



Vacunas para la prevención de la gripe en pacientes asmáticos

Cates CJ, Jefferson TO, Rowe BH



Fecha de la modificación más reciente: 14 de enero de 2008

Fecha de la modificación significativa más reciente: 18 de febrero de 2008

Esta revisión debería citarse como: Cates CJ, Jefferson TO, Rowe BH. Vacunas para la prevención de la gripe en pacientes asmáticos (Revisión Cochrane traducida). En: *La Biblioteca Cochrane Plus*, 2008 Número 4. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de *The Cochrane Library*, 2008 Issue 3. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).

RESUMEN

Antecedentes

La vacunación contra la gripe se recomienda para los pacientes asmáticos en muchos países porque los estudios observacionales han mostrado que la infección por gripe puede estar asociada con exacerbaciones del asma, pero la vacunación contra la gripe por sí misma tiene la posibilidad de afectar negativamente la función pulmonar. Una revisión reciente concluyó que la vacunación contra la gripe no aportó beneficios claros a los pacientes con asma, pero esta conclusión no estaba basada en una búsqueda sistemática de la bibliografía.

Objetivos

Aunque la gripe puede causar exacerbaciones del asma, hay controversia sobre el uso de la vacunación contra la gripe, ya que puede precipitar una crisis asmática en algunas personas. El objetivo de esta revisión fue evaluar los efectos de la vacunación contra la gripe en niños y adultos con asma.

Estrategia de búsqueda

Se realizaron búsquedas en el Registro Especializado de Ensayos Controlados del Grupo Cochrane de Vías Respiratorias (Cochrane Airways Group Trials Register) y en las listas de referencias de los artículos. La última búsqueda se realizó en septiembre 2007.

Criterios de selección

Los ensayos aleatorios de la vacunación contra la gripe en niños (más de dos años de edad) y adultos con asma. Se excluyeron los estudios de personas con enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

Recopilación y análisis de datos

Los criterios de inclusión y la evaluación de la calidad de los ensayos fueron realizados de forma independiente por dos revisores. Dos revisores de forma independiente extrajeron los datos. Se estableció contacto con los autores del estudio para obtener información que faltaba.

Resultados principales

Inicialmente, se incluyeron nueve ensayos. Cuatro de estos ensayos eran de alta calidad. De tres actualizaciones han sido incluido seis artículos adicionales (Bueving 2003; Castro 2001; Fleming 2006; Redding 2002; Reid 1998). Los estudios incluidos cubrieron una amplia diversidad de personas, contextos y tipos de vacunación contra la gripe, y se agruparon los datos de los estudios más recientes que usaron vacunas similares.

Beneficios: Bueving 2003 estudió 696 niños con asma y no demostró una disminución significativa de las exacerbaciones del asma relacionadas con la gripe (diferencia de riesgos 0,01; intervalo de confianza del 95%: -0,02 a 0,04).

Daños: Los resultados agrupados de dos ensayos que incluían 2 306 personas con asma no demostraron un aumento significativo de las exacerbaciones del asma en las dos semanas siguientes a la vacunación contra la gripe (diferencia de riesgos 0,00; intervalo de confianza del 95%: -0,02 a 0,02).

Conclusiones de los autores

Permanece la incertidumbre sobre el grado de protección contra las exacerbaciones del asma relacionadas con la infección por gripe que proporciona la vacunación. Las pruebas de los ensayos recientemente publicados indican que no hay aumento significativo de las exacerbaciones del asma inmediatamente después de la vacunación (al menos con las vacunas inactivadas contra la gripe). Existen dudas sobre el posible aumento de las sibilancias y los ingresos hospitalarios de los recién nacidos que reciben la vacunación intranasal viva.

Esta revisión debería citarse como:

Cates CJ, Jefferson TO, Rowe BH Vacunas para la prevención de la gripe en pacientes asmáticos (Revisión Cochrane traducida). En: *La Biblioteca Cochrane Plus*, 2008 Número 4. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de *The Cochrane Library*, 2008 Issue 3. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).

RESUMEN EN TÉRMINOS SENCILLOS

Se necesitan más investigaciones para determinar si las crisis del asma son prevenidas por la vacunación contra la gripe, pero la vacuna contra la gripe ahora no parece probable que empeore el asma

La gripe (la gripe) es una enfermedad altamente infecciosa causada por virus. Se ha pensado que la gripe causa crisis asmáticas. Se han realizado pocos ensayos de manera que prueben si las crisis del asma que se producen después de la infección por gripe (en contraposición a después de la vacunación) disminuyen significativamente por la vacunación contra la gripe, de manera que permanece la incertidumbre sobre cuál es la diferencia que proporciona la vacunación a las personas con asma. Los estudios incluidos indican que la vacuna contra la gripe tiene poca probabilidad de precipitar crisis de asma inmediatamente después que se administra la vacuna.

ANTECEDENTES

El objetivo principal de la política de vacunación contra la gripe ha sido la disminución del incremento de las muertes asociadas con las epidemias de gripe ([Barker 1982](#)). Las estadísticas de mortalidad indican que la gripe puede estar relacionada con 3 000 muertes más por año en el Reino Unido solo y en los años epidémicos puede aumentar hasta 18 000 ([Ashley 1991](#)). Un estudio observacional amplio realizado en los Estados Unidos comparó la mortalidad observada con la esperada durante siete epidemias de gripe entre 1957 y 1966 con resultados similares ([Housworth 1974](#)). Estos resultados han demostrado sistemáticamente que la mayor parte del incremento de la mortalidad durante los brotes de gripe ocurre en la población de personas mayores. Las limitaciones principales de estos estudios incluyen una falta de conexión causal directa entre la mortalidad y la infección por gripe y los sesgos inherentes a sus métodos de investigación retrospectivos ([Patriarca 1994](#)).

Aunque todavía hay pocas pruebas de que la vacunación contra la gripe tiene repercusión sobre la mortalidad, un ensayo controlado aleatorio en pacientes de mayor edad (mayores de 65 años) sin factores de riesgo conocidos ha demostrado una disminución del 50% de la infección por gripe confirmada por serología ([Govaert 1994](#)). Una revisión reciente preconizó la inmunización de todos los ancianos (mayores de 65 años), independiente del estado de los factores de riesgo ([NHS Centre 1996](#)), a pesar de la ausencia de pruebas que apoyen esta propuesta. Sin embargo, la política actual en el Reino Unido y muchos otros países es concentrarse en los que se consideran que se encuentran en mayor riesgo, incluidos los pacientes con asma ([HMSO 1996](#)). Las recomendaciones para los asmáticos no son apoyadas por pruebas provenientes de ensayos controlados aleatorios, y no proporcionan ninguna indicación de qué subgrupos de pacientes con asma, si existen, deben recibir la inmunización.

Estudios observacionales han mostrado que las exacerbaciones del asma en los niños a menudo están asociadas con infecciones virales, sin embargo hay desacuerdos entre los estudios sobre la importancia relativa de la gripe en comparación con otros virus en esta asociación ([Johnston 1995](#); [McIntosh 1973](#); [Roldaan 1982](#)). Para contrarrestar el argumento de que la inmunización puede beneficiar a los pacientes, existe la posibilidad de que la vacunación contra la gripe precipite una exacerbación en algunos asmáticos. Por esta razón algunos médicos continúan reticentes a recomendar la vacuna a los asmáticos ([Rothbarth 1995](#)).

Aunque el efecto beneficioso de la vacuna contra la gripe en los pacientes con asma puede ser limitado y existe alguna duda por el daño potencial, otra investigación indica que algunos asmáticos que contraen infecciones por gripe muestran disminución de las funciones pulmonares ([Kondo 1991](#)). Por lo tanto, la inmunización tiene la posibilidad de proteger a los pacientes asmáticos del deterioro de la función pulmonar.

Una revisión publicada previamente estaba dirigida al tema de la vacunación contra la gripe en pacientes con asma y enfermedad pulmonar obstructiva crónica ([Rothbarth 1995](#)). Esta revisión llegó a la conclusión de que no había beneficios claros de la vacunación contra la gripe en los pacientes con asma y EPOC. Una revisión reciente ([Nicholson 2003](#)) llegó a la conclusión de que la vacunación contra la gripe es segura en el asma. Sin embargo, estos resultados no se basaron en una búsqueda sistemática de la bibliografía publicada y no publicada. Además, otros problemas metodológicos limitan la validez de sus conclusiones.

El objetivo primario de la presente revisión es buscar sistemáticamente y combinar todas las pruebas provenientes de ensayos controlados aleatorios de los efectos de la vacunación contra la gripe en pacientes asmáticos, para proporcionar las mejores pruebas actualmente disponibles en las que basar las recomendaciones para la práctica clínica y la investigación ulterior.

OBJETIVOS

El objetivo de esta revisión fue evaluar la eficacia y los daños de la vacunación contra la gripe en niños y adultos con asma.

CRITERIOS PARA LA VALORACIÓN DE LOS ESTUDIOS DE ESTA REVISIÓN

Tipos de estudios

Ensayos controlados aleatorios con o sin cegamiento.

Tipos de participantes

Los niños asmáticos (más de dos años de edad) y los adultos de todos los grados de gravedad, independiente de la forma de vida cotidiana de esas personas (independiente, institucional, etc.). Se excluyeron los estudios que presentaban resultados de pacientes con EPOC, pero se incluyeron los datos de los estudios de poblaciones mixtas si a partir del artículo o después de establecer contacto con los autores podían obtenerse datos separados de los pacientes asmáticos.

Tipos de intervención

Vacunación con cualquier vacuna contra la gripe, viva, inactivada, total, con virus dividido, monovalente, bivalente, trivalente, polivalente, A y B. La vacunación puede haber sido comparada con placebo, ninguna vacuna u otro tipo de vacuna contra la gripe.

Tipos de medidas de resultado

Los efectos protectores de la vacunación se miden durante la temporada de gripe (beneficios tardíos), mientras los efectos adversos causados por la vacunación se miden en las dos primeras semanas después de la vacunación (efectos adversos iniciales). Las siguientes medidas de resultado se incluyeron bajo ambas categorías:

1. Exacerbaciones del asma.
2. Ingreso hospitalarios (relacionados con el asma y por todas las causas.)
3. Neumonía (confirmada con radiografía del tórax).
4. Puntuaciones de los síntomas de asma, en la semana después de la inmunización y en los siguientes seis meses.
5. Medidas de la función pulmonar (p.ej. tasa de flujo expiratorio máximo {FEM} y volumen expiratorio forzado en un segundo {VEF1}; absoluto y % del teórico), en la semana siguiente a la inmunización y en los seis meses siguientes.
6. Número de visitas al servicio de urgencias o para otra atención médica (excluidas las visitas habituales) en relación con el asma, durante la semana siguiente a la inyección y los siguientes seis meses.
7. Número de ciclos con corticosteroides de rescate (prednisolona, prednisona, dexametasona y triamcinolona) en la semana siguiente a la inyección y los siguientes seis meses.
8. Mortalidad (si se registraron casos).

ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA PARA LA IDENTIFICACIÓN DE LOS ESTUDIOS

Ver: estrategia de búsqueda [Cochrane Airways Group](#)

Se hizo una búsqueda de "asma y sibilancias*" en el Registro Especializado de Ensayos Controlados del Grupo Cochrane de Vías Respiratorias (Cochrane Airways Group "asthma and wheez*" register). Este registro basado en ProCite contiene registros copiados de MEDLINE, EMBASE y CINAHL, así como registros identificados por búsqueda manual en 20 revistas en las que aparecen frecuentemente publicaciones de temas respiratorios. Los ensayos con asignación al azar controlados se identifican en el registro usando la estrategia de búsqueda siguiente: (placebo* OR trial* OR random* OR double-blind OR double blind OR single-blind OR single blind OR controlled study OR comparative study). Se hicieron búsquedas en el registro utilizando el siguiente término: gripe OR vaccin*. Esta revisión se basa en las búsquedas actualizadas hasta febrero de 2004.

Adicionalmente se verificaron todas las referencias de los ensayos identificados y se estableció contacto con los autores para solicitarles cualquier dato adicional publicado o no publicado. También se examinaron los artículos de revisión en busca de referencias de estudios perdidos.

MÉTODOS DE LA REVISIÓN

Dos revisores (CJC y TOJ) evaluaron los títulos y los resúmenes identificados en la búsqueda informatizada. Se obtuvo el texto completo de todas las citas potencialmente pertinentes para su evaluación por dos revisores (CJC y AB) de forma independiente, que identificaron los estudios para su inclusión y calificaron su calidad metodológica. Cualquier desacuerdo se resolvió mediante discusión entre los revisores. Cuando fue necesario, se contactó con los autores para que hicieran algunas aclaraciones.

Se evaluó la calidad metodológica de los ensayos incluidos, poniendo especial atención en el enmascaramiento de la asignación, que fue calificado según las normas Cochrane:

Grado A: Ocultación adecuada

Grado B: Incierta

Grado C: Ocultación claramente inadecuada

En el caso de existir dudas, se estableció contacto con los autores con el fin de clarificarlas.

El acuerdo sobre la evaluación de la metodología se informa con las estadísticas Kappa.

La calidad metodológica de los estudios también se evaluó mediante los criterios de Jadad. ([Jadad 1996](#)). Se asigna un punto por la asignación al azar, el cegamiento y la descripción de los retiros y abandonos; puede agregarse un punto extra para los métodos de asignación al azar y enmascaramiento que estén bien descritos y sean adecuados. Los estudios que usan un método claramente inadecuado de asignación al azar o de cegamiento (como alternar los pacientes) pierden el punto asignado. La puntuación máxima es cinco puntos y los estudios con puntuaciones menores a los tres puntos normalmente se consideran como de baja calidad metodológica. La extracción de los datos se realizó de forma independiente por dos revisores y cuando fue posible se estableció contacto con los autores de los ensayos para que proporcionaran los datos que faltaban. Un revisor verificó los datos y los introdujo en el sistema informático.

Se calculó un efecto ponderado del tratamiento (con un modelo de efectos aleatorios) en los ensayos con el uso del programa estadístico Cochrane, RevMan versión 4.2. Los resultados dicotómicos se expresaron como odds ratios (OR e intervalos de confianza [IC] del 95%) y diferencia de riesgos (DR con IC del 95%). Los resultados continuos se expresaron como diferencia de medias ponderadas (DMP e intervalos de confianza [IC] del 95%). Se realizó el análisis de los beneficios de la vacunación durante la temporada de gripe y los daños a corto plazo experimentados en las semanas después de la vacunación.

En esta revisión se incluyeron ensayos con diseño cruzado (crossover) junto con estudios de grupos paralelos. El agrupamiento de los datos de estos dos tipos de ensayos es polémico, y no se realizó en esta revisión. En el protocolo se prevé realizar análisis de sensibilidad, pero los datos no fueron apropiados para realizarlos. Se realizó el análisis de subgrupos de los vacunados por primera vez

y de los de vacunados repetidamente, cuando lo permitieron los datos.

DESCRIPCIÓN DE LOS ESTUDIOS

En la búsqueda en las bases de datos se identificaron 36 resúmenes para la revisión y se seleccionaron 26 para su posible inclusión en la revisión. En las referencias de otros trabajos se identificaron dos trabajos adicionales, ([Govaert 1992](#); [Govaert 1994](#)). Se obtuvo el texto completo de cada trabajo y se tradujo cuando fue necesario (tres del alemán). Los trabajos fueron excluidos por las siguientes razones: estudios retrospectivos (cinco), no aleatorios (cinco), EPOC (dos), sin datos por separado de los pacientes asmáticos (cinco). Se incluyeron nueve estudios en esta revisión con el acuerdo completo entre los dos revisores. Dos estudios adicionales habían sido identificados en la primera actualización de esta revisión; uno fue excluido porque no era con asignación al azar ([Ahmed 1997](#)) y fue incluido un nuevo estudio ([Reid 1998](#)). En la segunda actualización se identificaron cuatro estudios adicionales y se incluyeron ([Bueving 2003](#); [Castro 2001](#); [Redding 2002](#); [Sener 1999](#)). Uno de estos estudios es objeto de tres documentos sobre diferentes aspectos del ensayo ([Castro 2001](#)) y los otros artículos se muestran como referencias secundarias. Una búsqueda actualizada realizada en febrero de 2004 no identificó nuevos estudios. Búsquedas adicionales hasta septiembre 2007 han identificado 22 nuevos resúmenes. de estos resúmenes se incluyó un estudio grande nuevo ([Fleming 2006](#)) y se estableció contacto con los autores de otros dos estudios amplios sobre niños pequeños ([Ashkenazi 2006](#), [Belshe 2007](#)) para tratar de obtener datos sobre el subconjunto de niños con asma. Todos los estudios nuevos incluidos comparan la vacuna atenuada viva intranasal con la vacuna inactivada trivalente. Siete resúmenes eran publicaciones relacionados con los estudios de esta revisión, cuatro estudios no se realizaron con asignación al azar y uno asignó a los pacientes al tratamiento por alternancia ([Chiu 2003](#)). Un estudio pequeño también fue excluido porque no fue posible establecer contacto con los autores para clarificar si realizaron la asignación al azar ([Kim 2003](#)).

Ver "Tabla de estudios incluidos" para más detalles.

Los estudios provienen de Europa ([Bueving 2003](#); [Fleming 2006](#); [Govaert 1992](#); [Hahn 1980](#); [Nicholson 1998](#); [Ortwein 1987](#); [Sener 1999](#); [Stenius 1986](#)), Japón ([Miyazaki 1993](#); [Tanaka 1993](#)) y los EE.UU. ([Atmar 1989](#); [Bell 1978](#); [Castro 2001](#); [Redding 2002](#)). Los pacientes estudiados incluyeron niños ([Bell 1978](#); [Bueving 2003](#); [Castro 2001](#); [Fleming 2006](#); [Miyazaki 1993](#); [Redding 2002](#); [Tanaka 1993](#)) y adultos ([Atmar 1989](#); [Castro 2001](#); [Govaert 1992](#); [Nicholson 1998](#); [Sener 1999](#); [Stenius 1986](#)). Los estudios más frecuentes eran de inyecciones intramusculares con virus muertos, pero cuatro autores ([Atmar 1989](#); [Miyazaki 1993](#); [Redding 2002](#); [Tanaka 1993](#)) estudiaron la vacuna viva intranasal. Tres estudios incluidos realizaron una comparación aleatoria de diferentes tipos de vacuna ([Fleming 2006](#); [Nicholson 1998](#); [Ortwein 1987](#)).

Cuatro estudios ([Bell 1978](#); [Castro 2001](#); [Nicholson 1998](#); [Sener 1999](#)) usaron diseños cruzados (crossover), los otros eran grupos paralelos. Todos los estudios incluían alguna medidas de resultado relacionada con la exacerbación del asma al inicio del período posterior a la vacunación, pero sólo [Govaert 1992](#), [Miyazaki 1993](#), [Stenius 1986](#), [Tanaka 1993](#), [Fleming 2006](#) y [Bueving 2003](#) buscaron medidas de resultado tardías para evaluar la eficacia protectora de la vacuna.

CALIDAD METODOLÓGICA

Nueve estudios fueron de calidad metodológica alta con una puntuación de calidad de Jadad de más de 2 de los 5 puntos posibles ([Atmar 1989](#); [Bueving 2003](#); [Castro 2001](#); [Fleming 2006](#); [Govaert 1992](#); [Nicholson 1998](#); [Redding 2002](#); [Sener 1999](#); [Stenius 1986](#)). No se utilizó placebo en cuatro estudios ([Bell 1978](#); [Fleming 2006](#); [Miyazaki 1993](#); [Ortwein 1987](#)), y los datos de las medidas de resultado tardías de [Bell 1978](#) no se incluyeron porque era retrospectivo y no aleatorio.

RESULTADOS

1. VIRUS DIVIDIDO O VACUNA CON ANTÍGENO DE SUPERFICIE VERSUS PLACEBO

- BENEFICIOS DE LA VACUNACIÓN

Se identificó un estudio con 696 niños en la actualización de 2003 de esta revisión ([Bueving 2003](#)). Se realizó en los Países Bajos durante dos estaciones de gripe y en los 37 niños que padecieron exacerbaciones del asma relacionadas con la identificación de hisopados faríngeos positivos del virus de la gripe, 20 eran del grupo vacunado y 17 del grupo placebo. Este resultado representa una diferencia de riesgos de 0,01 (IC del 95%: -0,02 a 0,04) con un intervalo de confianza estrecho que excluye una diferencia absoluta del 6% de las exacerbaciones a más largo plazo después de la vacunación. Se debe observar que una proporción pequeña de las exacerbaciones estaban relacionadas con la infección comprobada con gripe y cuando se consideran todas las exacerbaciones la proporción de niños en cada grupo que sufrió una exacerbación fue de 85,5% en el grupo vacunado y 90,1% en el grupo placebo; este resultado representa una diferencia de riesgos de -0,04 (IC del 95%: -0,09 a 0,00), pero el odds ratio ajustado en este trabajo no encontró una diferencia significativa entre los grupos ($p = 0,10$). La duración y la gravedad de las exacerbaciones no fueron significativamente diferentes entre los dos grupos.

[Bueving 2003](#) ahora incluye la publicación posterior en la revista European Respiratory de la espirometría y las puntuaciones de los síntomas. Estos resultados no muestran una diferencia significativa del VEF1 (% del teórico) durante las semanas positivas de gripe en 41 niños; diferencia de medias 9% (IC del 95%: -3,86% a 21,86%). En 40 niños con resultados positivos para la gripe y con mediciones de la calidad de vida con asma, hubo una diferencia estadísticamente significativa del cambio en las puntuaciones totales durante las semanas positivas con gripe; diferencia de medias 0,6 (IC del 95%: 0,08 a 1,12). Las puntuaciones totales no alcanzaron significación en las semanas con "todas las enfermedades". El número de pacientes con un cambio de la puntuación de la calidad de vida de al menos 0,5 unidades (la diferencia clínica mínimamente importante) fue 10 (48%) en el grupo vacunado y 13 (68%) en el grupo con placebo, pero este cambio sólo alcanzó significación en los dominios de los síntomas y de las actividades y no en la puntuación total. No obstante, estos resultados sí sugieren la posibilidad de que la vacunación contra la gripe aporte el beneficio de una mayor puntuación de calidad de vida con asma asociada con la prueba positiva a la gripe en los niños.

En un estudio anterior diseñado para examinar los resultados tardíos de la vacunación contra la gripe ([Stenius 1986](#)), la incidencia de gripe fue baja en Finlandia durante el estudio y sólo se detectó una infección confirmada de gripe. No se encontraron diferencias entre los grupos vacunados y los grupos control de las mediciones diarias de la TFEM, las puntuaciones de los síntomas, los fármacos diarios y los ciclos de corticosteroides orales, o la hospitalización en los ocho meses siguientes a la vacunación. En otro estudio en el que el autor proporcionó los datos de los pacientes asmáticos ([Govaert 1992](#)), ninguno de los 25 asmáticos tenían gripe confirmada por serología.

- DAÑOS DE LA VACUNACIÓN

Seis estudios de alta calidad contribuyeron con datos de esta medida de resultado ([Bueving 2003](#); [Castro 2001](#); [Nicholson 1998](#); [Stenius 1986](#); [Reid 1998](#); [Sener 1999](#)). Los datos adicionales de [Bueving 2003](#) se han agregado a las medidas de resultado de los broncodilatadores, la consulta médica y los días de ausencia a la escuela; estos datos provienen del informe en Vaccine 2004. Los resultados agrupados no lograron demostrar algún aumento general significativo de las exacerbaciones del asma en las dos semanas siguientes a la vacunación contra la gripe con una diferencia de riesgos de 0 (DR 0.00; IC del 95%: -0,02 a 0,02); resultados de dos estudios con 2 306 pacientes. De igual manera, los resultados agrupados no lograron demostrar diferencias significativa con relación a una caída de la TFEM de más de 30% (DR 0.00; IC del 95%: -0,02 a 0,03), mayor uso de broncodilatadores (DR: 0.00; IC del 95%: -0,01 a 0,02) de 4 estudios con 4 924 pacientes, consultas médicas (DR 0.00; IC del 95%: -0,01 a 0,02) de 3 estudios con 5 092 pacientes, y nuevo o mayor uso de corticosteroides orales (DR 0.00; IC del 95%: -0,01 a 0,01).

En el primer estudio con 262 pacientes ([Nicholson 1998](#)), con una puntuación de calidad de 5 sobre 5, encontró un aumento significativo del número de pacientes que sufrieron una exacerbación del asma después de la administración de la vacuna con el virus dividido inactivado o con el antígeno de superficie. Este resultado fue definido como una caída de la TFEM de más de 20%, en los tres primeros días después de la inyección; la diferencia de riesgos fue de 0,031 (IC del 95%: 0,03 a 0,058). De igual manera, el número de pacientes con una disminución de más del 30% de su TFEM en los tres primeros días después de la vacunación activa fue significativamente mayor que después del placebo; diferencia de riesgos 0,031; IC del 95%: 0,007 a 0,054). En un análisis de subgrupos, con la exclusión del análisis de los pacientes que presentaban "resfriado común", se redujo la diferencia a una tendencia no significativa, y el análisis de subgrupos realizado por los autores sugirió que la mayoría de las exacerbaciones se observaron en los pacientes que recibieron la vacuna por primera vez. No se encontraron otras diferencias significativas de la media de la TFEM, del uso de broncodilatadores (con nebulizador o inhalador de dosis fija), ingresos hospitalarios, consultas médicas y uso de esteroides orales o síntomas de asma. No se informaron diferencias significativas entre los resultados de los pacientes a los que se les administró vacunas de virus divididos o de subviriones, pero no se proporcionaron los datos originales de los dos grupos.

El estudio grande de alta calidad posterior([Castro 2001](#)) con 2032 adultos y niños a los que se les administró la vacuna inactivada contra la gripe descartó un aumento significativo de las exacerbaciones del asma, tanto durante los tres días como los 14 días siguientes a la vacunación. La diferencia significativa predefinida fue un aumento absoluto de 6% (DR 0,06) y estaba fuera del intervalo de confianza de este estudio y del resultado agrupado. El intervalo de confianza también estaba fuera de los resultados agrupados de 30% de disminución de la TFEM, mayor uso de broncodilatadores y de esteroides orales y de las consultas médicas no programadas para el asma. El aumento significativo de cualquiera de estos resultados estaba por lo tanto excluido con la vacunación inactivada contra la gripe en este estudio.

La heterogeneidad entre los resultados de [Castro 2001](#) y [Nicholson 1998](#) es significativa cuando los resultados se analizan como odds ratios de Peto o diferencias de riesgos. Se ha solicitado mayor información a los autores de un ensayo ([Nicholson 1998](#)), en particular con relación a los dos tipos de vacunas usadas en este estudio. Se ha obtenido Información a partir de los otros autores ([Castro 2001](#)) con relación a si los datos están disponibles acerca del estado de vacunación anterior de los participantes, que indica que los vacunados por primera vez no están en mayor riesgo de exacerbación en este estudio. El análisis de sensibilidad con un modelo de efectos aleatorios todavía excluyó un ascenso importante en las exacerbaciones con el uso del umbral preespecificado de 6% para la diferencia de riesgos, (DR 0,01; IC del 95%: -0,02 a 0,04).

En otro estudio de alta calidad (318 pacientes) que comparó la inmunización con vacuna muerta con placebo ([Stenius 1986](#)) no se encontró diferencia de la media de la TFEM en la mañana o la tarde durante los siete días siguientes a la vacunación. No se recopilaron datos individuales sobre los pacientes con una caída de la TFEM de más del 20%.

Un estudio de alta calidad identificado en la primera actualización de esta revisión ([Reid 1998](#)) comparó la media del VEF1 y la respuesta de las vías respiratorias (metacolina PD20) a las 48 y 96 horas después de la inyección del antígeno de superficie inactivado en 17 pacientes asmáticos adultos comparados con cinco pacientes a los que se administró placebo. No se encontraron diferencias significativas de los niveles medios de cualquiera de los grupos y ningún paciente tuvo un cambio del PD20 de más del doble.

Un pequeño estudio con 24 voluntarios con asma leve ([Sener 1999](#)) no encontró aumento de los síntomas del asma o deterioro de la función pulmonar en las dos semanas siguientes a la vacunación con vacuna trivalente con antígeno dividido.

Un estudio inicial, considerado por sus autores como preliminar ([Bell 1978](#)) también identificó una caída significativa (-12% comparado con el valor inicial, SE 6%) de la TFEM matinal 48 horas después de la inmunización con vacuna muerta contra la gripe, en los niños en un centro residencial de atención del asma comparada con un grupo control que no fue vacunado. Este resultado se acompañó de un aumento del uso del nebulizador a las 48 horas, pero no se observaron cambios en la TFEM vespertina. Los datos originales ya no están disponibles (Bell, comunicación personal), y los resultados publicados no se pueden usar para el metanálisis porque los datos del grupo control y del grupo con tratamiento no se presentaron por separado. Además, este estudio fue abierto sin placebo, asignó al azar los pacientes por el número del expediente clínico y no se informó ningún control de los efectos del período.

Hubo otros dos estudios pequeños en este grupo. No se informó por Hahn un deterioro significativo de la medición de la TFEM en el domicilio en los grupos con la vacuna con virus dividido, con la vacuna de subviriones o con placebo en las dos semanas siguientes a la vacunación, pero no se proporcionaron datos numéricos ([Hahn 1980](#)). [Govaert 1992](#) tampoco informó síntomas adversos en ninguno de los 14 asmáticos inmunizados con vacuna de virus dividido o en los 11 asmáticos a los que se administró el placebo (datos proporcionado por el autor en respuesta a una solicitud de mayor información).

2. VACUNA RECOMBINANTE FRÍA VIVA ATENUADA VERSUS PLACEBO

- BENEFICIOS DE LA VACUNACIÓN

Dos estudios en niños hospitalizados de Japón documentaron el efecto protector de la vacunación durante los brotes de gripe en la sala, pero no informaron medidas de resultado asociadas con el asma (Miyazaki 1993; Tanaka 1993). Los autores no respondieron a la solicitud de información adicional.

- DAÑOS DE LA VACUNACIÓN

En la actualización de 2003 se identificó un estudio de alta calidad adicional con 48 niños (Redding 2002). No hubo diferencias significativas entre los grupos de la medida de resultado primaria del estudio (cambio de porcentaje del % teórico del VEF-1). Tampoco hubo diferencias significativas de las medidas de resultado secundarias de exacerbaciones del asma, número de participantes con disminución del FEM de más de 15% o más de 30% y el uso de los agonistas beta 2 como fármaco de rescate. Un estudio anteriormente identificado (Atmar 1989) de alta calidad (puntuación de calidad: 3 de 5) incluyó 17 pacientes asmáticos. No se encontraron diferencias significativas en los adultos del ingreso hospitalario con exacerbaciones del asma, caída de la media del VEF1, número de pacientes con exacerbaciones (caída del VEF1 de más de 12% o 50 ml). Este estudio también informó que ninguna de las personas vacunadas informó necesitar un aumento del tratamiento con broncodilatadores después de la vacunación, pero no se proporcionaron datos numéricos. Los resultados agrupados de estos dos estudios no demostraron una diferencia significativa del riesgo de una disminución del VEF-1 los días dos a cuatro después de la vacunación; sin embargo, el intervalo de confianza fue amplio debido al pequeño número de participantes (DR 0.01; IC del 95%: -0,12 a 0,15).

En los otros dos estudios en niños (Miyazaki 1993; Tanaka 1993) ambos informaron que no hubo crisis asmáticas evidentes después de la vacunación, pero los autores no proporcionaron ninguna definición de exacerbación del asma.

3. VACUNA CON VIRUS ENTERO VERSUS CON VIRUS DIVIDIDO VERSUS DE SUBVIRIONES

En el estudio que comparó estas vacunas los autores no informaron diferencias significativas de las mediciones de la TFEM en el domicilio en los tres días siguientes a la vacunación en cualquiera de los grupos con vacunación individualmente o juntos. También informaron que no hubo deterioro de la función pulmonar medida en el laboratorio en los tres días siguientes a la vacunación (Ortwein 1987). No se proporcionaron datos numéricos y el número fue pequeño (24 a 28 en cada grupo).

4. VACUNA ATENUADA VIVA (INTRANASAL) VERSUS VACUNA INACTIVADA TRIVALENTE

Un nuevo ensayo grande en más de 2 000 niños de seis a 17 años de edad (Fleming 2006) ha sido incorporado en esta actualización. Este estudio fue abierto y usó la vacuna intranasal (vacuna viva atenuada contra la gripe adaptada por frío o CAIV-T), administrada con un aplicador de spray que administraba 1 ml en cada orificio nasal. Al grupo de comparación se le administró la vacuna inactivada trivalente (VIT) por inyección intramuscular. No hubo grupo placebo. Se realizó monitorización diaria por los padres o los cuidadores en los primeros 15 días después de la vacunación; esta monitorización diaria registró el FEM, las puntuaciones de síntomas del asma y el uso de fármacos. Los eventos adversos también se registraron (por ejemplo, síntomas que requerían fármacos o una visita no programada a un profesional de la atención sanitaria), porque eran eventos de reactogenicidad predefinidos que podían estar relacionados con la vacunación (como la rinorrea y las sibilancias).

- BENEFICIOS DE LA VACUNACIÓN

En este estudio no se pudo evaluar el beneficio absoluto de la CIAV porque no había ningún brazo de placebo. En comparación con la VIT, no hubo diferencias significativas de la tasa de exacerbaciones del asma entre la vacuna intranasal e intramuscular durante la duración completa del estudio (incidencia 31% versus 30%; diferencia 1,6% [IC del 95%: -2,2% a 5,4%]). Hubo dos hospitalizaciones por enfermedad respiratoria con la VIT y ninguno con la CIAV; no hubo diferencia significativa, (odds ratio 0,2 [IC del 95%: 0,01 a 4,17]). Hubo una diferencia levemente significativa entre los grupos de los días de ausencia a la escuela, (cociente de tasas 1,09 [IC del 95%: 1,0 a 1,2]), pero no hubo diferencias significativas de las visitas de asistencia sanitaria no programadas o de los niños con eventos adversos graves (1,8% con CIAV y 1,7% con VIT).

- DAÑOS DE LA VACUNACIÓN

En los primeros 15 días se produjo un aumento significativo de los niños que informaron rinorrea después de la vacuna intranasal (66% versus 53%; odds ratio 1,78 [IC del 95%: 1,50 a 2,11]) y el aumento fue también significativo en los que informaron la rinitis como un evento adverso (9% versus 5%, odds ratio 1,76 [IC del 95%: 1,27 a 2,44]). Este resultado tiene que equilibrarse contra un 60% de niños que informaron dolor del sitio de la inyección con la inyección intramuscular. En cuanto al broncoespasmo informado como un evento adverso no hubo diferencias significativas entre los grupos (3% en ambos grupos; odds ratio 1,03 [IC del 95%: 0,62 a 1,72]). Hubo, sin embargo, menos sibilancias informadas en los 15 primeros días con la vacuna intranasal (18% versus 22%; odds ratio 0,79 [IC del 95%: 0,64 a 0,97]). No se encontraron diferencias significativas entre las tasas de exacerbaciones en los dos grupos durante los 42 primeros días después de la vacunación; diferencia de riesgos -0,1 puntos porcentuales (IC del 95%: -2,8 a 2,6 puntos porcentuales).

Parece que en los niños de seis a 17 años de edad las vacunas intranasales e intramusculares tienen perfiles similares para las exacerbaciones del asma y las sibilancias, de gravedad suficiente para considerarse un evento adverso. Dos estudios adicionales (Ashkenazi 2006; Belshe 2007) encontrados comparaban la vacuna intranasal con la vacuna intramuscular en niños de seis a 71 meses de edad; algunos de estos niños tenían un diagnóstico clínico de asma y se estableció contacto con los autores para buscar mayor información sobre este subgrupo de niños. Con el estudio de Belshe 2007 aumentó la preocupación porque la nueva vacuna intranasal se asoció con un aumento de los ingresos hospitalarios de los niños de seis a 11 meses (6,1% versus 2,6% durante 180 días; diferencia de tasas 3,5% [IC del 95%: 1,4 a 5,8%]) y más episodios de sibilancias médicamente significativas en los 42 primeros días después de la vacunación (2,3% versus 1,5%; diferencia de tasas 0,77% [IC del 95%: 0,12 a 1,46]).

DISCUSIÓN

Esta revisión sistemática examina la efectividad de la vacunación contra la gripe en pacientes con asma estable. A pesar de emplear una búsqueda exhaustiva se identificaron pocos artículos que reunieran los criterios metodológicos de inclusión. Aunque esta revisión en gran parte es descriptiva por naturaleza, se puede resumir la posibilidad de los efectos adversos a corto plazo y los beneficios a largo plazo.

Actualmente hay dos grandes ensayos cruzados (crossover) que evalúan los efectos adversos sobre el asma de la vacunación contra la gripe con virus dividido o con antígeno de superficie (Castro 2001; Nicholson 1998). En términos generales, se reitera que la probabilidad de una exacerbación del asma después de la vacunación contra la gripe es pequeña, y que la diferencia absoluta del riesgo de exacerbaciones entre la vacunación activa y el placebo se encuentra entre una disminución del 2% y un aumento del 2%. El exceso de exacerbaciones iniciales en un estudio (Nicholson 1998) después de la vacunación por primera vez permanece sin explicación.

Por otro lado, los datos del nuevo ensayo sobre el beneficio a más largo plazo de la vacunación contra la gripe en la prevención de las exacerbaciones del asma causadas por la exposición al virus de la gripe en la comunidad son decepcionantes (Bueving 2003). Los autores no demostraron un beneficio significativo en los niños en los Países Bajos expuestos durante dos estaciones y el beneficio absoluto de la vacunación en este ensayo está entre una disminución del 3% y un aumento del 4% de las exacerbaciones relacionadas con la infección comprobada de gripe. Nuevamente este intervalo de confianza excluye la diferencia predeterminada de 6% usada por Castro en su cálculo de poder (Castro 2001). La estimación puntual de la diferencia de todas las exacerbaciones es una disminución del 4% del riesgo, pero el intervalo de confianza incluye desde ninguna diferencia entre los grupos a una diferencia de riesgos del 9%. En consecuencia, no existen pruebas firmes provenientes de ensayos clínicos controlados para apoyar la adopción de la vacunación universal de los pacientes con asma como una política clínica. Ahora se ha publicado información más reciente sobre los síntomas de asma durante semanas de enfermedad confirmada de gripe en Bueving 2003, que indica que las puntuaciones de calidad de vida con asma en tales semanas se puede mejorar con la vacunación contra la gripe (en 40 de los 696 niños en los que se había confirmado la infección por gripe).

Se han identificado varios nuevos estudios amplios que comparaban la vacuna intranasal con la inyección intramuscular en niños de seis a 17 años de edad (Fleming 2006), y en recién nacidos de seis a 72 meses (Ashkenazi 2006; Belshe 2007). No hubo indicaciones de un aumento de los resultados respiratorios adversos en los niños mayores, pero uno de los estudios sobre recién nacidos (Belshe 2007) ha planteado dudas sobre un aumento de las sibilancias y los ingresos hospitalarios después de la vacunación intranasal en el grupo etario más joven.

LIMITACIONES METODOLÓGICAS

1. Los ensayos identificados en esta revisión representan una amplia variedad de pacientes, contextos y tipos de vacuna contra la gripe. Inicialmente la mayoría de los ensayos incluyó un número pequeño de pacientes, pero la revisión ahora se ha fortalecido con la adición de dos ensayos nuevos más grandes controlados con placebo de calidad metodológica alta (Castro 2001; Bueving 2003).

2. La vacunación contra la gripe se administra en el momento del año en el que las infecciones víricas respiratorias superiores son frecuentes; estas infecciones pueden causar síntomas y exacerbación del asma que puede ocurrir poco después de la vacunación. La importancia de un buen control con placebo se demuestra en el único estudio, (Atmar 1989), en el que cuatro de los seis pacientes del grupo con placebo tuvieron una enfermedad en la semana siguiente a la vacunación. Un paciente del grupo con placebo fue también ingresado en el hospital con una exacerbación del asma. Este problema se abordó en el estudio de Nicholson (Nicholson 1998). Los autores volvieron a analizar sus datos después de excluir los pacientes con síntomas de infección de las vías respiratorias superiores, para disminuir el riesgo de incluir pacientes con exacerbaciones debidas a la enfermedad vírica.

3. Muchos estudios no informaron los resultados numéricos del uso del tratamiento broncodilatador y del empeoramiento de los síntomas del asma. Estos datos están por lo tanto incluidos en las tablas de resultados en la sección "Otros datos". Los informes de "ninguna diferencia significativa" pueden esconder efectos pequeños que se tornan importantes cuando se agrupan; sin embargo, tales observaciones no son útiles sin los datos de los que se derivan. Los intentos para establecer contacto con los autores tuvieron un éxito limitado, porque la mayoría no contestó a una carta y un fax en que se les solicitó detalles adicionales.

4. El uso de valores medios para los datos de la función pulmonar y los síntomas del asma es de valor limitado, porque se pueden perder los cambios individuales en medidas de resultado específicas importantes (es decir, exacerbaciones del asma o función pulmonar).

5. La proporción de los pacientes asmáticos que pueden contraer la gripe en un invierno no pandémico puede ser pequeña, y de igual manera la proporción que sufre un evento adverso de la vacuna también puede ser baja. Un estudio (Stenius 1986) identificó sólo un caso confirmado por serología de gripe entre 157 asmáticos a los que se les administró una vacuna placebo. En otro, (Govaert 1994) ninguno de los 11 asmáticos que recibieron el placebo presentaron gripe confirmada por serología, y en el total de 911 pacientes mayores a los que se les administró placebo sólo el 9% tuvo infección confirmada serológicamente. De esos pacientes que contraen gripe no se esperaría que todos desarrollen exacerbaciones del asma.

6. Muchos otros virus respiratorios pueden causar exacerbaciones del asma. Un estudio observacional (Nicholson 1993) halló que en 27 adultos con infecciones víricas que produjeron una disminución de más de 50 l/min de la TFEM, sólo uno fue debido al virus de la gripe confirmado (en comparación con 16 en los que se confirmó el rinovirus humano). De igual manera, en los niños de nueve a 11 años de edad, se identificaron virus del resfriado común en un 80% de las exacerbaciones del asma informadas; el virus de la gripe se detectó siete veces menos frecuentemente en las exacerbaciones (Johnston 1995). Es por lo tanto importante que cualquier exacerbación después de una enfermedad similar a la gripe sólo se considere como debida a la gripe si se confirma por un aumento del título de anticuerpos o la detección del virus, como se realizó en Bueving 2003.

PRÁCTICA CLÍNICA

La repercusión potencial de la vacunación contra la gripe dependerá de la frecuencia con la que este virus causa exacerbaciones agudas e infecciones en los individuos asmáticos. También puede variar entre los años epidémicos y no epidémicos. Tales datos no están disponibles. La interpretación de los efectos protectores de las vacunas contra la gripe se tiene que ver dentro de estos antecedentes.

Efecto protector de la vacunación:

Hay datos muy limitados provenientes de los ensayos controlados aleatorios disponibles para evaluar el efecto protector de la vacunación contra la gripe en el asma. Sólo dos estudios de alta calidad usaron medidas de resultado clínicamente importantes para probar una disminución de las exacerbaciones del asma después de la vacunación contra la gripe (Stenius 1986; Bueving 2003). El beneficio significativo en términos de disminución de las exacerbaciones del asma causadas por la infección por virus de la gripe no se ha demostrado, aunque hay ahora una sugerencia de un beneficio de las puntuaciones de la calidad de vida en el asma con relación a los episodios de la infección comprobada de gripe en un pequeño número de niños.

Comparación de los tipos de vacuna:

La comparación aleatoria de diferentes tipos de vacunación se realizó en tres estudios en busca de los efectos adversos a corto plazo ([Nicholson 1998](#); [Hahn 1980](#); [Ortwein 1987](#)), pero la información de los resultados estaba restringida a que "no se encontraron diferencias significativas" entre los grupos.

Exacerbaciones del asma después de la vacunación:

Se encontró una incidencia mayor de exacerbaciones del asma después de la vacunación contra la gripe con vacuna muerta en un estudio ([Nicholson 1998](#)), con una diferencia de riesgos de 3,1% (IC del 95%: 0,3% a 5,8%) comparada con el placebo. Este estudio fue metodológicamente fuerte y estaba diseñado para identificar los pacientes en los que los resfriados comunes pueden explicar la exacerbación. Cuando se excluyeron los pacientes con infecciones de las vías respiratorias superiores la diferencia ya no fue significativa. No es posible decir si la diferencia de riesgos fue menor, porque no se informó el número total de pacientes excluidos de cada grupo debido al resfriado. Los autores llegan a la conclusión de que el riesgo de exacerbaciones es bajo en comparación con el posible efecto protector de la vacuna. Esta conclusión no ha sido corroborada por el ensayo ulterior en los Países Bajos ([Bueving 2003](#)). El gran estudio reciente sobre la vacunación con virus dividido ([Castro 2001](#)) reafirma la seguridad de este tipo de vacunación contra la gripe. Más recientemente tres grandes estudios en niños ([Fleming 2006](#); [Ashkenazi 2006](#); [Belshe 2007](#)) han comparado la vacuna intranasal con la inyección intramuscular en recién nacidos y niños mayores. Los resultados en los niños mayores son tranquilizadores, pero hay dudas por un incremento de las sibilancias y del ingreso hospitalario de los recién nacidos que recibieron la vacuna intranasal.

Los otros estudios de alta calidad ([Atmar 1989](#); [Redding 2002](#)) que midieron las exacerbaciones individuales después de la vacuna recombinante no lograron demostrar una diferencia significativa entre los grupos vacunados y con placebo; sin embargo, los resultados agrupados no tenían suficiente potencia para detectar la diferencia de riesgos de 3% encontrada en el estudio de Nicholson.

CONCLUSIONES DE LOS AUTORES

Implicaciones para la práctica

1. Las pruebas disponibles provenientes de los ensayos controlados con asignación al azar no han logrado identificar una disminución de la frecuencia de exacerbaciones del asma después de la infección por gripe, pero un estudio ahora ha demostrado mejores puntuaciones de calidad de vida en el asma en un número pequeño de niños con infección por gripe confirmada.
2. En términos generales, la vacunación contra la gripe parece segura en adultos y niños mayores con asma; un aumento significativo de las exacerbaciones del asma inmediatamente después de la vacunación contra la gripe con virus dividido ahora debe ser excluido. No se identificaron diferencias significativas entre los tipos de vacuna en estos grupos etarios. Sin embargo, no hay ensayos suficientes y el número de pacientes en los que se basan estas comparaciones es pequeño.
3. La vacunación intranasal en los niños menores de dos años de edad puede estar asociada con aumento de las sibilancias y los ingresos hospitalarios.

Implicaciones para la investigación

1. Se necesitan ensayos controlados aleatorios amplios adicionales para determinar si hay un efecto protector de la vacunación contra la gripe en adultos y niños ambulatorios con asma estable. El ensayo debe tener poder suficiente para detectar exacerbaciones poco frecuentes (como la diferencia de riesgos de 6% usada por Castro) debidas a la inmunización o a la infección por gripe, y los cambios de la calidad de vida con asma con relación a la infección por gripe comprobada.
2. Los ensayos futuros deben incluir un análisis de la tasa de exacerbaciones con el uso de métodos y definiciones reconocidos para detectar las exacerbaciones del asma y comprobar la exposición a la gripe. También se deben informar otras medidas de resultado importantes relacionadas con el asma, como el ingreso hospitalario, los ciclos con corticosteroides orales de rescate y la asistencia no programada a la atención primaria o a servicios de urgencias.

AGRADECIMIENTOS

El ejecutivo de NHS, (North Thames) proporcionó financiación al Dr. Cates para preparar esta revisión. Además, los revisores agradecen la colaboración proporcionada por el personal del Grupo de Revisión Cochrane de Vías Respiratorias (Cochrane Airways Review Group) (Steve Milan, Jane Dennis, Toby Lasserson y Karen Blackhall) para identificar los ensayos del registro y obtener copias de los trabajos. También se agradece a Klaus Linde la ayuda con la traducción de los artículos en alemán y la evaluación de su calidad metodológica, y a Jo Picot por ayudar a seleccionar los ensayos y a extraer los datos para la actualización de 2003. Se agradece a los siguientes autores que respondieron a la solicitud de información adicional sobre sus estudios y proporcionaron datos adicionales para la revisión: Dr Robert Atmar, Dr Mario Castro, Dr Phile Govaert, Dr Brita Stenius-Aarnalia, Dr Tom Bell, Jonathan Nguyen-Van-Tam, Dr Stephen Bourke, Jing-Long Huang y Hans van der Wouden. Se agradece a Anna Bara su contribución a la revisión original y a Toby Lasserson por su ayuda con la evaluación de los artículos para incluir en la actualización de 2007.

POTENCIAL CONFLICTO DE INTERÉS

Ninguno. Los autores no han representado a los productores de estos productos vacunales. CJC actuó como asesor en el diseño de uno de los estudios ([Bueving 2003](#)).

TABLAS

Characteristics of included studies

Study Atmar 1989

Methods Randomisation: no details.
Blinding: double-blind, but no details of method used.
Number excluded: no details.
Withdrawals: 2 (one from each group due to extraneous viral infection.)
Baseline characteristics: antibody levels to gripe A and B measured and baseline lung function tests.
Jadad score:3

Participants Location:Houston, Texas.
Participants: 19 healthy adult volunteers with a history of asthma. 17 had data analysed, 11 given vaccine and 6 placebo.
Asthma definition and severity: history of intermittent wheezing, 15 patients using intermittent or continuous bronchodilator therapy.
Exclusion criteria: acute respiratory illness, allergy to egg, pregnancy.

Interventions Vaccine Type: Intranasal bivalent (H3N2+H1N1) gripe A vaccine. 0.25 ml per nostril.
Placebo: Allantoic fluid, 0.25 ml per nostril.

Outcomes Early: Lung function tests on days 0, 3-4, and 7; performed in the mornings (no bronchodilators taken before testing).
The authors regarded a reduction in FEV1 of 13% (or greater) from baseline to be clinically significant.
Bronchodilator therapy and hospital admission were also reported.

Notes

Allocation concealment B - Unclear

Study Bell 1978

Methods Randomisation: by hospital number
Blinding: none (cross-over with no placebo)
Number excluded: no details
Withdrawals: none
Baseline characteristics: not compared.
Jadad score:1

Participants Location: Denver, Colorado. Residential Asthma Care Centre.
Number and age of participants: 79 children (age 6 to 16 years) in residential centre.
Asthma definition and severity: reversible obstructive airways disease, moderately severe (two thirds on long-term corticosteroids).
Inclusion criteria: not received gripe vaccine prior to admission to the centre.
Exclusion criteria: allergy to egg.

Interventions Vaccination Type: Bivalent (A/Port Chalmers/1/73 and B/Hong Kong/5/72) vaccine containing killed gripe virus. 0.25 ml or 0.5 ml given.
Placebo: none
crossover trial with 2 week washout)

Outcomes Early: Change in peak flow and mean number of nebulised treatments given.
Late: Not included as no randomisation and retrospective data audited.

Notes First arm of crossover trial included. Data expressed as Mean difference in % change in predicted Peak Flow, and Nebuliser usage, between vaccinated and non-vaccinated groups. SD calculated from published SEM. CAUTION: No baseline comparability of the two groups is reported.

Allocation concealment C - Inadequate

Study Bueving 2003

Methods Randomisation took place by the manufacturer when packing vaccine and placebo, from a computer generated list.
Blinding: double-blind with active or placebo vaccines used
Number excluded: 696 children enrolled out of 3220 invited by GPs
Withdrawals: 3 lost diaries from vaccine group and 5 from placebo group
Baseline characteristics: comparable
Jadad score:5

Participants Location: Rotterdam, Netherlands community based study.
Number and age of participants: 696 children aged 6-18 years; mean age 10.5 years (SD 3.2)
Asthma definition and severity: children selected from GP files based on prescribed asthma medication. Mean FEV1 89% predicted and 16% had ever been hospitalised for asthma
Inclusion criteria: maintenance therapy for asthma (inhaled corticosteroids or cromoglycate), or more than 52 doses of relief medication during the previous 12 months
Exclusion criteria were other chronic diseases, allergy to chicken protein and insufficient understanding of the Dutch language

Interventions Vaccination type: inactivated gripe vaccine intramuscular injection. The vaccine composition for 1999-2000 was a combination of A/Sydney/5/97 H3N2-like, A/Beijing/262/95-like and B/Beijing/184/93-like strains and for 2000-2001 A/Moscow/10/99 H3N2-like, A/New Caledonia/20/99 H1N1-like and B/Beijing/184/93-like strains as advised by the World Health Organisation

Placebo group: The placebo consisted of a buffered phosphate solution with the same pH value and similar appearance

as the inactivated gripe vaccine.

Outcomes	Primary outcome: gripe-related asthma exacerbations (number, duration and severity). Secondary outcomes were adverse effects of the vaccination including airway symptoms, the number, duration and severity of all asthma exacerbations, proportion of days with symptoms of upper respiratory tract (URTI) and/or lower respiratory tract (LRT), use of asthma medication and other medication, consultations of a specialist or GP, admittance to hospital for airway problems, rising of antibody-titre against gripe, and the number of serologically proven gripe infections
Notes	Power calculations suggested 600 patients needed to be enrolled.
Allocation concealment	A - Adequate
Study	Castro 2001
Methods	Cross-over design. Randomisation: central pharmacy labelled injections and kits Blinding: double blind, contents of syringes not divulged until the end of the trial Number excluded: no details Withdrawals: reported 2009 out of 2032 received both injections Baseline characteristics: only reported for the whole study population Jadad score: 5
Participants	Location: 19 centres in the USA Participants: 1240 adults and 712 children with (mostly with mild-to-moderate persistent asthma). Asthma was physician diagnosed. Inclusion criteria: stable asthma taking prescribed asthma treatment in preceeding 12 months, with no exacerbations in previous 2 weeks. Exclusion criteria: allergy to egg or thiomersal, inability to use peak flow meter, no telephone, history of Guillan-Barre syndrome, gripe vaccination in previous 6 months, febrile illness in preceeding 24 hours.
Interventions	Vaccination type: Heat-killed trivalent split-virus gripe type A and B vaccine (Fluzone, Aventis-Pasteur). Placebo: identical syringe containing saline. Random order of injections with 4 weeks between doses.
Outcomes	Primary outcome: Exacerbation of asthma within 14 days of vaccination. (Definition as one or more of PEF fall of 30% or more from personal best, increase in daily use of albuterol above average use reported in 2 weeks before randomisation [4 or more puffs or 2 nebulisations for relief of symptoms], increase in systemic steroids, unscheduled use of health care for asthma) Secondary outcomes: Decrease of >20% from best personal PEF, average PEF, symptoms, days off school or work, increase in preventer medication.
Notes	Bubble sizes were noted to be larger in the placebo syringes. Authors provided unpublished data on exacerbations in first time and repeat vaccinees.
Allocation concealment	A - Adequate
Study	Fleming 2006
Methods	Design: Parallel, open-label study designed to test non-inferiority Duration: October 2002 until May 2003 Number of arms: two Run-in period: seven day screening period in which asthma parameters were assessed Placebo or active control group: active
Participants	Location: 145 study sites in Europe Number of participants randomised: live intranasal vaccine 114, injectable vaccine 115 Age of participants: 6 to 17 years Inclusion criteria: Clinical diagnosis of asthma with one or more prescriptions for asthma in the past 12 months (including antibiotics for respiratory illness associated with a wheezing episode) Exclusion criteria: serious chronic disease, disease of the immune system or current immunosuppressive drugs (including high-dose systemic corticosteroids).
Interventions	Arm 1: Live attenuated gripe vaccine (CAIV-T) Arm 2: Injectable trivalent inactivated gripe vaccine (TIV)
Outcomes	Primary outcome of the study: culture confirmed gripe caused by a subtype that was antigenically similar to the vaccine. The primary safety end point was the incidence of asthma exacerbation, defined as acute wheezing illness associated with hospitalization, any unscheduled clinical visit, or any new prescription (including rescue medication). Secondary outcomes: gripe due to any subtype, prescribed medication, unscheduled healthcare visits, hospitalisations, days missed from work or school. Secondary safety end points were (1) recurrent episodes during the surveillance period of acute wheezing illness associated with hospitalization, unscheduled clinical visit, or increased or new asthma medication use (medically required increase in daily dosage of currently prescribed asthma medication or newly prescribed asthma medication); (2) the first asthma exacerbation episode within 42 days; (3) PEF scores; (4) nighttime awakenings (or sleep scores); and (5) asthma symptom scores. Time of measurements: Early (first 15 days), Medium (first 42 days) and Late (from 15 days up to May the following year) Reliability of measurements: unreported Source of extracted data: Paper publication

Notes	Sequence generation adequate: Automated interactive voice response system Allocation concealment adequate: Automated interactive voice response system Blinding none: Open label study Incomplete outcome data was addressed adequately: Only seven patients failed to complete the study Freedom from selective reporting is unclear: Reporting of results in the paper makes it difficult to separate early and late asthma exacerbations; adverse event data for wheeze in the first 15 days has been used, but no exacerbation data is given for the first 15 days Funding was from MedImmune and Wyeth (who manufacture the intranasal vaccines).
Allocation concealment	A - Adequate
Study	Govaert 1992
Methods	Randomisation: Stratified by four morbidity categories Blinding: Double-blind Exclusions: Those in high risk groups (25 asthmatics were however included in the study) Withdrawals: none but one patient in the placebo group had incomplete data. Baseline characteristics: no data Jadad score: 5
Participants	Location: Netherlands Patients were all aged 60 or over. Of the 1838 patients participating in the study 25 had asthma (no details of definition or severity but severe cases likely to have been excluded). Of these 14 received vaccine and 11 received placebo. Exclusion criteria: Age under 60, living in old peoples' homes or nursing homes, belonging to a high risk group (interpreted differently by general practitioners).
Interventions	Vaccination type: purified split vaccine H1N1, H3N2, B45/90, B1/87 given intramuscularly. Placebo: Physiological saline intramuscularly.
Outcomes	Early: adverse reactions (recalled by the patients after 4 weeks). Late: Serologically confirmed gripe.
Notes	No serologically confirmed gripe was seen in either the immunised or the placebo group.
Allocation concealment	A - Adequate
Study	Hahn 1980
Methods	Randomisation: Stratified by baseline FEV1 (no details of allocation concealment) Blinding: single blind Number excluded: no details Withdrawals: not stated Baseline characteristics: FEV1 comparable in each group Jadad score: 1
Participants	Location: Wurzburg, Germany Number and age of participants: 52 asthmatic patients (age not stated) Asthma definition and severity: Reversible airways obstruction. 9 included patients used systemic steroids. Inclusion criteria: 20% rise in FEV1 following Fenoterol, or 20% spontaneous change in FEV1 recordings or documented breathing difficulty with deterioration in lung function.
Interventions	Vaccination types: 1. Split virus vaccine A/90/70, A/1/77, B/8/73 (injection in deltoid) 2. Subunit vaccine A/92/77, A/1/77, B/8/73 (injection in deltoid) Placebo: Saline injection (in deltoid)
Outcomes	Lung function measurements in Clinic, (two weeks before and after treatment). Home measurement of peak flow (best of three, twice daily) and symptoms recorded by patients (including breathing difficulty).
Notes	No lung function measurements documented, only "no significant change in lung function following either vaccination or placebo" (even in the patients on systemic steroids).
Allocation concealment	B - Unclear
Study	Kut 1999
Methods	Randomisation: no details Blinding: placebo saline injection given Number excluded: not stated Withdrawals: not stated Baseline characteristics: similar PC20 at baseline Jadad score:3
Participants	Location: Istanbul, Turkey Number and age of participants: 59 asthmatic children, all atopic, aged 6.5 to 15 years. Asthma definition and severity: no details Inclusion criteria: symptom free in the past 2 weeks. Exclusion criteria: no details

Interventions	Vaccination type: Inactivated gripe vaccine given subcutaneously Placebo: saline subcutaneously
Outcomes	PC20 for methacholine challenge before vaccine and after 24 hours. Daily peak flow, symptoms and rescue medication in the week after vaccination.
Notes	PC20 (SD) in the placebo group was 7.02 (9.3) before challenge and 7.3 (3.6) after 24 hours. In the vaccine group PC20 was 9.5(10.6) before vaccine and 9.8(9.3) afterwards.
Allocation concealment	B - Unclear
Study	Miyazaki 1993
Methods	Randomisation: no details Blinding: none (no placebo) Number excluded: not stated Withdrawals: none Baseline characteristics: serology only Jadad score:1
Participants	Location: Minami-Fukuoka chest hospital, Japan. In-patients on asthma ward. Number and age of participants: 49 children mean age 11.1 years (SD 2.7) Asthma definition and severity: institutionalised asthmatic children Inclusion criteria: in-patients on the asthma ward Exclusion criteria: allergy to eggs or chicken feathers
Interventions	Vaccination Type: intranasal cold-adapted recombinant trivalent gripe vaccine (H1N1, H3N2, B). Dose 0.3 ml by nasal spray. Placebo: none
Outcomes	Early: asthma attacks Late: febrile illness with 4 fold rise in antibody titre.
Notes	Serology at the start was NOT comparable with 17/19 in the vaccinated group having a starting titre over 1:64 whereas only 8/25 in the non-vaccinated group had a starting titre over 1:64
Allocation concealment	B - Unclear
Study	Nicholson 1998
Methods	Randomisation: sealed envelopes, computer-generated randomisation code provided by vaccine manufacturer. Blinding: double-blind Number excluded: 74 out of 361 patients who agreed to participate Withdrawals: 25 (8 withdrawn and 17 excluded due to missing data) Baseline characteristics: comparable PEF in both groups. Possible order effects and interactions were explored by ANOVA; none were found in the primary analyses. Jadad score: 5
Participants	Location: nine respiratory centres and two asthma clinics in the United Kingdom. Number and age of participants: 287 adults randomised, aged 19-75 years (median 51.7 years). Asthma definition and severity: "recurrent episodes of airway obstruction that resolved on treatment" as diagnosed by a clinical specialist. 90% were on inhaled corticosteroids and 17% on maintenance oral steroids. Mean PEF at baseline was 67% predicted. Inclusion criteria: stable asthma (requiring no active revision of medication). Exclusion criteria: hypersensitivity to eggs, chicken or gripe protein. Treatment with an investigational drug during the 30 days before recruitment.
Interventions	Crossover design with two intramuscular injections given two weeks apart in random order. Vaccination Types: Two trivalent vaccines containing either inactivated split-virus or surface antigen preparations containing 15 mcg of haemagglutinins to A/Singapore/6/86 (H1N1), A/Johannesburg/33/94(H3N2) and B/Beijing/184/93. Placebo: phosphate-buffered solution and saline (in identical syringes).
Outcomes	Outcome measures: primary clinical outcome was an asthma exacerbation within 72 hours of injection (defined as 20% fall in Peak Flow compared to lowest of the three days before vaccination). Also measured were change in mean PEF, inhaled Beta-agonist use (72 hours before and after injection), antibiotic and oral steroid use for 7 days after injection, unscheduled medical attendance and hospital admission for 7 days after each injection. Symptom scores were also analysed for 72 hours before and after injection of vaccine or placebo.
Notes	Peak flow was examined using percentage change for individuals of the worst test for 3 days before and after injection and also using the mean test result over the same periods. On all occasions only the best of three blows was used for the analysis.
Allocation concealment	A - Adequate
Study	Ortwein 1987
Methods	Randomisation: Stratified by lung function results Blinding: uncertain Number excluded: no details Withdrawals: no details

	Baseline comparison: not reported Jadad score: 1
Participants	Location: Germany Number and age of participants: 80 asthmatics (?age) 28 given whole virus, 24 split virus and 28 subunit vaccine. Asthma definition and severity: "reversible airways obstruction" stratified by %FEV1 Inclusion/Exclusion criteria: no details
Interventions	Vaccination type: Whole virus, Split virus and Subunit vaccines. (A/Texas, A/USSR, B/Hong Kong). Patients were revaccinated at 6 weeks. No Placebo group in the study.
Outcomes	Pulmonary function measured for 7 days before vaccination and compared with 3 days after vaccination. Daily home peak flow measurements before and after vaccination.
Notes	No placebo group and results stated as "no significant change in Lung function for individual or for the combined vaccines."
Allocation concealment	B - Unclear
Study	Redding 2002
Methods	Randomisation: computer generated random numbers Blinding: double-blind (intranasal placebo used) Withdrawals: none Baseline: comparable Jadad score: 4
Participants	Location: Two paediatric allergy practices in Seattle (Washington) and one in Stockton. Participants: 48 children and adolescents (aged 9 to 17 years). 75% Caucasian in placebo group and 96% Caucasian in vaccinated group. Asthma definition and severity: Reversibility testing (>12% increase in morning FEV1 after albuterol), with FEV1 <80% predicted after withholding albuterol for 8 hours. Mean FEV1 75% predicted. Exclusion criteria: intranasal corticosteroids, allergy to egg, acute febrile illness within one week, diagnosed with other pulmonary disease.
Interventions	Vaccination type: Intranasal gripe virus trivalent, types A and B, live, cold-adapted (CAIV-T). Dose: single dose of 0.25 ml to each nostril Placebo: Egg allantoic fluid with sucrose-phosphate glutamate.
Outcomes	The primary outcome index was the percent change in percent predicted FEV1 before and after vaccination. Peak flows, clinical asthma symptom scores and nighttime awakening scores were measured daily from 7 days pre- to 28 days postvaccination
Notes	
Allocation concealment	B - Unclear
Study	Reid 1998
Methods	Randomisation: no details. Blinding: double-blind, but no details of method used. Number excluded: no details. Withdrawals: none Baseline comparison: 13 out of the 22 participants had received gripe vaccine before but no data on how these fell into the vaccine or placebo groups. Mean FEV1 was 17% higher in the placebo group. Jadad score: 3
Participants	Location: Newcastle, UK Participants: 22 adults aged 19 to 71 years. 17 were randomised to vaccine and 5 to placebo. Asthma definition and severity: all had FEV1 >60% predicted and >15% reversibility; all took inhaled beta-agonists and 20 took inhaled steroids. All were non-smokers and 13 had previously received gripe vaccination. Exclusion criteria: none mentioned.
Interventions	Parallel design double blind. Vaccine type: Inactivated surface antigen gripe vaccine 0.5 ml deep subcutaneous injection (Evans Medical Ltd). Placebo: no details of placebo vaccination
Outcomes	Spirometry (FEV1) and airways responsiveness (PD 20 methacholine). Both were measured twice at an interval of two weeks before vaccination and compared with measurements at 48 and 96 hours post-vaccination.
Notes	Data presented without standard deviations. The study was powered to detect a halving of the geometric mean PD 20.
Allocation concealment	A - Adequate
Study	Sener 1999
Methods	Randomisation: no details Blinding: single-blind (but much higher local reaction rate in vaccine group may have compromised this).

Withdrawals: none
Baseline comparison: no described
Jadad score: 3

Participants Location: Ankara, Turkey
Participants: 24 volunteers with mild stable asthma. Mean age 39 years. 19 women. All non-smokers. Mean FEV1 100 % predicted (range 73 to 150).
Exclusion criteria: pregnancy, acute respiratory illness, allergy to eggs.

Interventions Cross-over design, single blind.
One week wash-out period.
Vaccine type: inactivated trivalent split antigen (Pasteur Merieux) 0.5 ml intra-muscular injection.
Placebo: Saline placebo.

Outcomes Asthma symptoms, morning and evening PEF, bronchodilator use all for one week following vaccination. Spirometry with methacholine challenge at baseline and 2 weeks after vaccination.

Notes

Allocation concealment B - Unclear

Study **Stenius 1986**

Methods Randomisation: stratified into three age groups (15-29, 30-49, 50 or more) Patients selected themselves by choosing a folded peice of paper marked A or B inside.
Blinding: double-blind. Identical ampoules used with a code locked in the vaccine laboratory.
Number excluded: no data
Withdrawals: 328 recruited, 10 withdrew in first week, 27 in total lost to later follow-up.
Baseline characteristics: comparable for asthma and gripe serology
Jadad score:5

Participants Location: 9 centres in Finland, asthmatic patients living in the community.
Number and age of participants: 328 adults (age 17-73)
Asthma definition and severity: moderate to severe asthma in need of daily treatment, all patients fulfilled the criteria for bronchial asthma set by the American College of Chest Physicians and the American Thoracic Society.
Inclusion criteria: ability to make reliable PEF measurements, non-smokers for past two years, stable asthma for past two weeks, no viral infections for past six weeks.
Exclusion criteria: egg allergy, immunotherapy treatment, treatment with regular beta-blockers or over 10 mg prednisolone daily, diabetes, bronchiectasis, chronic bronchitis, emphysema, cancer or chronic collagen disease.

Interventions Vaccination Type: split gripe vaccine (H3N2, B) with subviron component (H1N1) 0.5 ml intramuscular injection.
Placebo: 0.5 ml intramuscular injection of physiological saline.

Outcomes Early: daily PEF readings, symptom score, daily medication for first week.
Late: daily PEF readings, symptom score, daily medication for five months.

Notes The incidence of gripe was very low in Finland in the follow-up period. Sub-group analysis was performed on the early outcomes to investigate the change in peak flow in different asthma types.

Allocation concealment A - Adequate

Study **Tanaka 1993**

Methods Randomisation: no details
Blinding: unclear
Number excluded: none?
Withdrawals: 6/20 vaccine group, 8/25 placebo group discharged from hospital.
Baseline characteristics: serology only
Jadad score:2

Participants Location: Minami-Fukuoka chest hospital, Japan. In-patients on asthma ward.
Number and age of participants: 45 children mean age 10.5 years (SD 2.5)
Asthma definition and severity: institutionalised patients with bronchial asthma (no details)
Inclusion criteria: in-patients in asthma ward.
Exclusion criteria: not stated

Interventions Vaccination Type: intranasal cold-adapted recombinant trivalent gripe vaccine (H1N1, H3N2, B). Dose 0.3 ml both nostrils by nasal spray.
Placebo: saline inoculation.

Outcomes Early: "Asthma attacks", school absence.
Late: Confirmed gripe (virus isolation or confirmed four-fold antibody rises with fever)

Notes Baseline serology was similar in vaccinated and placebo groups.

Allocation concealment B - Unclear

Characteristics of excluded studies

Study	Reason for exclusion
Abadoglu 2004	Participants were not randomised to active treatment or control. (Age/sex matched controls were selected for the control group)
Ahmed 1997	Non-randomised before and after study
Ambrosch 1976	Mixed population of patients with rhinitis and asthma with no separate data for asthmatics
Balluch 1972	No randomisation. No separate asthma data, mixed group of allergic patients.
Buchanan 2005	Comment on Bueving study
Campbell 1984	Not clearly stated as being randomised and no response from authors.
Chiu 2003	Quasi-randomised as patients were alternately allocated to treatment groups
De Jongste 1984	Not randomised.
Dixon 2006	Cohort study
Kava 1987	Not stated as randomised and no response from authors.
Kim 2003	Not stated as randomised
Kramarz 2000	Not randomised
McIntosh 1977	No asthma outcomes measured.
Migueres 1987	No randomisation of vaccination in asthmatics (no control intervention).
Modlin 1977	No separate data on asthmatic patients (study of children in seven chronic disease categories).
PRISMA 2005	Case Control Study (not randomised)
Park 1996	No randomisation of vaccination (comparison of gripe vaccination in asthmatics without asthma symptoms or with acute asthma).
Sakaguchi 1994	No asthma outcomes measured.
Sugaya 1994	Self-selected treatment group (no randomisation).
Tata 2003	Not randomised.
Warshauer 1975	No randomisation of asthmatic patients.
Watanabe 2005	Not randomised

REFERENCIAS

Referencias de los estudios incluidos en esta revisión

Atmar 1989{Solo datos publicados}

Atmar RL, Bloom K, Keitel W, Couch RB, Greenberg SB. Effect of live attenuated, cold recombinant (CR) gripe virus vaccines on pulmonary function in healthy and asthmatic adults. *Vaccine* 1990;8:217-24.

Bell 1978{Solo datos publicados}

Bell TD, Chai H, Berlow B, Daniels G. Immunization with killed gripe virus in children with chronic asthma. *Chest* 1978; 73:140-5.

Bueving 2003{Datos publicados y no publicados}

Bueving H, Bernsen R, De Jongste J, Van Suijlekom L, Rimmelzwaan SG, Osterhaus A, Rutten-Van Molken M, Thomas S, Van Der Wouden J. gripe vaccination in children with asthma: A randomized, double-blind, placebo-controlled study. [Dutch]. *Huisarts En Wetenschap* 2004;47(11):491-7.

Bueving HJ, Bernsen RM, De Jongste JC, Van Suijlekom-Smit LW, Rimmelzwaan GF, Osterhaus AD, Rutten-Van Molken MP, Thomas S, Van Der Wouden JC. gripe vaccination in asthmatic children: randomized double-blind placebo-controlled trial (online ahead of print). *Am J Respir Crit Care Med* .

* Bueving H J, Bernsen R M, de Jongste J C, van Suijlekom-Smit L W, Rimmelzwaan G F, Osterhaus A D, Rutten-van Molken M P, Thomas S, van der Wouden J C. gripe vaccination in children with asthma: randomized double-blind placebo-controlled trial. *American Journal of Respiratory & Critical Care Medicine* 2004;169(4):488-93.

Bueving HJ, Bernsen RMD, De Jongste JC, Van Suijlekom-Smit LWA, Rimmelzwaan GF, Osterhaus ADME, Rutten-Van Molken MPMH, Thomas S, Van Der Wouden JC. Does gripe vaccination exacerbate asthma in children?. *Vaccine* 2004;23(1):91-6.

Bueving HJ, van der Wouden JC, Raat H, Bernsen RMD, de Jongste JC, van Suijlekom-Smith LWA, Osterhaus ADME, Rimmelzwaan GF, Rutten-van Molken M, Thomas S. gripe vaccination in asthmatic children: Effects on quality of life and symptoms. *European Respiratory Journal* 2004; 24(6):925-31.

van der Wouden J C, Bueving H J, Bernsen R M D, de Jongste J C, van Suijlekom-Smit L W A, Rimmelzwaan G F, Osterhaus ADME, Rutten-van Molken MPMH, Thomas S. gripe vaccination in asthmatic children: randomized double-blind placebo-controlled trial [abstract]. *American Thoracic Society 99th International Conference 2003:C108 Poster E13.*

Castro 2001{Datos publicados y no publicados}

* American Lung Association Asthma Clinical Research Centres. The safety of inactivated gripe vaccine in adults and children with asthma. *New England Journal of Medicine* 2001;345(21): 1529-36.

Hanania, NA, Sockrider, M, Wise, R, Castro, M, Tonascia, J, Atmar, R. Immune response to gripe vaccine in patients with asthma - lack of effect of corticosteroid therapy [abstract]. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2002;165(8 Suppl):A561.

Hanania NA, Sockrider M, Castro, M, Holbrook JT, Tonascia, J, Wise R, Atmar R. Immune response to gripe vaccination in children and adults with asthma: effect of corticosteroid therapy. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113:717-24.

Holbrook JT, Wise RA, Gerald LB. Drug distribution for a large crossover trial of the safety of inactivated gripe vaccine in asthmatics. *Controlled Clinical Trials* 2002;23(1):87-92.

Fleming 2006{Solo datos publicados}

*Fleming DM, Crovari P, Wahn U, Klemola T, Schlesinger Y, Langussis A, Oymar K, Garcia ML, Krygier A, Costa H, Heininger U, Pregaldien J-L, Cheng S-M, Skinner J, Razmpour A, Saville M, Gruber WC, Forrest B. Comparison of the efficacy and safety of live attenuated cold-adapted gripe vaccine, trivalent, with trivalent inactivated gripe virus vaccine in children and adolescents with asthma. *Pediatric Infectious Disease Journal* 2006;25(10):860-9.

Walker R. Trial to compare the safety, tolerability and efficacy of gripe virus vaccine, (CAIV-T) with gripe virus in children with asthma. *Clinicaltrials.Gov* 2005.

Govaert 1992{Datos publicados y no publicados}

Govaert TM, Dinant GJ, Aretz K, Masurel N, Sprenger MJ, Knottnerus JA. Adverse reactions to gripe vaccine in elderly people: randomised double blind placebo controlled trial. *BMJ* 1993;307:988-90.

*Govaert TM, Thijs CT, Masurel N, Sprenger MJ, Dinant GJ, Knottnerus JA. The efficacy of gripe vaccination in elderly individuals. A randomized double-blind placebo-controlled trial. *JAMA* 1994;272:1661-5.

Hahn 1980{Solo datos publicados}

Hahn HL, Mossner J. gripe vaccination of risk patients with trivalent split virus vaccine and subunit vaccine. *Munchener Medizinische Wochenschrift* 1980;122:1477-80.

Kut 1999{Solo datos publicados}

Kut A, Karadag B, Bakac S, Dagli E. Effect of gripe vaccine on bronchial hyperreactivity in asthmatic children. *European Respiratory Society*. Madrid, Spain: 1999 Oct 9-13.

Miyazaki 1993{Solo datos publicados}

Miyazaki C, Nakayama M, Tanaka Y, Kusuhara K, Okada K, Tokugawa K, et al. Immunization of institutionalized asthmatic children and patients with psychomotor retardation using live attenuated cold-adapted reassortment gripe A H1N1, H3N2 and B vaccines. *Vaccine* 1993;11:853-8.

Nicholson 1998{Solo datos publicados}

Nicholson KG, Ngyuen Van-Tam S, Ahmed AH, Wiselska MJ, et al. Randomised placebo-controlled crossover trial on effect of inactivated gripe vaccine on pulmonary function in asthma. *The Lancet* 1998;351:326-31.

Ortwein 1987{Solo datos publicados}

Ortwein N, Prossler K, Mossner J, Hahn HL. gripe vaccination with whole virus, split virus and subunit vaccines in patients with bronchial asthma: Reaction of the respiratory tract, immune response and side effects. *Praxis und Klinik der Pneumologie* 1987;41:614-5.

Redding 2002{Solo datos publicados}

Redding G, Walker RE, Hessel C, Virant FS, Ayars GH, et al. Safety and tolerability of cold-adapted gripe virus vaccine in children and adolescents with asthma. *Pediatric Infectious Disease Journal* 2002;21(1):44-8.

Reid 1998{Solo datos publicados}

Reid DW, Bromly CL, Stenton SC, Hendrick DJ, Bourke SJ. A double-blind placebo-controlled study of the effect of gripe vaccination on airway responsiveness in asthma. *Respiratory Medicine* 1998;92:1010-1.

Sener 1999{Solo datos publicados}

Sener M, Gursel G, Turktas H. Effects of inactivated gripe virus vaccination on bronchial reactivity symptom scores and peak expiratory flow variability in patients with asthma. *J Asthma* 1999;36(2):165-9.

Stenius 1986{Solo datos publicados}

SteniusAarniala B, Huttunen JK, Pyhala R, et al. Lack of clinical exacerbations in adults with chronic asthma after immunization with killed gripe virus. *Chest* 1986;89:786-9.

Tanaka 1993{Solo datos publicados}

Tanaka, Y, Ueda K, Miyazaki C, Nakayama M, et al. Trivalent cold recombinant gripe live vaccine in institutionalized children with bronchial asthma and patients with psychomotor retardation. *Pediatric Infectious Disease Journal* 1993;12:600-5.

Referencias de los estudios excluidos de esta revisión

Abadoglu 2004

Abadoglu O, Mungan D, Pasaoglu G, Celik G, Misiriligil Z. gripe vaccination in patients with asthma: Effect on the frequency of upper respiratory tract infections and exacerbations. *Journal of Asthma* 2004;41:279-83.

Ahmed 1997

Ahmed AH, Nicholson KG, Hammersley VS, Kent J. gripe vaccination in patients with asthma: effect on peak expiratory flow, asthma symptoms and use of medication. *Vaccine* 1997;15:1008-9.

Ambrosch 1976

*Ambrosch F, Balluch H. Examination about the clinical efficiency of gripe vaccination. *Laryngologie, Rhinologie, Otologie* 1976;55:57-61.

Balluch 1972

Balluch H. Vaccination against gripe in allergic patients. *Wiener Klinische Wochenschrift* 1972;84:500-2.

Buchanan 2005

Buchanan AD, Williams LW. gripe vaccination in children with asthma: Randomized double-blind placebo-controlled trial. *Pediatrics* 2005;116(2):562-3.

Campbell 1984

Campbell BG, Edwards RL. Safety of gripe vaccination in adults with asthma. *Medical Journal of Australia* 1984;140:773-5.

Chiu 2003

Chiu W - J, Kuo M - L, Chen L - C, Tsao C - H, Yeh K - W, Yao T - C, Huang J - L. Evaluation of clinical and immunological effects of inactivated gripe vaccine in children with asthma. *Pediatric Allergy & Immunology* 2003;14(6):429-36.

De Jongste 1984

De Jongste JC, Degenhart HJ, Neijens HJ, et al. Bronchial responsiveness and leucocyte reactivity after gripe vaccine in asthmatic patients. *European Journal of Respiratory Diseases* 1984;65:196-200.

Dixon 2006

Dixon AE, Kaminsky DA, Holbrook JT, Wise RA, Shade DM, Irvin CG. Allergic rhinitis and sinusitis in asthma: differential effects on symptoms and pulmonary function. *Chest* ;130(2):429-35.

Kava 1987

Kava T, Lindqvist A, Karjalainen J, Laitinen L. Unchanged bronchial reactivity after killed gripe virus vaccine in adult asthmatics. *Respiration* 1987;51:98-104.

Kim 2003

Kim SH, Chung IS, Lee JY, Bae IK, Ahn YS. Effect of gripe vaccine on pulmonary function in stable asthma. *J Asthma Allergy Clin Immunol* 2003;23(1):63-8.

Kramarz 2000

Kramarz P, DeStefano F, Gargiullo PM, Davis RL, Chen RT, Mullooly JP, Black SB, Bohike K, Ward JI, Marcy MS, Okoro CA. gripe vaccination in children with asthma in health maintenance organizations. *Vaccine Safety Datalink Team. Vaccine* 2000;18(21):2288-94.

McIntosh 1977

McIntosh K, Foy H, Modlin JF, Boyer KM, Hilman BC, Gross PA. Multicenter two-dose trials of bivalent gripe A vaccines in asthmatic children aged six to 18 years. *Journal of Infectious Diseases* 1977;136 Suppl:S645-7.

Migueres 1987

Migueres J, Sallerin F, Zayani R, Escamilla R. gripe vaccination and asthma. *Allergie et Immunologie* 1987;19:18-21.

Modlin 1977

Modlin JF, Smith DH, Harding L. Clinical trials of bivalent A/New Jersey/76- A/Victoria/75 gripe vaccines in high-risk children. *Journal of Infectious Diseases* ;136 Suppl:S626-31.

Park 1996

Park CL, Frank AL, Sullivan M, Jindal P, Baxter BD. gripe vaccination of children during acute asthma exacerbation and concurrent prednisone therapy. *Pediatrics* 1996;98(2):196-200.

PRISMA 2005

Hak E, Buskens E, van Essen GA, de Bakker DH, Grobbee DE, et al. Clinical effectiveness of gripe vaccination in persons younger than 65 years with high risk medical conditions. *Archives of Internal Medicine* 2005;165:274-80.

Sakaguchi 1994

Sakaguchi N, Tsubaki T, Kabayama H, Ishizu H, Ebisawa M, Yagi K, et al. gripe vaccination for asthmatic children: Intranasal inactivated gripe vaccine induced serum antibody responses without change in nasal symptoms. *Japanese Journal of National Medical Services* 1994;48:1057-60.

Sugaya 1994

Sugaya N, Nerome K, Ishida M, Matsumoto M, Mitamura K, Nirasawa M. Efficacy of inactivated vaccine in preventing antigenically drifted gripe type A and well-matched type B. *JAMA* 1994;272:1122-6.

Tata 2003

Tata LJ, West J, Harrison T, Farrington P, Smith C, Hubbard R. Does gripe vaccination increase consultations, corticosteroid prescriptions, or exacerbations in subjects with asthma or chronic obstructive pulmonary disease?. *Thorax* 2003;58(10):835-9.

Warshauer 1975

Warshauer DM, Minor TE, Inhorn SL, Reed CE, Dick EC. Use of an inhibitor- resistant live attenuated gripe vaccine in normal and asthmatic adults. *Developments in Biological Standardization* 1976;33:184-90.

Watanabe 2005

Watanabe S, Hoshiyama Y, Matsukura S, Kokubu F, et al. Prevention of asthma exacerbation with vaccination against gripe in winter season. *Allergology International* 2005;54:305-9.

Referencias de los estudios en espera de evaluación

Ashkenazi 2006

Ashkenazi S, Vertruyen A, Aristegui J, Esposito S, McKeith DD, Klemola T, Biolek J, Kühr J, Bujnowski T, Desgrandchamps D, Cheng SM, Skinner J, Gruber WC, Forrest BD. Superior relative efficacy of live attenuated gripe vaccine compared with inactivated gripe vaccine in young children with recurrent respiratory tract infections. *The Pediatric Infectious Disease Journal* 2006;25(10):870-9.

Belshe 2007

Belshe RB, Edwards KM, Vesikari T, Black SV, Walker RE, Hultquist M, Kemble G, Connor EM. Live attenuated versus inactivated gripe vaccine in infants and young children. *New England Journal of Medicine* ;356(7):685-96.

Referencias adicionales

Ashley 1991

Ashley J, Smith T, Dunnell K. Deaths in Great Britain associated with the gripe epidemic of 1989/90. *Population Trends* 1991;62:16-20.

Barker 1982

Barker WH, Mullooly JP. Pneumonia and gripe deaths during epidemics. *Archives of Internal Medicine* 1982;142:85-9.

Dickersin 1994

Dickersin K, Scherer R, Lefebvre C. Identification of relevant studies for systematic review. *British Medical Journal* 1994;309:1286-91.

Fiebach 1994

Fiebach N, Beckett W. Prevention of respiratory infection in adults. *Archives of Internal Medicine* 1994;154:2545-57.

Govaert 1994

Govaert TM, Thijs CT, Masurel N, Sprenger MJ, Dinant GJ, Knottnerus JA. The efficacy of gripe vaccination in elderly individuals. A randomized double-blind placebo-controlled trial. *JAMA* 1994;272:1661-5.

HMSO 1996

Immunisation against infectious disease (Green Book). HMSO. , 1996.

Housworth 1974

Housworth J, Langmuir AD. Excess mortality from epidemic gripe: 1957-1966. *American Journal of Epidemiology* 1974;100:40-8.

Jadad 1996

Jadad A, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds JM, Gavaghan DJ, et al. Assessing the quality of reports of randomised controlled trials: is blinding necessary?. *Controlled Clinical Trials* 1996;17:1-12.

Johnston 1995

Johnston SL, Pattemore PK, Sanderson S, Smith S, et al. Community study of role of viral infections in exacerbations of asthma in 9-11 year old children. *BMJ* 1995;310:1225-8.

Kondo 1991

Kondo S, Abe K. The effects of gripe virus infection on FEV1 in asthmatic children. The time-course study. *Chest* 1991;100(5):1235-8.

McIntosh 1973

McIntosh K, Ellis EF, Hoffman LS, Lybass TG, Eller JJ, Fulginiti VA. The association of viral and bacterial respiratory infections with exacerbations of wheezing in young asthmatics. *Journal of Pediatrics* 1973;82:578-90.

NHS Centre 1996

NHS Centre for Reviews and Dissemination. gripe vaccination and older people. *Effectiveness Matters* 1996;2(1).

Nicholson 1993

Nicholson KG, Kent J, Ireland DC. Respiratory viruses and exacerbation of asthma in adults. *BMJ* 1993;307:982-6.

Nicholson 2003

Nicholson KG, Wood JM, Zambon M. gripe. *Lancet* 2003;362(9397):1733-45.

Patriarca 1994

Patriarca PA. A randomised controlled trial of gripe vaccine in the elderly. Scientific scrutiny and ethical responsibility. *JAMA* 1994;272:1700-1.

Roldaan 1982

Roldaan AC, Masurel N. Viral respiratory infections in asthmatic children staying in a mountain resort. *European Journal of Respiratory Diseases* 1982;63:140-50.

Rothbarth 1995

Rothbarth PH, Kempen BM, Sprenger MJ. Sense and nonsense of gripe vaccination in asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *American Journal of*

GRÁFICOS

Para visualizar un gráfico o una tabla, haga clic en la medida de resultado que aparece en la tabla de abajo.

Para visualizar los gráficos mediante el Metaview, haga clic en "Visualizar Metaview" en el encabezado del gráfico.

01 Split virus or Surface Antigen vaccine v. Placebo (Benefits)

Medida de resultado	No. of studies	No. of participants	Statistical method	Effect size
01 gripe related asthma exacerbations			Risk Difference (Fixed) 95% CI	Subtotals only
02 Duration of gripe related asthma exacerbation (days)			Weighted Mean Difference (Fixed) 95% CI	Totals not selected
03 Severity of gripe related asthma exacerbation (symptom score)			Weighted Mean Difference (Fixed) 95% CI	Totals not selected
04 Difference in Symptom score during gripe positive weeks	1	40	Mean difference (Fixed) 95% CI	0.60 [0.12, 1.08]
05 Proportion of patients with minimum important difference in total symptom score (gripe-positive weeks)			Odds Ratio (Fixed) 95% CI	Totals not selected
06 FEV1 (%predicted) during gripe positive weeks			Weighted Mean Difference (Fixed) 95% CI	Totals not selected

02 Split virus or Surface Antigen vaccine v. Placebo (Harms)

Medida de resultado	No. of studies	No. of participants	Statistical method	Effect size
01 Patients with an exacerbation of asthma	4	4412	Risk Difference (Fixed) 95% CI	-0.00 [-0.02, 0.02]
02 Patients with a fall in PEF of over 30%	3	4252	Risk Difference (Fixed) 95% CI	0.00 [-0.02, 0.03]
03 Fall in mean Peak Flow (% baseline) days 2-4			Weighted Mean Difference (Fixed) 95% CI	Subtotals only
04 Change in airways responsiveness			Other data	No numeric data
05 Increased nebuliser usage (days 1-3)			Risk Difference (Fixed) 95% CI	Totals not selected
06 Increased use of bronchodilators following vaccination (days 1-3)	4	4924	Risk Difference (Fixed) 95% CI	0.00 [-0.01, 0.02]
07 Hospital admission (0-14 days post-immunisation)			Risk Difference (Fixed) 95% CI	Totals not selected
08 Medical consultation (0-14 days after immunisation)	3	5092	Risk Difference (Fixed) 95% CI	0.00 [-0.01, 0.02]
09 New or increased oral steroid use (0-14 days after immunisation)	2	4419	Risk Difference (Fixed) 95% CI	0.00 [-0.01, 0.01]
10 One or more day off school or work	2	4600	Risk Difference (Fixed) 95% CI	-0.00 [-0.02, 0.01]
11 Number of symptom free days in fortnight after vaccination			Weighted Mean Difference (Fixed) 95% CI	Totals not selected

01 Split virus or Surface Antigen vaccine v. Placebo (Benefits)

Medida de resultado	No. of studies	No. of participants	Statistical method	Effect size
12 Change in asthma symptoms in the week following vaccination.			Other data	No numeric data

03 Live Attenuated Cold Recombinant vaccine v. Placebo (Benefits)

Medida de resultado	No. of studies	No. of participants	Statistical method	Effect size
01 All outcomes			Other data	No numeric data

04 Live Attenuated Cold Recombinant vaccine v. Placebo (Harms)

Medida de resultado	No. of studies	No. of participants	Statistical method	Effect size
01 Hospital admission for asthma exacerbation			Risk Difference (Fixed) 95% CI	Totals not selected
02 Asthma exacerbations in the month after vaccination			Risk Difference (Fixed) 95% CI	Totals not selected
03 Asthma exacerbations in the week following vaccination			Other data	No numeric data
04 Mean FEV1 at 2-5 days post vaccination (% predicted)			Weighted Mean Difference (Fixed) 95% CI	Totals not selected
05 Numer of patients with significant fall in FEV1 (over 12%-15% or 50mls) on day 2-4	2	65	Risk Difference (Fixed) 95% CI	0.01 [-0.12, 0.15]
06 Fall in mean FEV1 in litres (day 2-4)			Weighted Mean Difference (Fixed) 95% CI	Totals not selected
07 Number of puffs of beta-2 agonist per day (in month following vaccination)			Weighted Mean Difference (Fixed) 95% CI	Totals not selected
08 Morning Peak Flow of >30% below baseline at least once in the 4 weeks after vaccination			Risk Difference (Fixed) 95% CI	Totals not selected

05 Immunisation with Whole virus v. Split virus v. Subunit vaccine (Harms)

Medida de resultado	No. of studies	No. of participants	Statistical method	Effect size
01 Home Peak Flow measurements before and after vaccination			Other data	No numeric data
02 Lung function measurements			Other data	No numeric data

06 Live attenuated vaccine (intranasal) v trivalent inactivated vaccine (intramuscular). (Total study data).

Medida de resultado	No. of studies	No. of participants	Statistical method	Effect size
01 Difference in incidence of asthma exacerbation over total study period			% Rate difference (Fixed) 95% CI	Totals not selected
02 Hospitalisations due to Respiratory Illness			Odds Ratio (Fixed) 95% CI	Totals not selected
03 Days off school or work (incidence rates)			Rate Ratio (Fixed) 95% CI	Totals not selected
04 Unscheduled Healthcare visits (incidence rates)			Rate ratio (Fixed) 95% CI	Totals not selected
05 Children with Serious Adverse Events			Odds Ratio (Fixed) 95% CI	Totals not selected

07 Live attenuated vaccine (intranasal) v trivalent inactivated vaccine (intramuscular): (Harms)

Medida de resultado	No. of studies	No. of participants	Statistical method	Effect size
---------------------	----------------	---------------------	--------------------	-------------

01 Split virus or Surface Antigen vaccine v. Placebo (Benefits)

01 Subjects reporting wheeze in the first 15 days	Odds Ratio (Fixed) 95% CI	Totals not selected
02 Subjects reporting runny nose or nasal congestion in the first 15 days	Odds Ratio (Fixed) 95% CI	Totals not selected
03 Subjects reporting bronchospasm as an adverse event in first 15 days	Odds Ratio (Fixed) 95% CI	Totals not selected
04 Subjects reporting rhinitis as an adverse event in the first 15 days	Odds Ratio (Fixed) 95% CI	Totals not selected

CARÁTULA

Titulo	Vacunas para la prevención de la gripe en pacientes asmáticos
Autor(es)	Cates CJ, Jefferson TO, Rowe BH
Contribución de los autores	Christopher Cates (CJC) tuvo la idea inicial de la revisión y redactó el protocolo junto con Tom Jefferson (TOJ) y Brian Rowe (BR). CJC y TOJ evaluaron los estudios para su inclusión y calificaron su calidad. En la primera actualización de la revisión CJC y Anna Bara evaluaron los estudios nuevos para su inclusión y su calidad, y en la actualización de 2007 CJC y Toby Lasserson evaluaron los estudios nuevos. CJC redactó y revisó la revisión con ayuda y asesoramiento de TOJ y BR. CJC es el garante de la revisión.
Número de protocolo publicado inicialmente	1997/1
Número de revisión publicada inicialmente	1998/3
Fecha de la modificación más reciente	14 enero 2008
Fecha de la modificación SIGNIFICATIVA más reciente	18 febrero 2008
Cambios más recientes	Actualización de 2007: Se identificaron tres grandes nuevos ensayos que compararon la vacuna intranasal viva atenuada con frío con la vacuna intramuscular inactivada. Fleming 2006 incluyó 2 300 niños de seis a 17 años de edad y halló que la repercusión sobre el asma era similar en ambos grupos. Uno de los estudios en los niños más pequeños (Belshe 2007) mostró un aumento de las crisis de sibilancias y los ingresos hospitalarios en recién nacidos que recibieron la vacunación intranasal. Los niños menores de dos años de edad no están incluidos en esta revisión, por lo que se busca mayor información de los autores para ver si pueden proporcionar datos sobre niños mayores. Entretanto puede ser prudente evitar la vacunación intranasal en los recién nacidos que son propensos a las sibilancias. Actualización de 2003: se incluyeron cuatro nuevos ensayos. El primero, Castro 2001, fue un ensayo cruzado (crossover) grande (2 032 niños y adultos asmáticos) que no encontró un aumento de eventos asmáticos adversos después de la vacuna contra la gripe inactivada en las dos semanas siguientes a la vacunación. El segundo, Redding 2002, evaluó la seguridad y la tolerabilidad de la vacunación intranasal en 48 niños y adolescentes con asma (ensayo con diseño de grupos paralelos) y halló que fue segura y bien tolerada. El tercero, Blueving 2003, realizó un ensayo a más largo plazo con diseño de grupos paralelos en 696 niños con vacuna inactivada contra la gripe, y no encontró diferencias significativas de las exacerbaciones del asma relacionadas con la gripe en comparación con el placebo, durante los siguientes cinco meses. El cuarto, Sener 1999, era un estudio cruzado (crossover) pequeño de 24 voluntarios con asma leve, que no encontró deterioro de los síntomas o de la función pulmonar después de la vacunación contra la gripe. Actualización de 1999: esta revisión se actualizó para incluir los resultados de un nuevo estudio (Reid 1998). No se modificaron los resultados e implicaciones para la práctica y la investigación.
Fecha de búsqueda de nuevos estudios	28 febrero 2004

no localizados

Fecha de localización de nuevos estudios aún no incluidos/excluidos **El autor no facilitó la información**

Fecha de localización de nuevos estudios incluidos/excluidos 01 marzo 2003

Fecha de modificación de la sección conclusiones de los autores 08 agosto 2003

Dirección de contacto Dr Christopher Cates
Senior Research Fellow
Community Health Sciences
St George's, University of London
Cranmer Terrace
London
SW17 0RE
UK
tel: +44 208 725 5412
ccates@sgul.ac.uk
fax: +44 208 725 3584

Número de la Cochrane Library CD000364

Grupo editorial [Cochrane Airways Group](#)

Código del grupo editorial HM-AIRWAYS

FUENTES DE FINANCIACIÓN

Recursos externos

- Garfield Weston Foundation UK
- Canada Institute of Health Research (CIHR), Ottawa CANADA

Recursos internos

- NHS Executive (North Thames) UK
- NHS Research and Development UK

Palabras clave

Medical Subject Headings (MeSH)

[Asthma](#) [complications]; [gripe, Human](#) [complications] [prevention & control]; [Influenza Vaccines](#) [therapeutic use]; [Randomized Controlled Trials as Topic](#)

Mesh check words: [Adult](#) [Child](#) [Humans](#)

Traducción realizada por el Centro Cochrane Iberoamericano.

Usado con permiso de John Wiley & Sons, Ltd.