

AGENCIA DE EVALUACIÓN
DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS
DE ANDALUCÍA (AETSA)

EFFECTIVIDAD Y SEGURIDAD DE LAS AUTOVACUNAS Y LISADOS BACTERIANOS EN LAS INFECCIONES RESPIRATORIAS DE REPETICIÓN

EFFECTIVENESS AND SAFETY OF AUTOVACCINES AND BACTERIAL
LYSATES IN RECURRENT RESPIRATORY INFECTIONS

EXECUTIVE SUMMARY



CONSEJERÍA DE SALUD

Agencia de Evaluación de Tecnologías
Sanitarias de Andalucía (**AETSA**)

Informe de Evaluación

Efectividad y seguridad de las autovacunas y lisados bacterianos en las infecciones respiratorias de repetición



Avda. de la Innovación s/n. Edificio Renta Sevilla. 2ª planta

41020 Sevilla-España (Spain)

Tlf.: 955 00 68 04 - Fax: 955 00 68 45

e-mail: aetsa.csalud@iuntadeandalucia.es

Sevilla, mayo 2008

2008

INFORME_4

Soler Méndez. S

Efectividad y seguridad de las autovacunas y lisados bacterianos en las infecciones respiratorias de repetición. Silvia Soler Méndez, Soledad Márquez Calderón.--Sevilla: Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, 2008.

52 p;

1. *Evaluación de Tecnología Biomédica*
2. *Inmunoterapia* 3. *Vacunas / uso terap* 4
Adyuvantes Inmunológicos /farmacología/uso terap
5 *Bacteria* 6 *Extractos Celulares/farmacología /uso*
7. *Enfermedades respiratorias* I. *Márquez*
Calderón S. II. Andalucía. Agencia de Evaluación de
Tecnologías Sanitarias

Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía
Directora: Sandra Flores Moreno

www.juntadeandalucia.es/salud/orgdep/AETSA

Autoras: Silvia Soler Méndez, Soledad Márquez Calderón

Documentación: Antonio Romero, Víctor Sarmiento y M^a Jesús Pérez

Conflicto de interés: Las autoras declaran que no tienen intereses que puedan competir con el interés primario y los objetivos de este informe e influir en su juicio profesional al respecto.

Este documento puede citarse como: Soler Méndez S, Márquez Calderón S. Efectividad y seguridad de las autovacunas y lisados bacterianos en las infecciones respiratorias de repetición [Internet]. Sevilla: Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, 2008. Informe 4/2008 URL: <http://www.juntadeandalucia.es/salud/AETSA>.

Este documento puede ser reproducido total o parcialmente, por cualquier medio, siempre que se mencione explícitamente la fuente.

ISBN: 978-84-691-8906-1

Depósito Legal:

Agradecimientos

Este documento se ha beneficiado de forma importante de las aportaciones de los siguientes revisores externos:

Dr. Serafín Sánchez Gómez. Jefe de Servicio de Otorrinolaringología. Hospital Universitario Virgen Macarena, Sevilla.

Dr. Francisco Esteban Ortega. Jefe de Servicio de Otorrinolaringología. Hospitales Universitarios Virgen del Rocío, Sevilla.

Dr. Stefan Cimbollek. Médico Especialista en Alergología. Hospitales Universitarios Virgen del Rocío, Sevilla.

La Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía y las autoras reconocen y agradecen a los revisores su dedicación y aportaciones.

Los contenidos del informe son responsabilidad de las autoras, procediendo el eximente habitual en el caso de los revisores.

Índice

| | |
|--|----|
| Resumen ejecutivo | 8 |
| Executive summary | 10 |
| Introducción | 12 |
| Infecciones del tracto respiratorio | 12 |
| Descripción de las intervenciones | 13 |
| Autovacunas..... | 13 |
| Lisados bacterianos..... | 14 |
| Justificación de la revisión sistemática..... | 14 |
| Objetivos..... | 15 |
| Material y métodos | 16 |
| Tipo de estudios | 16 |
| Búsqueda bibliográfica para autovacunas..... | 16 |
| Búsqueda bibliográfica para lisados bacterianos | 18 |
| Criterios de inclusión y de exclusión de los estudios | 19 |
| Valoración crítica | 20 |
| Resultados..... | 22 |
| Autovacunas | 22 |
| Selección de artículos | 22 |
| Descripción de los estudios..... | 23 |
| Valoración crítica de los estudios encontrados..... | 25 |
| Resultados de efectividad y seguridad | 27 |
| Resultados de los estudios que comparan las autovacunas con placebo u otra intervención | 27 |
| Resultados de los estudios sin grupo de comparación..... | 27 |
| Lisados bacterianos | 30 |
| Selección de artículos | 30 |
| Descripción de los estudios..... | 30 |
| Valoración crítica de los estudios encontrados..... | 31 |
| Resultados de efectividad y seguridad | 34 |
| Efectividad y seguridad de los lisados bacterianos en población adulta | 34 |
| Efectividad y seguridad de los lisados bacterianos en la población infantil | 36 |

| | |
|---|----|
| Efectividad y seguridad de los lisados bacterianos en la población infantil y adulta..... | 37 |
| Discusión..... | 39 |
| Conclusiones..... | 42 |
| Referencias | 43 |
| Anexos | 49 |
| Anexo 1: Critical Appraisal Skills Programme para ensayos clínicos adaptada por CASP España (CASPe) | 49 |
| Anexo 3: Critical Appraisal Skills Programme para revisiones sistemáticas..... | 51 |

Resumen ejecutivo

Título: Efectividad y seguridad de las autovacunas y lisados bacterianos en las infecciones respiratorias de repetición.

Autoras: Silvia Soler Méndez, Soledad Márquez Calderón.

Solicitado por: Comisión de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Subdirección de Calidad del Hospital Virgen Macarena. Sevilla.

Fecha inicio: 8 de enero 2008

Fecha finalización: 30 de mayo de 2008

ANTECEDENTES Y JUSTIFICACIÓN: La infección del tracto respiratorio superior es la enfermedad aguda más frecuente en todo el mundo. La consecuencia principal de las infecciones respiratorias de repetición que afectan a las vías respiratorias altas es la otitis media, sobre todo en la población infantil. En los adultos con obstrucción crónica de las vías respiratorias, son la causa del 60% de las exacerbaciones. Los tratamientos empleados para este tipo de infecciones van encaminados a disminuir los síntomas y a eliminar el agente etiológico con el uso de antibióticos, lo que origina un aumento de las resistencias bacterianas. Por esto, se han planteado algunas posibles alternativas para la prevención de las infecciones respiratorias recurrentes, como son las autovacunas (específicas e individualizadas) y los lisados bacterianos (inespecíficas). No se conoce bien la efectividad y seguridad de estos tratamientos.

OBJETIVOS: El objetivo principal fue revisar la evidencia sobre efectividad y seguridad del tratamiento con autovacunas para la prevención de infecciones respiratorias de repetición en pacientes con enfermedades otorrinolaringológicas (ORL) y/o respiratorias. Además, se planteó como objetivo secundario revisar la evidencia científica sintetizada (en revisiones sistemáticas) sobre la efectividad y seguridad de los lisados bacterianos.

MÉTODOS: Se ha realizado una revisión sistemática de la literatura para las autovacunas y una revisión de revisiones para los lisados bacterianos. La búsqueda bibliográfica, independiente para cada intervención, se realizó en MEDLINE, EMBASE, COCHRANE LIBRARY, y otros recursos como el Registro de Ensayos Clínicos de Andalucía y diversas Sociedades Científicas.

Los criterios utilizados para seleccionar los artículos fueron los siguientes: población (pacientes con enfermedades ORL y/o respiratorias), intervención evaluada (autovacunas y lisados bacterianos), comparación (otras intervenciones o ninguna), medidas de resultados (cualquier medida de eficacia y efectos adversos), diseño de los estudios (revisiones sistemáticas sobre autovacunas o lisados bacterianos, y cualquier tipo de estudio original sobre autovacunas). Para la evaluación crítica se empleó la escala CASPe para ensayos clínicos y para revisiones sistemáticas, y un cuestionario *ad hoc* para estudios de cohortes. La síntesis de resultados fue cualitativa.

RESULTADOS: Se obtuvieron 307 referencias sobre autovacunas y 19 sobre lisados bacterianos. Tras la identificación de los duplicados y la selección según los criterios descritos, se incluyeron finalmente 7 estudios sobre autovacunas y 6 revisiones sistemáticas sobre lisados bacterianos.

Los estudios sobre autovacunas fueron un ensayo clínico, un estudio de cohortes y cinco series de casos. Ninguno de ellos aportó datos sobre la seguridad del uso de las autovacunas. En relación a la efectividad, la evidencia obtenida puede calificarse como pobre, debido a los problemas metodológicos de los estudios encontrados. Además, de los dos únicos estudios con grupo control, no pueden sacarse conclusiones sobre posibles beneficios de las autovacunas, por no aportar los niveles de significación estadística.

En el caso de los lisados bacterianos, la revisión se limitó a la inclusión de revisiones sistemáticas. Aunque éstas fueron de buena calidad, la validez está limitada por la pobre calidad de los ensayos clínicos que contienen estas revisiones. En adultos con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) se encontró una disminución en la prescripción de antibióticos y una mejoría clínica con el uso de lisados bacterianos (sobre todo OM85BV), pero al mismo tiempo se asociaron con la aparición de mayor número de efectos adversos (reacciones cutáneas e infecciones del tracto urinario). En la población infantil, se encontró una disminución de las infecciones respiratorias agudas a corto plazo, pero los resultados no se presentaron desagregados según la calidad de los ensayos clínicos incluidos en las revisiones.

CONCLUSIONES: No existen pruebas científicas de calidad sobre los beneficios y efectos adversos de las autovacunas bacterianas en la prevención de las infecciones respiratorias de repetición en pacientes con enfermedades otorrinolaringológicas y/o respiratorias. No se puede concluir que el uso de lisados bacterianos es efectivo para la prevención de infecciones respiratorias de repetición, puesto que, aunque se han encontrado algunos beneficios tanto en población infantil como adulta, la calidad de los estudios es pobre y el balance entre los beneficios y los riesgos no queda claro.

Executive summary

Title: Effectiveness and safety of autovaccines and bacterial lysates in recurrent respiratory infections.

Authors: Silvia Soler Méndez, Soledad Márquez Calderón.

Requested by: Committee of Health Technology Assessment of Virgen Macarena Hospital. Seville.

Start date: January 8th 2008

Date of completion: May 30th 2008

BACKGROUND AND RATIONALE: Infection in upper respiratory tract is the acute disease that occurs more frequently in the whole world. The main consequence of chronic respiratory infections affecting upper respiratory tract is otitis media, above all to infant population. It involves 60% of exacerbations in adults with chronic obstructive pulmonary disease. The treatments employed for this type of infections are addressed to reduce symptoms and eliminate the etiological agent with the use of antibiotics, which increases bacteria resistances. Thus some possible alternatives to prevent chronic respiratory infections have been proposed, such as autovaccines (specific and individualised) and bacterial lysates (non-specific). It is not well known the effectiveness and safety of these treatments.

OBJECTIVES: The main objective of the present report was reviewing the evidence on effectiveness and safety of the treatment with autovaccines to prevent recurrent respiratory infections in patients with otolaryngology (OL) and/or respiratory diseases. Moreover, it was planned as secondary aim to review the synthesized scientific evidence on effectiveness and safety of bacterial lysates.

METHODS: A systematic review of literature was conducted in order to study the effectiveness and safety of autovaccines. A review of systematic reviews was carried out for the research on bacterial lysates. The bibliographic search, which was separate for every intervention, was run on MEDLINE, EMBASE, COCHRANE LIBRARY and other resources as the Clinical Trials Registry of Andalusia and several scientific societies.

The criteria employed to select the papers were the following: population (patients with OL and or respiratory diseases), intervention assessed (autovaccines and bacterial lysates), comparison (other interventions or none), outcome measure (any measure of efficacy and adverse effects), design of the studies (systematic reviews on autovaccines or bacterial lysates and any type of original study on autovaccines). To conduct the critical assessment, the CASPe scale was used for clinical trials and for systematic reviews, as well as an *ad hoc* check-list for cohort studies. The synthesis of results was qualitative.

RESULTS: 307 references were retrieved on autovaccines and 19 on bacterial lysates. After identifying duplicates, inclusion criteria were used for selection. At the end of this process, there were included 7 studies on autovaccines and 6 systematic reviews on bacterial lysates.

The studies on autovaccines were: a clinical trial, a cohort study, and five case series. None of them provided data on safety when using autovaccines. Concerning effectiveness, the evidence obtained could be regarded as poor, due to the methodological flaws of the studies found. In addition, there can be drawn no conclusions on the possible benefits of autovaccines from the two studies with control group, since they do not provide levels of statistical significance.

In the case of bacterial lysates, the review was focused on including systematic reviews. Although the latter were of a good quality, their validity is hindered by the poor quality of the clinical trials included in these reviews. In adults with chronic obstructive pulmonary disease (COPD), it was found a reduction in the prescription of antibiotics and a clinical improvement with the use of bacterial lysates (OM85BV, above all), but at the same time the use of these lysates was also associated with the appearance of a bigger number of adverse effects (skin reaction and urinary tract infections). In infant population, it was found a reduction in acute respiratory infections at short term, but the results were not presented stratified according to the quality of the clinical trials included in the reviews.

CONCLUSIONS: There are no scientific evidence of good quality on the benefits and adverse effects of bacterial autovaccines in preventing recurrent respiratory infections in patients with otolaryngology and/or respiratory diseases. There cannot be drawn that the use of bacterial lysates be effective to prevent recurrent respiratory infections since, although some benefits have been found both in adult and infant population, the quality of the studies is poor and the balance between the benefits and risks is unclear.

Introducción

> Infecciones del tracto respiratorio

Las infecciones agudas del tracto respiratorio son causadas principalmente por virus; si bien con menor frecuencia también pueden estar implicadas bacterias y otros microorganismos. Las bacterias que con mayor frecuencia intervienen en este tipo de infecciones son el *Streptococcus pneumoniae* (30-35%), *Haemophilus influenzae* (20-25%), *Moraxella catarrhalis* (10-15%), *Streptococcus pyogenes* (3-5%) y *Staphylococcus aureus* (1-3%)¹. Pueden afectar a las vías altas (sinusitis, otitis media, faringitis, amigdalitis, epiglotitis, laringitis, traqueítis) o a las vías bajas y pulmón (bronquitis, bronquiolitis y neumonía)^{2,3}.

La infección del tracto respiratorio superior es la enfermedad aguda más frecuente en todo el mundo y es generalmente auto diagnosticada y auto tratada⁴. En 1995, era la razón más frecuente para la búsqueda de atención ambulatoria en los Estados Unidos, dando lugar a más de 37 millones de visitas a los médicos de atención primaria y servicios de urgencia⁵. A pesar de ello, hay escasos documentos o guías de práctica clínica que aborden en su conjunto este grupo de infecciones. Por otro lado, hay que considerar que la infección del trato respiratorio superior incluye una variedad de enfermedades con diferente localización, síntomas y gravedad; sin embargo suele tratarse en la literatura como un gran cajón de sastre.

Son una causa frecuente de morbilidad tanto en la población infantil como en la adulta. El niño desarrolla entre tres y siete infecciones del aparato respiratorio superior cada año, que, dependiendo de la intensidad y el compromiso del estado general, pueden ser leves, moderadas o graves. Las infecciones respiratorias graves pueden ser causa de mortalidad en los lactantes y menores de cinco años⁶, si bien la letalidad es muy baja en los países desarrollados.

La consecuencia principal de las infecciones respiratorias de repetición que afectan a las vías respiratorias altas es la otitis media, sobre todo en la población infantil⁷. Las infecciones de repetición son también frecuentes en los adultos, siendo especialmente importantes en personas con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), en las que causan frecuentes exacerbaciones. De hecho, hasta un 60% de las exacerbaciones en pacientes con EPOC se producen por infección respiratoria aguda de etiología bacteriana, calculándose que, entre 1998 y 1999, el gasto anual por paciente con EPOC en Europa iba desde 530 euros en Francia a 3.238 euros en España⁸⁻¹⁰.

El manejo de este tipo de infecciones es sencillo, empleándose fundamentalmente tratamiento sintomático con analgésicos, antipiréticos, hidratación oral, lavados nasales con suero salino (en caso de sinusitis) y terapia antibiótica¹¹. En el caso de las exacerbaciones agudas de la bronquitis crónica, se usan además broncodilatadores, glucocorticoides y otros fármacos⁸. En ocasiones la prescripción de antibióticos se realiza de forma rutinaria sin que sea realmente necesaria, y hay que tener en cuenta que algunas infecciones, como la sinusitis y la otitis media aguda, se resuelven espontáneamente sin antibióticos^{11,12}. Un estudio que comparaba la prescripción de antibióticos para la otitis media en 7 ciudades europeas, encontró que Barcelona era la ciudad donde se prescribían antibióticos con mayor frecuencia (en el

93% de los niños con otitis media), encontrándose en tercer y cuarto lugar Tenerife y Valencia (87,8% y 85,7% de los niños con otitis media, respectivamente)¹. La alta frecuencia de prescripción de antibióticos conlleva un incremento de las resistencias bacterianas y del gasto farmacéutico.

El aumento en la prevalencia de resistencia antibiótica afecta sobre todo a los principales patógenos respiratorios, especialmente al neumococo. En un estudio realizado en España en 2005, se encontró que en regiones como Murcia e Islas Baleares el neumococo alcanzaba un porcentaje de resistencia a macrólidos del 100%¹³.

Este aumento de las resistencias, junto con los nuevos conocimientos de los parámetros farmacodinámicos en la predicción del éxito terapéutico, hace necesaria la modificación de las pautas de tratamiento en muchos países del mundo. La prescripción de antibióticos debería basarse en principios predictivos de eficacia, erradicación bacteriana y prevención de resistencia, sobre la base conocida de los patrones locales de resistencia¹⁴.

Algunos autores consideran que el impacto de las vacunas convencionales, sobre todo en pediatría, podría prevenir el uso inadecuado de los antibióticos¹⁵. Aún así, existen numerosos estudios que comparan la mejoría en la calidad de vida y en el número de recurrencias de infección respiratoria de vías altas en pacientes que reciben vacunas convencionales (sobre todo en niños que presentan otitis media aguda de repetición), no siendo concluyentes los resultados obtenidos^{16,17}.

Entre las alternativas propuestas para prevenir nuevas infecciones respiratorias agudas en pacientes donde éstas ocurren con mucha frecuencia y evitar las resistencias a los antibióticos, se han propuesto las autovacunas y los lisados bacterianos.

> Descripción de las intervenciones

> Autovacunas

Las autovacunas bacterianas son suspensiones específicas elaboradas a partir del cultivo de muestras de exudados tomadas del propio paciente. Se emplean con el fin de crear inmunidad activa específica, sobre todo humoral, frente a los microorganismos a partir de los cuales se elaboran¹⁸. Según la literatura revisada, pertenecen al grupo de tratamiento denominado inmunoterapia, inmunomoduladores o inmunoestimulantes, pero no están reconocidos como tales en la Agencia Española del Medicamento.

Las autovacunas bacterianas se han usado en patología infecciosa de diversas localizaciones desde principios del siglo XX. Actualmente, su uso parece frecuente sobre todo en países de Europa del Este, existiendo un consorcio europeo sobre autovacunas que recoge referencias de bibliografía publicada desde 1903 en adelante, y que constituye un foro de discusión para profesionales interesados en el tema¹⁹.

Pueden encontrarse estudios sobre autovacunas en el ámbito de la oftalmología, dermatología y cirugía torácica, y en la mayor parte de ellos, los autores concluyen que aportan beneficios en estas patologías²⁰⁻²². Sin embargo, no se han encontrado revisiones sistemáticas que evalúen la calidad de estos estudios y, por tanto, la validez de estas conclusiones. En el campo concreto de las infecciones respiratorias, en una

búsqueda bibliográfica preliminar a este informe, tampoco se encontraron revisiones sistemáticas sobre la eficacia y seguridad de las autovacunas.

Además del ámbito de la patología infecciosa, cabe destacar que el concepto de autovacuna se está empleando también en la investigación sobre nuevas intervenciones frente al cáncer, para ser usadas como adyuvantes a los tratamientos convencionales. Se trata de vacunas autógenas creadas a partir de antígenos de membrana de las propias células cancerosas, con el fin de crear inmunidad específica frente a esas células, para que así puedan ser eliminadas del organismo²³⁻²⁵. Otra vía de investigación en relación con la patología neoplásica, es la creación de vacunas con partículas virales con el fin de estimular al sistema inmune para destruir las células cancerosas²⁶.

> Lisados bacterianos

Los lisados o extractos bacterianos, al igual que las autovacunas, son moduladores de la respuesta inmune que incluyen fracciones de múltiples bacterias. Sin embargo, a diferencia de aquellas, son intervenciones inespecíficas; es decir, que no se elaboran a partir de muestras de exudados procedentes de cada paciente.

En una revisión preliminar para explorar la literatura sobre eficacia y seguridad de los lisados bacterianos, se vio que el número de estudios publicados es mucho mayor que en el caso de las autovacunas y que actualmente se mantiene la producción científica sobre estas intervenciones^{27,28}.

> Justificación de la revisión sistemática

La realización de una revisión sistemática sobre la efectividad de las autovacunas en la prevención y/o tratamiento de las infecciones respiratorias de repetición en pacientes con enfermedades del área otorrinolaringológica y/o respiratoria fue propuesta a la Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía (AETSA) por parte de la Comisión de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y la Subdirección de Calidad del Hospital Virgen Macarena de Sevilla. La petición del informe venía motivada por la necesidad de conocer la evidencia científica existente sobre la efectividad de las autovacunas, dado que pueden suponer un coste alto debido a su precio.

Tras una búsqueda bibliográfica exploratoria y la consulta a algunos profesionales del ámbito de la otorrinolaringología, se decidió ampliar la revisión para incluir también las revisiones de la literatura sobre lisados bacterianos. Como ya se ha comentado, ambos tratamientos parten de la rama de la inmunoterapia, y parece que los lisados se usan actualmente con mayor frecuencia que las autovacunas. Los profesionales consultados informaron de la existencia de dos patrones extremos de prescripción: la mayoría de los otorrinolaringólogos no usan estos productos y en general los consideran como poco útiles, y una minoría hace un uso habitual de los mismos, generalmente en personas con síntomas persistentes en fosas nasales o garganta pero sin otros signos que permitan diagnosticar un proceso infeccioso agudo o crónico. Aún siendo un grupo muy pequeño de profesionales el que usa las autovacunas y lisados, el coste total de estos productos es elevado.

Objetivos

PRINCIPAL

Revisar la evidencia sobre efectividad y seguridad del tratamiento con autovacunas para la prevención de infecciones respiratorias de repetición en pacientes con enfermedades otorrinolaringológicas y/o respiratorias.

SECUNDARIO

Revisar la evidencia sintetizada sobre la efectividad y seguridad de los lisados bacterianos para la prevención de infecciones respiratorias de repetición en pacientes con enfermedades otorrinolaringológicas y/o respiratorias.

Material y métodos

> Tipo de estudios

Para el primer objetivo (relacionado con autovacunas) se realizó una revisión sistemática de la literatura médica que trataba de identificar los artículos originales y revisiones sistemáticas relevantes. Para el segundo objetivo (relacionado con lisados bacterianos) se realizó una revisión de revisiones sistemáticas.

> Búsqueda bibliográfica para autovacunas

Bases de datos

Se realizó una búsqueda preliminar en la base de datos Cochrane, ECRI, Centre for Reviews and Dissemination (CRD) de la Universidad de York, Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ), National Institute for Clinical Excellence (NICE), National Guidelines Clearinghouse (NGC) e INAHTA, dirigida a encontrar revisiones sistemáticas. Se emplearon como palabras clave las referentes a la intervención (*autovaccine*, *autogenous vaccine* y *self vaccine*) y no se encontraron revisiones relacionadas con estas palabras clave.

Se consultó el Registro de Ensayos Clínicos de Andalucía para comprobar la existencia de algún estudio en curso sobre autovacunas, no existiendo ningún ensayo clínico en proceso.

Tras esta búsqueda inicial se realizó la búsqueda definitiva en la base de datos Cochrane, MEDLINE y EMBASE, y en las Sociedades Científicas relacionadas con el tema.

Estrategia de búsqueda

- **MEDLINE(OVID) (Búsqueda realizada 28/01/2008 sin restricción de fecha inicial) :**

1. autovaccin\$.m_titl. (135)
2. auto-vaccin\$.m_titl. (12)
3. autogenous vaccin\$.m_titl. (54)
4. self vaccin\$.m_titl. (5)
5. (vaccin\$ adj1 therapy).m_titl. (288)
6. 1 or 2 or 3 or 4 or 5 (490)
7. limit 6 to humans (298)
8. exp Respiratory Tract Diseases/ (797431)
9. exp Otorhinolaryngologic Diseases/ (229246)
10. 8 or 9 (923431)
11. 7 and 10 (62)

- **EMBASE (Búsqueda desde 1979 hasta 28/01/2008) :**

1. autovaccine:ab,ti OR autovaccines:ab,ti OR autovaccination:ab,ti OR autovaccinations:ab,ti AND [1979-2008]/py (135)
2. 'auto vaccine':ab,ti OR 'auto vaccines':ab,ti OR 'auto vaccination':ab,ti OR 'auto vaccination':ab,ti AND [1979-2008]/py (14)
3. autogenous vaccine:ab,ti OR autogenous vaccines:ab,ti OR autogenous vaccination:ab,ti OR autogenous vaccinations:ab,ti AND [1979-2008]/py (3)
4. self vaccine':ab,ti OR `self vaccination':ab,ti OR `self vaccines':ab,ti OR `self vaccinations':ab,ti AND [1979-2008]/py (175)
5. `vaccine therapy':ab,ti OR `vaccines therapies':ab,ti OR `vaccination therapy':ab,ti OR `vaccinations therapies':ab,ti AND [1979-2008]/py (825)
6. #1 or #2 or #3 or #4 or #5 (1149)
7. 'respiratory system'/exp (408444)
8. 'respiratory tract disease'/exp (1082108)
9. 'ear nose throat disease'/exp (244427)
10. #7 or #8 or #9 (239)
11. #6 and #10

- **COCHRANE LIBRARY**

- **SOCIEDADES CIENTÍFICAS**

Se realizó una búsqueda de estudios en las Sociedades científicas más relevantes relacionadas (Sociedad Española de Otorrinolaringología, Sociedad Catalana de Otorrinolaringología, Sociedad Andaluza de Otorrinolaringología, Sociedad Vasca de Otorrinolaringología, The American Academy of Otolaryngic Allergy, American Academy Otolaryngology- Head and Neck Surgery, The American Laryngological Rhinological and Otolological Society:Triologica Society, American Head and Neck Society, Pennsylvania Academy of Otolaryngology, American Otological Society y Association for Research in Otolaryngology).

- **REGISTRO DE ENSAYOS CLÍNICOS DE ANDALUCÍA**

> Resultado de la búsqueda

Con la búsqueda en las bases de datos anteriormente mencionadas se recopilaron en total 307 artículos. En la Tabla 1 se recogen los resultados:

Tabla 1 Número de artículos encontrados en las diferentes bases de datos

| FUENTES | ARTÍCULOS | TOTAL (CON DUPLICADOS) |
|----------|-----------|------------------------|
| MEDLINE | 62 | 307 |
| EMBASE | 239 | |
| COCHRANE | 5 | |
| OTROS | 1 | |

> Búsqueda bibliográfica para lisados bacterianos

Bases de datos

Se realizó una búsqueda de revisiones sistemáticas en la base de datos Cochrane, Centre for Reviews and Dissemination (CRD) de la Universidad de York, INAHTA, MEDLINE y EMBASE.

Estrategia de búsqueda

- **MEDLINE (REVISIONES SISTEMÁTICAS desde 2004 hasta el día 11 febrero 2008)**
 1. exp Respiratory Tract Diseases/ (797431)
 2. exp Otorhinolaryngologic Diseases/ (229246)
 3. 1 or 2 (923431)
 4. bacterial extract (limit "humans" and "review articles") (2)
 5. 3 and 4 (1)

- **EMBASE (revisiones sistemáticas desde 2004 hasta el día 11 febrero 2008):**
 1. 'respiratory system'/exp (409004)
 2. 'ear nose throat disease'/exp (245113)
 3. 'respiratory tract disease'/exp (1085238)
 4. #1 OR #2 OR #3 (1400756)
 5. `bacterium AND lysate´ AND [systematic review]/lim AND [2004-2008]/py (10)
 6. `bacterial AND extract´ AND [systematic review]/lim AND [2004-2008]/py (13)
 7. #5 OR #6 (21)
 8. #4 AND #7 (13)

- **CRD**
- **COCHRANE LIBRARY**
- **INAHTA**
- **Otros: guías de práctica clínica relacionadas con el tema.**

Resultados de la búsqueda

La búsqueda en INAHTA no ofreció ningún resultado. En el resto de fuentes consultadas se recopilaron 19 estudios. Los resultados se muestran en la tabla 2.

Tabla 2 Número de artículos encontrados en las diferentes bases de datos.

| FUENTES | ARTÍCULOS | TOTAL (CON DUPLICADOS) |
|----------|-----------|------------------------|
| EMBASE | 13 | 19 |
| MEDLINE | 1 | |
| COCHRANE | 2 | |
| CRD | 2 | |
| OTROS | 1 | |

> Criterios de inclusión y de exclusión de los estudios

Autovacunas

Los criterios utilizados para seleccionar los artículos fueron los siguientes:

- Población: Pacientes con enfermedades ORL y/o respiratorias. Se excluyó el asma, ya que aunque hay cierta evidencia de que algunas infecciones respiratorias bacterianas pueden causar exacerbaciones, el uso de autovacunas bacterianas no se ha planteado en esta enfermedad.
- Intervención: Estudios que incluyeran uso de autovacunas.
- Comparación: Comparando o no con otras intervenciones (considerando cualquier intervención)
- Resultados: Cualquier resultado.
- Diseño: cualquier tipo de estudio original (series de casos, estudios observacionales con grupo control, ensayos clínicos) y revisiones sistemáticas.
- Idioma: Se excluyeron los artículos en idiomas diferentes al inglés, francés, alemán y español.

- Se excluyeron también los artículos anteriores al 1975 (por dificultad en la recuperación).

Lisados bacterianos

Los criterios utilizados para seleccionar los estudios fueron los siguientes:

- Población: Pacientes con enfermedades ORL y/o respiratorias. Al igual que en la revisión sobre autovacunas, se excluyó aquí el asma, por el mismo motivo.
- Intervención: Estudios que incluyeran el uso de lisados bacterianos.
- Comparación: Comparando o no con otras intervenciones (considerando cualquier intervención)
- Resultados: Cualquier resultado.
- Diseño: Se incluyeron aquellos estudios cuya metodología era la de una revisión sistemática.
- Idioma: Se excluyeron los artículos en idiomas diferentes al inglés, francés, alemán y español.
- Se excluyeron las revisiones anteriores a 2004.

> Valoración crítica

Para evaluar el ensayo clínico se utilizaron las 6 primeras preguntas de las recomendaciones del *Critical Appraisal Skills Programme*²⁹ (CASP) para ensayos clínicos adaptadas por CASP España (CASPe) (ANEXO 1). Para la valoración del estudio de cohortes se diseñó un cuestionario *ad hoc*, basado en las recomendaciones de la *Reader's guide to critical appraisal of cohort studies*³⁰⁻³² y de la publicación *Evaluating non randomised intervention studies de la Health Technology Assessment*³³, que evalúa la validez interna (calidad), identificando los principales sesgos que pueden encontrarse en los estudios observacionales que evalúan tecnologías (ANEXO 2):

- Sesgo de selección de los participantes del estudio y por tanto, comparabilidad de los grupos.
- Sesgo de mala clasificación por exposición o por resultado.
- Sesgo de realización.
- Sesgo de detección.
- Sesgo de desgaste.
- Enmascaramiento.

Para evaluar las revisiones sistemáticas se utilizó la herramienta del *Critical Appraisal Skills Programme* (CASP) para revisiones sistemáticas, adaptado por CASP

España (CASPe)²⁹ (ANEXO 3).

La extracción de la información la realizó una única persona. Se basó en el diseño del estudio, la población sobre la que se interviene, el tipo de intervención y la medida de resultados empleada en cada caso.

Se realizó una síntesis cualitativa. No pudo hacerse metanálisis debido a la existencia de distintos diseños de estudio, distintas poblaciones y distintos tipos de autovacunas y lisados. Las conclusiones se matizan según el tipo de diseño y la calidad de los estudios incluidos (valoración crítica).

Resultados

> Autovacunas

> Selección de artículos

En primer lugar se eliminaron los artículos duplicados (29 documentos), quedando 278 artículos. De ellos, en la selección por título y resumen quedaron excluidos 262 (tabla 3). Entre los principales motivos de exclusión se encontraba la ausencia de relación de los artículos con las autovacunas, tratándose en la mayor parte de los casos de estudios sobre vacunas en patología alérgica. Otro de los motivos de exclusión ha sido el idioma. Entre los 51 artículos excluidos por este motivo se encuentran estudios realizados en Europa del Este, siendo los idiomas más frecuentes el ruso, polaco, checo y rumano. El tercer motivo de exclusión en frecuencia fue el hecho de que el estudio no fuera un artículo original o una revisión sistemática.

Tabla 3 Resultados tras la selección por título y resumen

| MOTIVO PRINCIPAL DE EXCLUSIÓN | NÚMERO DE ARTÍCULOS EXCLUÍDOS |
|--|-------------------------------|
| No relación con autovacunas | 127 |
| No revisión sistemática ni artículo original | 49 |
| No es en humanos o es in vitro | 4 |
| No relación con patología ORL y/o respiratoria | 24 |
| Idioma diferente de Inglés, Español, Francés, Alemán | 51 |
| Estudio anterior a 1975 | 7 |
| TOTAL | 262 |

Se seleccionaron 16 artículos para la lectura a texto completo. De éstos, se descartaron 9 estudios³⁴⁻⁴², porque no respondían a la pregunta de investigación y/o se trataba de revisiones narrativas. Uno de estos estudios⁴² se excluyó por la dificultad en su recuperación, al tratarse de un resumen de una comunicación a un congreso.

> Descripción de los estudios

De los 7 artículos seleccionados finalmente, uno de ellos era un ensayo clínico donde se incluyeron 208 pacientes; otro un estudio de cohortes prospectivo donde se incluían 360 pacientes, y el resto eran 5 series de casos con un total de 775 pacientes incluidos.

El estudio de Kaiser de 2006⁴³ es un ensayo clínico que compara la eficacia de las autovacunas vía oral con placebo en niños adenoidectomizados, tomando como medida de resultado la frecuentación a los servicios sanitarios.

El estudio de Borysova de 1980⁴⁴ es un estudio de cohortes prospectivo en población adulta, en el que se comparan 4 grupos de intervención: uno tratado con autovacuna (110 pacientes), otro tratado con vacuna de reserva (*stock vaccine*) (60 pacientes), otro tratado con autovacuna enriquecida con cepa de *Neisseria meningitidis* (60 pacientes) y el cuarto grupo tratado con vacuna de reserva (*stock vaccine*) enriquecida con cepa de *Neisseria meningitidis* (130 pacientes). Realizan un seguimiento a tres años y finalmente evalúan los resultados en función de la clínica: resultado muy bueno (no habían presentado ninguna molestia), mejoría (notable reducción de las molestias y disminución de la medicación habitual), ninguna mejoría y tratamiento interrumpido.

El estudio de Rodríguez del año 2006⁴⁵ hace referencia a una serie de 549 pacientes con enfermedades respiratorias, digestivas y otras a los que se les trata con autovacuna. Los autores miden los resultados en función de la mejoría clínica y en términos de coste. Se ha incluido en la revisión a pesar de no aportar datos desagregados para las enfermedades respiratorias.

El estudio de Rush del año 2001⁴⁶ estudia a 78 pacientes con infecciones respiratorias recurrentes y afecciones gastrointestinales tratados con autovacunas elaboradas a partir de material fecal. Realizan una valoración de los efectos inmunológicos de la autovacuna comparando las analíticas antes y después de la misma (a las 4-6 semanas).

El estudio de Chylak del año 2000⁴⁷, se refiere a una serie de 47 niños con infecciones del tracto respiratorio superior, tratados con dosis crecientes de autovacunas con administración subcutánea cada 3 días. Se clasificaron los resultados en 4 categorías: protección excelente (sin síntomas de infección respiratoria aguda (IRA)); protección buena (un incidente de IRA); protección pobre (2-3 incidentes de IRA tras la autovacunación); y fallo en la protección (más de tres incidentes de IRA). Se realizaron test sanguíneos, para realizar una comparación antes y después de la autovacunación con diferentes parámetros del hemograma (sedimentación eritrocitaria, leucocitos, hemoglobina y hematíes), agrupando las categorías de “excelente” y “buena protección” y las de “pobre” y “fallo en la protección”.

El estudio de Stephens de 1979⁴⁸ es una serie de 17 casos tratados con autovacuna, y describe los resultados de los pacientes en tres tipos: periodo libre de síntomas, mejoría clínica y ausencia de cambio.

El estudio de Mitrovic de 1976⁴⁹ incluye a 84 pacientes de edades diversas, con patología nasal y/o faríngea, tratados con autovacunas, valorando finalmente el resultado clínico.

Tabla 4

Descripción de los estudios sobre autovacunas.

| Autor | Tipo de estudio | Población | Intervención | Medida de resultado |
|-----------------|---------------------|---|---|--|
| Kaiser, 2006 | Ensayo clínico | 208 niños de hasta 5 años intervenidos de adenoidectomía | 1. Autovacuna (5gotas/día/15días) 4 periodos en concentración creciente con 7días de descanso entre periodos 2. Placebo en grupo control | Frecuentación: N° visitas anuales a su médico/pediatra |
| Borysova, 1980 | Estudio de cohortes | 360 adultos (19-75 años) | 1. Autovacuna 2. Vacuna de reserva 3. Autovacuna+cepa Neisseria meningitidis 4. Vacuna de reserva + cepa Neisseria meningitidis | Estado clínico del paciente durante 3 años: Muy bueno Mejoría Ninguna mejoría Tratamiento interrumpido |
| Rodríguez, 2006 | Serie de casos | 549 pacientes menores 15 años con enfermedades infecciosas respiratorias y otras | Autovacuna | Mejoría clínica Cuantificación de costes |
| Rush, 2001 | Serie de casos | 78 pacientes de consultas de Atención Primaria con infecciones respiratorias recurrentes/afectación difusa gastrointestinal | Autovacunas a partir de muestra fecal | Factores determinantes de inmunidad humoral y celular |
| Chylak, 2000 | Serie de casos | 47 niños (5-12 años) Infecciones repetición tracto respiratorio superior | Autovacuna (cada 3 días dosis creciente (0.1-1ml)) | N° infecciones respiratorias durante 12-26 meses Comparación de parámetros hematológicos antes y después del tratamiento con autovacuna |
| Mitrovic, 1976 | Serie de casos | 84 pacientes (8-70 años) Patología nasal y/o faríngea 83.3% pruebas alergia positivas | Autovacuna (1 dosis semanal durante 12 semanas) | Agrupan a pacientes en tres categorías según su estado subjetivo |

> Valoración crítica de los estudios encontrados

El único ensayo clínico encontrado se valoró como de mala calidad puesto que de las 6 preguntas de la escala CASPe solo una se respondió afirmativamente (tabla 5).

En el estudio de cohorte de Borysova de 198044, los 4 grupos fueron comparables en cuanto a edad, sexo, enfermedad de base y tiempo de evolución de la enfermedad. Sin embargo, los autores no aportaron datos sobre la comparabilidad de los grupos respecto a otras variables que pueden ser posibles confusoras o modificadoras de efecto (gravedad de los síntomas, tratamiento previo o concomitante y comorbilidad). El tiempo de seguimiento fue igual en todos los grupos, con un número pequeño de pérdidas (14 de 360 pacientes). No se aportaron datos a cerca del método empleado para valorar los resultados, la medición de los mismos se hizo sin enmascaramiento y la comparación de resultados entre los grupos se hizo sin ajustar por posibles variables de confusión (tabla 6). Con todo esto, se puede definir este estudio como de calidad media/baja.

Tabla 5 Valoración crítica de los estudios

| Estudio | P 1 | P 2 | P 3 | P 4 | P 5 | P 6 |
|--------------|-----|-----|-------|-----|-------|-------|
| Kaiser, 2006 | Sí | No | No sé | 0/3 | No sé | No sé |

P1: ¿Se orienta el ensayo a una pregunta claramente definida?

P2: ¿Fue aleatoria la asignación de los pacientes a los tratamientos?

P3: ¿Fueron adecuadamente considerados hasta el final del estudio todos los pacientes que entraron en él?

P4: ¿Se mantuvieron ciegos al tratamiento los pacientes, los clínicos y el personal del estudio?

P5: ¿Fueron similares los grupos al comienzo del ensayo?

P6: ¿Al margen de la intervención en estudio los grupos fueron tratados de igual modo?

En cuanto a las series de casos, además de las propias limitaciones que este diseño tiene, cabe destacar los principales problemas hallados en ellas:

Rodríguez 2006⁴⁵: No explica la dosis, intervalo y duración del tratamiento con autovacuna, no refleja claramente la medida de resultados en cuanto a definir qué es mejoría clínica o curación; y en cuanto a la evaluación económica, únicamente realizan análisis de costes.

Rush 2001⁴⁶: No aporta datos sobre la dosis y vía de administración de la autovacuna, aunque su principal limitación es el número de casos.

Chylak 2000⁴⁷: La limitación principal de este estudio es que presenta pocos casos.

Stephens 1979⁴⁸: Se trata de una serie de pocos casos. Refieren uso de autovacunas, ofreciendo datos sobre la obtención de las mismas, pero no aportando información sobre la dosis, vía de administración y duración del tratamiento. Tampoco explican cómo realizan la medida de resultados y los resultados que se muestran en las tablas son incongruentes.

Mitrovic 1976⁴⁹: No aporta datos sobre la dosis y vía de administración de la autovacuna. En cuanto a la medida de resultados, no queda claro cuáles son los parámetros que siguen ni tampoco ofrecen información sobre los pacientes perdidos durante el seguimiento.

Tabla 6 Valoración de la calidad estudio de Borysova, 1980

| A. CREACIÓN DE LOS GRUPOS DE TRATAMIENTO: Sesgo de Selección: selección de los pacientes y composición de los grupos. | | | | | | |
|--|------------------------------------|-------------------------|----|---------------------|--------------------------|---|
| ¿Se explicita en el artículo si hubo distintos criterios de indicación para las distintas intervenciones que se comparan? | | | | | | NO |
| Comparabilidad de los grupos (Según apartado B): | | | | | | |
| a. Sí en 4 /7 variables | | b. No en 0 /7 variables | | c. No datos en 3 /7 | | |
| B. ANÁLISIS DE LA COMPARABILIDAD | | | | | | |
| variables | criterios de inclusión / exclusión | | | | comparabilidad de grupos | ajuste / estratificación en el análisis estadístico |
| | g1 | g2 | g3 | g4 | | |
| 1.-Sexo | NO | NO | NO | NO | SÍ | NO |
| 2.-Edad | NO | NO | NO | NO | SÍ | NO |
| 3.- Tipo enfermedad de base | SÍ | SÍ | SÍ | SÍ | SÍ | NO |
| 4.- Gravedad de los síntomas | NO | NO | NO | NO | NO DEFINIDO | NO |
| 5.-Tratamiento previo o concomitante | NO | NO | NO | NO | NO DEFINIDO | NO |
| 6.-Tiempo evolución enfermedad | SÍ | SÍ | SÍ | SÍ | SÍ | NO |
| 7.-Comorbilidad | NO | NO | NO | NO | NO DEFINIDO | NO |
| C. FUENTES DE INFORMACIÓN: Sesgo de mala clasificación | | | | | | |
| ¿Se utiliza un método válido para valorar los resultados de las intervenciones? | | | | | No datos | |
| ¿Se utiliza un método similar para valorar los resultados de las intervenciones en los grupos de comparación? | | | | | SÍ | |
| ¿Existe ciego en los evaluadores de resultados? | | | | | NO | |
| D. SEGUIMIENTO: Sesgo de desgaste | | | | | | |
| ¿Existen pérdidas o abandonos a lo largo del estudio? Número de pérdidas: 14 | | | | | SÍ | |
| ¿Se da información sobre los motivos de las pérdidas? | | | | | SÍ | |
| ¿Todos los grupos tienen el mismo periodo de seguimiento? | | | | | SÍ | |
| E. ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS | | | | | | |
| ¿Se realiza análisis de sensibilidad de las pérdidas? | | | | | NO | |
| G: grupo de comparación. Intervención | | | | | | |

> Resultados de efectividad y seguridad

Los resultados se exponen por separado para cada uno de los estudios incluidos. Cabe destacar que ninguno de los estudios encontrados aportó información sobre efectos adversos con el uso de autovacunas.

> Resultados de los estudios que comparan las autovacunas con placebo u otra intervención (Tabla 7)

En el ensayo clínico de Kaiser 2006⁴³ los autores muestran que hay una disminución de la frecuentación al médico entre antes y después de la intervención, pero esto ocurre tanto en el grupo de autovacunas como en el de placebo. La diferencia de frecuentación post-intervención entre los grupos fue de 1,09 visitas anuales por niño menos en el grupo de autovacunas. Los autores no aportan información sobre la significación estadística de esta diferencia.

En el estudio de Borysova 1980⁴⁴ se muestran los resultados de la autovacuna en 6 momentos: durante el tratamiento, al finalizar el mismo, a los 6 meses, al año, a los 2 años y a los 3 años. Agrupando los resultados de dos categorías (“muy bueno” y “mejoría”) como un buen resultado clínico, muestran cómo los dos grupos tratados con autovacunas (autovacuna enriquecida con cepa de *N. meningitidis* y autovacuna sólo) ofrecen mejores resultados que las dos opciones sin autovacunas (74,9% y 71,7% en los dos primeros grupos frente a 64,6% y 64,9% en los dos grupos sin autovacunas). Sin embargo, los autores no aportan la significación estadística de estas diferencias. Por otro lado, a los tres años de seguimiento, las diferencias entre los grupos con y sin autovacunas siguen siendo favorables a los primeros; sin embargo, el porcentaje de resultados clínicos buenos cayó sustancialmente durante el seguimiento en los cuatro grupos que se comparan, llegando en el mejor de los casos (grupo tratado con autovacuna + cepa de *Neisseria*) a 18.3%.

> Resultados de los estudios sin grupo de comparación (Tabla 8)

El estudio de Rodríguez 2006⁴⁵ es la serie de casos con mayor tamaño muestral. Refiere que un 80-85% de los pacientes mejoró tras la primera autovacuna y un 15-20% se curó tras la segunda o tercera autovacuna. Asimismo, realizan un análisis de coste por paciente tratado con autovacuna y lo comparan con el coste teórico de una hospitalización por infección respiratoria aguda, concluyendo que el coste de la autovacuna es inferior. Este análisis no cumple los criterios de una evaluación económica, dado que no se comparan diferentes alternativas de tratamiento.

Los resultados que ofrece el estudio de Rush de 2006⁴⁶ están en relación con mediadores inmunológicos antes y después de la administración de la autovacuna, no aportando datos en términos de mejoría clínica. No encontraron diferencias estadísticamente significativas en relación a las proteínas de fase aguda, salvo una

disminución del 23.5% de la proteína C reactiva. Tampoco encontraron cambios significativos tras el tratamiento en los anticuerpos específicos y las inmunoglobulinas totales. Encuentran una disminución de algunas citoquinas, siendo este cambio estadísticamente significativo ($p < 0.05$).

En el estudio de Chylak 2000⁴⁷ encontraron que la mayoría de los pacientes referían resultados excelentes (entre 0 y 1 evento de infección respiratoria aguda durante el periodo de observación de 12 a 26 meses).

Los resultados aportados por el estudio de Stephens⁴⁸ son incongruentes, debido a que no coinciden los tiempos de seguimiento, tiempos de enfermedad y otras variables que se refieren en el artículo. Sin embargo, según el resumen que hacen los propios autores, de los 17 pacientes tratados, 9 quedaron libres de síntomas, 5 mejoraron y 3 no cambiaron su estado.

En el estudio de Mitrovic 1976⁴⁹ los autores refieren que al final del tratamiento 66 de los 84 pacientes experimentaron algún tipo de mejoría (78%). Sin embargo, entre éstos que mejoraron, detectan que más de la mitad recayeron entre los 1-9 meses tras el tratamiento. El porcentaje de recaídas probablemente está infraestimado, dado que el estudio describe un número importante de pérdidas en el seguimiento.

Tabla 7 Resultados sobre efectividad de la autovacuna comparada con placebo u otras intervenciones

| autor, año y nº pacientes | tipo estudio | resultados |
|---------------------------|------------------------------|--|
| Kaiser , 2006 (208) | Ensayo clínico | Tras la intervención el número medio de visitas anuales al médico fue de 3,42 por niño en el grupo tratado con autovacuna frente a 4,51 en los niños a los que no se les administró |
| Borysova, 1980 (360) | Estudio cohortes prospectivo | Resultados clínicos buenos al finalizar tratamiento en el 74.9% de los casos en el grupo con con autovacuna + Neisseria meningitidis (grupo con mejor resultado) y en el 71,7% en el grupo con autovacuna sólo (segundo en efectividad). En los dos grupos sin autovacunas, el porcentaje de casos con buenos resultados fue de 64,6 y 64,9%. |

Tabla 8 Resultados sobre efectividad de la autovacuna en estudios sin grupo control

| autor, año y nº pacientes | tipo estudio | resultados |
|---------------------------|----------------|--|
| Rodríguez , 2006 (549) | Serie de casos | - Mejoría tras primer tratamiento: 80-85% - Curación con 2ª y 3ª vacuna: 15-20% - No resultados satisfactorios: 3% - Menor coste de autovacuna en relación con hospitalización y antibioterapia |
| Rush , 2001 (78) | Serie de casos | - No diferencias en los niveles de IgG, IgM e IgA pre y post autovacunación - No diferencias significativas entre los niveles de proteínas de fase aguda, salvo en la proteína C reactiva, que disminuye un 23.5% (p=0.042) - Disminución de citoquinas GM-CSF (p=0.004) e INF-g (p=0.007) y aumento de IL-1b (p=0.04) |
| Chylak , 2000 (47) | Serie de casos | - Excelente = Ninguna IRA (23 pacientes) - Buena =1 IRA (15 pacientes) - Pobre =2-3 IRA (5 pacientes) - Fallo en el tratamiento = (4 pacientes) |
| Stephens, 1979 (17) | Serie de casos | - Incongruencias en los resultados aportados en el artículo - 9 pacientes quedaron libres de síntomas, 5 mejoraron y 3 no cambiaron su estado |
| Mitrovic, 1976 (84) | Serie de casos | - Al finalizar el tratamiento: 78,6% de los pacientes tienen alguna mejoría (66 pacientes) - Entre 1-9 meses tras el tratamiento: al menos 35 pacientes de los 66 que mejoraron tienen recaídas (53%) |

> Lisados bacterianos

> Selección de artículos

En primer lugar se eliminaron los artículos duplicados (5), quedando 14 documentos. Entre éstos, se hizo una segunda selección por título y resumen, quedando excluidos 7 estudios: 4 por no tener relación con los lisados bacterianos y 3 por no ser revisiones sistemáticas.

De los 7 artículos seleccionados para la lectura a texto completo, se excluyeron dos: uno por ser una revisión no sistemática y otro por ser un resumen de revisiones^{50,51}. Sin embargo, este último documento sirvió para recuperar un artículo adicional (no hallado en las búsquedas), que era otra revisión sistemática de la literatura. Por tanto, quedaron finalmente incluidos 6 artículos.

> Descripción de los estudios

Los documentos incluidos correspondieron a 5 revisiones sistemáticas y una guía de práctica clínica. En la tabla 9 se exponen las características principales de estos estudios.

El estudio de Foxwell⁵² es una revisión sistemática de la Colaboración Cochrane (última actualización de 2006) sobre la efectividad de la vacunación oral frente a una cepa no tipificada de *Haemophilus influenzae*, comparada con placebo para prevenir exacerbaciones agudas de bronquitis crónica en adultos. Los autores incluyeron 6 ensayos clínicos con un total de 440 pacientes. Los resultados medidos fueron las exacerbaciones de la bronquitis, el estado de portador de los pacientes de *Haemophilus influenzae* en las vías respiratorias y la prescripción de antibióticos durante el periodo de seguimiento. Realizaron un metanálisis para cada medida de resultado.

El estudio de Del Río Navarro⁵³ es también una revisión sistemática de la Colaboración Cochrane (última actualización de 2006). Trata de la efectividad de los inmunoestimulantes para la disminución de las infecciones respiratorias agudas en niños. Incluye 58 ensayos clínicos sobre diversos inmunoestimulantes. De ellos, eligen los 23 ensayos con productos bacterianos que ofrecen datos adecuados para hacer un metanálisis y combinan los resultados de los mismos.

El estudio de Sprenkle de 2005⁵⁴ es una revisión sistemática sobre la efectividad del OM-85BV¹ en la prevención de las exacerbaciones clínicas en pacientes adultos con bronquitis crónica o enfermedad pulmonar obstructiva crónica comparado con placebo.

¹ **OM 85BV:** Es un inmunoestimulante no específico, fabricado a partir de extractos bacterianos: *Haemophilus influenzae*, *Diplococcus pneumoniae*, *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella ozaenae*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus viridans*, *Neisseria catarrhalis*. Entre sus nombres comerciales destacan Brocho-Vaxom®, Imocur® y Broncho-Munal®.

Incluye 13 ensayos clínicos, 3 referentes a enfermedad pulmonar obstructiva crónica y 10 a bronquitis crónica. El total de pacientes fue 2066. Todos los estudios presentaban un periodo de seguimiento de 6 meses. Las medidas de resultados fueron la frecuencia de exacerbaciones, los días de hospitalización, el uso de antibióticos y/o esteroides, la mejoría clínica y los efectos adversos.

El estudio de Steurer-Stey de 2004⁵⁵, es una revisión sistemática que trata de la efectividad de los extractos bacterianos para la disminución de las exacerbaciones en los pacientes adultos con bronquitis crónica y enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Incluye 13 ensayos clínicos con un total de 1971 pacientes. Estudian la prevención de las exacerbaciones y su duración media, la mejoría evaluada por los observadores y por los pacientes, el número de hospitalizaciones y los efectos adversos.

El estudio de Berber de 2001⁵⁶ es una revisión sistemática sobre la efectividad de los inmunoestimulantes en la prevención de infecciones respiratorias agudas en niños. Incluye 27 ensayos clínicos, siendo 17 de estos con productos bacterianos. Se estudian un total de 1038 pacientes. Las medidas de resultados fueron el número total o porcentaje de infecciones respiratorias agudas o el porcentaje de pacientes sin infección durante el periodo de seguimiento.

Por último, la guía de práctica clínica *European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2007* (EPOS 2007)⁵⁷ es una guía amplia sobre rinosinusitis, que hace una breve referencia al uso de los lisados bacterianos en la rinosinusitis con o sin poliposis nasosinusal. Incluye un resumen de la evidencia de tres ensayos clínicos sobre Broncho-Vaxom® (OM-85BV), Ribomunyl®² y *Enterococcus faecalis*, publicados en 1989, 1997 y 2002 respectivamente.

> Valoración crítica de los estudios encontrados

Las cinco revisiones sistemáticas se calificaron como de buena calidad, contestándose afirmativamente todas las preguntas clave del cuestionario CASP, excepto en el estudio de Del Río⁵³, en el que no explicaban de forma clara los resultados globales ni los estudios que habían sido incluidos en el metanálisis. Además, esta revisión no mostraba los resultados de los subanálisis que habían realizado ni incluían el nivel de significación estadística (tabla 10).

La guía de práctica clínica no se ha evaluado, ya que dedicaba un espacio marginal al tratamiento con lisados bacterianos. Cabe destacar que se basa en un escaso número de ensayos clínicos para establecer las recomendaciones y que no aporta información sobre la calidad metodológica de estos ensayos.

² Ribomunyl®: Inmunoestimulante no específico fabricado a partir de extractos bacterianos. Contiene: fracciones ribosómicas, ribosomas de *Klebsiella pneumoniae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Haemophilus* y fracciones membranosas de *Klebsiella pneumoniae* (proteoglucanos).

| Tabla 9 | | Descripción de los estudios sobre lisados bacterianos | | | | | |
|-----------------------|-----------------------|---|---|---|---|----------------------|---|
| Autor Año | Fecha límite búsqueda | Nº ensayos N | Calidad ensayos | Población | Intervención/ Comparación | Seguimiento | Medida resultados |
| Foxwell, 2006 | Año 2003 | 6 estudios 440 pacientes | Metodología propia: Asignación al azar Pérdidas durante el seguimiento | Adultos con bronquitis crónica | Cepa de Haemophilus influenzae monobacteriana no tipificable Frente a placebo | 3-12 meses | - Exacerbaciones agudas bronquitis crónica - Estado de portador en vías respiratorias - Prescripción de antibióticos durante el seguimiento |
| Del Río Navarro, 2006 | Enero 2006 | 58 estudios con varios inmunostimulantes. De ellos, metanalizan 23 ensayos con extractos bacterianos (1971 pacientes) | Escala de control de Sesgos: S. Selección S. realización S. deserción S. detección | Niños (0.6-18 años) con infección respiratoria aguda recurrente Excluidas: asma, alergia y atopia y enfermedades respiratorias crónicas. | D53 LW 50020 OM 85BV RU41740 Lantigen B IRS19 Ribomunyl Frente a placebo | £ 6meses ³ 6meses | Número de infecciones respiratorias agudas Porcentaje de IRA Incidencia de reacciones adversas |
| Sprenkle, 2005 | Año 2003 | 13 estudios 2066 pacientes | Escala de Schulz et al | Adultos con bronquitis crónica / enfermedad pulmonar obstructiva crónica | OM 85BV Frente a placebo | 6 meses | Exacerbaciones Hospitalización Uso de antibióticos/esteroides Síntomas clínicos Efectos adversos |
| Steurer-Stey, 2004 | Julio 2003 | 13 estudios 1971 pacientes | Escala propia: Adecuada asignación de pacientes Generación de la secuencia Ocultación de la asignación Ciego Control de pérdidas Análisis por intención de tratar | Adultos con bronquitis crónica / EPOC | OM85BV, LW-50020, SL-04 Frente a placebo | 3-4-6-12 meses | Prevención exacerbaciones Disminución duración exacerbaciones Mejoría clínica Hospitalización Efectos adversos |

Tabla 9 Descripción de los estudios sobre lisados bacterianos

| Autor Año | Fecha límite búsqueda | Nº ensayos N | Calidad ensayos | Población | Intervención/ Comparación | Seguimiento | Medida resultados |
|--------------|-----------------------|-------------------------------|-----------------|--|---|----------------|---|
| Berber, 2001 | Julio 2000 | 17 estudios 1038 pacientes | Escala de Jadad | Niños (0.5-19 años) con alto riesgo de IRA*/ historia de IRA/ Rinosinusitis crónica/ Enfermedad obstructiva respiratoria crónica | LW 50020, OM 85BV, RU41740, Ribomunyl Frente a placebo | 3-4-6-12 meses | Nº IRA durante periodo seguimiento Porcentaje de pacientes libres de infección |

*IRA: Infección respiratoria aguda

Tabla 10 Valoración crítica de los estudios sobre lisados bacterianos

| Estudio | P1 | P2 | P3 | P4 | P5 |
|-----------------------|----|----|----|----|----|
| Foxwell, 2006 | Sí | Sí | Sí | Sí | Sí |
| Del Río Navarro, 2006 | Sí | Sí | Sí | Sí | No |
| Steurer-Stey, 2004 | Sí | Sí | Sí | Sí | Sí |
| Sprenkle, 2005 | Sí | Sí | Sí | Sí | Sí |
| Berber, 2001 | Sí | Sí | Sí | Sí | Sí |

P1: ¿Se hizo la revisión sobre un tema claramente definido?

P2: ¿Buscaron los autores el tipo de artículos adecuado?

P3: ¿Crees que estaban incluidos los estudios importantes y relevantes?

P4: ¿Crees que los autores de la revisión han hecho suficiente esfuerzo para valorar la calidad de los estudios incluidos?

P5: Si los resultados de los diferentes estudios han sido mezclados para obtener un resultado "combinado", ¿era razonable hacer eso?

> Resultados de efectividad y seguridad

Uno de los seis documentos incluidos revisa la evidencia sobre una intervención muy concreta que no es abordada por el resto de las revisiones ni por la guía de práctica clínica: la vacunación frente a cepas no tipificadas de *Haemophilus influenzae*⁵². Entre los documentos incluidos en las demás revisiones sistemáticas se detectaron ensayos clínicos comunes, dado que algunas evaluaban el mismo tipo de intervenciones en poblaciones similares. Esto se ha tenido en cuenta a la hora de escribir los resultados, para evitar las redundancias. A continuación se exponen los resultados en función de la población estudiada por cada estudio.

> Efectividad y seguridad de los lisados bacterianos en población adulta

En este apartado se incluyen tres estudios: Foxwell 2006, Sprenkle 2005 y Steuer-Stey 2004^{52,54,55}. La población en los tres casos son adultos con bronquitis crónica o enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

El estudio de Foxwell, como se ha comentado anteriormente, evalúa la vacunación frente a cepas no tipificadas de *Haemophilus influenzae*, no presentando ensayos clínicos comunes con las otras revisiones sistemáticas. Por ello, sus resultados se exponen por separado. Los autores realizaron tres metanálisis, uno para cada medida de resultado:

- *Incidencia de exacerbaciones agudas de bronquitis crónica*: Aunque encontraron menos de episodios de bronquitis crónica en los pacientes vacunados que en los tratados con placebo, tanto a los 3 meses (cociente de tasas de de 0,69, IC 95%: 0,42-1,14) como a los 6 meses tras la vacunación (cociente de tasas 0,82, IC 95%: 0,61-1,09), las diferencias no fueron estadísticamente significativas.
- *Estado de portador de Haemophilus influenzae en las vías respiratorias*: Encontraron que el estado de portador fue menos frecuente entre los vacunados que entre los tratados con placebo, si bien estas diferencias no fueron estadísticamente significativas ni a los 3 meses de seguimiento (Odds

Ratio –OR- de 0,68, IC 95%: 0,41-1,11]) ni a los 6 meses (OR de 0,57, IC95%: 0,32-1,03).

- *Prescripción de antibióticos durante el periodo de seguimiento:* Encontraron una reducción en el uso de antibióticos en el grupo de tratamiento, que si bien no alcanzó significación estadística a los 3 meses de seguimiento (OR de 0,42, IC 95%: 0,16-1,13), sí fue estadísticamente significativa a los 6 meses (OR de 0,35, IC 95%: 0,16-0,75).

Las revisiones sistemáticas de Steuer-Stey y Sprenkle son del 2004 y 2005 respectivamente, presentan el mismo objetivo e incluyen 7 ensayos clínicos comunes. El motivo por el cual no incluyen ambos los mismos ensayos clínicos, siendo igual el periodo de búsqueda bibliográfica, es que en la revisión de Steuer-Stey estudiaron el uso de tres tipos de lisados bacterianos (OM-85BV, LW50020 y SL-04) y en la de Sprenkle un solo tipo (OM85-BV), coincidiendo solo en esta última intervención. Con todo, hay que señalar que 10 de los 13 ensayos que incluye el estudio de Steurer-Stey son con OM85-BV y solo tres con el resto de intervenciones. Los resultados agrupados de ambas revisiones, teniendo en cuenta los ensayos que se presentan en ambas, son los siguientes:

- *Exacerbaciones:* De los 12 ensayos clínicos que ofrecían información sobre el número de exacerbaciones³, en 6 de ellos no se encontraron diferencias estadísticamente significativas a favor de los lisados bacterianos y en otros 6 sí ($p < 0,05$). Los autores de las dos revisiones sistemáticas coinciden en afirmar que los estudios que encontraron las diferencias fueron los de peor calidad. En ambas revisiones realizaron un análisis cuantitativo, considerando 3 ensayos en cada estudio⁴, tomando como medida de resultado la aparición de una o más exacerbaciones durante el periodo de seguimiento. En ninguno de los metanálisis se encontraron diferencias a favor del uso de lisados bacterianos (riesgo relativo-RR- de 0,83, IC 95%: 0,65-1,05 en la revisión de Sprenkle; RR de 0,66, IC 95%: 0,41-1,08 en la revisión de Steuer-Stey).
- *Hospitalización:* Solo 3 ensayos ofrecían información sobre la hospitalización, todos ellos referentes al uso de OM-85BV. Uno de ellos encuentra que la duración de las hospitalizaciones es inferior en el grupo tratado con OM-85BV (1,5 días) con respecto al grupo tratado con placebo (3,4 días), siendo estas diferencias estadísticamente significativas ($p = 0,037$). Los otros 2 estudios no encontraron diferencias estadísticamente significativas entre el grupo tratado con OM-85BV y el grupo tratado con placebo.
- *Mejoría clínica:* Todos los estudios que aportan información sobre la severidad de los síntomas durante las exacerbaciones (13 ensayos clínicos), evalúan los efectos de OM-85BV. No se encontraron diferencias en términos de mejoría de los síntomas en los pacientes tratados con OM-85BV

³ Un ensayo común a ambas revisiones sistemáticas, dos ensayos adicionales de la revisión de Steuer-Stey y 9 ensayos adicionales de la revisión de Sprenkle.

⁴ En el estudio de Sprenkle realizaron el metanálisis con los 3 ensayos clínicos que incluían a población con enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

comparado con placebo en los ensayos individuales. Sin embargo, en el trabajo de Steuer-Stey realizaron un metanálisis con 5 de los ensayos⁵ y obtuvieron un RR de 0,57 (IC 95%: 0,49, 0,66) a favor del uso de OM-85BV.

- *Uso de antibióticos y/o esteroides:* Esta medida de resultado solo se recogió en el estudio de Sprenkle. 10 de los 13 ensayos que incluye la revisión ofrecían información sobre el uso de antibióticos y/o esteroides. Solo uno de ellos encontró diferencias estadísticamente significativas a favor del grupo tratado con OM-85BV ($p < 0,01$), en el resto, la magnitud de la asociación es variable, pero en ningún caso se encontraron diferencias significativas desde el punto de vista estadístico.
- En relación a los *efectos adversos*, las dos revisiones recogían efectos poco severos, similares en ambas. En el estudio de Steuer-Stey aportaron datos sobre significación estadística. Informaron sobre afectación cutánea e infecciones del tracto urinario inferior, ambas más frecuentes en el grupo tratado con OM-85BV que en el grupo control (OR de 2,94, IC 95%: 1,12-7,69; y OR de 2,62, IC 95% 1,35-5,11, respectivamente). También advierten de la aparición de afectación gastrointestinal y reacciones alérgicas, no siendo significativas las diferencias encontradas.

> Efectividad y seguridad de los lisados bacterianos en la población infantil

En este apartado se incluyen los estudios de Del Río de 2006 y Berber de 2001^{53,56}, que presentan un objetivo similar e incluyen 9 ensayos clínicos comunes. Mientras que la revisión de Berber es más amplia (incluye niños con infección respiratoria aguda, rinosinusitis y enfermedad respiratoria obstructiva crónica), la población incluida en el estudio de Del Río está formada solo por niños con infección respiratoria aguda. Ambas revisiones incluyen una variedad de lisados bacterianos, teniendo en común 4 de ellos (LW50020, OM 85BV, RU41740 y Ribomunyl). Es importante señalar que, aunque los autores valoraron la calidad metodológica de los ensayos incluidos, no aportaron información por separado para cada uno de los resultados medidos. Ninguna de estas revisiones aportó datos sobre seguridad. Los resultados sobre efectividad se exponen en función del tipo de medida:

- *Número de infecciones respiratorias agudas durante el periodo de seguimiento:* En el estudio de Del Río, los autores realizaron un metanálisis con los ensayos clínicos que emplearon inmunoestimulantes bacterianos y que ofrecían datos sobre media y desviación estándar. Encontraron una disminución del número total de infecciones respiratorias agudas con una diferencia ponderada de medias de -1,47 (IC 95% 1,92, -1,01) en un periodo de seguimiento de 6 meses o inferior en la mayoría de los casos. El estudio de Berber no aportó información sobre el número absoluto de infecciones.
- *Porcentaje de infecciones respiratorias agudas:* En el estudio de Del Río los

⁵ Realizaron el metanálisis con los 5 ensayos clínicos incluidos en esta revisión que aportaban información sobre mejoría clínica. Estos 5 ensayos también estaban incluidos en el estudio de Sprenkle.

autores encontraron una reducción relativa del riesgo de infecciones respiratorias del 42,93% (IC 95% -50,3%- -35,2%). En el estudio de Berber los resultados fueron similares, con una reducción relativa del riesgo de infecciones respiratorias agudas del 42,64% (IC 95% -45,19%, -40,08%).

> Efectividad y seguridad de los lisados bacterianos en la población infantil y adulta

La guía EPOS 2007⁵⁷, ofrece información en general sobre la rinosinusitis y la poliposis nasal y a cerca de su manejo terapéutico en niños y en adultos. Los autores de esta guía ofrecen un grado de recomendación A para los lisados bacterianos en este problema de salud -según los autores de la guía- en un nivel de evidencia Ib. Sin embargo, el nivel de evidencia solo tiene en cuenta la existencia de tres ensayos clínicos con asignación aleatoria, sin valorar si estos eran de buena calidad o no.

> Síntesis de los resultados

Las revisiones sistemáticas incluidas sobre los lisados son de buena calidad, no así los ensayos clínicos que éstas contienen. Esto limita la validez de los escasos beneficios encontrados al comparar los lisados bacterianos con placebo.

> Población adulta

En población adulta se han probado los lisados bacterianos en personas con enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

La vacunación frente a cepas no tipificadas de *Haemophilus influenzae*, comparada con placebo, no se ha asociado a mejoras en las exacerbaciones de la bronquitis crónica ni a la desaparición del estado de portador; siendo el único beneficio mostrado una reducción en la prescripción de antibióticos a los seis meses de seguimiento.

El tipo de lisado más estudiado en la población adulta ha sido el OM85BV. Solo 3 de los 19 ensayos clínicos incluidos en las dos revisiones sistemáticas donde se evalúa el OM85BV son sobre otro tipo de lisados, por lo que la mayor parte de las conclusiones de estas dos revisiones se pueden atribuir fundamentalmente a este producto. En ellas, no se ha encontrado diferencia entre los lisados y el placebo en términos de la reducción de exacerbaciones, duración de la hospitalización y uso de antibióticos. Se encontró con mayor frecuencia una mejoría de la severidad de los síntomas en las personas tratadas con lisados (OR frente a placebo de 0,57; $p < 0,05$), pero también tuvieron más efectos adversos, sobre todo de tipo cutáneo (OR de 2,94; $p < 0,05$) e infecciones del tracto urinario inferior (OR de 2,62; $p < 0,05$). Con estos resultados, el cociente entre beneficios y riesgos es muy pobre.

> Población infantil

En la población infantil se han estudiado los lisados bacterianos en la infección respiratoria aguda principalmente, existiendo un número importante de ensayos clínicos. También se han realizado ensayos en otros problemas como sinusitis y enfermedad respiratoria obstructiva crónica. En estos problemas de salud, se han evaluado diversos tipos de lisados bacterianos, siendo los más estudiados: LW50020, OM85BV, RU41740 y Ribomunyl. Ninguna de las revisiones encontradas aportó datos sobre seguridad de los lisados en la población infantil.

El metanálisis de los ensayos clínicos muestra una disminución en el número de infecciones respiratorias agudas al comparar los lisados con placebo: 1,47 infecciones menos por persona en aproximadamente 6 meses de seguimiento (IC 95%: -1,92, -1,01). Ninguna de las dos revisiones sistemáticas que estudian este resultado hace un análisis desagregado según la calidad de los ensayos clínicos ni tienen seguimiento a más largo plazo.

> Población adulta e infantil

Los resultados que recoge la guía de práctica clínica sobre rinosinusitis son pobres, puesto que solo incluyen 3 ensayos clínicos para elaborar la recomendación, sin comprobación previa de su calidad metodológica

Discusión

La evidencia científica sobre la efectividad de las autovacunas en la prevención de infecciones respiratorias de repetición es deficiente debido a la pobre calidad de los estudios disponibles, principalmente por el tipo de diseño empleado, en su mayoría series de casos. A su vez, la revisión de la evidencia sintetizada sobre el uso de lisados bacterianos en la prevención de infecciones respiratorias de repetición no ofrece resultados concluyentes que apoyen su eficacia en este tipo de patología.

> Discusión de las limitaciones

Como cualquier revisión sistemática, ésta se ha visto limitada por la disponibilidad de los estudios publicados sobre la pregunta de investigación y la calidad metodológica de los mismos.

Existen muy pocos estudios publicados en la literatura anglosajona y española sobre la eficacia y seguridad de las autovacunas. Los estudios que existen, como se ha comentado anteriormente, son de calidad muy pobre. Esto puede deberse a que se trate de una intervención en desuso o a que los estudios que se realizan obtienen resultados insatisfactorios y no se publican, en cuyo caso se trataría de un sesgo de publicación⁵⁸. En el caso de los lisados bacterianos, se encontró un mayor número de documentos publicados y la existencia de estudios recientes. Al centrarse este informe en la evidencia sintetizada en revisiones sistemáticas, se observó que las revisiones disponibles coincidían en muchos de los artículos incluidos en cada una de ellas, sin embargo, esto se ha tenido en cuenta al sintetizar los resultados, para no sacar conclusiones a partir de información redundante.

La dificultad para la recuperación de los artículos ha sido otra de las limitaciones encontradas, así como la barrera idiomática, por tratarse en su mayoría de documentos publicados por autores de Europa del Este, sobre todo en el caso de las autovacunas. Esto podría plantear dudas en cuanto a la validez de los resultados obtenidos con esta revisión por un sesgo de selección. Sin embargo, a través de los resúmenes en inglés de los artículos excluidos por idioma se ha podido comprobar que empleaban diseños similares a los de los estudios incluidos (sobre todo series de casos) y que la escasa información que aportan sobre los resultados no contradice la de los estudios que sí se han incluido en esta revisión.

> Discusión de los resultados

Existen muchos estudios que han tratado de mostrar el mecanismo de acción de las autovacunas y lisados bacterianos. Aunque este mecanismo no está del todo claro, parece que el efecto está mediado tanto a través de la inmunidad celular como de la humoral; dando lugar sobre todo a una respuesta inespecífica frente a los agentes microbianos empleados^{59,60}. Por otra parte, la efectividad y el grado de respuesta de estos tratamientos depende de la vía de administración⁶¹, lo que dificulta el control de la respuesta obtenida.

> Autovacunas

Los resultados descritos en los estudios incluidos son de escasa calidad, ya que en la mayoría de los mismos no existe grupo de comparación ni se realizan pruebas para comprobar la significación estadística. En uno de los dos estudios hallados que tienen grupo de comparación⁴³, las diferencias encontradas en cuanto a frecuentación de servicios sanitarios fueron mínimas, y podrían deberse a otros factores, como por ejemplo, el hecho de que el grupo tratado con autovacunas partiera de un número inferior de visitas que el grupo tratado con placebo. El otro estudio con grupos de control⁴⁴ presentaba 4 grupos de comparación, y aunque en principio mostraron un efecto beneficioso de las autovacunas, éste fue disminuyendo conforme avanzaba el periodo de seguimiento. Esta disminución del efecto no se explica por otros motivos que no sean la falta de efectividad, aunque podrían haberse estudiado otras variables que pudieran influir en la variación del efecto.

No hay consenso entre los estudios a la hora de establecer dosis y duración del tratamiento con autovacunas, así como en el tiempo de seguimiento máximo para encontrar un evento, por lo que, como se ha comentado anteriormente, los resultados pueden parecer poco fiables. En cuanto a la medida de los resultados, en algunos estudios como el de Rodríguez de 2006⁴⁵, no se define cuál es el evento final que identifican o qué se entiende por “mejoría” o “curación”, por lo que hay que tomar con cautela los porcentajes aportados.

Dado que no se han hallado otras revisiones sistemáticas sobre los efectos de las autovacunas en las infecciones respiratorias de repetición, no pueden compararse las conclusiones de este informe con otras síntesis de resultados. Como se ha comentado anteriormente, comparando con la información aportada por los resúmenes de los estudios excluidos (por idioma), no se encuentran diferencias en las conclusiones.

> Lisados bacterianos

Los lisados bacterianos son moduladores de la respuesta inmune que intervienen de forma inespecífica. Son muchos los tipos de lisados bacterianos, ya que se crean a partir de fracciones de múltiples bacterias, siendo muy amplias las posibilidades de combinación, aunque normalmente se elaboran con los tipos bacterianos más frecuentes^{56,62,63}. Los estudios encontrados incluían una amplia variedad de extractos bacterianos, lo que dificultaba en cierto modo la comparación entre ellos.

Puede considerarse que se trata de una intervención cuya efectividad ha sido mejor estudiada que la de las autovacunas, pero aún así, existe poca evidencia que apoye su uso sistemático. Las revisiones sistemáticas incluían ensayos clínicos de calidad muy pobre, por lo que es necesario poner en duda los resultados encontrados. Además, en el estudio de Steuer-Stey⁵⁵ encontraron una frecuencia mayor de reacciones adversas con el uso de lisados bacterianos, siendo significativas las diferencias. Algunas de las revisiones incluidas, a pesar de valorar la calidad de los ensayos que evalúan, no muestran los resultados en función de la calidad de los mismos.

> Implicaciones y recomendaciones

Este informe conlleva una serie de implicaciones clínicas, ya que a la luz de los estudios hallados, no parece justificado el uso de este tipo de intervenciones en la práctica habitual para la prevención de las recurrencias de infecciones respiratorias. Esto se fundamenta en la falta de una demostración consistente de los beneficios de autovacunas y lisados bacterianos, ya sea en términos de reducción del número de infecciones, disminución de la demanda de asistencia médica, mejoría clínica, reducción de hospitalizaciones o disminución del uso de antibióticos en estos procesos.

Para justificar que se abrieran nuevas vías de investigación clínica (ensayos clínicos de buena calidad con un número suficiente de individuos), primero deberían conocerse mejor los mecanismos de acción con que actúan las autovacunas y los lisados bacterianos en las infecciones respiratorias de repetición, así como la etiopatogenia de estas infecciones. Por otra parte, en este tipo de investigación, al igual que en otras investigaciones clínicas en el ámbito de la Otorrinolaringología, es fundamental separar las distintas entidades clínicas que componen las infecciones del tracto respiratorio superior, ya que de otra forma los resultados obtenidos en una población tan heterogénea tienen difícil aplicabilidad en la práctica en situaciones individuales.

Conclusiones

1. No existen pruebas científicas de calidad sobre los beneficios y efectos adversos de las autovacunas bacterianas en la prevención de las infecciones respiratorias de repetición en pacientes con enfermedades otorrinolaringológicas y/o respiratorias.
2. En los adultos con enfermedad pulmonar obstructiva crónica, se ha encontrado un ligero beneficio clínico a corto plazo con los lisados bacterianos, sobre todo atribuido al uso de OM85BV. Sin embargo, los pacientes tratados con este preparado también tuvieron más efectos adversos que los tratados por placebo; por lo que el balance entre beneficios y riesgos es poco favorable.
3. En la población infantil se encontró una disminución en el número de infecciones respiratorias agudas en los niños tratados con lisados bacterianos, sin embargo la información procede de ensayos clínicos con problemas de calidad, con un tiempo de seguimiento corto y sin información sobre efectos adversos. Por tanto, no se puede concluir que los beneficios de los lisados bacterianos superen a los riesgos en la población infantil.

Referencias

1. Sanz E, Hernández MA, Kumasi M, Ratchina L, Stratchounsky L, Peiré MA, et al. Pharmacological treatment of acute otitis media in children. A comparison among seven locations: Tenerife, Barcelona and Valencia (Spain), Toulouse (France), Smolensk (Russia), Bratislava (Slovakia) and Sofia (Bulgaria). *Eur J Clin Pharmacol.* 2004;60:37-43.
2. Harrison TR, Braunwald E, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, et al (editores). *Principios de medicina interna.* 15.^a ed. Vol. I. Madrid: McGraw Hill; 2001.
3. Clasificación estadística internacional de enfermedades y problemas relacionados con la salud. 10^a revisión. Washington DC: Organización Panamericana de la Salud; 2003.
4. Reveiz L, Cardona AF, Ospina EG. Antibióticos para la laringitis aguda en adultos (Revisión Cochrane traducida). En: *La Biblioteca Cochrane Plus*, 2008 Número 1. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de The Cochrane Library, 2008 Issue 1. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).
5. Gonzales R, Bartlett J, Besser R, Hickner J, Hoffman J, Sande M. Principles of appropriate antibiotic use for treatment of nonspecific upper respiratory tract infections in adults: background. *Ann Intern Med.* 2001;134:490-4.
6. Morales J, Acosta D, Anaya F, De la Cruz C, Escamilla JM, Jaramillo C, et al. *Guías de Práctica Clínica de Medicina Basada en la Evidencia: Infección respiratoria aguda [monograph on the Internet].* Colombia: Proyecto ISS-ASCOFAME [cited 2008 April 7]. Available from: <http://www.medynet.com/usuarios/jraguilar/infeccion%20respiratoria.pdf>.
7. 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.
8. Macnee. Acute exacerbations of COPD. [monograph on the internet]. Edinburgh: Respiratory Medicine Unit [cited 2008 March 12]. Available from: http://www.rcpe.ac.uk/publications/articles/journal_32_2/Supplement%20PDFs/macnee.pdf.
9. *Fisterra.com [homepage on the Internet].* España: Atención Primaria en la Red [updated 2008 April 28; cited 2008 May 2]. Available from: <http://www.fisterra.com/index.asp>.
10. Nowak D, Berger K, Lippert B, Kilgert K, Caeser M, Sandmann R. Epidemiology and health economics of COPD across Europe: a critical analysis. *Treat Respir Med.* 2005;4:381-95.
11. Cordero E, Alcántara JD, Caballero J, De la Torre L, Girón JA, Lama C, et al. Aproximación clínica y terapéutica a las infecciones de las vías respiratorias. Documento de Consenso de la Sociedad Andaluza de Enfermedades Infecciosas y de la Sociedad Andaluza de Medicina Familiar y Comunitaria. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2007;25:253-62.
12. Martín P, Ruiz-Canela L. Manejo de la otitis media aguda en la infancia [monograph on the internet]. Sevilla: Agencia de Evaluación de Tecnologías

- Sanitarias de Andalucía; 2001 [cited 2008 March 7]. Available from: http://www.juntadeandalucia.es/salud/orgdep/AETSA/pdf/otitis_GUIA.pdf.
13. Pérez E, García C, García C, Baquero F, Aguilar L, Dal R, et al. Geographical and ecological analysis of resistance, coresistance, and coupled resistance to antimicrobials in respiratory pathogenic bacteria in Spain. *Antimicrob Agents Chemother*. 2005;49:1965-72.
 14. Aguado JM, Martín JE, Lumbreras C. Resistencias bacterianas y farmacodinámica como bases de la prescripción de antibióticos en infecciones respiratorias. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2004;22:230-7.
 15. Campos J. ¿Afecta la vacunación a la prescripción de antibióticos? *Rev Esp Quimioterap*. 2007;20:115-8.
 16. Brouwer CN, Maillé AR, Rovers MM, Veenhoven RH, Grobbee DE, Sanders EA, et al. Effect of pneumococcal vaccination on quality of life in children with recurrent acute otitis media: A randomized, controlled trial. *Pediatrics*. 2005;115:273-9.
 17. Eskola J, Kilpi T, Palmu A, Jokinen J, Haapakoski J, Herva E. Efficacy of a pneumococcal conjugate vaccine against acute otitis media. *N Engl J Med*. 2001;344:403-9.
 18. Lapointe L, D'Allaire S, Lebrun A, Lacouture S, Gottschalk M. Antibody response to an autogenous vaccine and serologic profile for *Streptococcus suis* capsular type 1/2. *Can J Vet Res*. 2002;66:8-14.
 19. Euro-atvocard.de [homepage on the internet]. Pan-European consortium for research activities on autogenous products and molecular therapeutics for therapeutic vaccination [updated 2001 Jul 21; cited 2008 Feb 26]. Available from: <http://www.euro-atvocard.de>
 20. Waterston AM, Gumbrell L, Bratt T, Waller S, Gustav-Aspland J, L'Herminier C, et al. Phase I study of TNFalpha AutoVaccine in patients with metastatic cancer. *Cancer Immunol Immunother*. 2005; 54:848-57.
 21. Zaluga E. Skin reactions to antigens of propionibacterium acnes in patients with acne vulgaris treated with autovaccine. *Ann Acad Med Stetin*. 1998;44:65-85.
 22. Rizzo C, Brancaccio G, De Vito D, Rizzo G. Efficacy of autovaccination therapy on post-coronary artery bypass grafting methicilin-resistant *Staphylococcus aureus* mediatinitis. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2007;6:228-9.
 23. Bernhard H, Neudorfer J, Gebhard K, Conrad H, Hermann C, Nahrig J, et al. Adoptive transfer of autologous, HER2-specific, cytotoxic T lymphocytes for the treatment of HER2-overexpressing breast cancer. *Cancer Immunol Immunother*. 2008;57:271-80.
 24. Olson WC, Heston WDW, Rajasekaran AK. Clinical trials of cancer therapies targeting prostate-specific membrane antigen. *Rev Recent Clin Trials*. 2007;2:182-90.
 25. Krug LM, Krug LM. Vaccine therapy for small cell lung cancer. *Semin Oncol*. 2004;31:112-6.
 26. Cross D, Burmester JK. Gene therapy for cancer treatment: Past, present and future. *Clin Med Res*. 2006;4:218-27.
 27. Basset A, Thompson CM, Hollingshead SK, Briles DE, Ades EW, Lipsitch M, et al. Antibody-independent, CD4 T-cell-dependent protection against

- pneumococcal colonization elicited by intranasal immunization with purified pneumococcal proteins. *Infect Immun*. 2007;75:5460-4.
28. Cripps AW, Peek K, Dunkley M, Vento K, Marjason JK, McIntyre ME. Safety and immunogenicity of an oral inactivated whole-cell *Pseudomonas aeruginosa* vaccine administered to healthy human subjects. *Infect Immun*. 2006;74:968-74.
 29. Guías CASPe de Lectura Crítica de la Literatura [Internet]. España: CASPe, 2005. [consulta 10/02/2008]. Disponible en: <http://www.redcaspe.org/herramientas>.
 30. Rochon PA, Gurwitz JH, Sykora K, Mamdani M, Streiner DL, Garfinkel S, et al. Reader's guide to critical appraisal of cohort studies: 1. Role and design. *BMJ*. 2005;330:895-7.
 31. Mamdani M, Sykora K, Li P, Normand SL, Streiner DL, Austin PC, et al. Reader's guide to critical appraisal of cohort studies: 2. Assessing potential for confounding. *BMJ*. 2005;330:960-2.
 32. Normand SL, Sykora K, Li P, Mamdani M, Rochon PA, Anderson GM. Readers guide to critical appraisal of cohort studies: 3. Analytical strategies to reduce confounding. *BMJ*. 2005;330:1021-3.
 33. Deeks JJ, Dinnes J, D'Amico R, Sowden AJ, Sakarovich C, Song F, et al. Evaluating non-randomised intervention studies. *Health Technol Assess*. 2003;7:1-173.
 34. Barnes PJ. New therapies for asthma. *Trends Mol Med*. 2006;12:515-20.
 35. Stokes JR, Casale TB. Allergy immunotherapy for primary care physicians. *Am J Med*. 2006;119:820-3.
 36. Broide DH. DNA vaccines: An evolving approach to the treatment of allergic disorders. *Allergy Asthma Proc*. 2005; 26:195-8.
 37. Walsh GM. Novel therapies for asthma - Advances and problems. *Curr Pharm Des*. 2005;11:3027-8.
 38. Vill P. Autovaccine in the daily practice. *Biologische Medizin*. 2004;33:113-6.
 39. Storms WW. Unmet needs in the treatment of allergic asthma: potential role of novel biologic therapies. *J Manag Care Pharm*. 2003;9:534-43.
 40. Olinescu A, Levenet I. A therapeutical outlook in "infectious" bronchial asthma. *Roum Arch Microbiol Immunol*. 2000;59:31-41.
 41. Brandt RH, Christoph B, Solisch P, Hahnefeld H, Liebermann H, Brandt RH, et al. Vaccinations therapy of laryngeal papillomatosis. *Zeitschrift fur Erkrankungen der Atmungsorgane*. 1980;155:254-61.
 42. Halasa J, Kucharska E, Halasa M. Relief of disease symptoms in patients with nonatopic asthma after autovaccine treatment correlates with IL-10 level disease [Abstract]. World Allergy Organization- ICACI Congress XVIII; 2003 September 7-12, Vancouver, Canada.
 43. Kaiser C, Fernandez QG, Perez MC, Portela JA, Rico A, Riva B, et al. Bacterial auto-vaccine. *ORL DIPS*. 2006;33:111-5.
 44. Borysova L, Tomsikova M, Kuzemenska P, Burian V, Borysova L, Tomsikova M, et al. Allergization of the organism by *Neisseria meningitidis*. II. Studies concerning the results of vaccine therapy in diseases caused by bacterial allergy. *Zbl Bakt Hyg*. 1980;248:323-34.

45. Rodriguez A. Empleo de autovacunas como estrategia terapéutica y su relación costo-efectividad [monograph on the internet]. Cuba: Universidad Virtual Fajardo; 2006 [cited 2008 Feb 28]. Available from: <http://www.uvfajardo.sld.cu/Members/Doris/plonearticlemultipage.2007-01-22.1368481828/autores>.
46. Rusch V, Ottendorfer D, Zimmermann K, Gebauer F, Schrod W, Nowak P, et al. Results of an open, non-placebo controlled pilot study investigating the immunomodulatory potential of autovaccine. *Arzneimittelforschung*. 2001;51:690-7.
47. Chylak J. Autovaccines as protection against successive acute pharyngitis and tonsillitis in children. *Int Rev Allergol Clin Immunol*. 2000;6:27-31.
48. Stephens CB, Arnold GE, Butchko GM, Hardy CL, Stephens CB, Arnold GE, et al. Autogenous vaccine treatment of juvenile laryngeal papillomatosis. *Laryngoscope*. 1979; 89:1689-96.
49. Mitrovic K, FRE. Autovaccine treatment of rhinologic diseases of allergic origin accompanied by chronic infections of the nose and pharynx. *J Fr Otorhinolaryngol Audiophonol Chir Maxillofac*. 1976;25:45-7.
50. Arandjuz C, Black PN, Poole PJ, Wood BR, Steurer-Stey C. Oral bacterial vaccines for the prevention of acute exacerbations in chronic obstructive pulmonary disease and chronic bronchitis. *Respir Med*. 2006;100:1671-81.
51. 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;2:335-45.
52. Foxwell AR, Cripps AW, Dear KBG. Vacunación oral con una cepa de *Haemophilus influenzae* de célula entera para prevenir exacerbaciones agudas de bronquitis crónica (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, número 4, 2007. Oxford, Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de The Cochrane Library, 2007 Issue 4. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).
53. Del-Rio-Navarro BE, Espinosa Rosales F, Flenady V, Sienra-Monge JLL. Inmunoestimulantes para la prevención de la infección respiratoria en niños (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, 2007 Número 4. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de The Cochrane Library, 2007 Issue 4. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).
54. Sprenkle MD, Niewoehner DE, MacDonald R, Rutks I, Wilt TJ. Clinical efficacy of OM-85 BV in COPD and chronic bronchitis: A systematic review. *COPD*. 2005;2:167-75.
55. Steurer-Stey C, Bachmann LM, Steurer J, Tramèr MR. Oral purified bacterial extracts in chronic bronchitis and COPD: systematic review. *Chest*. 2004;126:1645-55.
56. Berber AD, Gutiérrez MD. Compilation and meta-analysis of randomized placebo-controlled clinical trials on the prevention of respiratory tract infections in children using immunostimulants. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2001;11:235-46.
57. Fokkens WJ, Lund VJ, Mullol J, Bachert C, Cohen N, Cobo R, et al. European position paper on nasal polyps. *Rhinology*. 2007;45:1-139.

58. Easterbrook PJ, Berlin JA, Gopalan R, Matthews DR. Publication bias in clinical research. *Lancet*. 1991;337:867-72.
59. Wilczynski K, Kozminska J, Bilinski A. The testing of auto-vaccination of patients with chronic purulent otitis media. *Otolaryngol Pol*. 1995;49:183-5.
60. Novotny Z, Krupicka J, Hanova I, Rys E. Treatment with autovaccines and the immunologic profile of patients. *Cesk Otolaryngol*. 1990;39:40-7.
61. Piatkova AK. Effect of an autovaccine on the course of an experimental staphylococcal infection. *Zh Mikrobiol Epidemiol Immunobiol*. 1979;7:80-4.
62. Schaad UB, Mütterlein R, Goffin H; BV-Child Study Group. Immunostimulation with OM-85 in children with recurrent infections of the upper respiratory tract: a double-blind, placebo-controlled multicenter study. *Chest*. 2002;122:2042-9.
63. Collet JP, Shapiro S, Ernst P, Renzi P, Ducruet T, Robinson A. Effects of an immunostimulating agent on acute exacerbations and hospitalizations in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 1997;156:1719-24.

Anexos

> Anexo 1: Critical Appraisal Skills Programme para ensayos clínicos adaptada por CASP España (CASPe)

| ¿Son válidos los resultados del ensayo? | |
|--|--|
| Preguntas "de eliminación" | |
| 1.- ¿Se orienta el ensayo a una pregunta claramente definida? Una pregunta debe definirse en términos de: - La población de estudio. - La intervención realizada. - Los resultados considerados | <input type="checkbox"/> SÍ <input type="checkbox"/> NO SÉ <input type="checkbox"/> NO |
| 2.- ¿Fue aleatoria la asignación de los pacientes a los tratamientos? ¿Se mantuvo oculta la secuencia de aleatorización? | <input type="checkbox"/> SÍ <input type="checkbox"/> NO SÉ <input type="checkbox"/> NO |
| 3.- ¿Fueron adecuadamente considerados hasta el final del estudio todos los pacientes que entraron en él? ¿El seguimiento fue completo? ¿Se analizaron los pacientes en el grupo al que fueron aleatoriamente asignados? | <input type="checkbox"/> SÍ <input type="checkbox"/> NO SÉ <input type="checkbox"/> NO |
| Preguntas de detalle | |
| 4.- ¿Se mantuvieron ciegos al tratamiento los pacientes, los clínicos y el personal del estudio? - Los pacientes. - Los clínicos. - El personal del estudio. | <input type="checkbox"/> SÍ <input type="checkbox"/> NO SÉ <input type="checkbox"/> NO |
| 5.- ¿Fueron similares los grupos al comienzo del ensayo? En términos de otros factores que pudieran tener efecto sobre el resultado: edad, sexo, etc. | <input type="checkbox"/> SÍ <input type="checkbox"/> NO SÉ <input type="checkbox"/> NO |
| 6.- ¿Al margen de la intervención en estudio los grupos fueron tratados de igual modo? | <input type="checkbox"/> SÍ <input type="checkbox"/> NO SÉ <input type="checkbox"/> NO |

> **Anexo 2: Cuestionario Ad Hoc para evaluar la calidad de un estudio de cohortes**

| Tabla 6: Valoración de la calidad estudio de Borysova, 1980 | | | | | | | |
|---|------------------------------------|--|----|---------------------|--------------------------|--|------------|
| A. DISEÑO DEL ESTUDIO: Cohortes | | | | | | | |
| Retrospectivo | | Prospectivo | | Ambispectivo | | | |
| B. TAMAÑO MUESTRAL | | | | | | | |
| Total =360 | | Grupos de comparación = n1 vs.n2 vs. n3 vs. n4 | | | | | |
| C. CREACIÓN DE LOS GRUPOS DE TRATAMIENTO: Sesgo de Selección: selección de los pacientes y composición de los grupos. | | | | | | | |
| ¿Se explicita en el artículo si hubo distintos criterios de indicación para las distintas intervenciones que se comparan? | | | | Sí | No | No datos | |
| Comparabilidad de los grupos (Según apartado D): | | | | | | | |
| a. Sí en x /7 variables | | b. No en y /7 variables | | c. No datos en w /7 | | | |
| D. ANÁLISIS DE LA COMPARABILIDAD | | | | | | | |
| VARIABLES | CRITERIOS DE INCLUSIÓN / EXCLUSIÓN | | | | COMPARABILIDAD DE GRUPOS | AJUSTE / ESTRATIFICACIÓN En el análisis estadístico | |
| | G1 | G2 | G3 | G4 | | | |
| 1.-Sexo | | | | | | | |
| 2.-Edad | | | | | | | |
| 3.- Tipo enfermedad de base | | | | | | | |
| 4.- Gravedad de los síntomas | | | | | | | |
| 5.-Tratamiento previo o concomitante | | | | | | | |
| 6.-Tiempo evolución enfermedad | | | | | | | |
| 7.-Comorbilidad | | | | | | | |
| E. FUENTES DE INFORMACIÓN: Sesgo de mala clasificación | | | | | | | |
| ¿Se utiliza un método válido para valorar los resultados de las intervenciones? | | | | Sí | No | No datos | no procede |
| ¿Se utiliza un método similar para valorar los resultados de las intervenciones en los grupos de comparación? | | | | Sí | No | no datos | no procede |
| ¿Existe ciego en los evaluadores de resultados? | | | | Sí | No | no datos | no procede |
| F. SEGUIMIENTO: Sesgo de desgaste | | | | | | | |
| ¿Existen pérdidas o abandonos a lo largo del estudio? Número de pérdidas: | | | | Sí | no | no datos | no procede |
| ¿Se da información sobre los motivos de las pérdidas? | | | | Sí | no | no datos | no procede |
| ¿Todos los grupos tienen el mismo periodo de seguimiento? | | | | Sí | no | no datos | no procede |

> Anexo 3: Critical Appraisal Skills Programme para revisiones sistemáticas

| ¿Los resultados de la revisión son válidos? | |
|---|--|
| Preguntas "de eliminación" | |
| 1 ¿Se hizo la revisión sobre un tema claramente definido? PISTA: Un tema debe ser definido en términos de <ul style="list-style-type: none"> - La población de estudio. - La intervención realizada. - Los resultados ("outcomes") considerados. | <input type="checkbox"/> SÍ <input type="checkbox"/> NO SÉ <input type="checkbox"/> NO |
| 2 ¿Buscaron los autores el tipo de artículos adecuado? PISTA: El mejor "tipo de estudio" es el que - Se dirige a la pregunta objeto de la revisión. <ul style="list-style-type: none"> - Tiene un diseño apropiado para la pregunta. | <input type="checkbox"/> SÍ <input type="checkbox"/> NO SÉ <input type="checkbox"/> NO |
| Preguntas de detalle | |
| 3 ¿Crees que estaban incluidos los estudios importantes y relevantes? PISTA: Busca <ul style="list-style-type: none"> - Qué bases de datos bibliográficas se han usado. - Seguimiento de las referencias. - Contacto personal con expertos. - Búsqueda de estudios no publicados. - Búsqueda de estudios en idiomas distintos del inglés. | <input type="checkbox"/> SÍ <input type="checkbox"/> NO SÉ <input type="checkbox"/> NO |
| 4 ¿Crees que los autores de la revisión han hecho suficiente esfuerzo para valorar la calidad de los estudios incluidos? PISTA: Los autores necesitan considerar el rigor de los estudios que han identificado. La falta de rigor puede afectar al resultado de los estudios ("No es oro todo lo que reluce" El Mercader de Venecia. Acto II) | <input type="checkbox"/> SÍ <input type="checkbox"/> NO SÉ <input type="checkbox"/> NO |
| 5 Si los resultados de los diferentes estudios han sido mezclados para obtener un resultado "combinado", ¿era razonable hacer eso? PISTA: Considera si <ul style="list-style-type: none"> - Los resultados de los estudios eran similares entre sí. - Los resultados de todos los estudios incluidos están claramente presentados. - Están discutidos los motivos de cualquier variación de los resultados. | <input type="checkbox"/> SÍ <input type="checkbox"/> NO SÉ <input type="checkbox"/> NO |
| <i>Fuente: http://www.redcaspe.org/homecaspe.asp</i> | |

**AGENCIA DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS
SANITARIAS DE ANDALUCÍA (AETSA)**

Avda de la Innovación s/n. Edificio Renta Sevilla. 2ª planta
41020 Sevilla. España (Spain)
Tlf. 955 00 68 04 / Fax. 955 00 68 45

