucosos. Una de las respuestas más importantes es la diferenciación de los linfocitos T en diferentes subtipos, que depende a su vez de qué tipo de célula dendrítica estimule dicha diferenciación. En la figura se incluyen los subtipos de DC mencionados anteriormente que inducen la diferenciación de linfocitos T en las mucosas (como las DC CX3CR1+, las CD103+ y las CD103+CD11b+) y las que inducen una estimulación de los linfocitos T para que estos produzcan citocinas (acción llevada a cabo por la DC CCR2+CD103– que da lugar a la producción de IL17 por los linfocitos T).

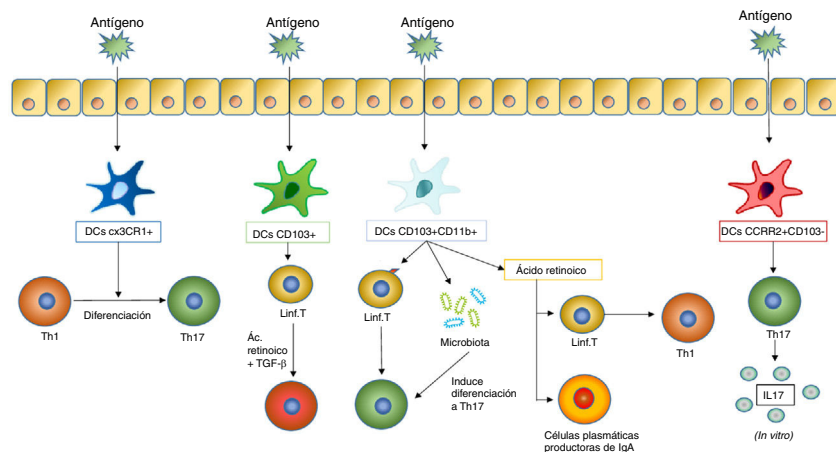


Figura 2. Inmunidad entrenada. Reprogramación epigenética en células de la inmunidad innata al estimular la inmunidad entrenada. Una vez reconocido el patógeno 1 por un receptor, los monocitos experimentan una reprogramación epigenética (principalmente a través de metilaciones en el ADN) y cambios metabólicos, de modo que quedan preparados para responder más robustamente a una estimulación secundaria no específica (patógenos 1, 2 y 3).

Las vacunas sublinguales para la inmunoterapia alérgica han sido usadas durante cien años, y estudios recientes sugieren que la inmunoterapia sublingual puede mejorar la inducción de tolerancia sistémica. De acuerdo con el modelo actual de mecanismos inmunes subyacentes, el alérgeno es captado por las DC plasmacitoides tolerogénicas de las amígdalas, que posteriormente emigran a los nódulos linfáticos cervicales e inducen la respuesta de los linfocitos Treg³⁴. Las biopsias del epitelio oral han demostrado que hay una mayor cantidad de células Treg en pacientes tratados con inmunoterapia sublingual que en pacientes tratados con placebo³⁵. Este modelo en alergia sería trasladable a lo que ocurre en pacientes con EAS, si bien se necesitan estudios específicos que lo demuestren.

Vacunas antiinfecciosas en enfermedades autoinmunes

Las enfermedades autoinmunes son un objetivo principal para el desarrollo de estos fármacos³⁶. La inducción de secreción de sIgA específica tiene múltiples mecanismos regulatorios que también pueden promover baja capacidad de respuesta de los linfocitos T de las mucosas y sistémicos, mediante un efecto modulador de la diferenciación de linfocitos Treg³⁷.

Modelos experimentales

La administración mucosa intranasal y perlingual de antígenos puede inducir una profunda supresión de la inmunidad celular, como se ha demostrado por la disminución de las reacciones de hipersensibilidad retardada, bajos niveles de proliferación de células T y altos niveles de secreción de citoquinas inmunosupresoras^{34,38,39}. Un estudio reciente demostró que la vacunación oral con una vacuna atenuada de *Salmonella* inducía células Treg específicas al antígeno I del factor de colonización (CFA/I) de las fimbrias, mientras que protegía simultáneamente frente a la encefalomiелitis autoinmune experimental (EAE), un modelo murino de esclerosis múltiple⁴⁰. En este estudio, la vacunación oral frente a un antígeno irrelevante inducía células Treg que podrían controlar la autoinmunidad y un efecto antiinfeccioso concomitante. Otro estudio en EAE ha mostrado este efecto dual frente a infección bacteriana del tracto respiratorio mediante la producción de la citoquina antiinflamatoria IL-10 que suprimiría la migración de células T autorreactivas al sistema nervioso central⁴¹. Estudios similares en el modelo experimental de artritis inducido por colágeno en ratones DBA/1 sugieren que la inducción de una inmunidad espectadora (*bystander*) frente a las bacterias podría controlar potencialmente procesos autoinmunes o

Tabla 2
Composición de las vacunas polibacterianas

VSP para IRTR	VSP para RUTI
<i>Staphylococcus</i> spp. 30%	<i>K. pneumoniae</i> 25%
<i>S. pneumoniae</i> 60%	<i>E. coli</i> 25%
<i>K. pneumoniae</i> 4%	<i>E. faecalis</i> 25%
<i>M. catarrhalis</i> 3%	<i>P. vulgaris</i> 25%
<i>H. influenzae</i> 3%	

inflamatorios^{36,38}. Este efecto inmunomodulador de algunas bacterias podría ser explotado para mejorar un nuevo concepto de las vacunas mucosas bacterianas como una innovación terapéutica para favorecer la tolerancia inmunológica (tolerancia cruzada) y la homeostasis en el contexto de las enfermedades autoinmunes.

Estudios clínicos

Un estudio clínico observacional prospectivo evaluó los efectos clínicos e inmunológicos del tratamiento con vacunas sublinguales de combinaciones bacterianas en respuestas antígeno-específicas a bacterias responsables de infecciones del tracto respiratorio⁴². La inmunización diaria con una preparación sublingual polivalente bacteriana durante un período de 6 meses fue estudiada en una cohorte de 17 pacientes con infecciones recurrentes respiratorias (IRR). El número de infecciones respiratorias en pacientes inmunizados disminuyó significativamente comparado con la incidencia el año previo. También se observó una clara disminución en la severidad y duración de los eventos infecciosos respiratorios. Los resultados inmunológicos demostraron un incremento significativo en la frecuencia y la capacidad proliferativa de linfocitos T CD4+ específicos en sangre frente a antígenos bacterianos contenidos en la vacuna, a los 6 meses de tratamiento. Además, se evidenció un incremento en la capacidad proliferativa de los linfocitos T CD4+ y CD8+ específicos de antígenos del virus influenza tras 6 meses de tratamiento (no contenida en la vacuna), lo que podría sugerir que la preparación bacteriana habría estimulado de forma no específica a los linfocitos T *in vivo* al virus influenza, que dieron una respuesta más potente. Es interesante el caso de uno de los pacientes descritos en este estudio que había padecido 12 episodios de herpes oral el año previo, y que solo informó 3 episodios tras la inmunización con la preparación bacteriana, sugiriendo un efecto *in vivo* no específico que potencia la respuesta antivírica (inmunidad entrenada). En otro estudio observacional prospectivo con 669 mujeres con infecciones recurrentes del tracto urinario (RUTI) que compararon la eficacia entre un tratamiento profiláctico con antibióticos (Septrin) y la preparación sublingual bacteriana, el 100% de los pacientes experimentaron una nueva infección en el siguiente año versus menos del 10% en el grupo tratado con la preparación bacteriana. Un hallazgo interesante en este estudio fue que los pacientes que previamente tuvieron infecciones con bacterias no incluidas en la vacuna no desarrollaron reinfecciones, sugiriendo esto una protección horizontal o cruzada (*cross-protection*) que podría atribuirse a una potencialización de la inmunidad innata entrenada^{43–45}.

En un estudio observacional prospectivo realizado por nuestro grupo en 50 pacientes con enfermedades inflamatorias (AR [43,18%], lupus eritematoso sistémico [22,72%] y enfermedad mixta del tejido conectivo [6,81%]) que seguían tratamiento con DMARD biológicos y/o no biológicos y glucocorticoides a bajas dosis en la mayoría de ellos, y que presentaban infecciones urinarias y/o respiratorias de repetición, fueron tratados con dos formulaciones sublinguales polibacterianas diferentes dependiendo del tipo de infección (tabla 2). Las vacunas se administraban en ciclos de 3 meses al año y se registró la respuesta clínica a los 6 meses y al año. La comparación pareada del número de eventos infecciosos en ambos grupos mostró una disminución significativa en la tasa

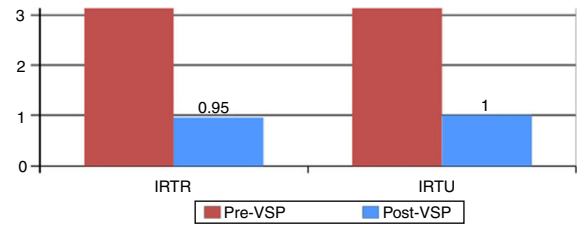


Figura 3. Eventos infecciosos (media) el año previo a la vacuna y al año de seguimiento.

de infecciones urinarias de repetición (RUTI) de $5,57 \pm 8,41$ frente a $1,0 \pm 1,28$ ($p < 0,05$) y en la tasa de infecciones respiratorias de repetición (RRTI) de $4,1 \pm 1,98$ frente a $0,95 \pm 1,52$ ($p < 0,05$) en el año previo frente al año posterior a la vacuna, así como una disminución significativa en el uso de antibióticos a los 6 meses de la vacuna (fig. 3). Seis de 38 pacientes tratados con la vacuna para RUTI que presentaban simultáneamente infecciones respiratorias mejoraron significativamente no solo de su clínica infecciosa urinaria sino también de la respiratoria, sugiriendo una protección cruzada innata^{46,47}.

Ventajas y limitaciones de las vacunas de mucosas

Las intervenciones terapéuticas con vacunas antiinfecciosas de mucosas poseen diferentes ventajas frente a las vacunas parenterales convencionales: a) llevan a cabo sus efectos directamente en el sitio de infección en la mucosa y pueden prevenir la infección y la colonización por parte de los patógenos; b) la inmunización en la mucosa puede resultar en la secreción de anticuerpos en otras mucosas más distantes y también de forma sistémica¹⁰; c) no requieren personal médico para su administración y pueden ser usadas en vacunaciones en masa y campañas de prevención de enfermedades, y d) son indoloras y sencillas de administrar. Por otro lado, y teniendo en cuenta que las bacterias grampositivas estimulan la producción de IL-12 y que las bacterias gramnegativas estimulan la producción de IL-10 por los monocitos, la combinación de bacterias grampositivas y gramnegativas en las vacunas antiinfecciosas de mucosas parece aportar una respuesta inmunológica sinérgica que podría ser mayor dependiendo de la patología involucrada⁴⁸. Se han observado diferencias en la inducción de respuestas inmunitarias según la vía de administración, siendo la sublingual la más ventajosa (tabla 3). Por último, presentan un gran potencial de desarrollo aprovechando estas características de inmunidad entrenada, que sería explotable y mejorable mediante herramientas como la vacunología reversa para el desarrollo de adyuvantes a vacunas convencionales. Sin embargo, a diferencia de las vacunas parenterales, estas vacunas requieren un estímulo repetitivo y la duración del tratamiento activo puede ser larga y requiere la adherencia por parte del paciente.

Tabla 3

Comparación de la diseminación anatómica de sIgA según diferentes rutas de inmunización

	Vía sublingual	Vía nasal	Vía oral
Tracto respiratorio superior	+++	+++	–
Tracto respiratorio inferior	+++	+ a +++	–
Estómago	+ / +++	–	+ / +++
Intestino	+++	–	+++
Colon	–	–	+–
Recto	–	–	+–
Tracto genital	+++	++	–
Sangre	+	+++	+

Fuente: adaptado de Alecsandru et al.⁴².

En resumen, la intervención terapéutica con preparados polibacterianos de administración mucosa con bacterias completas inactivadas o con lisados bacterianos estimula la inmunidad innata y la adaptativa presentes en la mucosa⁴⁹ y aporta un beneficio clínico mayor, atribuyéndose su efecto a los siguientes mecanismos: a) las bacterias completas son presentadas al sistema inmune de un modo más natural, maximizando todo su potencial como inmunógenos^{45,50,51}, y b) las bacterias completas estimulan diferentes mecanismos inmunitarios, los cuales ha sido comprobado que son muy importantes para una activación celular completa, como la fagocitosis⁵². Se requiere un cambio en el diseño de los resultados de estas vacunas, buscando más un efecto de beneficio clínico que el propiamente antígeno-específico.

Las inmunodeficiencias secundarias a terapia inmunosupresora (trasplante de órganos, trastornos reumatológicos, oncología, enfermedades autoinmunes órganoespecíficas), enfermedades metabólicas crónicas (diabetes) o infecciones crónicas (HIV) son situaciones que también conducen a infecciones recurrentes. El uso de vacunas polibacterianas en pacientes que están activamente inmunosuprimidos para preservar un órgano trasplantado, o para mantener bajo control una enfermedad autoinmune, representa un verdadero desafío clínico por el alto riesgo de infecciones y el consiguiente impacto en la morbimortalidad.

Conclusiones

El tratamiento con fármacos polibacterianos o vacunas anti-infecciosas de mucosas, que potencian la inmunidad entrenada innata como principal objetivo en la prevención de infecciones recurrentes, constituye una estrategia terapéutica innovadora y con resultados prometedores. Se requieren nuevos estudios prospectivos y ensayos clínicos aleatorizados para evaluar su eficacia y optimizar las formulaciones actuales. Asimismo, debido a que la finalidad de estos fármacos es una protección de amplio espectro, los objetivos primarios de eficacia deben ser diseñados en relación con la respuesta clínica.

Financiación

La presente investigación no ha recibido ayudas específicas provenientes de agencias del sector público, del sector comercial o de entidades sin ánimo de lucro.

Conflicto de intereses

Los autores manifiestan que no tienen ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Organization WH. Worldwide country situation analysis: Response to antimicrobial resistance [consultado Mar 2016]. Disponible en: <http://www.who.int/drugresistance/documents/situationanalysis/en/2015/2015>
2. Organization WH. Antimicrobial resistance: Global report on surveillance 2014 [consultado Mar 2016]. Disponible en: <http://www.who.int/drugresistance/documents/surveillanceen/2014>
3. Fórum WE. Global risks 2015 [consultado Mar 2016]. Disponible en: <http://reports.weforum.org/global-risks-2015/2015>
4. Porat N, Benisty R, Givon-Lavi N, Treffer R, Dagan R. The impact of pneumococcal conjugate vaccines on carriage of and disease caused by *Streptococcus pneumoniae* serotypes 6C and 6D in southern Israel. *Vaccine*. 2016;34:2806-12.
5. Daniels CC, Rogers PD, Shelton CM. A review of pneumococcal vaccines: Current polysaccharide vaccine recommendations and future protein antigens. *J Pediatr Pharmacol Ther*. 2016;21:27-35.
6. Wholey WY, Kochan TJ, Storck DN, Dawid S. Coordinated bacteriocin expression and competence in *Streptococcus pneumoniae* contributes to genetic adaptation through neighbor predation. *PLoS Pathog*. 2016;12:e1005413.
7. Martín-Rodríguez AJ, Quezada H, Becerril G. Recent advances in novel antibacterial development. *Frontiers in Clinical Drug Research: Anti-Infectives*. 2016;2:59.

8. Chen K, Cerutti A. Vaccination strategies to promote mucosal antibody responses. *Immunity*. 2010;33:479-91.
9. Carmona L, Gomez-Reino J, González R. Registro español de acontecimientos adversos de terapias biológicas en enfermedades reumáticas (BIOBADASER): informe de la situación a 14 de enero de 2005. *Reumatol Clin*. 2005;1:95-111.
10. Koetz K, Bryl E, Spickschen K, O'Fallon WM, Goronzy JJ, Weyand CM. T cell homeostasis in patients with rheumatoid arthritis. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2000;97:9203-8.
11. Segal BH, Sneller MC. Infectious complications of immunosuppressive therapy in patients with rheumatic diseases. *Rheum Dis Clin North Am*. 1997;23:219-37.
12. Saag KG, Koehnke R, Caldwell JR, Brasington R, Burmeister LF, Zimmerman B, et al. Low dose long-term corticosteroid therapy in rheumatoid arthritis: An analysis of serious adverse events. *Am J Med*. 1994;96:115-23.
13. Brandtzaeg P. Mucosal immunity: Induction, dissemination, and effector functions. *Scand J Immunol*. 2009;70:505-15.
14. Holmgren J, Czerkinsky C. Mucosal immunity and vaccines. *Nat Med*. 2005;11:S45-53.
15. Wu RQ, Zhang DF, Tu E, Chen QM, Chen W. The mucosal immune system in the oral cavity—an orchestra of T cell diversity. *Int J Oral Sci*. 2014;6:125-32.
16. Iwasaki A. Antiviral immune responses in the genital tract: clue for vaccines. *Nat Rev Immunol*. 2010;10:699-711.
17. Chang SY, Ko HJ, Kweon MN. Mucosal dendritic cells shape mucosal immunity. *Exp Mol Med*. 2014;46:e84.
18. Corr SC, Gahan CC, Hill C. M-cells: Origin, morphology and role in mucosal immunity and microbial pathogenesis. *FEMS Immunol Med Microbiol*. 2008;52:2-12.
19. Benn CS, Netea MG, Selin LK, Aaby P. A small jab — a big effect nonspecific immunomodulation by vaccines. *Trends Immunol*. 2013;34:431-9.
20. Jensen KJ, Larsen N, Biering-Sorensen S, Andersen A, Eriksen HB, Monteiro I, et al. Heterologous immunological effects of early BCG vaccination in low-birth-weight infants in Guinea-Bissau: A randomized-controlled trial. *J Infect Dis*. 2015;211:956-67.
21. Netea MG, Quintin J, van der Meer JW. Trained immunity: A memory for innate host defense. *Cell Host Microbe*. 2011;9:355-61.
22. Mackaness GB. The immunological basis of acquired cellular resistance. *J Exp Med*. 1964;120:105-20.
23. Kleinnijenhuis J, Quintin J, Preijers F, Joosten LA, Iffrim DC, Saeed S, et al. Bacille Calmette-Guérin induces NOD2-dependent nonspecific protection from reinfection via epigenetic reprogramming of monocytes. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2012;109:17537-42.
24. Kleinnijenhuis J, Quintin J, Preijers F, Joosten LA, Jacobs C, Xavier RJ, et al. BCG-induced trained immunity in NK cells: Role for non-specific protection to infection. *Clin Immunol*. 2014;155:213-9.
25. Cooper MA, Elliott JM, Keyel PA, Yang L, Carrero JA, Yokoyama WM. Cytokine-induced memory-like natural killer cells. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2009;106:1915-9.
26. Sun JC, Beilke JN, Lanier LL. Adaptive immune features of natural killer cells. *Nature*. 2009;457:557-61.
27. Cheng SC, Scicluna BP, Arts RJ, Gresnigt MS, Lachmandas E, Giamarellos-Bourboulis EJ, et al. Broad defects in the energy metabolism of leukocytes underlie immunoparalysis in sepsis. *Nat Immunol*. 2016;17:406-13.
28. Cuburu N, Kweon MN, Song JH, Hervouet C, Luci C, Sun JB, et al. Sublingual immunization induces broad-based systemic and mucosal immune responses in mice. *Vaccine*. 2007;25:8598-610.
29. Nizard M, Diniz MO, Roussel H, Tran T, Ferreira LC, Badoual C, et al. Mucosal vaccines: Novel strategies and applications for the control of pathogens and tumors at mucosal sites. *Hum Vaccin Immunother*. 2014;10:2175-87.
30. Subiza JL, El-Qutob D, Fernandez-Caldas E. New developments in oral vaccines and mucosal adjuvants. *Recent Pat Inflamm Allergy Drug Discov*. 2015;9:4-15.
31. Wu K, Yao R, Wang H, Pang D, Liu Y, Xu H, et al. Mucosal and systemic immunization with a novel attenuated pneumococcal vaccine candidate confer serotype independent protection against *Streptococcus pneumoniae* in mice. *Vaccine*. 2014;32:4179-88.
32. Foxwell AR, Kyd JM, Karupiah G, Cripps AW. CD8+ T cells have an essential role in pulmonary clearance of non typeable *Haemophilus influenzae* following mucosal immunization. *Infect Immun*. 2001;69:2636-42.
33. Park CO, Kupper TS. The emerging role of resident memory T cells in protective immunity and inflammatory disease. *Nat Med*. 2015;21:688-97.
34. Palomares O, Ruckert B, Jartti T, Küçüksezer UC, Puhakka T, Gomez E, et al. Induction and maintenance of allergen-specific FOXP3+ Treg cells in human tonsils as potential first-line organs of oral tolerance. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;129:510-20, 520.e1-e9.
35. Scadding GW, Shamji MH, Jacobson MR, Lee DI, Wilson D, Lima MT, et al. Sublingual grass pollen immunotherapy is associated with increases in sublingual Foxp3-expressing cells and elevated allergen-specific immunoglobulin G4, immunoglobulin A and serum inhibitory activity for immunoglobulin E-facilitated allergen binding to B cells. *Clin Exp Allergy*. 2010;40:598-606.
36. Kweon MN. Recent progress in mucosal immunology and vaccine development. *Exp Mol Med*. 2014;46:e86.
37. Kochetkova I, Trunkle T, Callis G, Pascual DW. Vaccination without autoantigen protects against collagen II-induced arthritis via immune deviation and regulatory T cells. *J Immunol*. 2008;181:2741-52.
38. Mowat AM. Anatomical basis of tolerance and immunity to intestinal antigens. *Nat Rev Immunol*. 2003;3:331-41.
39. Mayer L, Shao L. Therapeutic potential of oral tolerance. *Nat Rev Immunol*. 2004;4:407-19.

40. Ochoa-Reparaz J, Riccardi C, Rynda A, Jun S, Callis G, Pascual DW. Regulatory T cell vaccination without autoantigen protects against experimental autoimmune encephalomyelitis. *J Immunol.* 2007;178:1791–9.
41. Edwards SC, Higgins SC, Mills KH. Respiratory infection with a bacterial pathogen attenuates CNS autoimmunity through IL-10 induction. *Brain Behav Immun.* 2015.
42. Alecsandru D, Valor L, Sanchez-Ramon S, Gil J, Carbone J, Navarro J, et al. Sublingual therapeutic immunization with a polyvalent bacterial preparation in patients with recurrent respiratory infections: immunomodulatory effect on antigen-specific memory CD4+ T cells and impact on clinical outcome. *Clin Exp Immunol.* 2011;164:100–7.
43. Tricker E, Cheng G. With a little help from my friends: Modulation of phagocytosis through TLR activation. *Cell Res.* 2008;18:711–2.
44. Nau GJ, Schlesinger A, Richmond JF, Young RA. Cumulative Toll-like receptor activation in human macrophages treated with whole bacteria. *J Immunol.* 2003;170:5203–9.
45. Song M, Hong HA, Huang JM, Colenutt C, Khang DD, Nguyen TV, et al. Killed *Bacillus subtilis* spores as a mucosal adjuvant for an H5N1 vaccine. *Vaccine.* 2012;30:3266–77.
46. Hernández Llano K, Sánchez-Ramón S, Ochoa Grullon J, Macarrón P, Morado C, Martínez-Prada C, et al. SAT0564 Sublingual vaccine: New challenge in the prevention of recurrent infections in autoimmune diseases. *Ann Rheum Dis.* 2017;76:990.
47. Ochoa-Grullón J, Candelas G, Macarrón P, Morado C, Martínez Prada C, Hernández Llano K, et al. Polybacterial sublingual vaccines in actively immunosuppressed patients with systemic autoimmune disease. *European Congress of Immunology, Berlin, Germany; 2015.*
48. Hesse C, Andersson B, Wold AE. Gram-positive bacteria are potent inducers of monocytic interleukin-12 (IL-12) while gram-negative bacteria preferentially stimulate IL-10 production. *Infect Immun.* 2000;68:3581–6.
49. Kucuksezir UC, Palomares O, Ruckert B, Jartti T, Puhakka T, Nandy A, et al. Triggering of specific Toll-like receptors and proinflammatory cytokines breaks allergen-specific T-cell tolerance in human tonsils and peripheral blood. *J Allergy Clin Immunol.* 2013;131:875–85.
50. Kang SS, Yang JS, Kim KW, Yun CH, Holmgren J, Czerkinsky C, et al. Anti-bacterial and anti-toxic immunity induced by a killed whole-cell-cholera toxin B subunit cholera vaccine is essential for protection against lethal bacterial infection in mouse pulmonary cholera model. *Mucosal Immunol.* 2013;6:826–37.
51. Mora R, Barbieri M, Passali GC, Sovatzis A, Mora F, Cordone MP. A preventive measure for otitis media in children with upper respiratory tract infections. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2002;63:111–8.
52. Ip WK, Sokolovska A, Charriere GM, Boyer L, Dejardin S, Cappillino MP, et al. Phagocytosis and phagosome acidification are required for pathogen processing and MyD88-dependent responses to *Staphylococcus aureus*. *J Immunol.* 2010;184:7071–81.