



**Biblioteca
Cochrane**

Base de Datos **Cochrane** de Revisiones Sistemáticas

Vacunación oral contra *Haemophilus influenzae* para la prevención de las exacerbaciones agudas de la bronquitis crónica y la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (Revisión)

Teo E, Lockhart K, Purchuri SN, Pushparajah J, Cripps AW, van Driel ML

Teo E, Lockhart K, Purchuri SN, Pushparajah J, Cripps AW, van Driel ML.

Haemophilus influenzae oral vaccination for preventing acute exacerbations of chronic bronchitis and chronic obstructive pulmonary disease

(Vacunación oral contra *Haemophilus influenzae* para la prevención de las exacerbaciones agudas de la bronquitis crónica y la enfermedad pulmonar obstructiva crónica).

Cochrane Database of Systematic Reviews 2017, Issue 6. Art. No.: CD010010.

DOI: [10.1002/14651858.CD010010.pub3](https://doi.org/10.1002/14651858.CD010010.pub3).

www.cochranelibrary.com/es

Vacunación oral contra *Haemophilus influenzae* para la prevención de las exacerbaciones agudas de la bronquitis crónica y la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (Revisión)

Copyright © 2017 The Cochrane Collaboration. Publicada por John Wiley & Sons, Ltd.

WILEY

[Revisión de intervención]

Vacunación oral contra *Haemophilus influenzae* para la prevención de las exacerbaciones agudas de la bronquitis crónica y la enfermedad pulmonar obstructiva crónica

Edward Teo^{1,2,3}, Kathleen Lockhart⁴, Sai Navya Purchuri⁵, Jennifer Pushparajah⁶, Allan W Cripps⁷, Mieke L van Driel^{8,9,10}

¹Emergency Department, Concord Repatriation General Hospital, Sydney, Australia. ²School of Medicine, Griffith University, Gold Coast, Australia. ³School of Medicine, The University of Queensland, Brisbane, Australia. ⁴Townsville Hospital, Douglas, Australia. ⁵Logan Hospital, Logan, Australia. ⁶Waitakere Hospital, Auckland, New Zealand. ⁷School of Medicine, Menzies Health Institute Queensland, Griffith University, Meadowbrook, Australia. ⁸Primary Care Clinical Unit, Faculty of Medicine, The University of Queensland, Brisbane, Australia. ⁹Centre for Research in Evidence-Based Practice (CREBP), Bond University, Gold Coast, Australia. ¹⁰Department of Family Medicine and Primary Health Care, Ghent University, Ghent, Belgium

Contacto: Edward Teo, Emergency Department, Concord Repatriation General Hospital, Hospital Road, Concord, Sydney, New South Wales, 2137, Australia. eteo@outlook.com.

Grupo Editorial: Grupo Cochrane de Infecciones Respiratorias Agudas.

Estado y fecha de publicación: Nueva búsqueda de estudios y actualización de contenidos (sin cambios en las conclusiones), publicada en el número 6, 2017.

Referencia: Teo E, Lockhart K, Purchuri SN, Pushparajah J, Cripps AW, van Driel ML. *Haemophilus influenzae* oral vaccination for preventing acute exacerbations of chronic bronchitis and chronic obstructive pulmonary disease (Vacunación oral contra *Haemophilus influenzae* para la prevención de las exacerbaciones agudas de la bronquitis crónica y la enfermedad pulmonar obstructiva crónica). *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2017, Issue 6. Art. No.: CD010010. DOI: [10.1002/14651858.CD010010.pub3](https://doi.org/10.1002/14651858.CD010010.pub3).

Copyright © 2017 The Cochrane Collaboration. Publicada por John Wiley & Sons, Ltd.

RESUMEN

Antecedentes

La bronquitis crónica y la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) son trastornos graves en los cuales los pacientes están predispuestos a infecciones virales y bacterianas que dan lugar a exacerbaciones agudas potencialmente mortales. La enfermedad pulmonar obstructiva crónica se define como una enfermedad pulmonar caracterizada por la obstrucción del flujo aéreo pulmonar que dificulta la respiración normal. El tratamiento con antibióticos no ha sido particularmente útil para erradicar bacterias como el *Haemophilus influenzae* no tipificable (HiNT) debido a que son una flora natural de las vías respiratorias superiores en muchas personas. Sin embargo, pueden causar una infección oportunista. Se ha desarrollado una vacuna oral contra el HiNT para brindar protección contra las exacerbaciones infecciosas agudas recurrentes de la bronquitis crónica.

Objetivos

Evaluar la efectividad de una vacuna oral, de células enteras contra HiNT en cuanto a la protección contra los episodios recurrentes de exacerbaciones agudas de la bronquitis crónica y la EPOC en adultos. Evaluar la efectividad de la vacuna contra el HiNT en cuanto a la reducción de la colonización por HiNT en las vías respiratorias durante los episodios recurrentes de exacerbaciones agudas de la EPOC.

Métodos de búsqueda

Se hicieron búsquedas en las siguientes bases de datos: Registro Cochrane Central de Ensayos Controlados (Cochrane Central Register of Controlled Trials, CENTRAL) (2017, número 1), MEDLINE (1946 a enero de 2017), Embase (1974 a enero de 2017), CINAHL (1981 a enero de 2017), LILACS (1985 a enero de 2017) y Web of Science (1955 a enero de 2017). También se buscó en los registros de ensayos y se estableció contacto con autores de ensayos que solicitan datos no publicados.

Crterios de seleccin

Se incluyeron ensayos controlados aleatorizados que compararan los efectos de una vacuna oral con una cepa de HiNT monobacteriana en pacientes con exacerbaciones agudas de bronquitis crnica o EPOC en aquellos casos donde hubo una compatibilidad manifiesta de la vacuna y los grupos placebo desde un punto de vista clnico. Los criterios de seleccin consideraron a poblaciones menores de 65 aos de edad y mayores de 65 aos de edad.

Obtencin y anlisis de los datos

Dos autores de la revisin evaluaron de forma independiente la calidad de los ensayos y extrajeron los datos de los registros y las publicaciones originales en cuanto a la incidencia y la gravedad de los episodios de bronquitis y la tasa del estado de portador de HiNT medida en las vas respiratorias superiores, as como los datos relevantes a otros resultados primarios y secundarios.

Resultados principales

Se identificaron seis ensayos controlados aleatorizados controlados con placebo con un total de 557 participantes. Estos ensayos investigaron la eficacia de los preparados recubiertos entricos e inactivos de *H. influenzae* en poblaciones propensas a exacerbaciones agudas recurrentes de la bronquitis crnica o la EPOC. El preparado de las vacunas y el rgimen de inmunizacin en todos los ensayos constaron de al menos tres ciclos de comprimidos recubiertos entricos de *H. influenzae* inactivado por formalina administrados en intervalos (p.ej. das 0; 28 y 56). Por lo general, cada ciclo consisti en dos comprimidos despus del desayuno durante tres das consecutivos. En todos los casos, los grupos placebo recibieron comprimidos recubiertos entricos que contenan glucosa. El riesgo de sesgo fue moderado entre los estudios, principalmente debido a la falta de informacin proporcionada acerca de los mtodos y la presentacin inadecuada de los resultados.

El metanlisis de la vacuna oral contra el HiNT mostr una reduccin pequea y estadsticamente no significativa en la incidencia de exacerbaciones agudas de la bronquitis crnica o la EPOC (riesgo relativo [RR] 0,79; intervalo de confianza [IC] del 95%: 0,57 a 1,10; valor de $p = 0,16$). No hubo diferencias significativas en la tasa de mortalidad entre los grupos de vacunacin y de placebo (odds ratio [OR] 1,62; IC del 95%: 0,63 a 4,12; $p = 0,31$).

No fue posible realizar el metanlisis de los niveles del estado de portador de HiNT en los participantes debido a que cada ensayo present este resultado mediante diferentes unidades y herramientas de medicin. Cuatro ensayos no mostraron ninguna diferencia significativa en los niveles de estado de portador, mientras que dos ensayos mostraron una disminucin significativa en los niveles del estado de portador en el grupo de vacunacin en comparacin con el de del grupo placebo.

Cuatro ensayos evaluaron la gravedad de las exacerbaciones medidas de acuerdo a la necesidad de antibióticos. Tres de estos ensayos fueron comparables y cuando se realiz el metanlisis mostraron un aumento estadsticamente significativo del 80% de los ciclos de antibióticos por persona en el grupo de placebo (RR 1,81; IC del 95%: 1,35 a 2,44; $p < 0,001$). No hubo diferencias significativas entre los grupos con respecto a las tasas de ingreso al hospital (OR 0,96; IC del 95%: 0,13 a 7,04; $p = 0,97$). Se informaron eventos adversos en los cinco ensayos pero no estuvieron necesariamente relacionados con la vacuna; una estimacin puntual insinúa que ocurrieron con mayor frecuencia en el grupo de vacunacin, sin embargo, este resultado no fue estadsticamente significativo (RR 1,43; IC del 95%: 0,70 a 2,92; $p = 0,87$). No se realiz el metanlisis de la calidad de vida aunque se inform en dos ensayos, y los resultados a los seis meses mostraron una mejoría en la calidad de vida en el grupo de vacunacin (calificacin al menos dos puntos mejor que en el grupo de placebo).

Conclusiones de los autores

Los anlisis demuestran que la vacunacin oral contra el HiNT en pacientes con exacerbaciones recurrentes de la bronquitis crnica o la EPOC no produce una reduccin significativa en el nmero y la gravedad de las exacerbaciones. La evidencia fue contradictoria y los ensayos individuales que mostraron un beneficio significativo de la vacuna son demasiado pequeos para recomendar la vacunacin oral generalizada en pacientes con EPOC.

RESUMEN EN TRMINOS SENCILLOS

Vacunacin oral contra *Haemophilus influenzae* para la prevencin de las exacerbaciones agudas de la bronquitis crnica y la enfermedad pulmonar obstructiva crnica

Pregunta de la revisin

Se examin la evidencia acerca del efecto de una vacuna contra el *Haemophilus influenzae* (HiNT) para prevenir las infecciones repetidas por *H. influenzae* en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crnica (EPOC) o bronquitis crnica.

Antecedentes

Los pacientes con EPOC pueden presentar infecciones frecuentes que empeoran los sntomas de la enfermedad pulmonar, es decir, aumento de la disnea, secrecin purulenta y descompensacin en los niveles de saturacin de oxgeno, lo cual se conoce como "exacerbacin aguda". La bacteria que ms a menudo causa esto es *H. influenzae*. La infeccin por *H. influenzae* puede llevar a la hospitalizacin y, en algunos casos, a la muerte. Prevenir estas infecciones con una vacuna podra llevar a los pacientes con EPOC a

presentar mejoras en los resultados en comparación con la práctica actual que incluye el tratamiento de las infecciones a medida que surgen.

Características de los estudios

La evidencia se actualizó hasta enero de 2017. Se identificaron seis estudios con un total de 557 participantes. Los estudios fueron ensayos aleatorizados cegados controlados con placebo que probaron cuán eficaz es la vacuna contra el HiNT para prevenir las infecciones en pacientes mayores de 18 años de edad con EPOC o bronquitis crónica. En los seis ensayos, tanto el grupo de vacunación como el de placebo recibieron al menos tres ciclos de comprimidos a intervalos regulares durante un periodo de tres a 12 meses. En general las demografías iniciales de los participantes entre los estudios incluidos compartieron características similares (como el régimen dietético, el estilo de vida y las condiciones de vida) a otros países de ingresos altos. Las edades variaron entre 40 y 80 años. Los estudios consideraron el número de infecciones que experimentaron los participantes, los niveles de bacterias de las vías respiratorias, las muertes, los efectos secundarios, los ingresos al hospital o el tratamiento con antibióticos.

Resultados clave

La vacuna contra el HiNT no presentó un impacto significativo sobre la reducción del número de exacerbaciones agudas experimentadas por personas con EPOC. No hubo diferencias significativas en la tasa de mortalidad entre los grupos de vacunación y de placebo y las muertes informadas en el grupo de vacunación no se atribuyeron a la vacuna.

Los niveles de bacterias de *H. influenzae* encontradas en las vías respiratorias de los participantes no difirieron entre los grupos de vacunación y de placebo. Debido a las inconsistencias en la medición entre los ensayos, no fue posible comparar los estudios entre sí.

Los antibióticos, que pueden ser un indicador de infección grave, se prescribieron con una frecuencia significativamente mayor en el grupo de placebo. La evidencia de los ingresos al hospital indicó que no hubo diferencias en la probabilidad de hospitalización en el grupo de vacunación o el de placebo. Dos ensayos que estudiaron la calidad de vida encontraron que los participantes vacunados tenían en general una mejor calidad de vida, pero estos resultados se midieron de forma diferente y por lo tanto no pudieron ser comparados.

Cinco ensayos informaron los efectos adversos aunque no hubo ninguna asociación particular con el grupo de vacunación o de placebo. Se necesita investigación adicional para definir los efectos adversos como medidas de resultado para los análisis más definitivos con respecto a los efectos secundarios de la vacuna.

Calidad de la evidencia

Los estudios estuvieron bien realizados con un riesgo de sesgo moderado. La limitación principal de esta revisión fue la falta de consistencia con respecto a las definiciones y las medidas de resultado entre los estudios individuales, lo cual afectó la síntesis e interpretación general de los resultados. La menor cantidad de participantes puede significar una mayor probabilidad de que los resultados sean afectados por el azar. Un ensayo tuvo más participantes que los otros cinco ensayos combinados y contribuyó más al análisis final. Hubo heterogeneidad moderada (los estudios mostraron resultados muy diferentes) cuando dicho estudio se incluyó en el análisis, especialmente en cuanto a los números de infecciones. Sin embargo, los resultados fueron consistentes y no cambiaron cuando este estudio se eliminó del análisis.

Conclusión

Luego de examinar los estudios relevantes se establece la conclusión de que la vacuna contra *H. influenzae* administrada por vía oral en pacientes con bronquitis crónica y EPOC no presenta una reducción significativa en el número y la gravedad de las exacerbaciones agudas.