



THE COCHRANE
COLLABORATION®

Vacunas para la prevención de la gripe en personas con fibrosis quística

Tan A, Bhalla P, Smyth R

Reproducción de una revisión Cochrane, traducida y publicada en *La Biblioteca Cochrane Plus*, 2008, Número 2

Producido por



Si desea suscribirse a "La Biblioteca Cochrane Plus", contacte con:

Update Software Ltd, Summertown Pavilion, Middle Way, Oxford OX2 7LG, UK

Tel: +44 (0)1865 513902 Fax: +44 (0)1865 516918

E-mail: info@update.co.uk

Sitio web: <http://www.update-software.com>

Usado con permiso de John Wiley & Sons, Ltd. © John Wiley & Sons, Ltd.

Ningún apartado de esta revisión puede ser reproducido o publicado sin la autorización de Update Software Ltd. Ni la Colaboración Cochrane, ni los autores, ni John Wiley & Sons, Ltd. son responsables de los errores generados a partir de la traducción, ni de ninguna consecuencia derivada de la aplicación de la información de esta Revisión, ni dan garantía alguna, implícita o explícitamente, respecto al contenido de esta publicación.

El copyright de las Revisiones Cochrane es de John Wiley & Sons, Ltd.

El texto original de cada Revisión (en inglés) está disponible en www.thecochranelibrary.com.



ÍNDICE DE MATERIAS

RESUMEN.....	1
ANTECEDENTES.....	2
OBJETIVOS.....	2
CRITERIOS PARA LA VALORACIÓN DE LOS ESTUDIOS DE ESTA REVISIÓN.....	3
ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA PARA LA IDENTIFICACIÓN DE LOS ESTUDIOS.....	3
MÉTODOS DE LA REVISIÓN.....	3
DESCRIPCIÓN DE LOS ESTUDIOS.....	4
CALIDAD METODOLÓGICA.....	4
RESULTADOS.....	4
DISCUSIÓN.....	5
CONCLUSIONES DE LOS AUTORES.....	6
AGRADECIMIENTOS.....	6
POTENCIAL CONFLICTO DE INTERÉS.....	6
NOTAS.....	6
FUENTES DE FINANCIACIÓN.....	6
REFERENCIAS.....	6
TABLAS.....	8
Characteristics of included studies.....	8
Excluded studies.....	9
CARÁTULA.....	9
RESUMEN DEL METANÁLISIS.....	10
GRÁFICOS Y OTRAS TABLAS.....	11
01 Intranasal live vaccine versus intramuscular trivalent inactivated vaccine.....	11
01 Adverse Events.....	11
02 Serological Response to Vaccination.....	12
03 Death.....	13
02 Intramuscular sub unit vaccine versus intramuscular split virus Vaccine.....	13
01 Adverse Events.....	13
02 Serological Response to Vaccination.....	14

Vacunas para la prevención de la gripe en personas con fibrosis quística

Tan A, Bhalla P, Smyth R

Esta revisión debería citarse como:

Tan A, Bhalla P, Smyth R. Vacunas para la prevención de la gripe en personas con fibrosis quística (Revisión Cochrane traducida). En: *La Biblioteca Cochrane Plus*, 2008 Número 2. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de *The Cochrane Library*, 2008 Issue 2. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).

Fecha de la modificación más reciente: 22 de diciembre de 1999

Fecha de la modificación significativa más reciente: 3 de noviembre de 1999

RESUMEN

Antecedentes

Las infecciones virales sobre el tracto respiratorio en pacientes con fibrosis quística tienen un efecto deteriorante sobre su función pulmonar y sobre la progresión de la enfermedad. Por consiguiente, la vacunación anual contra la gripe se recomienda con frecuencia para los pacientes con fibrosis quística.

Objetivos

Evaluar la efectividad de la vacuna contra la gripe en pacientes con fibrosis quística.

Estrategia de búsqueda

Se utilizó el registro especializado de ensayos del Grupo Cochrane de Fibrosis Quística y Enfermedades Genéticas (*Cochrane Cystic Fibrosis and Genetic Disorders Group*) que incluye referencias identificadas a partir de búsquedas en bases de datos electrónicas, búsquedas manuales en revistas relevantes, resúmenes de libros de actas de conferencias y comunicaciones con las compañías farmacéuticas que comercializan las vacunas para la gripe.

Criterios de selección

Todos los ensayos aleatorios o pseudo-aleatorios (publicados o inéditos) que comparen cualquier vacuna para la gripe *versus* placebo o *versus* otro tipo de vacuna para la gripe.

Recopilación y análisis de datos

Ambos revisores evaluaron independientemente la calidad de los ensayos y obtuvieron los datos. Se obtuvo información adicional mediante contacto con los investigadores, cuando esto era indicado.

Resultados principales

Se incluyeron en la revisión tres ensayos que reclutaron un total de 115 pacientes con fibrosis quística (de los cuales 76 (66%) eran niños con edades entre uno y 13 años). No hubo estudios que compararan una vacuna *versus* placebo o una vacuna entera para el virus *versus* una sub-unidad o una vacuna de virus fraccionado. Dos estudios compararon una vacuna de virus vivo de aplicación tópica intranasal *versus* una vacuna intramuscular inactiva y otro estudio comparó una vacuna de virus fraccionado con una vacuna de sub-unidad (ambas por vía intramuscular). La incidencia de todos los eventos adversos presentados fue alta, dependiendo del tipo de vacuna para la gripe. La tasa total de eventos adversos variaba entre 48/201 (24%) para la vacuna de virus vivo de aplicación intranasal hasta 13/30 (43%) para la vacuna de virus fraccionado. No hubo una diferencia significativa entre los estudios de vacunación, con la limitación de un bajo poder estadístico. Ninguno de los eventos fue severo. Todos los estudios de vacunas para la gripe generaron una respuesta satisfactoria de anticuerpos en suero. Ningún ensayo presentó otros beneficios clínicamente importantes.

Conclusiones de los autores

En la actualidad no hay evidencia a partir de estudios aleatorios de que la administración de vacunas para la gripe en pacientes con fibrosis quística tenga un beneficio para ellos. Se necesitan estudios clínicos bien diseñados que evalúen la efectividad de la vacunación contra la gripe sobre medidas de resultado clínicamente importantes.



ANTECEDENTES

La gripe es una infección viral aguda que afecta el tracto respiratorio y que puede causar la muerte en individuos vulnerables, especialmente en ancianos presentando cifras tan altas como 3000 a 4000 por año en la Gran Bretaña (Ashley 1991). En consecuencia, se recomienda la inmunización para aquellos pacientes con enfermedades de base tales como enfermedad respiratoria crónica, enfermedad cardíaca o renal, diabetes mellitus o inmunodeficiencia así como en la población de ancianos que viven en hogares de reposo (HMSO 1996).

Las complicaciones respiratorias, generalmente consideradas como causadas por infecciones bacterianas, son responsables de una considerable morbilidad y mortalidad en pacientes con fibrosis quística (FQ), las cuales son tratadas con antibióticos orales o intravenosos.

El papel de las infecciones virales del tracto respiratorio en la FQ no ha sido investigado de manera extensa. Algunos estudios observacionales han sugerido un resultado adverso en términos de la función pulmonar y la progresión de la enfermedad después de infección con el virus A de la gripe y con otras infecciones virales del tracto respiratorio (Conway 1992; Petersen 1981; Wang 1984; Ramsey 1989; Ferson 1991; Smyth 1995; Collinson 1996; Ryan 1997); pero existen indicios de que juega un papel un efecto indirecto adicional. Un estudio de cohortes en 300 pacientes daneses con FQ encontró que la mayoría contrajo primera colonización y su infección crónica a partir de *Pseudomona aeruginosa* durante los meses de invierno (Johansen 1992). A partir de esta observación, el autor concluye que la infección viral del tracto respiratorio puede preparar la vía para la colonización e infección crónica con *P. aeruginosa*.

Después de examinar pacientes con FQ, muchas unidades recomendaron que dichos pacientes deberían recibir vacunación para la gripe. Las vacunas para la gripe actualmente disponibles solo proporcionan una protección del 70 al 80% y deben ser repetidas cada año. Esto es debido a que la principal hemaglutinina del antígeno de superficie de los tipos A y B del virus de la gripe experimenta cambios ya sea a nivel de mutación parcial (= deriva antigénica) o por intercambio de segmentos completos de DNA que codifican esta proteína (= variación antigénica). Así, estos virus son capaces de pasar desapercibidos para el sistema inmunológico, el cual actúa a través de la producción de anticuerpos y células.

Existen tres tipos principales de vacunas contra la gripe que se utilizan en la actualidad: vacuna de virus entero, vacuna de virus fraccionado y de sub-unidades de virus. El primer tipo de vacuna está compuesto por virus vivo completamente inactivado. Se considera como la vacuna más inmunogénica de todas y en muchos países se recomienda su uso únicamente en adultos o en niños mayores (CDC 1999). Los otros dos tipos de vacuna están compuestos por antígenos de superficie de gripe, predominantemente hemaglutinina. Estas contienen menos compuestos pirogénicos (causantes de fiebre) y por lo tanto son más adecuadas para uso pediátrico; pero tienden a ser menos efectivas según se ha demostrado en algunos estudios (Bernstein 1982; McElhaney 1993). Las vacunas contra la gripe contienen con frecuencia varios virus o partículas de virus (= vacunas polivalentes) para hacerlas más efectivas. Una vacuna para la gripe que utiliza solamente un virus o un componente de virus se denomina vacuna monovalente. La mayoría de estudios usan la medición de niveles de anticuerpos para evaluar la inmunogenicidad de la vacuna de la gripe. Sin embargo, un nivel de anticuerpos alto no implica necesariamente una inmunidad protectora ya que estos no son el principal componente de la defensa del huésped contra la infección viral.

También ha habido informes poco comunes de eventos adversos severos asociados con las vacunas contra la gripe, como el Síndrome de Guillain Barre (HMSO 1996).

OBJETIVOS

Evaluar la efectividad de las vacunas contra la gripe en el manejo de pacientes con FQ. En particular, estamos interesados en saber si la vacuna contra la gripe:

1. Mejora la morbilidad en los 12 meses posteriores a la vacunación.
2. Cambia la tasa de progresión de la función pulmonar, estado nutricional, número de antibióticos intravenosos utilizados, transporte de *P.aeruginosa*, infección y muerte.
3. Causa efectos adversos.
4. Tiene una efectividad variable cuando se comparan diferentes tipos de vacunas.

CRITERIOS PARA LA VALORACIÓN DE LOS ESTUDIOS DE ESTA REVISIÓN

Tipos de estudios

Se incluyeron todos los estudios aleatorios y pseudo-aleatorios que compararan una vacuna para la gripe *versus* placebo, *versus* no intervención o *versus* diferentes tipos de vacunas para la gripe en pacientes con FQ.

Tipos de participantes

Niños y adultos con diagnóstico confirmado de FQ mediante test de sudor y / o pruebas de genética molecular, que tengan todos los grados de severidad de la enfermedad.

Tipos de intervención

Vacunación con algún tipo de vacuna contra la gripe, incluyendo con virus vivo, inactivo, completo, virus fraccionado, vacuna monovalente, bivalente, trivalente, polivalente, A y B.

Tipos de medidas de resultado

1. Medición de la Función Pulmonar, expresada como el volumen expiratorio forzado en un segundo (VEF1) y capacidad vital forzada (CVF) como el porcentaje predicho a partir de la edad, sexo y peso.
2. Días de uso de antibióticos debido a sobre-infecciones respiratorias (días de uso de antibiótico por paciente por año).
3. Días de permanencia en el hospital y número de ingresos al hospital debidos a sobre-infecciones respiratorias.
4. Estado nutricional (como aumento de peso, índice de masa corporal, puntuaciones z u otras medidas).
5. Puntuación de Shwachman (Los datos de resultado en una escala de uno a cinco puntos después de la vacunación serán agrupados en: sujetos medidos de cero a tres meses, tres a seis meses, seis a 12 meses y después anualmente).
6. Número de pacientes que adquirió infección o colonización por *P. aeruginosa* y fecha del primer aislamiento.
7. Posibles efectos adversos asociados con la vacuna (efectos secundarios locales y sistémicos, como anafilaxis o Síndrome de Guillain Barre).
8. Niveles de anticuerpos de gripe A y B en suero después de la vacunación.
9. Muerte y edad al momento de la muerte.

ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA PARA LA IDENTIFICACIÓN DE LOS ESTUDIOS

Ver: Estrategia de búsqueda del Grupo Colaborador de Revisión (*Collaborative Review Group*)

Se identificaron todas las publicaciones que informaban ensayos controlados aleatorios de uso de vacunas para la gripe en pacientes con FQ. Esto se realizó a partir de búsquedas

electrónicas detalladas en MEDLINE desde 1966 hasta la actualidad (mediante la estrategia de búsqueda descrita en el Manual de la Colaboración Cochrane (*Cochrane Handbook*), Sección V, Apéndice 2) y en EMBASE desde 1974 hasta 1995. Se han identificado trabajos inéditos a través de búsquedas de los libros de resúmenes de las tres principales conferencias sobre FQ, a saber, la conferencia internacional sobre FQ, la conferencia europea sobre FQ y la conferencia norteamericana sobre FQ.

Se encontraron ensayos controlados aleatorios adicionales a partir de las listas de referencia. Todas estas referencias de ensayos se han obtenido a partir del registro especializado de ensayos del Grupo Cochrane de Fibrosis Quística y de Enfermedades Genéticas el cual es mantenido por la base editorial del Grupo Cochrane de Fibrosis Quística y de Enfermedades Genéticas. La estrategia de búsqueda para este registro se describe en detalle en el módulo del Grupo Cochrane de Fibrosis Quística y de Enfermedades Genéticas. Las búsquedas en la Biblioteca Cochrane (*Cochrane Library*) también identificaron las búsquedas manuales de la revista *Vaccine*. El registro de ensayos controlados aleatorios se actualiza cada tres meses.

Se requería información de un ensayo específico, por lo cual entramos en contacto con el autor principal (Schaad 1997) quien fue invitado a proporcionar la información y los datos necesarios.

Las compañías que comercializan las vacunas para la gripe utilizadas en los ensayos también fueron contactadas con el fin de obtener información adicional acerca de la existencia de ensayos controlados aleatorios.

MÉTODOS DE LA REVISIÓN

Dos de los revisores, AT y PB, seleccionaron de manera independiente aquellos ensayos que serían incluidos en la revisión. Ambos revisores evaluaron la calidad metodológica de cada ensayo. En particular los revisores examinaron detalles referentes al método de aleatorización, si el ensayo fue cegado, si era posible realizar un análisis por intención de tratar a partir de los datos disponibles y si se registró el número de pacientes perdidos durante el seguimiento o que posteriormente fueron excluidos del estudio. Los criterios de inclusión y de exclusión, el reporte de efectos adversos, los métodos estadísticos y la descripción de las pérdidas fueron catalogados como adecuados o inadecuados. Los revisores obtuvieron de manera independiente los datos mediante el uso de formatos de recolección de datos. Si surgían desacuerdos acerca de la idoneidad o calidad de un ensayo para su inclusión en la revisión, se solicitó el concepto de un tercer revisor, RS, para la evaluación de estos puntos.

Para medidas binarias de resultado, con el fin de realizar un análisis por intención de tratar, se buscaron datos sobre el número de pacientes que tuvieron cada resultado, según el grupo

de tratamiento al que fueron asignados, independientemente de su adherencia y de si posteriormente fueron considerados o no como no elegibles o, de lo contrario, excluidos del tratamiento o del seguimiento. Para los resultados continuos, se planteó registrar el cambio promedio a partir de la línea de base para cada grupo o bien, los valores promedio posteriores a la intervención o al tratamiento así como la desviación estándar o el error estándar para cada grupo. Para los resultados binarios, se pretendía calcular un estimador combinado del efecto del tratamiento para cada resultado a lo largo de los estudios (el chance de tener un resultado entre los pacientes asignados al tratamiento en comparación con el chance correspondiente entre los controles). Para los resultados continuos, se calculó un estimador combinado del efecto del tratamiento mediante el uso de la diferencia ponderada de promedios. La heterogeneidad entre los resultados de los ensayos se evaluó mediante el uso de una prueba de Ji-cuadrado estándar o con ANOVA cuando resultó apropiado. Cuando fue posible, se realizaron cálculos acerca de la efectividad para cada tipo de vacuna individualmente.

Se planteó la ejecución de un análisis de sensibilidad basado en la calidad metodológica de los estudios, incluyendo y excluyendo los estudios cuasi-aleatorios.

DESCRIPCIÓN DE LOS ESTUDIOS

En la tabla de "Características de estudios incluidos" se presentan detalles de resumen.

Tres estudios cumplieron con nuestros criterios de inclusión. Ninguno de ellos comparó una vacuna *versus* un placebo o una vacuna de virus entero *versus* una de virus fraccionado o *versus* una vacuna de sub-unidad. Dos estudios (King 1987; Gruber 1994) compararon una vacuna de virus vivo contra la influenza tipo A administrada por vía intranasal *versus* una vacuna inactivada trivalente aplicada por vía intramuscular. Estos estudios utilizaron un líquido intranasal como placebo o una vacuna intramuscular para el virus tipo B de la gripe para garantizar el cegamiento. El otro estudio (Adlard 1987) comparó una vacuna de virus fraccionado *versus* una vacuna de sub-unidad de virus, las cuales se aplicaron por vía intramuscular. Gruber reclutó también miembros sanos de la familia de los pacientes dentro de su estudio, pero los resultados se presentaron de manera separada a los de los pacientes con FQ, y no se incluyen en esta revisión (Gruber 1994).

Un estudio revacunó con una vacuna trivalente por vía parenteral a aquellos pacientes que no alcanzaron títulos de anticuerpos suficientes dentro de las ocho semanas posteriores a la primera vacunación (King 1987). Según el autor del ensayo, esto se realizó para garantizar un cubrimiento protector durante la temporada de gripe. Se presume que el estado de revacunación no se incluyó en el análisis de las mediciones de anticuerpos posteriores a la vacunación.

Se ha identificado un ensayo aleatorio adicional, pero en la actualidad solo se encuentra disponible en formato de resumen (Schaad 1997). Se ha contactado a su autor para que proporcione información adicional con el fin de evaluar si dicho estudio puede ser considerado dentro de esta revisión.

CALIDAD METODOLÓGICA

La evaluación de la calidad de los estudios incluidos se basó en el método de Jadad (Jadad 1996).

Los tres estudios fueron de igual calidad y sus puntuaciones estaban entre los cuatro y los cinco puntos. La puntuación máxima posible era de ocho. Solamente dos estudios mencionaron que hubo aleatorización (Gruber 1994; King 1987) y otro presentó el uso de una tabla de números aleatorios (Adlard 1987). Dos estudios lograron un diseño doble ciego mediante el uso de placebo (Gruber 1994; King 1987), el tercer estudio (Adlard 1987) fue simple ciego. Dos estudios (Gruber 1994; Adlard 1987) describieron las pérdidas dentro de sus estudios y es de resaltar que ambos tuvieron un alto número total de pérdidas; uno de ellos (Gruber 1994) con 17/41 (41%) durante el periodo de tres años que duró el estudio y el otro (Adlard 1987) con 7/19 (37%) de pérdidas de sus pacientes con FQ. Otro estudio (King 1987) no presentó sus pérdidas. Los métodos de inclusión, los métodos estadísticos y los efectos adversos fueron reportados de manera adecuada en los tres estudios, pero ninguno de ellos describió los criterios de exclusión utilizados. Se intentó llevar a cabo un análisis del tipo de intención de tratar (*Intention to treat analysis*) en los dos estudios que presentaron las tasas de pérdida (Adlard 1987; Gruber 1994). Ambos estudios tuvieron una alta tasa de pérdida debido a la deserción de los padres del estudio (100% en un estudio (Adlard 1987) y 64% de todas las pérdidas en el otro (Gruber 1994). Las pérdidas en el seguimiento fueron la segunda razón más frecuente para explicar los abandonos en este estudio. Ambos estudios incluyeron todos los datos disponibles dentro de sus análisis. Por lo tanto se asume que los dos estudios se basaron en la intención de tratar. El tercer estudio (King 1987) no presentó sus pérdidas, pero es evidente a partir del número total de niveles de anticuerpos en suero que se analizaron que hubo por lo menos 2 datos perdidos en cada grupo de estudio. Es difícil decir si esto tendría un impacto significativo sobre los resultados del estudio.

RESULTADOS

Se incluyeron para el análisis dentro de esta revisión tres ensayos que reclutaron un total de 115 pacientes con FQ (76 (66%) eran niños con edades entre 1 y 13 años) y 81 casos (70.4 %).

1. Función pulmonar

No fue informada como un medida de resultado en ninguno de los estudios.

2. Días de uso de antibióticos debido a complicaciones respiratorias

No fueron presentados como una medida de resultado en ninguno de los estudios

3. Número de ingresos hospitalarios debido a complicaciones respiratorias

Solamente un estudio (Gruber 1994) informó este resultado. En la población de estudio analizada de 15 pacientes con FQ, la tasa de ingresos hospitalarios por 100 pacientes al año fue de seis en el grupo inmunizado con la vacuna de virus vivo de gripe atenuado *versus* dos en el grupo inmunizado con una vacuna intramuscular inactiva para la gripe. Debido a la alta tasa de pérdida (17/41 (41%)) de pacientes con FQ, es imposible calcular el número promedio de días de admisión por paciente en el hospital por año. Por lo tanto, es difícil decir si existe una diferencia significativa entre los dos grupos. Otro estudio (King 1987) presentó cuatro ingresos hospitalarios únicamente durante el periodo de estudio en su población total de 55 pacientes, pero no especificaron a qué grupos pertenecían estos sujetos.

4. Estado nutricional

No fue informado como una medida de resultado en ninguno de los estudios.

5. Puntuación de Shwachman

No fue presentada como una medida de resultado en ninguno de los estudios.

6. Número de pacientes que adquirieron infección o colonización por *Pseudomona aeruginosa*

No fue presentado como una medida de resultado en ninguno de los estudios.

7. Efectos adversos

Todas las vacunas utilizadas dentro de los estudios tuvieron efectos adversos autoreportados por los sujetos, como reacción inflamatoria local o un efecto sistémico, como fiebre, tos o rinorrea. La incidencia de todos los eventos adversos presentados fue alta, dependiendo de los síntomas y del tipo de vacuna. La tasa total de eventos adversos variaba desde 48/201 (24%) para la vacuna de virus vivo administrada por vía intranasal hasta 13/30 (43%) para la vacuna de virus fraccionado (en comparación con 57/210 (27%) para una vacuna trivalente inactiva). Ninguno de los efectos adversos fue persistente o amenazante para la vida. Debido al bajo poder para detectar diferencias como resultado del tamaño de la muestra, no hubo diferencias significativas entre vacunas de virus vivo *versus* inactivas y de virus fraccionado *versus* de sub-unidad.

8. Nivel de anticuerpos contra la gripe tipo A en suero

Los niveles de anticuerpos anteriores y posteriores a la vacunación para los antígenos de la gripe H1N1 y H3N2 en cada vacunación fueron presentados como la Media Geométrica del Título (*Geometric Mean Titre* -GMT) del recíproco del

logaritmo al cuadrado de los títulos. Con el fin de simplificar las comparaciones, se introdujeron los datos en el *MetaView* como la diferencia entre la GMT posterior y la GMT anterior (= elevación de anticuerpos) con cada vacunación, es decir, con la primera y subsecuente vacunación. Dos estudios (King 1987; Gruber 1994) compararon una vacuna de virus vivo con otra de virus inactivo, por lo cual sus datos han sido analizados conjuntamente. Los datos de un tercer estudio (Adlard 1987) han sido introducidos de manera separada. Todas las vacunas contra la gripe fueron capaces de generar una elevación satisfactoria de los niveles de anticuerpos y no hubo diferencias significativas entre las vacunas comparadas en los estudios.

9. Muerte y edad al momento de la muerte

Solamente un estudio (Gruber 1994) informó dos muertes en cada grupo de estudio a partir de un total de 15 pacientes con FQ analizados. No se obtuvo la edad al momento de la muerte.

DISCUSIÓN

Esta es la primera revisión sistemática acerca de la efectividad de la vacunación contra la gripe en pacientes con FQ. Hemos identificado tres ensayos controlados con asignación al azar que cumplieron nuestros criterios de inclusión. Desafortunadamente no hay en la actualidad estudios disponibles que comparen una vacuna *versus* un placebo o una vacuna integral para el virus con una vacuna de virus fraccionado o de sub-unidad. Dos de los estudios incluidos (Gruber 1994; King 1987) compararon una vacuna contra la gripe tipo A de virus vivo de aplicación tópica intranasal con una vacuna trivalente parenteral inactiva. Un estudio (Adlard 1987) comparó una vacuna de sub-unidad con una vacuna de virus fraccionado.

La calidad metodológica de los estudios incluidos fue igualmente buena. Sin embargo, la calidad de los datos se ve afectada, primero por el bajo poder para detectar diferencias en la tasa de eventos adversos y, en segundo lugar por la alta tasa de pérdidas presentadas en dos estudios: Un estudio (Gruber 1994) tuvo una pérdida total de 17/41 (41%) a lo largo de tres años y para el otro estudio (Adlard 1987) fue de 7/19 (37%) a lo largo de tres meses. El tercer estudio (King 1987) no informó sus pérdidas.

Las principales medidas de resultado presentadas fueron eventos adversos (locales y sistémicos) y la inmunogenicidad de la vacuna de la gripe, medida mediante la respuesta de anticuerpos en suero. Los estudios incluidos han mostrado que todos los tipos de vacunas para la gripe utilizados son capaces de generar una respuesta inmunológica satisfactoria en pacientes con FQ. Solamente un estudio (Gruber 1994) presentó la tasa de ingresos hospitalarios y la tasa de muertes. Pero desafortunadamente ninguno de estos estudios ha presentado otras medidas clínicas de resultado que son importantes como la infección por *pseudomonas*, función pulmonar, duración de la hospitalización o el estado nutricional. Por lo tanto, la pregunta acerca de si la

vacuna contra la gripe es clínicamente benéfica para sujetos con FQ permanece sin responder.

El informe por parte de los pacientes de eventos adversos posteriores a la vacunación tuvo un amplio rango de frecuencia, pero ninguno de ellos fue severo. Con la restricción de un bajo poder estadístico, no hay diferencias significativas en las tasas de eventos adversos con las vacunas utilizadas en el estudio. Es difícil generalizar estos hallazgos debido a la variedad de compuestos disponibles. Dos estudios (King 1987; Gruber 1994) compararon el mismo tipo de vacunas (vacuna para el resfriado común de virus vivo adaptado *versus* vacuna trivalente inactiva), pero utilizó vacunas con diferentes antígenos de gripe tipo A y de hecho, uno de los estudios (Gruber 1994) utilizó una vacuna trivalente con un compuesto diferente para una de las dosis de vacunación repetidas durante este estudio. Por lo tanto, es imposible la comparación de los resultados del estudio.

CONCLUSIONES DE LOS AUTORES

Implicaciones para la práctica

De acuerdo con algunas recomendaciones nacionales y con la práctica en muchas unidades de atención de pacientes con FQ, es recomendable vacunar a los pacientes con FQ con vacunas contra la gripe cada año. No hay evidencia derivada de ensayos controlados aleatorios que apoye estas recomendaciones en pacientes con FQ, de modo que los clínicos deben hacer juicios acerca de los riesgos y beneficios de esta terapia en pacientes con FQ. También debe considerarse el costo anual de la vacunación contra la gripe antes de implementar cambios dentro de la práctica actual. En el Reino Unido el costo por paciente es de £5.50 (excluyendo VAT) por año.

Implicaciones para la investigación

Se necesitan ensayos aleatorios y controlados con placebo de carácter multicéntrico sobre la vacunación contra la gripe en pacientes con FQ, que evalúen resultados clínicos relevantes. Creemos que hay incertidumbre acerca de este tratamiento y que se justifican dichos ensayos. Solamente cuando se hayan demostrado mejorías en resultados que sean clínicamente

relevantes a partir de estos ensayos, pueden interpretarse los resultados de ensayos que comparen la eficacia y seguridad de dos tipos de vacunas para la gripe.

AGRADECIMIENTOS

Queremos agradecer a Dr JS Gilbody de *Solvay Healthcare* y a la Sra KL Jones de *SmithKline Beecham* por sus contribuciones a esta revisión. También va un gran agradecimiento para el equipo del Grupo Cochrane de Fibrosis Quística y Enfermedades Genéticas por su apoyo.

Notas

La "fecha de la siguiente etapa esperada" es la fecha en la cual los revisores pretenden completar la revisión para someterla para aprobación editorial. Por lo tanto, no tiene en cuenta el tiempo requerido para el proceso editorial.

POTENCIAL CONFLICTO DE INTERÉS

NOTAS

Please note that the 'date next stage expected' is the date by which the reviewer intends to complete the review for submission to the editorial base for editorial approval. It, therefore, does not take account of the time required for the editorial process.

FUENTES DE FINANCIACIÓN

Recursos externos

- La información sobre los recursos de apoyo no está disponible

Recursos internos

- La información sobre los recursos de apoyo no está disponible

REFERENCIAS

Referencias de los estudios incluidos en esta revisión

Adlard 1987

Adlard P, Bryett K. Influenza Immunisation in children with Cystic Fibrosis. *Journal of International Medical Research* 1987;15:344 - 351.

Gruber 1994

Gruber WC, Campbell PW, Thompson JM, Reed GW, Roberts B, Wright PF. Comparison of live attenuated and inactivated influenza vaccines in cystic fibrosis patients and their families: Results of a 3 year study. *Journal of Infectious Diseases* 1994;169:241 - 247.

King 1987

King JC, Gross PA, Denning CR, Gaerlin PF, Wright PF, Quinlan et al. Comparison of live and inactivated influenza vaccine in high risk children. *Vaccine* 1987;5:234 - 238.

Referencias de los estudios excluidos de esta revisión

Ong 1991

Ong ELC, Bilton D, Abbott J, Webb AK, McCartney RA, Caul EO. Influenza vaccination in adults with cystic fibrosis. *British Medical Journal* 1991;303:557.

Referencias de los estudios en espera de evaluación

Schaad 1997

Schaad UB, Buehlmann U, Burger R, Wilder-Smith A, Rutishauer M, Sennhauser FH et al. Comparison of Immunogenicity and Safety of a Virosome and a Subunit Influenza Vaccine in Pediatric Cystic Fibrosis Patients: A Swiss Multicenter Study. *Proceedings of the 37th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC); 1997; Abstract No: H - 136.*

Referencias adicionales

Ashley 1991

Ashley J, Smith T, Dunne K. Deaths in Great Britain with the influenza epidemic of 1989/1990. *Popular Trends* 1991;**62**:16-20.

Bernstein 1982

Bernstein DI, Zahradnik JM, DeAngelis CJ, Cherry JD. Influenza immunization in children and young adults: clinical reactions and total and IgM antibody responses after immunization with whole-virus or split-product influenza vaccines. *American Journal of Diseases in Childhood* 1982;**136**(6):513-517.

CDC 1999

Centers for Disease Control. Prevention and control of influenza: recommendation of the advisory committee on immunisation practices. *Morbidity and Mortality Weekly Report* 1999;**48**(RR - 4):1 - 49.

Collinson 1996

Collinson J, Nicholson KG, Cancio E, Ashman J, Ireland DC, Hammersley V et al. Effects of upper respiratory tract infections in patients with cystic fibrosis. *Thorax* 1996;**51**:1115-1122.

Conway 1992

Conway SP, Simmonds EJ, Littlewood JM. Acute severe deterioration in cystic fibrosis associated with influenza A virus infection. *Thorax* 1992;**47**:112-114.

Ferson 1991

Ferson MJ, Morton JR, Robertson PW. Impact of influenza on morbidity in children with cystic fibrosis. *Journal of Paediatric Child Health* 1991;**27**:308 - 311.

HMSO 1996

Immunisation against infectious disease (Green Book). *HMSO*. Vol. pp113-120, 1996.

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?. *Control Clinical Trials* 1996;**17**:1 - 12.

Johansen 1992

Johansen HK, Hoiby N. Seasonal onset of initial colonisation and chronic infections with *Pseudomonas aeruginosa* in patients with cystic fibrosis in Denmark. *Thorax* 1992;**47**:109-111.

McElhane 1993

McElhane JE, Meneilly GS, Lechelt KE, Beattie BL, Bleackley RC. Antibody response to whole-virus and split-virus influenza vaccines in successful ageing. *Vaccine* 1993;**11**(10):1055-1060.

Petersen 1981

Petersen NT, Hoiby N, Mordhorst CH, Lind K, Flensburg EW, Bruun B. Respiratory infections in cystic fibrosis patients caused by virus, chlamydia and mycoplasma - possible synergism with *Pseudomonas aeruginosa*. *Acta Paediatrica Scandinavia* 1981;**70**:623-628.

Ramsey 1989

Ramsey BW, Gore EJ, Smith AL, Cooney MK, Redding GJ, Foy H. The effect of respiratory viral infections on patients with cystic fibrosis. *American Journal of Diseases in Childhood* 1989;**143**(6):662 - 8.

Ryan 1997

Ryan F, Shortt C, Bredin C, Watson JB, O'Halloran T. The use of influenza vaccine in patients with cystic fibrosis. *Irish Medical Journal* 1997;**90**(8):293.

Smyth 1995

Smyth AR, Smyth RL, Tong CY, Hart CA, Heaf DP. Effect of respiratory virus infections including rhinovirus on clinical status in cystic fibrosis. *Archives of Disease in Childhood* 1995;**73**:1-4.

Wang 1984

Wang EEL, Prober CG, Manson B, Corey M, Levison H. Association of respiratory viral infections with pulmonary deterioration in patients with cystic fibrosis. *New England Journal of Medicine* 1984;**311**:1653-1658.

TABLAS

Characteristics of included studies

Study	Adlard 1987
Methods	A randomised single blind cohort study for 2 months
Participants	Children (n = 19) aged 5 - 13 years with CF attending the CF clinic of the Royal Manchester Children's Hospital, UK
Interventions	A split virion influenza vaccine (MFV Ject. Institut Merieux) versus A sub unit vaccine (Fluvirin, Evans). Both vaccines were 2 im injections given 1 month apart and contained: A/Philippines/2/82 (H3N2), A/Chile/1/83 (H1N1), B/USSR/100/83
Outcomes	1) Adverse Effects 2) Antibody levels
Notes	Antibody levels taken before and one month after vaccination.
Quality	B
Study	Gruber 1994
Methods	A randomised double blind placebo controlled trial for 3 years
Participants	CF patients (n = 41) and family members (n = 89) attending the Vanderbilt CF clinic, Nashville, USA
Interventions	An intranasal live attenuated cold adapted influenza A vaccine (A/Kawasaki/9/86 (H1N1), A/Los Angeles/2/87 (H3N2) plus im standard monovalent influenza B vaccine versus egg allantoic fluid nose drops plus im standard trivalent inactivated influenza A vaccine (A/Taiwan/1/86 (H1N1), A/Shanghai/11/87 (or A/Shanghai/16/89 or A/Beijing/353/89 respectively) (H3N2)
Outcomes	1) Number of Hospital admissions (as rate/100 patient years) 2) Adverse Effects 3) Antibody levels
Notes	Antibody levels taken before, 6 weeks after the vaccination and the following spring for each year.
Quality	A
Study	King 1987
Methods	A randomised, double blind, placebo controlled trial for 1 year
Participants	Patients (n = 55) with CF attending the CF Clinic of the St Vincent's Hospital in New York, USA
Interventions	An intranasal bivalent cold adapted influenza A vaccine (A/Dunedin/83 CR-64 (H1N1), A/Korea/1/82 CR-59 (H3N2)) plus monovalent inactivated influenza B 1 week later versus intranasal placebo plus parenteral trivalent inactivated influenza vaccine (A/Chile/83 (H1N1), A/Philippines/82 (H3N2) & B/USSR/100/83)
Outcomes	1) Adverse Effects 2) Antibody level
Notes	Antibody levels taken before, three weeks and seven months after vaccination.
Quality	A

Excluded studies

Study	Reason for exclusion
Ong 1991	1) The study was nonrandomised and nonblinded. 2) The two groups enrolled to this study were not comparable: Patients with CF versus healthy volunteers.

CARÁTULA

Titulo	Vacunas para la prevención de la gripe en personas con fibrosis quística
Autor(es)	Tan A, Bhalla P, Smyth R
Contribución de los autores	Anton Tan and Poonam Bhalla independently assessed studies for inclusion in this review. Anton Tan wrote the text together with Rosalind Smyth.
Número de protocolo publicado inicialmente	1999/3
Número de revisión publicada inicialmente	2000/2
Fecha de la modificación más reciente"	22 diciembre 1999
"Fecha de la modificación SIGNIFICATIVA más reciente	3 noviembre 1999
Cambios más recientes	El autor no facilitó la información
Fecha de búsqueda de nuevos estudios no localizados	28 febrero 2000
Fecha de localización de nuevos estudios aún no incluidos/excluidos	El autor no facilitó la información
Fecha de localización de nuevos estudios incluidos/excluidos	El autor no facilitó la información
Fecha de modificación de la sección conclusiones de los autores	El autor no facilitó la información
Dirección de contacto	Dr Anton Tan 85 Highfield South Rock Ferry CH42 4ND Wirral UK E-mail: ttan_uk@yahoo.co.uk
Número de la Cochrane Library	CD001753

Grupo editorial	Cochrane Cystic Fibrosis and Genetic Disorders Group
Código del grupo editorial	HM-CF

RESUMEN DEL METANÁLISIS

01 Intranasal live vaccine versus intramuscular trivalent inactivated vaccine

Resultado	No. of studies	No. of participants	Statistical method	Effect size
01 Adverse Events	9	411	Peto OR [95% CI]	0.80 [0.48, 1.34]
02 Serological Response to Vaccination			WMD [Fixed] [95% CI]	Totals not selected
03 Death	1	41	Peto OR [95% CI]	1.05 [0.06, 17.43]

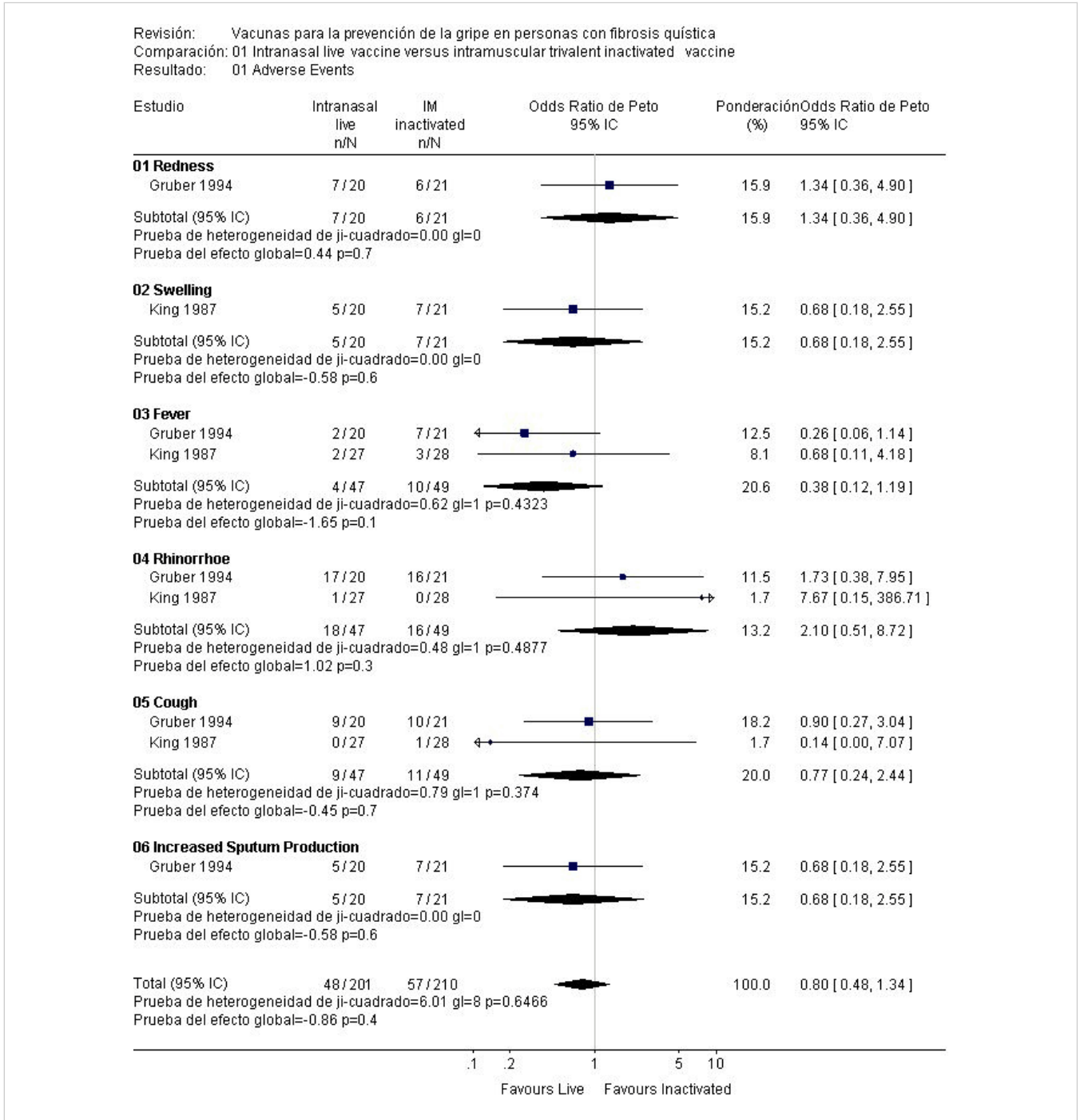
02 Intramuscular sub unit vaccine versus intramuscular split virus Vaccine

Resultado	No. of studies	No. of participants	Statistical method	Effect size
01 Adverse Events	3	54	Peto OR [95% CI]	1.66 [0.50, 5.56]
02 Serological Response to Vaccination			WMD [Fixed] [95% CI]	Totals not selected

GRÁFICOS Y OTRAS TABLAS

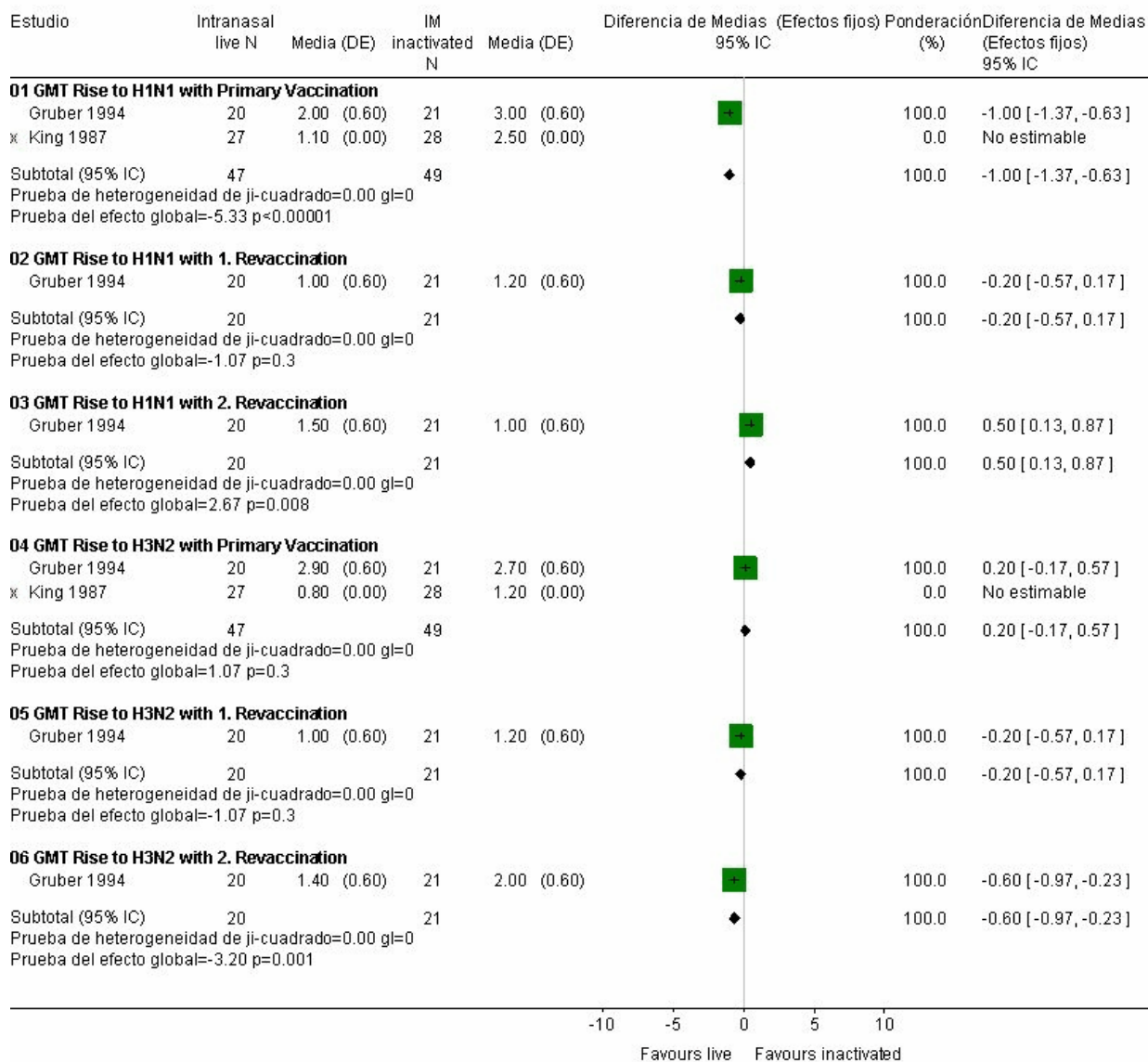
Fig. 01 Intranasal live vaccine versus intramuscular trivalent inactivated vaccine

01.01 Adverse Events



01.02 Serological Response to Vaccination

Revisión: Vacunas para la prevención de la gripe en personas con fibrosis quística
 Comparación: 01 Intranasal live vaccine versus intramuscular trivalent inactivated vaccine
 Resultado: 02 Serological Response to Vaccination



01.03 Death

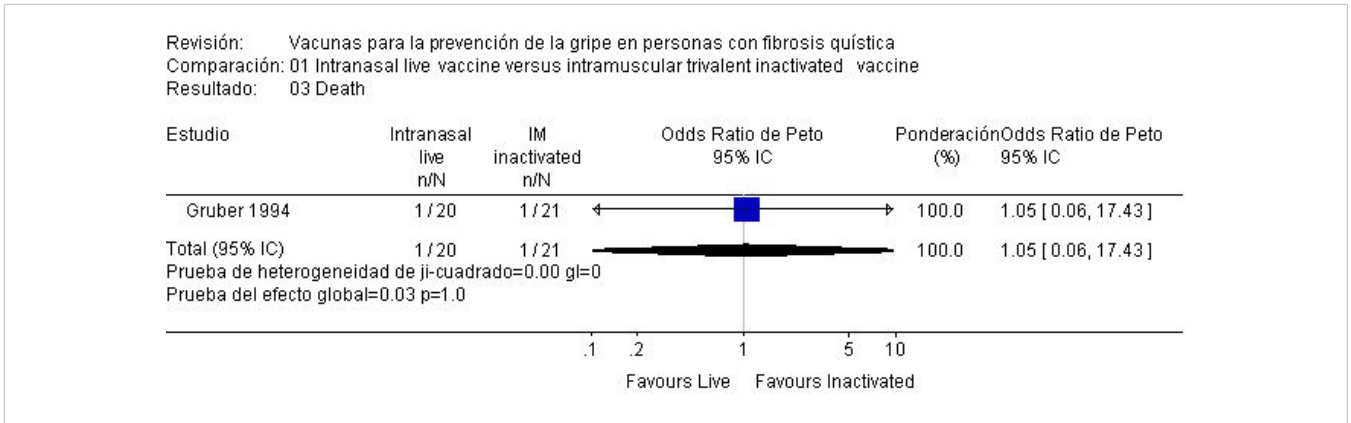
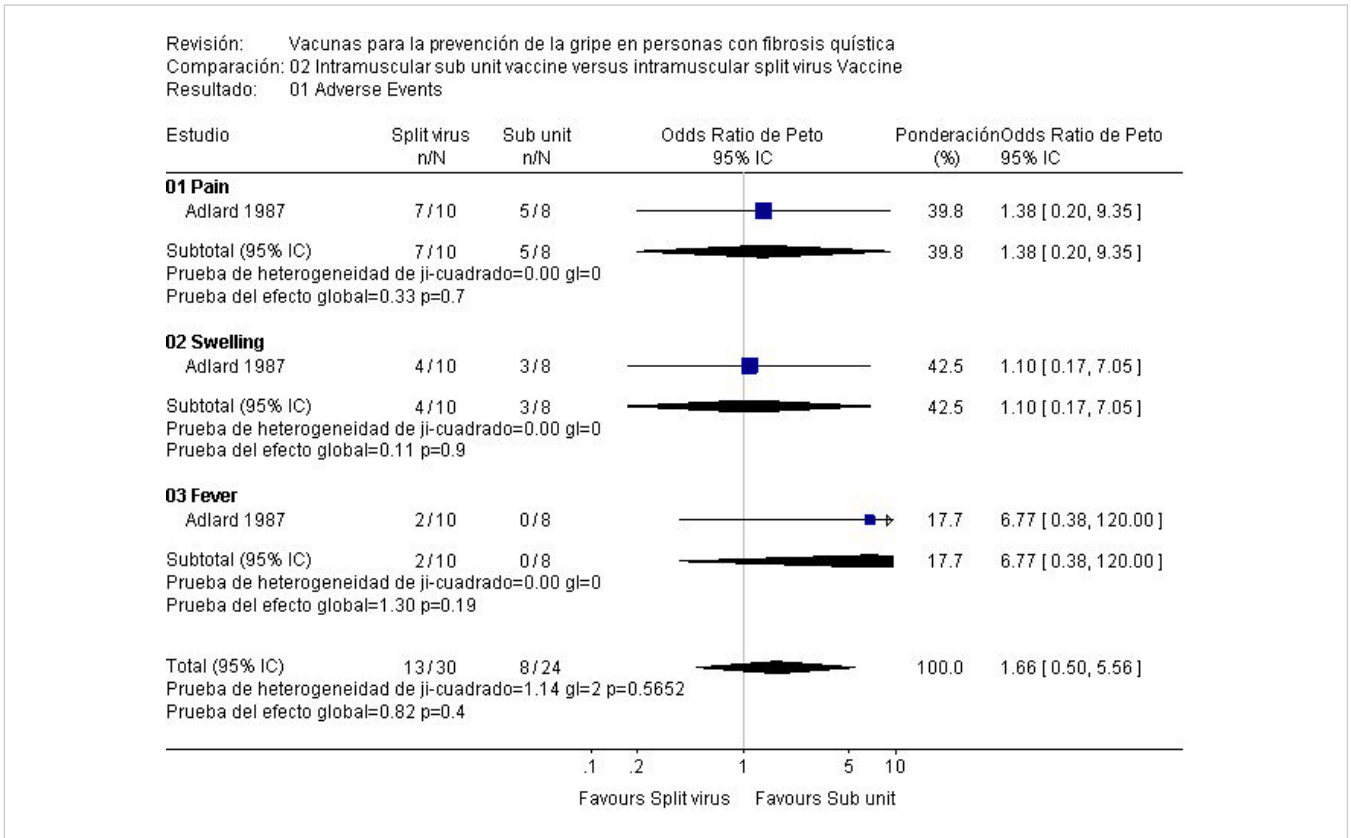


Fig. 02 Intramuscular sub unit vaccine versus intramuscular split virus Vaccine

02.01 Adverse Events



02.02 Serological Response to Vaccination

Revisión: Vacunas para la prevención de la gripe en personas con fibrosis quística
 Comparación: 02 Intramuscular sub unit vaccine versus intramuscular split virus Vaccine
 Resultado: 02 Serological Response to Vaccination

Estudio	Split Virion N	Media (DE)	Sub unit N	Media (DE)	Diferencia de Medias (Efectos fijos) 95% IC	Ponderación (%)	Diferencia de Medias (Efectos fijos) 95% IC
01 GMT Rise to H1N1 with Primary Vaccination							
x Adlard 1987	10	228.00 (0.00)	9	279.00 (0.00)		0.0	No estimable
Subtotal (95% IC)	10		9			0.0	No estimable
Prueba de heterogeneidad de ji-cuadrado=0.0 gI=0 Prueba del efecto global=0.0 p=1.0							
02 GMT Rise to H1N1 with Revaccination							
x Adlard 1987	10	115.00 (0.00)	9	283.00 (0.00)		0.0	No estimable
Subtotal (95% IC)	10		9			0.0	No estimable
Prueba de heterogeneidad de ji-cuadrado=0.0 gI=0 Prueba del efecto global=0.0 p=1.0							
03 GMT Rise to H3N2 with Primary Vaccination							
x Adlard 1987	10	520.00 (0.00)	9	283.00 (0.00)		0.0	No estimable
Subtotal (95% IC)	10		9			0.0	No estimable
Prueba de heterogeneidad de ji-cuadrado=0.0 gI=0 Prueba del efecto global=0.0 p=1.0							
04 GMT Rise to H3N2 with Revaccination							
x Adlard 1987	10	570.00 (0.00)	9	470.00 (0.00)		0.0	No estimable
Subtotal (95% IC)	10		9			0.0	No estimable
Prueba de heterogeneidad de ji-cuadrado=0.0 gI=0 Prueba del efecto global=0.0 p=1.0							

-10 -5 0 5 10
 Favours split virus Favours sub unit