



 [Enviar un comentario sobre esta revisión](#)

 [Visualizar esta revisión en formato PDF](#)

 [Versión para imprimir](#)

# Vacuna contra la gripe para pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica

Poole PJ, Chacko E, Wood-Baker RWB, Cates CJ



Fecha de la modificación más reciente: 02 de enero de 2002  
Fecha de la modificación significativa más reciente: 31 de octubre de 2005

Esta revisión debería citarse como: Poole PJ, Chacko E, Wood-Baker RWB, Cates CJ. Vacuna contra la gripe para pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (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

Las vacunas contra la gripe son actualmente recomendadas en la atención de personas con EPOC, pero tales recomendaciones se basan fundamentalmente en las pruebas derivadas de estudios observacionales y de muy pocos ensayos controlados aleatorios (ECAs) que han sido informados. La infección por gripe causa una excesiva morbilidad y mortalidad en los pacientes con EPOC, pero también existe el potencial de que la vacuna contra la gripe cause efectos adversos o bien que no sea coste-efectiva.

### Objetivos

Evaluar las pruebas derivadas de ECAs acerca del efecto del tratamiento de la vacuna contra la gripe en sujetos con EPOC. Los resultados de interés fueron las tasas de exacerbaciones, hospitalizaciones, mortalidad, función pulmonar y efectos adversos.

### Estrategia de búsqueda

Se hicieron búsquedas en el Registro Especializado de Ensayos Controlados del Grupo Cochrane de Vías Respiratorias (Cochrane Airways Group trials Register) y listas de referencias de artículos. Varias compañías farmacéuticas que fueron contactadas también proporcionaron referencias.

### Criterios de selección

ECAs que compararan vacunas de virus vivo o de virus inactivo contra placebo, ya sea solo o junto con otra vacuna en personas con EPOC. Se excluyeron los estudios realizados en pacientes con asma.

### Recopilación y análisis de datos

Dos revisores extrajeron los datos. La introducción de los datos fue verificada dos veces. Se contactó con los autores de los estudios y las compañías farmacéuticas para obtener la información que faltaba,

### Resultados principales

Se incluyeron 11 ensayos, pero solamente 6 de ellos se realizaron específicamente en pacientes con EPOC. Los otros se realizaron en poblaciones de ancianos y con sujetos de alto riesgo, algunos de ellos con enfermedad pulmonar crónica. En un estudio de una vacuna inactivada en pacientes con EPOC hubo una disminución significativa del número total de exacerbaciones por sujeto vacunado, en comparación con los sujetos que recibieron placebo (diferencia de medias ponderada [DMP] -0,37, intervalo de confianza del 95%: -0,64 a -0,11, P = 0,006). Esta diferencia se debió a la reducción de las exacerbaciones "tardías" que ocurrieron después de 3 o 4 semanas (DMP -0,39, IC del 95%: -0,61 a -0,18, p = 0,0004). En Howells 1961 el número de pacientes que tuvo posteriormente exacerbaciones también fue significativamente menor (odds-ratio = 0,13, IC del 95%: 0,04 a 0,45, P = 0,002). Howells 1961 y Wongsurakiat 2004 encontraron que la administración de la vacuna inactivada contra la gripe redujo las infecciones respiratorias relacionadas con la enfermedad (DMP 0,19; IC del 95%: 0,07 a 0,48; P = 0,0005). En los pacientes con EPOC y en los ancianos (sólo una minoría de éstos tenía EPOC) hubo un aumento significativo de la aparición de reacciones adversas locales en los vacunados, pero los efectos fueron generalmente leves y transitorios. No hubo pruebas de que una vacuna intranasal con virus vivo atenuado tuviera algún efecto cuando se agregó a una vacuna inactivada administrada por vía intramuscular. Los estudios son demasiado pequeños como para haber detectado cualquier efecto sobre la mortalidad.

Una búsqueda actualizada realizada en septiembre 2001 no obtuvo ningún estudio adicional. Una búsqueda en 2003 obtuvo dos informes adicionales del mismo estudio elegible Gorse 2003. Una búsqueda en 2004 obtuvo dos informes de otro estudio elegible Wongsurakiat 2004. El autor informó acerca de otro informe del mismo estudio Wongsurakiat 2004/2.

### Conclusiones de los autores

Parece, a partir del limitado número de estudios realizados, que la vacuna inactivada disminuye las exacerbaciones en los pacientes con EPOC. La magnitud del efecto fue similar al encontrado en estudios observacionales grandes, y estuvo relacionado con una disminución de las exacerbaciones debidas a la gripe que ocurrieron 3 meses o más después de la vacunación. Hay un aumento leve de los efectos adversos locales transitorios con la vacunación, pero ninguna prueba de un aumento de las exacerbaciones a corto plazo.

Esta revisión debería citarse como:

**Poole PJ, Chacko E, Wood-Baker RWB, Cates CJ** Vacuna contra la gripe para pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (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

A pesar de la recomendación casi universal que señala que las personas que tienen enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) deben recibir una vacunación anual contra la gripe, muy pocos ensayos controlados aleatorios han evaluado el efecto de la vacuna en estos pacientes. La revisión examina 6 estudios realizados en pacientes con EPOC y 5 más realizados en pacientes ancianos o en alto riesgo, una proporción de los cuales tenía enfermedad pulmonar crónica. Muestra que ahora hay algunas pruebas provenientes de ensayos aleatorios de que la vacuna contra la gripe con virus inactivado realmente disminuye "las exacerbaciones" de la EPOC, especialmente las relacionadas con el virus de la gripe.

La vacuna con virus de la gripe inactivado se administra por vía intramuscular y está asociada con un aumento de los efectos secundarios locales como el dolor en el sitio de la inyección. Este efecto es de corta duración, no grave y es superado por el beneficio a largo plazo de la vacuna. La vacuna con virus inactivado no causa gripe o cualquier empeoramiento significativo de la EPOC.

## ANTECEDENTES

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) se presenta predominantemente en fumadores de edad avanzada, y se caracteriza por obstrucción progresiva del flujo aéreo, en gran parte irreversible. En la medida en que la enfermedad progresa, pueden presentarse exacerbaciones varias veces al año que pueden requerir hospitalizaciones. La resolución de tales exacerbaciones puede demorar varias semanas, tiempo durante el cual puede aparecer una morbilidad considerable y ocasionar costes significativos de la atención de la salud. La infección con gripe es una causa importante del exceso de mortalidad y morbilidad en la EPOC ([Rothbart 1995](#)), y puede afectar la progresión de la enfermedad ([Centanni 1997](#)). Los pacientes con EPOC tienen un mayor riesgo de hospitalizaciones por enfermedades respiratorias durante los brotes de gripe, independientemente de la edad y del grado de morbilidad ([Monto 1987](#)). Los medicamentos tienen un papel muy limitado en el manejo de las exacerbaciones agudas y en la modificación de la historia natural de la enfermedad. Por lo tanto, las estrategias para prevenir las exacerbaciones son muy atractivas.

Casi universalmente se recomienda la vacunación anual contra la gripe en las guías de tratamiento de la EPOC ([Siafakas 1995](#); [BTS 1997](#); [ATS 1995](#)). El mayor cuerpo de pruebas para apoyar esta recomendación proviene de estudios observacionales en ancianos. En un estudio grande de series de cohortes, con casi 150 000 pacientes ancianos, se encontró que aquellos que habían sido vacunados tuvieron una disminución de cerca del 32% de las tasas de hospitalización por todos los trastornos respiratorios, y una disminución de aproximadamente el 50% de la mortalidad por todas las causas en comparación con los que no fueron vacunados ([Nichol 1998](#)). En los sujetos con enfermedad pulmonar crónica, los vacunados tuvieron una disminución del 52% de las hospitalizaciones y del 70% de la tasa de muertes durante las estaciones en que hay gripe ([Nichol 1999](#)). Un metanálisis de 20 estudios de cohorte sobre vacunación contra la gripe en ancianos mostró una disminución del 56% de las enfermedades respiratorias, 53% de neumonía, 50% de las hospitalizaciones y 68% de las muertes por todas las causas durante los brotes de gripe ([Gross 1995](#)). En particular se observó un beneficio en los años de epidemia, cuando la cepa de las vacunas era idéntica o similar a la cepa epidémica ([Gross 1995](#)). La mayoría de los estudios sugieren que la vacunación es muy efectiva en relación a los costes; por ejemplo, Nichol y colaboradores estimaron que la vacunación estuvo asociada con una disminución de los costes de la atención de la salud de alrededor de 171 dólares estadounidenses por año por persona en alto riesgo vacunada ([Nichol 1998](#)).

La efectividad de la vacuna depende de la inmunocompetencia del receptor de la vacuna y del grado de semejanza entre las cepas de virus en la vacuna y las circulantes ([ACIP 1999](#)). Actualmente la mayoría de los programas de vacunación utilizan una vacuna con virus inactivado que contiene tres cepas de virus (habitualmente dos tipo A y una tipo B), que representan los virus de la gripe que probablemente circulen en el siguiente invierno. La vacuna se fabrica con virus incubados que han sido inactivados. Estas vacunas pueden ser preparaciones de virus completos, de partes del virus, o del antígeno de superficie purificado. Se considera que el mecanismo de protección de la vacuna opera a través de anticuerpos circulantes contra la HA (hemaglutinina) y la NA (neuramidasa) que actúan contra las infecciones graves del tracto respiratorio inferior. También puede ser importante la estimulación de la respuesta de las células-T citotóxicas ([Patriarca 1994](#)). En general, los ancianos tienen una menor función fagocitaria y una menor respuesta inmune a la vacunación que las personas más jóvenes ([Treanor 1992](#)). Para mejorar la eficacia de la vacuna, se ha ensayado el uso de virus vivos atenuados. Los niveles de respuesta de las células T citotóxicas contra la HA, las inmunoglobulinas y el virus tipo A de la gripe fueron mejores en los pacientes con EPOC después de ser inmunizados con una vacuna monovalente de virus vivo atenuado, que con la aplicación de una vacuna inactivada de virus de la gripe tipo A ([Gorse 1991](#); [Gorse 1996](#); [Gorse 1995](#)). Algunos investigadores han administrado conjuntamente más de un tipo de vacuna, como por ejemplo, vacuna de la gripe con virus atenuado con frío junto con virus inactivado, con la intención de aumentar la eficacia de la vacuna en pacientes con EPOC ([Gorse 1997](#)).

A pesar de las recomendaciones incluidas en las guías de práctica, la vacunación en ancianos (el grupo de edad que incluye la mayoría de pacientes con EPOC) no es universal. En EE.UU. en el año 1997, solamente el 65,5% de los ancianos había sido vacunado el año anterior ([BRFSS 1998](#)). La única contraindicación absoluta para la vacunación es la alergia al huevo de las gallinas. Otras razones para no vacunar incluyen el desconocimiento del grado y la duración de la protección en el anciano y los aspectos relacionados con los efectos adversos ([Patriarca 1994](#)). A menudo, los pacientes y sus doctores se preocupan porque la vacuna pueda precipitar exacerbaciones a pesar del hecho de que no es posible contraer la gripe por un virus inactivo. Habitualmente, los efectos adversos se manifiestan dentro de las primeras 24 horas posteriores a la vacunación y pueden ser locales o sistémicos. Varios estudios han mostrado que los efectos secundarios leves y localizados en el sitio de la inyección son más frecuentes en los pacientes vacunados que en los sujetos que reciben placebo ([Govaert 1993](#); [Nichol 1995](#)). Las reacciones sistémicas incluyen mialgia, fatiga, dolor de cabeza y fiebre de bajo grado. Estas reacciones son más frecuentes en mujeres y después de la administración de vacunas de virus completos comparadas con la administración de vacunas con fracciones de virus. Las dosis más altas y los niveles de anticuerpos preexistentes también aumentan la probabilidad de aparición de tales reacciones ([Cate 1977](#)). La complicación más temida de la vacuna contra la

gripe es el Síndrome de Guillain-Barre (SGB). Sin embargo, éste es extremadamente raro (aproximadamente de 1/1 000 000) y se considera que los beneficios de la vacuna superan los riesgos para el desarrollo del SGB asociado con la vacuna ([ACIP 1999](#)).

Esta revisión sistemática evalúa las pruebas derivadas de ECAs que han estudiado el efecto de la vacunación contra la gripe en personas con EPOC.

## OBJETIVOS

Determinar si la vacunación contra la gripe:

1. reduce la morbilidad respiratoria en personas con EPOC;
2. reduce la mortalidad en personas con EPOC;
3. se asocia con un exceso de eventos adversos en personas con EPOC;
4. es coste-efectiva en personas con EPOC.

## CRITERIOS PARA LA VALORACIÓN DE LOS ESTUDIOS DE ESTA REVISIÓN

Tipos de estudios

Ensayos controlados aleatorios.

Tipos de participantes

Adultos con EPOC de acuerdo a la definición de la American Thoracic Society ([ATS 1995](#)) o de la European Respiratory Society ([Siafakas 1995](#)). También se incluyeron aquellos participantes que tenían bronquitis crónica.

Tipos de intervención

Por lo menos una vacuna anual contra la gripe. La vacuna contra la gripe pertenecía a uno de los siguientes tipos: vacuna viva atenuada de virus completo, inactivada o de virus fraccionado, administrada por vía intramuscular o intranasal.

Tipos de medidas de resultado

1. Número de exacerbaciones agudas de EPOC, definido como el aumento en la falta de respiración y/o el volumen y/o purulencia del esputo.
2. Número de días de discapacidad por enfermedad respiratoria, definido como días en cama, días de absentismo laboral o días en los que la persona no fue capaz de realizar sus actividades normales;
3. Número de hospitalizaciones;
4. Mortalidad en el año después de la vacunación. Puede incluir mortalidad debida a enfermedad respiratoria por todas las causas y a otras causas distintas a enfermedad respiratoria.
5. Cambio de la función pulmonar al final del período de estudio con relación al inicio;
6. Otros efectos adversos del tratamiento.

En la actualización de 2005 se agregaron las siguientes categorías:

7. El número de enfermedades respiratorias agudas que posteriormente se probó que estaban relacionadas con la gripe;
8. El número de pacientes que desarrollaron una exacerbación/infección respiratoria aguda;
9. El coste-efectividad de la vacunación.

Las medidas de resultado se clasificaron como tempranas o tardías. Las medidas de resultado "tempranas" se refieren al período inmediatamente posterior a la vacunación, cuando puede no haberse desarrollado la inmunidad pero pueden haber ocurrido efectos adversos.

## ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA PARA LA IDENTIFICACIÓN DE LOS ESTUDIOS

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

Se identificaron los ensayos en el Registro Especializado de Ensayos Controlados del Grupo Cochrane de Vías Respiratorias (Cochrane Airways Group's Specialised Register), que se deriva de búsquedas sistemáticas en bases de datos bibliográficas como el Registro Cochrane Central de Ensayos Controlados (Cochrane Central Register of Controlled Trials [CENTRAL]), MEDLINE, EMBASE y CINAHL, y con búsquedas manuales en revistas respiratorias y resúmenes de congresos. Se buscó en el registro con el uso de los siguientes términos: (chronic obstructive pulmonary disease OR chronic airways limitation OR chronic obstructive airways disease OR chronic bronchitis OR emphysema) AND (vaccin\*) AND (influenza).

También se llevó a cabo una búsqueda avanzada en el Registro Cochrane Central de Ensayos Controlados (CENTRAL), utilizando estos términos.

Las búsquedas en el 2003 y en el 2004 se realizaron en el Registro Especializado. En los registros codificados como "COPD" se buscó

con el uso de los términos: (vaccin \* or immuni \*) y (influenza or flu).

Para obtener más artículos se realizaron búsquedas manuales en las listas bibliográficas de las versiones de texto completo obtenidas.

Se buscó en las bibliografías de las revisiones grandes de ensayos de vacunación contra la gripe ([Galasso 1977](#); [Gross 1995](#)) y en las recomendaciones de los Consejos Asesores ([ACIP 1999](#); [BRFSS 1998](#)).

Con el fin de localizar datos de otros ECA, publicados o no, se estableció contacto con las compañías farmacéuticas involucradas en el desarrollo de ensayos de vacunas y/o fabricantes de vacunas. Las compañías con las que se contactó fueron: Smith Kline Beecham, Glaxo-Wellcome, Merck Sharp and Dohme, Astra, Parke Davis, Wyeth, Pasteur Merieux, y Commonwealth Serum Laboratories.

También se escribió a los autores que habían publicado extensamente sobre el tema para preguntarles si conocían otros ECA, publicados o no.

## MÉTODOS DE LA REVISIÓN

Se revisaron los resúmenes de aquellos artículos que incluían las palabras "controlled" or "randomised" and "chronic obstructive pulmonary disease" or "chronic airways limitation" or "chronic obstructive airways disease" or "chronic bronchitis" or "emphysema" and "influenza" and "vaccine\*". Se obtuvo el texto completo de aquellos artículos que potencialmente cumplían los criterios de inclusión y los que eran dudosos. A partir de la revisión original, tres revisores (PJP, RWB, EC) determinaron de manera independiente si cada estudio cumplía los criterios de inclusión de un ECA de vacunación contra la gripe en pacientes con EPOC, con medidas de resultado adecuadas. Dos revisores (PJP, EC) hicieron la actualización. Los desacuerdos se resolvieron mediante discusión entre los revisores.

Las hojas de extracción de datos eran de un formato creado por los tres revisores. Dos revisores extrajeron independientemente los datos y un revisor los incluyó en las hojas de extracción de datos antes de ser introducidos en RevMan 4.0.4. Un segundo revisor hizo una verificación de los datos introducidos. La actualización de 2005 se realizó mediante RevMan 4.2

Si en el artículo no había datos suficientes, se escribió al autor o a la compañía farmacéutica que patrocinaba el estudio para solicitar datos adicionales.

### Análisis Estadístico

Se esperaba que el periodo de seguimiento fuera de 12 meses. Debido al bajo número de ensayos incluidos en esta revisión no se presenta la tasa de eventos por año. En caso de contar con más estudios puede ser necesario manejar las tasas de eventos por año, particularmente si los periodos de seguimiento varían.

Solamente se incluyeron ECAs. En los resultados continuos se calculó la diferencia de medias ponderada (DMP) y los intervalos de confianza del 95%. Para los resultados dicotómicos, se calcularon odds ratio de Peto. En caso de haber heterogeneidad significativa se intentó realizar un análisis de sensibilidad utilizando la calidad de los estudios como una variable de categorización. En caso de que la heterogeneidad no pudiera ser explicada en términos de la calidad de los estudios se planearon los siguientes análisis de subgrupos:

1. Tipo de grupo control
2. Tipo de vacuna
3. Gravedad de la EPOC (por la función pulmonar inicial)
4. Ambito del estudio
5. Coincidencia entre las cepas de la vacuna y las cepas de la infección
6. Edad de los pacientes

## DESCRIPCIÓN DE LOS ESTUDIOS

Todos los estudios eran ensayos controlados aleatorios con un diseño de grupos paralelos. Todos los estudios excepto 2 ([Gorse 1997](#); [Gorse 1995](#)) eran doble ciegos y controlados con placebo. Estos dos estudios eran simple ciego y tanto el grupo con tratamiento como el de control recibieron una vacuna intramuscular inactivada. El grupo de tratamiento recibió una vacuna atenuada de virus vivo por vía intranasal además de la vacuna inactiva, mientras que el grupo control recibió un placebo intranasal. Debido a que estos estudios evaluaban el beneficio adicional de una segunda vacuna además de la vacuna inactiva, se evalúan separadamente en esta revisión.

En esta revisión 6 de los 11 ensayos estudiaron sujetos con EPOC o con bronquitis crónica sola ([Gorse 1997](#); [Fell 1977](#); [Howells 1961](#); [MRC 1980](#); [Wongsurakiat 2004](#); [Gorse 2003](#)). Estos estudios variaron en tamaño desde 29 ([Gorse 1997](#)) a 2215 ([Gorse 2003](#)), con un total de 2 469 sujetos. Los otros 5 ensayos se realizaron en ancianos y/en sujetos con enfermedades crónicas, dentro de los cuales se incluía una proporción que tenía enfermedad pulmonar crónica. En estos estudios, el porcentaje de sujetos con enfermedades pulmonares crónicas varió desde el 32% en [Gorse 1995](#) hasta el 5% en [Cate 1977](#). Se solicitó a los autores los datos individuales de los pacientes del subgrupo con enfermedad pulmonar crónica y en particular con EPOC. Se incluyeron, en lo posible, datos del subgrupo de sujetos con enfermedad pulmonar, aunque en ninguno de estos estudios fue posible evaluar si este grupo de sujetos con enfermedad pulmonar tenía EPOC. En la sección de Discusión se describen los estudios que incluyeron una minoría de pacientes con enfermedad pulmonar crónica, para compararlos con los seis estudios que se realizaron exclusivamente en pacientes con EPOC.

Las siguientes descripciones se refieren sólo a los 6 estudios que investigaron específicamente la vacunación contra la gripe en la EPOC o en la bronquitis crónica sola: Momento adecuado: Se realizaron 3 estudios durante los meses de invierno ([Fell 1977](#); [Howells 1961](#); [Gorse 2003](#)).

Ambito: Uno fue en un grupo de consultorios ([Fell 1977](#)) y 4 en consultorios de atención ambulatoria del hospital ([Gorse 1997](#); [Howells](#)

1961; [Gorse 2003](#); [Wongsurakiat 2004](#)).

Duración: Varió desde 3 semanas ([MRC 1980](#)) hasta un año ([Wongsurakiat 2004](#)).

Criterios de inclusión y de exclusión: [Howells 1961](#); [MRC 1980](#) y [Fell 1977](#) estudiaron pacientes con bronquitis crónica. [Gorse 1997](#); [Gorse 2003](#); [Wongsurakiat 2004](#); estudiaron específicamente pacientes con EPOC preexistente, con %VEF1/CVF < 70%. Los criterios de exclusión fueron variados. Fueron explícitos en [Gorse 1997](#); [Gorse 2003](#); [Wongsurakiat 2004](#) y [MRC 1980](#), pero limitados a bronquitis grado 4 en [Howells 1961](#) y no se informaron en absoluto en [Fell 1977](#).

Características de los pacientes: la media de la edad de los pacientes fue 67,3 años en los 5 estudios que lo informaron ([Fell 1977](#); [Gorse 1997](#); [Gorse 2003](#); [Howells 1961](#); [Wongsurakiat 2004](#)). El porcentaje de hombres variaba desde el 64% ([Fell 1977](#)) al 100% ([Gorse 1997](#)).

Comorbilidades: 31% de los sujetos del grupo con tratamiento en el estudio de [Gorse 1997](#) tenían una enfermedad hepática subyacente. En este estudio los grupos de tratamiento y de control tenían proporciones similares de otras enfermedades subyacentes. En el estudio de [Fell 1977](#) el 30% de los sujetos en el grupo con tratamiento recibían digoxina y el 8% tenía asma coexistente y bronquitis crónica. En [Gorse 2003](#) el 95% tenía comorbilidades y el 33% en [Wongsurakiat 2004](#).

Antecedentes de tabaquismo: 97% de los participantes del estudio de [Gorse 1997](#) tenían antecedentes de tabaquismo, 93% en [Fell 1977](#), 95% en [Gorse 2003](#) y 96% en [Wongsurakiat 2004](#).

Función pulmonar: La media del flujo máximo fue de 280 l/minuto en los 2 estudios que informaron estas mediciones. [Wongsurakiat 2004](#) estratificó los participantes en el estudio por el valor inicial del VEF1. El 36% de los sujetos tenían VEF1  $\geq$  70% del valor teórico, 26% tenían VEF1 50% a 69% y 38% un VEF1 < 50%. La media del VEF1 al inicio en [Gorse 2003](#) fue 1,38 L (43,5% del valor teórico).

Las poblaciones de los grupos de tratamiento y de control generalmente estaban bien pareadas, excepto en el estudio de [Fell 1977](#), en el que los síntomas adversos al inicio eran mayores en el grupo vacunado. Este estudio en particular fue diferente, ya que utilizó los primeros síntomas posteriores a la vacunación como los valores iniciales para evaluar los síntomas a largo plazo después de la vacunación. A pesar de la asignación al azar, en este estudio hubo una diferencia significativa entre los grupos de tratamiento y de control en las puntuaciones de los síntomas "al inicio del estudio", los niveles de anticuerpos en suero y las comorbilidades. Un estudio no proporcionó detalles sobre las características iniciales ([MRC 1980](#)).

Tipo de vacunación: Dos estudios usaron el virus inactivado ([Howells 1961](#); [Wongsurakiat 2004](#)). Cuatro estudios evaluaron los efectos de las vacunas de virus vivos atenuados intranasales ([Fell 1977](#); [Gorse 1997](#); [Gorse 2003](#); [MRC 1980](#)); con [Gorse 1997](#) y [Gorse 2003](#) que evaluaron el beneficio de agregar la vacuna intranasal con virus vivo a los pacientes de ambos grupos, de tratamiento y de control, que recibían vacuna con virus vivo inactivado por vía intramuscular. Estos estudios se examinan separadamente en los análisis.

Coincidencia entre las cepas de la vacuna y de la gripe: [Fell 1977](#) informó que su estudio fue realizado en un año no epidémico. [Wongsurakiat 2004](#) informó que su estudio se realizó en un año no epidémico; sin embargo había gran coincidencia entre la cepa de gripe y los serotipos de la vacuna. [Gorse 2003](#) notificó un brote regional en el área de estudio, con un virus antigénicamente similar a una cepa de la vacuna. Los otros estudios no informaron la coincidencia.

Medidas de resultado: Las medidas de resultado clínicas evaluadas incluyeron: las exacerbaciones ([Fell 1977](#); [Gorse 1997](#); [Gorse 2003](#); [Howells 1961](#); [Wongsurakiat 2004](#)), las hospitalizaciones, la función pulmonar, los efectos adversos y la mortalidad. La evaluación de las medidas de resultado serológicas solas no fue el propósito de esta revisión. Las medidas de resultado se definieron como "tempranas" y "tardías" con la intención de considerar si la vacunación había producido un aumento de las exacerbaciones antes del desarrollo de la inmunidad. Se había planeado definir "a corto plazo" como 1 a 2 semanas después de la vacunación, pero [Howells 1961](#) usó un período de 3 semanas y [Wongsurakiat 2004](#) 4 semanas. [Wongsurakiat 2004](#) registró todas las infecciones respiratorias agudas (269 eventos en total) que fueron luego subdivididas por la forma de presentación en resfriado común (85 eventos), enfermedades de tipo gripe (20 eventos), exacerbaciones agudas (161 eventos) y neumonía (3 eventos). Por lo tanto, la presentación más frecuente fue la "exacerbación aguda" (60% de eventos). También realizó una evaluación económica ([Wongsurakiat 2003](#)).

Abandonos: El porcentaje de retiros de participantes fue entre 0% y 19%. No se informó ninguno en el estudio de [Gorse 1997](#). En el estudio multicéntrico de [MRC 1980](#), 16 pacientes de un centro no tenían datos iniciales y 15 tenían los registros incompletos. En el estudio mayor ([Gorse 2003](#)) con 2 215 sujetos, el 9% de los pacientes abandonaron el estudio. En [Wongsurakiat 2004](#) abandonaron 3 de 125 sujetos.

## CALIDAD METODOLÓGICA

En los 11 estudios de la revisión se evaluó la calidad con el uso de dos métodos:

### 1. Adecuación del ocultamiento:

Tres estudios, [Howells 1961](#); [Govaert 1994](#)/[Govaert 1993](#) y [Trenor 1994](#) tuvieron ocultamiento adecuado (Grado A). [Trenor 1992](#); [Cate 1977](#); [MRC 1980](#); [Fell 1977](#) y aportaron detalles mínimos del cegamiento (Grado B). Los estudios de [Gorse 1997](#); [Gorse 1995](#); [Gorse 2003](#); [Wongsurakiat 2004](#) se consideraron inadecuados porque la enfermera del estudio que administró las vacunas no estaba cegada (Grado C).

### 2. Puntuación de Jadad:

Cada estudio se evaluó con la escala de 0 a 5 descrita por [Jadad 1996](#) y resumida de la siguiente manera:

- 1) ¿El estudio se describe como aleatorio? (1 = sí; 0 = no)
- 2) ¿El estudio se describe como doble ciego? (1 = sí; 0 = no)
- 3) ¿Hubo una descripción de los retiros y abandonos? (1 = sí; 0 = no)
- 4) ¿El método de aleatorización está bien descrito y es adecuado? (1 = sí; 0 = no)

- 5) ¿El método de doble cegamiento está bien descrito y es adecuado? (1 = sí; 0 = no)  
6) Reste 1 punto si los métodos de aleatorización o cegamiento eran inadecuados.

Dos estudios ([Govaert 1994/Govaert 1993](#); [Howells 1961](#)) tuvieron una puntuación de Jadad de 4/5. Las puntuaciones de Jadad fueron de 3 o más en 8 de los 11 estudios.

También se utilizó una versión modificada de la escala de Jadad que tenía un total de 4 puntos posibles. Esta versión siguió las recomendaciones de [Clark 1999](#), y muestra una mejoría importante en el acuerdo entre los evaluadores cuando se elimina el tercer ítem de la escala de Jadad (explicación de los retiros). Siete estudios ([Cate 1977](#); [Fell 1977](#); [Gorse 1995](#); [Gorse 1997](#); [Gorse 2003](#); [Treanor 1992](#); [Wongsurakiat 2004](#)) tuvieron una puntuación de la escala de Jadad modificada de 2/4.

## RESULTADOS

Se examinaron 105 resúmenes de artículos a partir de las búsquedas iniciales. Después de excluir aquellos que claramente no eran elegibles, se obtuvo el texto completo de 25 de ellos. Se identificaron otros 40 artículos a partir de las referencias y la bibliografía suministrada por las compañías farmacéuticas. Commonwealth Serum Laboratories proporcionaron otras 70 referencias a partir de una búsqueda independiente. Cuando el título y el resumen del estudio indicaban que era posiblemente elegible, se obtuvo el texto completo. Los revisores leyeron un total de 70 textos completos de artículos. Una búsqueda realizada en septiembre 2001 no obtuvo ningún estudio adicional.

La búsqueda de 2003 reveló 4 resúmenes nuevos, con 2 informes del mismo estudio elegible ([Gorse 2003](#); [Neuzil 2003](#)). La búsqueda de 2004 reveló 5 resúmenes adicionales, con 2 informes del mismo estudio elegible ([Wongsurakiat 2003](#); [Wongsurakiat 2004](#)). El Dr. Wongsurakiat comunicó un estudio adicional [Wongsurakiat 2004/2](#), publicado tras la búsqueda. Las razones principales de la exclusión de los estudios fueron la ausencia de asignación al azar y de datos sobre las medidas de resultado primarias ([Gorse 1988](#); [Gorse 1996](#); [Lama 1998](#)). Se excluyeron otros 2 estudios porque no tenían un grupo control con placebo ([Ambrosch 1979](#); [MRC 1959](#)).

Once estudios (informados en 15 publicaciones) se incluyen en esta revisión. Se escribió para solicitar información de seis de ellos ([Cate 1977](#); [Gorse 1995](#); [Govaert 1993/Govaert 1994](#); [Treanor 1992](#); [Treanor 1994](#); [Wongsurakiat 2004](#)). Los doctores Treanor y Cate muy amablemente suministraron datos individuales de pacientes. Se recibió respuesta del Dr. Gorse, pero este autor no pudo proporcionar datos adicionales. El Dr. Wongsurakiat proporcionó amablemente información adicional muy útil.

### Vacuna para la gripe versus placebo

#### *Exacerbaciones*

Sólo 2 estudios en pacientes con EPOC/bronquitis crónica (ambos con vacunación con virus inactivado) informaron datos continuos de las tasas de exacerbación ([Howells 1961](#); [Wongsurakiat 2004](#)). La vacunación redujo significativamente el número de exacerbaciones por paciente durante el período de seguimiento (DMP -0,37, IC del 95%: -0,64 a -0,11,  $p = 0,006$ ). Fue posible determinar el número de exacerbaciones a corto o largo plazo por paciente mediante la interpretación adicional de los datos. En el grupo placebo del estudio de [Howells 1961](#) 20 pacientes experimentaron 24 exacerbaciones. Dados los 8 pacientes que tuvieron exacerbaciones a corto plazo, hubo por lo menos el mismo número de exacerbaciones a corto plazo. De manera similar, como hubo 12 pacientes que tuvieron exacerbaciones a largo plazo, hubo por lo menos el mismo número de exacerbaciones a largo plazo. Así, se supuso que para tener un total de 24 exacerbaciones, hubo 2 exacerbaciones más a corto plazo y 2 más a largo plazo. Para apoyar esta conclusión, figura en el artículo una frase que dice que se registraron cifras similares de exacerbaciones a corto plazo en el grupo vacunado y en el grupo placebo. El análisis de sensibilidad que utilizó 12 exacerbaciones a corto plazo y 12 a largo plazo, no arrojó diferencias en el nivel de significación de los resultados. [Wongsurakiat 2004](#) proporcionó el número de exacerbaciones a corto y largo plazo sin un rango. Como el número de exacerbaciones a corto plazo fue pequeño se supuso que ocurrieron en pacientes distintos, y se calculó la DE de acuerdo con esto. Se asignó la DE del "total de exacerbaciones" por paciente proporcionado por el autor a las "exacerbaciones a largo plazo".

Aunque no hubo efectos estadísticamente significativos de la vacunación sobre las tasas de exacerbación a corto plazo (DMP 0,01; IC del 95%: -0,11 a 0,13;  $P = 0,87$ ), la vacunación contra la gripe con virus inactivado disminuyó significativamente la tasa de exacerbaciones a largo plazo (DMP -0,39; IC del 95%: -0,61 a -0,18;  $P = 0,0004$ ).

Los dos estudios evaluaron los cuadros clínicos para determinar si estuvieron relacionados con la infección por virus de la gripe. Howells usó la serología (prueba de HAI) y Wongsurakiat usó la serología (HI) y los exámenes virológicos de exudados. En términos generales la vacunación con virus inactivados contra la gripe dio lugar a una disminución marcada de las infecciones respiratorias relacionadas con la gripe (OR 0,19; IC del 95%: 0,07 a 0,48;  $P = 0,0005$ ). El efecto fue similar en los pacientes con EPOC leve, moderada y grave, o bronquitis crónica (prueba de heterogeneidad  $P = 0,73$ ). La representó un 8% (13/161) de las exacerbaciones agudas en el estudio de Wongsurakiat.

[Wongsurakiat 2004](#) no informó diferencias de la incidencia o la gravedad de las infecciones respiratorias agudas en total entre los grupos vacunados y placebo.

#### *Pacientes con al menos una exacerbación/enfermedad respiratoria aguda en el período de estudio*

Los datos de 3 estudios contribuyeron a esta medida de resultado. No hubo diferencias entre los sujetos tratados con la vacuna o con placebo en el número de pacientes que tuvieron al menos una exacerbación o enfermedad respiratoria aguda (OR 0,89, IC del 95%: 0,49 a 1,62,  $P = 0,7$ ). Sin embargo, hubo heterogeneidad significativa en este resultado ( $P = 0,001$ ), de manera que debe ser tratado con cuidado. Un análisis de sensibilidad por tipo de vacuna muestra que si sólo se incluyen los dos estudios que usaron la vacuna con virus inactivado se elimina esta heterogeneidad. Hay una disminución significativa del número de pacientes vacunados con al menos una exacerbación o enfermedad respiratoria aguda en el período de estudio (OR 0,42; IC del 95%: 0,21 a 0,85;  $P = 0,02$ ).

Los resultados del estudio de [Howells 1961](#) mostraron que no hubo diferencias significativas del número de pacientes con exacerbaciones a corto plazo, pero mostró una disminución significativa del número de pacientes con exacerbaciones a largo plazo (OR 0,13, IC del 95%: 0,04 a 0,45, P = 0,002). En [Wongsurakiat 2004](#) hubo un total de 76 exacerbaciones en el grupo con vacunación y 85 en el de placebo, de las cuales 9 y 10 respectivamente fueron exacerbaciones a corto plazo. Se asumió que cada exacerbación ocurrió en un paciente diferente. Claramente, en el curso del estudio hubo algunos pacientes que tuvieron más de una exacerbación, y no se informó el número de pacientes individuales en cada grupo que tuvo exacerbaciones a largo plazo.

#### *Hospitalizaciones*

Dos estudios informaron datos de esta medida de resultado. No hay efecto significativo de la vacunación sobre el placebo en la hospitalización (OR 0,33; IC del 95%: 0,09 a 1,24; P = 0,52). En [Howells 1961](#) no hubo sujetos hospitalizados en el grupo con tratamiento y sólo 2 en el grupo control. [Wongsurakiat 2004](#) informó sólo el número de hospitalizaciones por infecciones respiratorias relacionadas con la . Hubo 2 en el grupo con vacuna y 5 en el grupo con placebo. No informaron diferencias de la gravedad de las infecciones respiratorias agudas entre los grupos, incluida ninguna diferencia en la probabilidad de ser hospitalizado (P = 0,2 por prueba de log rank). Ninguno de los pacientes vacunados requirió asistencia respiratoria mecánica para la infección respiratoria aguda, mientras que 5 en el grupo placebo la necesitaron.

#### *Mortalidad*

Dos estudios informaron la mortalidad, aunque hubo sólo 13 muertes. No hubo diferencias significativas entre el grupo con vacunas y el grupo placebo (OR 1,30; IC del 95%: 0,34 a 4,97, P = 0,7). Un paciente del grupo control murió durante una exacerbación aguda ([Howells 1961](#)). En el estudio más amplio ([Gorse 2003](#)) con 2 215 sujetos, hubo 64 muertes (3%), supuestamente no diferente en el número entre los grupos de intervención y de control. En [Wongsurakiat 2004](#) con 125 sujetos hubo 12 muertes (8 no estaban relacionadas con infección respiratoria aguda).

#### *Función Pulmonar*

Hubo muy pequeñas e insignificantes disminuciones de los resultados de las pruebas de función pulmonar a 1 y 3 semanas después del uso de vacunas con virus vivo en un estudio de EPOC ([MRC 1980](#)) comparado con placebo. [Wongsurakiat 2004/2](#) informó que no hubo diferencias en la función pulmonar entre los grupos a 1 y 4 semanas después de la vacunación. También confirmaron que no hubo efectos adversos sobre la presión inspiratoria máxima, o la SaO<sub>2</sub> antes y después del ejercicio, independientemente de la gravedad de la obstrucción de las vías respiratorias al inicio del estudio. Tampoco hubo efectos negativos de la vacunación sobre la capacidad para el ejercicio evaluada con la prueba de caminata de seis minutos.

#### *Efectos adversos*

[Fell 1977](#) informó síntomas del tracto respiratorio superior a corto plazo (dentro de las 2 semanas posteriores a la vacunación). Un paciente vacunado también presentó dolor pleural. No hubo diferencias en la disnea y la opresión entre los pacientes vacunados y los de control (OR 1,28, IC del 95%: 0,38 a 4,31, P = 0,696), la tos (OR 4,09, IC del 95%: 0,74 a 22,49, P = 0,106), o la producción de esputo (OR 2,03, IC del 95%: 0,48 a 8,66, P = 0,338). La ocurrencia de sibilancias dentro de las primeras 2 semanas fue mayor en los pacientes vacunados (OR 3,57, IC del 95%: 1,10 a 11,56, P = 0,034). Se registró significativamente con menos frecuencia la falta de aire (P < 0,05) en 5 de 21 pacientes que tuvieron una respuesta serológica a la vacuna en comparación con el grupo placebo. [Wongsurakiat 2004/2](#) evaluó los síntomas locales y sistémicos en las semanas posteriores a la vacunación. No hubo diferencias significativas de la incidencia de infecciones respiratorias agudas o disnea entre los grupos tratados y placebo a 1 o en 4 semanas. La única diferencia significativa observada fue en la reacción local en el sitio de inyección; observada en 27% del grupo vacunado y 6% del grupo con placebo (P = 0,002).

En [Treanor 1994](#) 12% de los pacientes ancianos que fueron vacunados con virus vivo atenuado informaron síntomas sistémicos de malestar y mialgias, así como el 10% de los vacunados con virus inactivado. En el grupo placebo no se informó nada. El 26% de los sujetos vacunados con virus vivo tuvieron síntomas del tracto respiratorio inferior consistentes en ronquera y tos no productiva, así como el 13% de los vacunados con virus inactivado y un 9% del grupo placebo. El 29% de los vacunados con virus vivos tuvieron síntomas del tracto respiratorio superior, consistentes en estornudos, secreción u obstrucción nasal, o dolor de garganta, así como el 37% de los vacunados con virus inactivados y el 18% del grupo placebo. El 6% de los sujetos vacunados con virus vivo tuvieron fiebre, así como el 2,5% de los vacunados con virus inactivado. Ningún sujeto del grupo con placebo tuvo enfermedad febril. En el subgrupo de pacientes con enfermedad pulmonar crónica de este estudio, los pacientes que recibieron algún tipo de vacunación contra la (n = 20) tuvieron un total de 20 efectos adversos en 11 pacientes, y en los que fueron tratados con placebo (n = 2) hubo dos efectos adversos en un paciente.

En [Govaert 1993](#) el 25% de los sujetos de alto riesgo que fueron vacunados tuvieron una o más reacciones adversas en comparación con 16% de los sujetos que recibieron placebo; sin embargo los efectos, cuando los hubo, parecían ser leves y transitorios. El 11% de todos los sujetos vacunados tuvieron efectos sistémicos así como el 9,4% de los sujetos que recibieron placebo. Cuando se realizó un análisis de regresión múltiple para examinar el efecto de la enfermedad pulmonar sobre las reacciones adversas sistémicas, la diferencia entre los sujetos vacunados y el grupo placebo fue estadísticamente significativa (OR 1,95, IC del 95%: 1,24 a 3,07). Un 17,5% de todos los sujetos vacunados en este estudio presentaron efectos locales, y solamente un 7,3% en el grupo placebo (P < 0,001). Este estudio también mostró que la diferencia entre los grupos de tratamiento con respecto a los efectos adversos disminuyó con la edad.

En [Cate 1977](#) el 7,8% de los sujetos vacunados con virus inactivado, informaron reacciones sistémicas leves, y el 4,9% reacciones moderadas a graves. El grupo control que recibió una solución salina como placebo, informó cifras similares de reacciones sistémicas leves, pero no reacciones moderadas a graves. La mayoría de las reacciones sistémicas se resolvieron en los dos días siguientes a la vacunación. En el grupo vacunado el 18,5% de los pacientes tuvieron eritema (enrojecimiento local) con o sin induración en el sitio de la inyección en comparación con ningún efecto en el grupo control.

#### *Coste-efectividad*

[Wongsurakiat 2003](#) calculó la razón de coste-efectividad incremental de la vacunación con virus inactivado por la aplicación de los costes médicos directos, desde la perspectiva del proveedor tailandés de servicios sanitarios, a los resultados obtenidos en el ECA publicado

por [Wongsurakiat 2004](#). Hubo dos tipos de coste: el coste del tratamiento de un paciente ambulatorio, y el coste de la hospitalización. Más del 90% de los costes de las IRA relacionadas con la gripe eran costes de hospitalización. En los pacientes con EPOC moderada o grave, más del 90% de los costes hospitalarios fueron debidos a los costes del tratamiento de los que requirieron asistencia respiratoria mecánica. Los costes se basaron en los precios de 1997, con el coste de vacunación en 248,40 baht. El autor concluyó que por cada 100 pacientes con EPOC leve, moderada o grave vacunados, el ahorro de los costes sería 125 629, 538 184 y 680 647 baht respectivamente; es decir, la vacunación fue muy efectiva en función de los costes, pero más aún en aquellos con EPOC más grave.

### **Vacunación con virus vivo atenuado por vía intranasal/virus inactivado por vía intramuscular versus placebo/virus inactivado por vía intramuscular**

Cuatro estudios ([Gorse 1997](#); [Gorse 1995](#); [Gorse 2003](#); [Treator 1992](#)) evaluaron el efecto de agregar la vacuna con el virus vivo atenuado a la vacunación con virus inactivado. Los estudios de [Gorse 1997](#) y [Gorse 2003](#) se realizaron específicamente en pacientes con EPOC, pero los demás se realizaron en sujetos ancianos, en los que solamente una minoría tenía enfermedad pulmonar. Para simplificar, el grupo de "tratamiento" se refiere a aquel que recibió la vacuna con virus vivo por vía intranasal más la vacuna con virus inactivado y el grupo "control" al que recibió el placebo intranasal más la vacuna con virus inactivado. Sólo los estudios de [Gorse 1997](#) y [Gorse 2003](#) proporcionaron datos de forma que pudieran ser utilizados en los análisis.

#### *Exacerbaciones*

No hubo diferencias significativas del número de exacerbaciones por paciente entre los dos grupos en el estudio de [Gorse 1997](#) o del número de pacientes con una enfermedad respiratoria aguda en el estudio de [Gorse 2003](#). En el primero se definieron las exacerbaciones como un aumento de la tos, la disnea y/o la producción de esputo. Hubo una tendencia hacia una menor tasa de exacerbaciones a corto plazo por paciente en el grupo control (DMP -0,21, IC del 95%: -0,554 a 0,134, P = 0,23), pero una tendencia hacia una menor tasa de exacerbaciones a largo plazo en el grupo con tratamiento (DMP -0,23, IC del 95%: -0,076 a 0,536, p = 0,142). En el segundo estudio se les pidió a los pacientes que notificaran cualquier enfermedad febril de tipo (ETI). Posteriormente se realizó serología o exudados para determinar si estaba relacionada con la . Un total de 196 pacientes en el grupo con tratamiento tuvo al menos una ETI, y 186 en el grupo control (OR 1,07; IC del 95%: 0,86 a 1,33; P = 0,57).

No hubo diferencias del número de pacientes que informaron mejoría de sus exacerbaciones (OR 1,48, IC del 95%: 0,30 a 7,42, p = 0,632).

#### *Función Pulmonar*

En [Gorse 1997](#) no hubo un efecto constante sobre la función pulmonar. Los resultados de [Gorse 2003](#) indican un efecto significativo a corto plazo sobre la función pulmonar a favor del control; sin embargo, hubo una diferencia significativa entre los dos grupos de estudio al inicio con el grupo activo más bajo y con una mayor mejoría. Los investigadores informaron que no creían que esto fuera clínicamente importante. Al final del estudio la función pulmonar de los dos grupos fue similar. [Treator 1994](#) no encontró diferencias significativas de la función pulmonar entre los grupos. Teniendo en cuenta los datos suministrados por el autor para el subgrupo que tenía enfermedad pulmonar crónica subyacente, aquellos sujetos vacunados tuvieron una reducción media en el VEF1 desde 1,8 litros hasta 1,6 litros, mientras que para el único sujeto que recibió placebo en quien se registró su función pulmonar, hubo un pequeño aumento en el VEF1.

#### *Efectos adversos*

En el estudio de [Gorse 1997](#) no hubo diferencias significativas entre los grupos de los síntomas nuevos del tracto respiratorio superior informados. No hubo diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de tratamiento y de control de cualquier efecto adverso (OR 1,89, IC del 95%: 0,45 a 8,04, P = 0,39), ya sea a corto plazo (OR 0,73, IC del 95%: 0,16 a 3,34, P = 0,69) o a largo plazo (OR 4,00, IC del 95%: 0,68 a 23,60, P = 0,126). En [Gorse 2003](#) la proporción de pacientes con efectos adversos al menos posiblemente relacionados con la inmunización no fue diferente entre los grupos. Hubo, sin embargo, significativamente menos pacientes con signos y síntomas a corto plazo en el grupo que recibió la vacuna con virus inactivado sola, así como un número más pequeño de pacientes con efectos adversos a largo plazo. En este grupo hubo un total de 99 eventos en 88 pacientes (7,9% del total).

En [Treator 1992](#) que fue un estudio con un subgrupo con enfermedad pulmonar, el 24% del grupo con tratamiento tuvo enfermedad respiratoria en comparación con el 28% en el grupo control. En el grupo con tratamiento 12% de los participantes tuvieron una enfermedad tipo , en comparación con 16% en el grupo control. En el grupo control hubo 2 casos de infección por tipo A, documentada con estudios de laboratorio que terminaron en hospitalización. Ocurrió una muerte debida a infección por virus A de la gripe en el grupo control, en comparación con ninguna en el grupo de tratamiento. Este estudio también mostró que el 10,1% del grupo con tratamiento tuvo reacciones adversas a corto plazo, en comparación con 8,3% de los sujetos del grupo control. En el grupo de tratamiento, el 3,9% de los participantes informó efectos sistémicos a corto plazo que consistían de cefalea, mialgias, malestar o fatiga, en comparación con el 5,0% de los controles. En el grupo control el 1,1% de los sujetos informó fiebre y el 2,7% de ellos tenían síntomas respiratorios como rinitis o faringitis. Sin embargo, 2,2% de los sujetos del grupo con tratamiento tuvieron fiebre y 6,7% síntomas respiratorios. El 5% de los sujetos que recibieron vacunas de virus vivo tuvieron dolor en el brazo, en comparación con el 18% de los vacunados con virus inactivado. Ninguno de los sujetos que recibieron placebo informó dolor en el brazo. En este estudio la tendencia de la vacunación con virus inactivado a causar una mayor aparición de efectos secundarios locales, en comparación con la de virus vivo, es estadísticamente significativa (P = 0,02).

En [Gorse 1995](#) el 12% de todos los pacientes en el estudio experimentaron un dolor leve y transitorio en el sitio de la inyección local intramuscular.

#### *Mortalidad*

De los 64 pacientes que murieron en el estudio de [Gorse 2003](#), 5 pacientes del grupo con tratamiento y 2 del grupo placebo tuvieron enfermedades de tipo gripe, 4 fueron documentadas por pruebas de laboratorio.

## **DISCUSIÓN**

Esta revisión sistemática evalúa los pocos ECA que se han informado acerca de los efectos de la vacunación contra la gripe en personas con EPOC. A pesar de la búsqueda exhaustiva solamente se identificaron 15 artículos (de 11 estudios) que cumplieran los criterios de inclusión, sólo seis de ellos se habían realizado únicamente en sujetos con EPOC o con bronquitis crónica. Los criterios de ingreso de estos estudios se informaron de manera diferente, pero cuando fueron informados mostraron que la mayoría de los pacientes tenían antecedentes de tabaquismo y obstrucción de las vías respiratorias. Los estudios iniciales incluyeron sujetos más jóvenes que los estudios más recientes. Los otros estudios de la revisión incluyeron pacientes ancianos o con enfermedades crónicas, de los cuales un subgrupo tenía enfermedad pulmonar crónica. Hubo un total de 2 469 sujetos en los seis ensayos de EPOC o bronquitis crónica.

En la revisión Cochrane original del 2001, se escribió "las fuertes recomendaciones en las guías de práctica actuales dificultan desde un punto de vista ético la realización de grandes ensayos aleatorios controlados con placebo sobre vacunas para la gripe, aun cuando sería deseable que se llevaran a cabo". De manera interesante, y sin conocerlo, tal ensayo se había realizado pero no informado en ese momento ([Wongsurakiat 2004](#)). Los autores creyeron que el estudio estaba justificado porque antes de 1997 la vacuna contra la gripe no había estado disponible en Tailandia. Este estudio de la vacunación con virus de la gripe inactivado siguió a 125 pacientes durante un año después de la vacunación, con sólo 3 abandonos. Un análisis con los resultados de otro ECA cuidadosamente realizado ([Howells 1961](#)) muestra que la vacuna inactivada contra la gripe reduce significativamente las exacerbaciones de la EPOC con una efectividad  $([1-RR] \times 100\%)$  de más de 60%. Es más, la vacuna con virus inactivado contra la gripe tiene una efectividad de más de 80% para reducir las infecciones respiratorias agudas relacionadas con la gripe.

La efectividad de la vacunación se limita a las exacerbaciones a largo plazo, es decir las que ocurren más de 3 a 4 semanas después de la vacunación. Los investigadores decidieron estudiar este período específicamente para dar tiempo a que se desarrolle la inmunidad. Los autores de [Wongsurakiat 2004](#) y otros plantean la cuestión de que la efectividad de la vacuna para reducir las exacerbaciones dependerá de cuántas IRA relacionadas con la gripe estén presentes, es decir si hay una epidemia o no. [Fell 1977](#) y [Wongsurakiat 2004](#) se realizaron en años no epidémicos, mientras que [Howells 1961](#) se realizó en un año epidémico. El virus de la gripe causó el 8% de las "exacerbaciones agudas" y el 10% de la "enfermedad tipo gripe" en [Wongsurakiat 2004](#), pero fue responsable de 37% de las exacerbaciones agudas en [Howells 1961](#).

Para enfatizar más este punto, los resultados de [Howells 1961](#) y [Wongsurakiat 2004](#) coinciden con los de un ECA grande (n = 1906), de alta calidad ([Govaert 1994](#)) realizado en pacientes ancianos, 9% de los cuales tenían enfermedad pulmonar crónica. El estudio evaluó el efecto de la vacunación con virus inactivado contra la gripe sobre el desarrollo de gripe o de enfermedades tipo gripe. Cuando se diagnosticaron dichas enfermedades por una evaluación clínica, el riesgo relativo de enfermedad relacionada con la gripe fue 0,53 (IC del 95%: 0,39 a 0,73). Cuando se hizo el diagnóstico por los criterios de la International Classification of Health Problems in Primary Care (ICHPPC-2-Defined), el riesgo relativo fue 0,83 (IC del 95%: 0,65 a 1,05). Sin embargo, los análisis post-hoc mostraron que durante una epidemia el riesgo relativo de enfermedades relacionadas con la gripe diagnosticadas con una evaluación clínica fue 0,41 (IC del 95%: 0,28 a 0,61) y cuando se diagnosticaban con los criterios de la ICHPPC-2 era 0,74 (IC del 95%: 0,24 a 1,00). Este estudio también demostró que la vacunación disminuye a la mitad el riesgo de gripe. Los resultados de los subgrupos de pacientes en alto riesgo (incluidos aquellos con enfermedades pulmonares) y de los sujetos mayores de 70 años no fueron estadísticamente significativos, pero el número de sujetos en cada grupo era pequeño. En [Treanor 1994](#), un estudio de pacientes ancianos que estaban en las instituciones donde ocurrieron los brotes de gripe A documentados por laboratorio, sólo un 8% del grupo con tratamiento en comparación con 20% de los controles tuvieron enfermedad respiratoria. De manera similar, solamente un 4% del grupo con tratamiento tuvo enfermedades tipo gripe en comparación con 11% del grupo control. La vacunación con virus inactivado contra la gripe tiene probablemente un mayor efecto en años epidémicos que el observado en esta revisión.

Aunque el número de ECA (y pacientes) es relativamente pequeño, la efectividad de la vacunación contra la gripe vista en esta revisión es consistente con la de estudios observacionales amplios. En uno de estos estudios observacionales en 1 900 sujetos ancianos con enfermedad pulmonar crónica, los vacunados tuvieron una disminución a la mitad del riesgo de hospitalización por neumonía, y una disminución del 70% del riesgo de muerte durante las estacionalidades de gripe ([Nichol 1999](#)). Un metanálisis de 20 estudios de cohorte de vacunación contra la gripe en ancianos mostró una disminución del 56% de enfermedades respiratorias y del 50% de las hospitalizaciones ([Gross 1995](#)). La mayoría de estos estudios se han realizado en años epidémicos.

Debido al riesgo de gripe y a la menor inmunogenicidad de las vacunas en los sujetos ancianos (incluidos los pacientes con EPOC), existe un interés en la protección adicional que proporciona la adición de una vacuna con virus vivo atenuado a la vacunación con virus inactivado. Esta forma de abordar el diseño de un ensayo clínico tiene la ventaja de que no niega la vacunación a los grupos de alto riesgo, pero requiere un número mayor de pacientes para que el estudio tenga un poder suficiente para detectar la presencia de un efecto. Los estudios en esta revisión muestran que no hubo un efecto protector mayor de la vacuna inactivada junto con la de virus vivo sobre la vacuna inactivada sola en cualquiera de las medidas de resultado clínicas de interés. Por otro lado, puede haber un ligero incremento de los efectos adversos con la combinación, aunque esto se observó sólo en un estudio ([Gorse 2003](#)) y los investigadores no lo consideraron significativo.

Una de las barreras principales para aumentar las tasas de vacunación en los pacientes con EPOC es la preocupación de los profesionales de la salud y de los pacientes de que la vacunación pueda aumentar las exacerbaciones a corto plazo antes de que la inmunidad se haya desarrollado. Las pruebas en esta revisión muestran que la vacunación con virus inactivado no tiene un efecto significativo sobre el número de exacerbaciones o de enfermedades respiratorias agudas a corto plazo o sobre el número de pacientes que las padecen.

Las vacunaciones contra la gripe generalmente fueron bien toleradas. Hubo un aumento significativo de los efectos locales que iban desde dolor local en el sitio de la inyección, hasta eritema con o sin induración, pero todos los efectos parecieron ser leves y transitorios. Estos hallazgos son coherentes con los resultados provenientes de un ensayo aleatorio, controlado con placebo, grande y bien realizado ([Nichol 1994](#)) de la vacunación contra la gripe en adultos sanos, en el que no se observaron efectos secundarios derivados de la vacunación, excepto dolor en el brazo (63,8% de los sujetos vacunados en comparación con 24,1% en el grupo con placebo, P = 0,001).

No hay pruebas de que hubo algún efecto significativo sobre las hospitalizaciones, las tasas de mortalidad, la disminución de la función pulmonar o la tolerancia al ejercicio entre los grupos vacunados y con placebo. En las medidas de resultado poco frecuentes de hospitalización y mortalidad, los estudios son probablemente demasiado pequeños para mostrar cualquier diferencia. De manera

interesante un sujeto del grupo control en [Gorse 2003](#) desarrolló el síndrome de Guillain Barre, aunque no se proporcionaron detalles adicionales sobre la gravedad y las medidas de resultado.

En esta revisión no se pretendió evaluar las medidas de resultado serológicas, tales como un aumento significativo de los títulos de anticuerpos. Sin embargo, algunos autores examinaron los resultados en el subgrupo de sujetos con respuesta serológica a la vacunación. Los datos limitados derivados de estas comparaciones son coherentes con los de las medidas de resultado clínicas solas. También sugieren que si hay una seroconversión en los sujetos, tienen menos efectos adversos.

Dos autores ([Neuzil 2003](#); [Wongsurakiat 2004](#)) estudiaron el cuadro clínico de la gripe sintomática documentada por laboratorio (IDL). Con el uso de la regresión logística por pasos, [Neuzil 2003](#) encontró que durante un período de brote de gripe sólo la fiebre y la mialgia se asociaron con la IDL. Juntas tuvieron un valor predictivo positivo de 41%. En [Wongsurakiat 2004](#) la presentación más específica de IDL fue "enfermedad tipo gripe" (a saber dolores generalizados, fiebre, cefalea +/- síntomas de las vías respiratorias). Sin embargo, la IDL ocurrió en sólo 10% de estos pacientes, lo que indica un valor predictivo positivo bajo de este complejo de síntomas para IDL. La conclusión es que es difícil diagnosticar clínicamente con certeza la infección por gripe en los pacientes con EPOC.

El análisis de coste-efectividad realizado basado en un ECA indica que la vacunación con virus inactivados es altamente efectiva en función de los costes en los pacientes con EPOC, particularmente en aquellos con obstrucción grave de las vías respiratorias. Este análisis tuvo en cuenta sólo los costes directos de la asistencia sanitaria y no los costes indirectos, o cualquier coste de asistencia sanitaria futura en que puedan incurrir los pacientes de EPOC que vivan más tiempo. Se realizó en un año no epidémico, y por consiguiente subestimar los beneficios de un año epidémico.

Limitaciones metodológicas

La cuestión principal es que hay pocos ECA de vacunaciones contra la gripe en sujetos con EPOC y los datos en general no se notificaron de la misma manera. Sin embargo, los estudios que se encontraron tenían una calidad satisfactoria (8/11 estudios tuvieron una puntuación de Jadad de 3 o más de 5 puntos posibles). Los efectos observados en los ECA son internamente consistentes, biológicamente verosímiles y están apoyados por los resultados de estudios observacionales.

## CONCLUSIONES DE LOS AUTORES

### Implicaciones para la práctica

Hay pruebas provenientes de ECA de que la vacunación con virus inactivado contra la gripe tiene un efecto clínicamente importante y significativo sobre las exacerbaciones relacionadas con la gripe, y probablemente un efecto sobre el total de exacerbaciones en los pacientes con EPOC. Este efecto probablemente será mayor en años epidémicos cuando la proporción de exacerbaciones debidas a la gripe será mayor. El tamaño del efecto es similar al observado en los estudios de cohorte y no existen pruebas de que la vacunación con virus inactivado causa exacerbaciones. El agregar la vacuna intranasal con virus vivo atenuado no añade beneficios.

Hay significativamente más efectos secundarios locales informados con la vacuna para la gripe por vía intramuscular que con placebo, aunque estos efectos se resuelven espontáneamente y se compensan por los beneficios a largo plazo de la vacunación.

Para reducir las exacerbaciones de la EPOC en general se requerirá una combinación de enfoques, incluida la vacunación, porque sólo un porcentaje pequeño es causado por el virus de la gripe.

En los pacientes con EPOC las infecciones sintomáticas de gripe son difíciles de diagnosticar clínicamente con alguna certeza.

### Implicaciones para la investigación

Las pruebas de la efectividad de la vacunación contra la gripe proveniente de estudios observacionales ha sido considerada por muchos investigadores como suficiente para establecer recomendaciones sólidas en las guías sobre la EPOC. Estos estudios pueden estar sesgados, ya que potencialmente habrían mucha diferencia entre aquellos sujetos que aceptan voluntariamente ser vacunados y aquellos que no. Solamente pueden controlarse algunos de los sesgos. Actualmente estas sólidas recomendaciones se apoyan en algunos datos provenientes de ECA de buena calidad. Desde un punto de vista ético es difícil realizar grandes ensayos aleatorios controlados con placebo sobre vacunas para la gripe, aun cuando sería deseable que se llevaran a cabo. Cualquier estudio que se planifique, tiene que ser grande, puesto que la incidencia de la gripe es baja (particularmente en años sin epidemias) y la eficacia de la vacuna para la gripe es menor del 100% en los ancianos. La efectividad de la vacunación para la gripe se determina mejor durante los años con epidemias, con una buena coincidencia entre las cepas de la vacuna y las circulantes, aunque esto no se conoce hasta que la estación de gripe comienza, momento en el cual los ensayos ya se han iniciado. En los estudios realizados durante períodos sin epidemias pueden utilizarse como medidas sustitutas los resultados de los pacientes que tienen seroconversión para determinar la efectividad de la inmunización; aunque es necesario que se informen las medidas de resultado clínicas, en particular cuando se va a evaluar la relación coste-efectividad.

Todavía no hay suficientes datos provenientes de ECA con el tamaño requerido para determinar el efecto de la vacunación sobre los fenómenos más infrecuentes en el período del estudio, como la hospitalización o la mortalidad.

Los enfoques de salud pública y de política para aumentar la aceptación de la vacuna necesitan estudiarse e incorporarse en una revisión sistemática; así como los de salud pública y otros enfoques para reducir la repercusión de los brotes de gripe. Los estudios deben continuar la búsqueda de formas para mejorar la efectividad de la vacuna, o de la combinación de vacunas. Estos enfoques pueden incluir añadir nuevos tipos de vacunas mientras se administra la vacuna con virus vivo inactivado recomendada o realizar estudios a corto plazo controlados con placebo y vacunar al final de ellos a todos los sujetos tratados con placebo.

## AGRADECIMIENTOS

Damos las gracias a los siguientes autores que respondieron a nuestra solicitud con información que fue de gran ayuda:  
 John J. Treanor (proporcionó datos individuales de pacientes de su estudio de 1994)  
 Geoffrey J. Gorse (que suministró referencias de sus otros estudios).  
 Thomas Cate (que proporcionó datos de su estudio de 1977)  
 Phile Govaert (que proporcionó datos del subgrupo con enfermedad pulmonar de 1993/1994)  
 Phunsup Wongsurakiat (que respondió a una solicitud de más datos de su ensayo en un momento en el que su país acababa de ser afectado gravemente por el tsunami del Océano Índico).

Agradecemos el apoyo de: Steve Milan, Toby Lasserson y Karen Blackhall, Elizabeth Arnold (Cochrane Airways Group)

Damos las gracias al personal de las compañías farmacéuticas por ayudarnos en nuestra búsqueda de estudios:  
 Angela Zyzalo (Smithkline Beecham)  
 Rob Cummins (Wyeth, Sydney)  
 Ian Gust and Eveline Niedermayr (Commonwealth Serum Laboratories)  
 Mike Taylor, Leslie Weston (Glaxo-Wellcome)  
 Jenny Hertz (Pasteur Merieux)

### POTENCIAL CONFLICTO DE INTERÉS

Ninguno conocido.

### NOTAS

La actualización principal realizada en 2004/5, después de las búsquedas en 2003 y 2004 localizó 2 ensayos adicionales (5 informes).

Se han incluido nuevas medidas de resultado:  
 \*Infección aguda posteriormente documentada como relacionada con la gripe  
 \*Coste-efectividad  
 \*Número de pacientes con exacerbaciones

### TABLAS

Characteristics of included studies

Study	Cate 1977
Methods	Randomisation: Quasi-randomised; vaccines/ placebo provided in randomly arranged coded sets of 10 dose vials, with a rotating sequence of administration. Allocation concealment: double-blind but no details. Duration: about 7 months Withdrawals: 8 volunteers were lost but none had experienced vaccination-related complications. Review: adverse reactions recorded on days 1 and 2 post vaccination. HAI antibody titres at 4 weeks compared after re-vaccinations for a subgroup 5 months later. Jadad Score: 3 Modified Jadad Score: 2
Participants	Setting: June-Nov 1976, Texas Medical Centre Number: 413; 8 withdrawals; 348 in combined vaccine groups. Characteristics: All subjects were ambulatory and either elderly (>50 years) or high-risk adults. The average age was 64.3 (SD7.3) years with 60.7% female participants. About 5% had lung disease of which most were COPD. 35% were considered high-risk due to cardiovascular complications, chronic and underlying disease. Baseline characteristics: no details Co-morbidities: no details Diagnostic Criteria: over the age of 50 years or adults with a chronic disorder that placed them at high risk for serious complications of influenza infection. Exclusion Criteria: no details
Interventions	Vaccination Type: Inactivated, bivalent influenza virus vaccine (A/New Jersey/76 and A/Victoria/75) in 200/200 or 400/400 CCA units, 0.5 ml dosage intramuscularly. Vaccines were either subvirion (PD) or whole (MSD, MD). Control: Saline placebo, intramuscular, 0.5 ml dosage.
Outcomes	Early: days 1 and 2 post vaccination. Adverse effects recorded as symptom scores including systemic and local reactions. Serology; HAI antibody titres were performed at 4 weeks Late: HAI antibody titres performed again after revaccination in a subgroup after about 5 months.
Notes	not specifically COPD patients
Allocation concealment	B
Study	Fell 1977

Methods	<p>Randomisation: no details</p> <p>Allocation concealment: double blind conditions but not described. No details of outcome assessment blinding so detection bias possible.</p> <p>Duration: 20 weeks Withdrawals: 1 (vaccinated patient developed pleuritic pain on day 14 of baseline.)</p> <p>Review: during exacerbations</p> <p>Jadad score: 3</p> <p>Modified Jadad Score: 2</p>
Participants	<p>Setting: Nov 1975, Group Practice; Deddington, Oxfordshire (Non epidemic conditions)</p> <p>Number: 45 enrolled; 22 in vaccinated group, 23 in control. 1 vaccinated patient withdrew during baseline.</p> <p>Characteristics: There were 28 men (64%) and the average age was 59.43 years.</p> <p>Baseline Characteristics: The average age of the vaccinated group was 61 years and 58 years in the control group. The proportion of men in the vaccinated group was 57% but 70% in the control. Smoking histories were similar.</p> <p>Randomisation was unsuccessful in a number of areas; symptom scores of first 2 weeks after vaccination were used. The vaccinated group had greater symptom reports (not statistically significant) and lower Mean Peak Expiratory Flow-Rates. 19% of the vaccinated group had histories of asthma and 30% were on digoxin at entry, while none in the control had either. Over 60% of the vaccinated group had circulating HAI antibody against the WRL105 strain before vaccination while less than 35% of the control did.</p> <p>Co-morbidities: Past history of asthma in 19% and use of Digoxin in 30 % of vaccinated.</p> <p>Diagnostic criteria: chronic bronchitis; 3 months productive cough annually for 3 years, MRC questionnaire completed.</p> <p>Severity of COPD unclear.</p> <p>Exclusion criteria: none described.</p>
Interventions	<p>Vaccination Type: Live attenuated, WRL-105 (A/Finland/4/74-H3N2, A/Okuda/57-H2N2), Intranasal, 0.5 ml carrier, 0.25 per nostril.</p> <p>Control: Placebo, Freeze dried excipients of vaccine, indistinguishable by appearance or reconstitution.</p>
Outcomes	<p>Early: adverse effects in Weeks 1 and 2 recorded by guided patient self-assessment, hospitalization. Late: Respiratory scores of adverse reactions greater than baseline, antibody responses to vaccination.</p>
Notes	<p>proscribes use of live vaccination but is a small study , conducted in a non- epidemic setting</p>
Allocation concealment	<p>B</p>

**Study Gorse 1995**

Methods	<p>Randomisation: in each consecutive pair 1 was assigned to treatment and 1 to control.</p> <p>Allocation concealment: Subjects and study personnel were blinded but not the study nurse administering the vaccines.</p> <p>Duration: 4 weeks</p> <p>Withdrawals: no details</p> <p>Review: Days 1-7 with immunological assays conducted on days 14 and 28.</p> <p>Jadad Score: 2</p> <p>Modified Jadad Score: 2</p>
Participants	<p>Setting: 1993-1994 Jefferson Barracks Division Nursing home, St Louis VA Medical Centre and at St Louis Altenheim nursing home</p> <p>Number: 50; 25 in each of treatment and control groups.</p> <p>Characteristics: Elderly, chronically ill nursing home residents, 86% male , and of average age 74.95 years.</p> <p>Baseline Characteristics: Generally comparable with average age in the treatment group being 74.3 (SE1.6) years and 75.6 (SE1.9) years in the control. 28% of the treatment group had lung conditions and 36% of the control. Levels of other co-morbidities, WBC counts, cholesterol and pre-vaccination serum HAI antibodies were similar.</p> <p>Co-morbidities: Heart 64%, Lung 32%, Neurologic 84%, Diabetes mellitis 40%, GI 30%, Renal 24%, Tobacco use 70%, Alcohol use 62%</p> <p>Diagnostic Criteria: Elderly &gt;60 years, (32% with lung disease)</p> <p>Exclusion Criteria: 1. history of hypersensitivity to influenza virus vaccines and eggs 2. receipt of influenza vaccination less than 6 months prior to study 3. incompetence to give written informed consent 4. current administration of any antineoplastic chemotherapy 5. hematologic malignancy not in remission 6. blood hemoglobin levels less than 11g/dL.</p>
Interventions	<p>Vaccination Type: 1. Bivalent live attenuated influenza A virus vaccine (CAV) derived from cold-adapted influenza A/Ann Arbor/6/60 (H2N2) and A/Kawasaki/9/86 (H1N1) and A/Beijing/353/89 (H3N2). Intranasal; 0.5 ml dose.</p> <p>2. Trivalent inactivated subvirion influenza virus vaccine (TVV). The first 26 received A/Texas/36/91[H1N1], A/Beijing /353/89 [H3N2], B/Panama/45/90. The next 26 received A/texas/36/91 [H1N1], A/Beijing/32/92 [H3N2], and B/Panama /45/90 Intramuscular,</p> <p>Control:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Saline Placebo intranasal.</li> <li>2. Trivalent inactivated influenza virus vaccines (TVV), Intramuscular, identical to vaccinated group</li> </ol>
Outcomes	<p>Early: Adverse effects; mild upper respiratory symptoms, transient mild pain, malaise, febrile illness. Serology; virus titres determined and levels of anti-influenza A virus cytotoxic activity .</p> <p>Late: serology, some adverse effects.</p>
Notes	<p>not specifically COPD patients. There is a possible advantage of administering live attenuated with inactivated virus because in the frail elderly who have decreased immune responsiveness due to underlying disease, there is evidence of increased memory of anti-influenza A virus CTL activity.</p>

Allocation concealment	D
<b>Study</b>	<b>Gorse 1997</b>
Methods	<p>Randomisation: no details</p> <p>Allocation Concealment: Subjects and study personnel were blinded but not the study nurse administering vaccines. Outcome assessment was conducted under blind conditions. Duration: Unclear, more than 28 days Withdrawals: none reported Review: Clinical evaluation 3 times between each of days 1-5, 7-10, 21-28 after immunisation. Jadad score: 2 Modified Jadad Score: 2</p>
Participants	<p>Setting: 1994-1995 Outpatient clinics of St Louis Department of Veterans Affairs Medical Centre. Number: 29; 16 in CAV/TVV group and 13 in TVV/placebo group. Characteristics: The average age was 65.2 (SD 2.1) years. All male volunteers. Demographic characteristics and mean prevaccination clinical lab tests were comparable; mean total WBC was 7710 (SD 298) cells/microL Mean lymphocytes were 22.7% (SD 1.4) of total WBC. Mean serum albumin was 4.3 (SD 0.07) g/dL. Mean total cholesterol was 222.8 (SD 12.4) mg/dL. Baseline Characteristics: Demographics and lab results largely comparable. Proportions of subjects with underlying medical illnesses comparable with the exception of higher proportion of liver disease in CAV/TVV group. Co-morbidities: 32% of CAV/TVV patients had underlying liver disease. Overall, other diseases were comparable; 21% renal, 66% heart disease, 38% neurologic, 21% diabetes mellitus. 97% of the subjects reported having smoked tobacco products in the past. 90% reported having consumed alcohol in the past. Diagnostic Criteria: COPD with severe obstruction to airflow on average and FEV1/FVC%&lt;70%. Medical history consisting of respiratory symptoms, physical examination and clinical lab tests were used. Exclusion Criteria: 1. history of hypersensitivity to influenza virus and eggs. 2. receipt of influenza vaccine &lt;6 months prior to enrollment. 3. Incompetence to give written informed consent. 4. Co-administration of immunosuppressive medication. 5. Hematologic malignancy not in remission. 6. Blood Hb concentration &lt; 11g/dL</p>
Interventions	<p>Vaccination Type: 1. Bivalent Live attenuated influenza virus vaccine (CAV) derived from cold-adapted influenza A/Ann Arbor/6/60 (H2N2) and A/Kawasaki/9/86 (H1N1) and A/Beijing/353/89 (H3N2). Intranasal with 0.4 ml in each naris. 2. Trivalent inactivated subvirion influenza virus vaccine (TVV) -A/Texas/36/91 (H1N1), A/Shandong/9/93 (H3N2), B/Panama/47/90. Intramuscular, 15 microg of HA from each of 3 strains per 0.5 ml dose. Control: 1. Saline Placebo intranasal. 2. Trivalent inactivated influenza virus vaccine (TVV), Intramuscular, identical to vaccinated group</p>
Outcomes	<p>Early: All measured 7-10 days after immunisation. Clinical status; Pulmonary function using basic spirometry, measuring FEV1, FVC and FEV1/FVC %. Adverse symptoms such as cough, nasal congestion, runny nose etc. Serology; levels of anti-HA immunoglobulins in nasal washings. Late: Spirometry was repeated for those who reported changes in obstruction to airflow or respiratory symptoms at 7-10 days. Serology; Cellular immune testing of in vitro levels of interleukins 2 and 4.</p>
Notes	To calculate standard deviations from continuous data we assumed that only 1 exacerbation was experienced by each patients.
Allocation concealment	C
<b>Study</b>	<b>Gorse 2003</b>
Methods	<p>Randomisation: stratified by site, no other details</p> <p>Allocation Concealment: Subjects and study personnel were blinded - no details as to how</p> <p>Duration: Six + months</p> <p>Protocol: spirometry performed to check eligibility, Then IM and intranasal vaccine given. Subjects kept diary card for 7 days. Follow up visit 3-4 weeks after vaccination, and antibody determination. Thereafter 2 weekly phone calls , and final follow up visit at 6 months. Subjects reported if developed resp illness Dropouts: 90 in intervention (8.1%), 110 in control (9.9%). 64 deaths. Jadad score: 2 Modified Jadad Score: 2</p>
Participants	<p>Setting: Winter USA 1998-1999. COPD patients meeting spirometric criteria from 20 VA Medical Centre sites Exclusion: allergic to vaccine components, received influenza vaccine less than six months previously, immunocompromise, cystic fibrosis, febrile illness 72 hours prior or exacerbation of COPD within 3 weeks prior, or history of Guillain Barre Number: 2215, 1107 in intervention and 1108 in control group. Age: over 50. Mean age 67.8 years, 98.2% male, 83.5% white, 95% had smoking history, 95% had comorbidity, mean FEV1 1.34 litres, 42.6% predicted, FEV1/FVC 0.53</p>

Interventions	Trivalent inactivated influenza virus vaccine (TVV) -A/Beijing/262/95-like (H1N1), A/Sydney/5/97-like (H3N2), B/Beijing/184/93. Intramuscular into deltoid. 0.5 ml dose. Same lot in all subjects. On same day subjects also received either: Intervention: Trivalent, Types A and B, live cold adapted influenza virus vaccine (CAIV-T) corresponding to the strains in the TVV, 0.25ml per nostril, or Control: intranasally as a large particle aerosol
Outcomes	Primary outcome-Added efficacy of CAIV-T as assessed by laboratory -documented influenza-caused illness (LDI). LDI defined as sudden onset of respiratory illness with one or both of (1) influenza A or B culture positivity from nasal or oropharyngeal swabs (2) four fold increase in antibody titre for influenza A or B. Secondary outcome-efficacy of CAIV-T on influenza-like illness (ILI). ILI This was defined as one of two definitions (i) febrile, 100 degrees F and influenza virus in the locality and 3/10 criteria met, or (ii) influenza virus not present in locality and 4/10 criteria met Illness severity was documented. Lung function, VAS of overall sense of health Adverse reactions : Early reactions monitored for 7 days using diary
Notes	
Allocation concealment	C
<b>Study</b>	<b>Govaert 1993</b>
Methods	Randomisation: Stratified randomisation schedule used with 4 strata according to each morbidity category. Allocation Concealment: Double blind with outcome assessment blinding. Duration: 4 weeks. Withdrawals: 32 incomplete questionnaires. Review: Questionnaire completed at 4 weeks. Jadad Score: 4 Modified Jadad Score: 4
Participants	Setting: Winter 1991-92, 15 General Practices in Southern Netherlands. Number: 1806; 904 vaccinated and 902 in the control. Characteristics: Mean age 67 (SD5.6), 4 morbidity categories; heart, lung (9%), diabetes mellitus, and others/healthy. 54% female. Baseline Characteristics: Similar ages, sex ratios, risk status, previous vaccination rates. 13.5%heart, 11.3% lung, 2.3% diabetes mellitus in the vaccine group and 13.6% heart, 10.4% lung, 2.2% diabetes mellitus in the control. 54.7% female in the vaccine group compared to 50.7% in the control. Comorbidities: cardiological, pulmonary and other metabolic. Diagnostic Criteria: over 60 years of age, with conditions if present that were not severe enough to necessitate mandatory vaccination. Exclusion criteria: 1. less than 60 years of age 2. high risk groups 3. those in old people's or nursing homes.
Interventions	Vaccination Type: Purified, split virion vaccine (A/Singapore/6/86 (H1N1), A/Beijing/353/89 (H3N2), B/Panama/45/90, B/Beijing/1/87). Control: Physiological saline placebo.
Outcomes	Early: none Late: adverse reactions assessed at week 4; local, systemic, sub group analysis.
Notes	Sub-Study of Govaert 1994; not specifically COPD patients. only adverse reactions.
Allocation concealment	A
<b>Study</b>	<b>Govaert 1994</b>
Methods	Randomisation: Stratified randomisation schedule used with 4 strata according to each morbidity category Allocation Concealment: Double blind with outcome assessment blinding. Duration: 5 months Withdrawals: 47 incomplete questionnaires, none due to influenza related morbidity or mortality. Review: Clinical assessments, questionnaire completed at weeks 10 and 23, serological tests at week 3 and at 5 months. Jadad Score: 4 Modified Jadad Score: 3
Participants	Setting: Influenza season 1991-92, 15 General Practices in Southern Netherlands. Number: 1838; 927 vaccinated and 911 in the control. Characteristics and Comorbidities same as those described in Govaert 1993. Diagnostic Criteria: not COPD specifically; over 60 years, not belonging to a prevaccinated high-risk group. Influenza diagnosed serologically, by physician or by ICHPPC-2-defined criteria.

	Exclusion Criteria: reasons for non- participation included inability to give consent and fear of injections.
Interventions	Vaccination Type: Purified, split virion vaccine (A/Singapore/6/86 (H1N1), A/Beijing/353/89 (H3N2), B/Panama/45/90, B/Beijing/1/87). Control: Physiological saline placebo.
Outcomes	Early: none Late: mortality, exacerbation rates in the form of occurrence of influenza or influenza -like illnesses, HAI antibody titres.
Notes	not specifically COPD patients
Allocation concealment	A
<b>Study</b>	<b>Howells 1961</b>
Methods	Randomisation: no details Allocation concealment: double blinded. A key was provided to the nursing staff administering injections by the statistical advisor. No details of outcome assessment blinding. Duration: about 4 months Withdrawals: 1( control group patient died during an acute exacerbation.) Review: Initially at week 2, then every 4 weeks by both observers. Jadad Score: 4 Modified Jadad Score: 3
Participants	Setting: Winter 1960, NW Wolverhampton. Number: 55 enrolled; 26 in vaccinated group, 29 in control. Characteristics: 37 men ( 67%) of average age 52.78 (SD 12.51)years; overall average Peak Expiratory Flow was 270.09 (SD111.88) l/min. The overall Maximum Breathing Capacity was 64.33 (SD 30.59) l/min. Baseline characteristics: The average age of the vaccinated group was 54.08 (SD14)years and the control was 51.62 (SD11.12)years. 58% of the vaccinated group was male and 76% of the control. The vaccinated patients had an average duration of symptoms of around 17 years, while the control had around 20 years. The average Peak Expiratory Flow for the vaccinated group was 266.35(SD101.12) l/min and 273.45(SD120.29) l/min for the control. This difference could be attributed to the 2 asthmatics who had relatively higher peak flows. The average Maximum Breathing Capacity for the vaccinated group was 62.81(SD28.66) l/min and 65.75(SD32.75) l/min for the control. Comparable antibody levels to influenza viruses in all patients. Co-morbidities: 7% of control were asthmatics. Diagnostic Criteria: Chronic Bronchitis; " a minimum of 3 years' history of cough with phlegm on most days for at least 3 months of the year..." Patients were assessed to enable placement into Grades 1, 2 or 3 with increasing severity. Exclusion Criteria: Grade 4 Bronchitis and TB patients.
Interventions	Vaccination Type: Flubron (A.A2 Asian-Formosa 7000, B England 5000), Intramuscular Control: Physiological saline solution.
Outcomes	Early: Exacerbations in weeks 1-3 recorded by clinical examination and measurement of Peak Expiratory Flow. Bacteriological and Complement Fixation results for cause of exacerbations. Late: Hospitalization, mortality, as well as all early outcomes.
Notes	We made an assumption for the number of early and late exacerbations per patient for the placebo group. We knew the total number of exacerbations was 24 experienced by 20 patients out of 29. Thus, there would have been at least 8 and 10 exacerbations for early and late respectively according to the numbers of patients experiencing exacerbations in the placebo group. We added 2 exacerbations to each group to make up the total of 24. We felt justified in doing so because the study stated that similar numbers of early exacerbations were recorded in both groups, which was the case using our assumption.
Allocation concealment	A
<b>Study</b>	<b>MRC 1980</b>
Methods	Randomisation: no details Allocation Concealment: clinician blinded. No details of outcome assessment blinding. Duration: unclear; more than 3 weeks. Withdrawals: 16 patients from the Sheffield centre had no baseline recordings. 15 patients failed to complete all records (reasons not discussed). Review: no details Jadad Score: 2 Modified Jadad Score: 1
Participants	Setting: no details. Number: 86 to begin with but 16 had no baseline data and 15 had incomplete records. Thus only 55 included in final analysis with 36 in the vaccinated group and 19 in the control. Characteristics: Age range of 28-78 years. Baseline Characteristics: none recorded. Comorbidities: no details. Diagnostic Criteria: Chronic Bronchitis (MRC definition) and airways obstruction with an FEV1 > 1L. Exclusion Criteria: Cardiac disease symptoms and steroid treatment.
Interventions	Vaccination Type: Live attenuated, RIT 4050 (H2N3) vaccine virus; having surface antigens of the A/Victoria/75 virus in a lyophilised preparation. Intranasal; 0.5 ml volume. Control: placebo preparation without virus.

Outcomes	Early: 7 days post vaccination. Upper and lower respiratory symptoms, systemic symptoms. Spirometry; MEFV curves used to determine V50, V75, EVC, PFR, FEV1. Late; day 21; all self assessments and spirometry of early outcomes and also serology; HAI tests.
Notes	Standard errors of serologically negative and positive patients were averaged to calculate a standard deviation for all vaccinees according to the formula : SD = SE * square root of n.
Allocation concealment	B
<b>Study</b>	<b>Neuzil 2003</b>
Methods	
Participants	
Interventions	
Outcomes	
Notes	Substudy of Gorse 2003
Allocation concealment	D
<b>Study</b>	<b>Treanor 1992</b>
Methods	Randomisation: re-randomisation every year Allocation Concealment: double blinded but no details of outcome assessment blinding. Duration: 3 years Withdrawals: 8; 7 from intranasal group; deaths due to unrelated causes, discharges from institutions. Review: days 1-3 after each vaccination for adverse reactions and nasal sheddings. Then daily staff nursing reports were used. Jadad Score: 3 Modified Jadad Score: 2
Participants	Setting: 1987-90, 3 large nursing homes in Rochester, NY; St Ann's Home, St John's Home and Monroe Community Hospital. Number: 523; 345 subject years in the intranasal group and 346 subject years in the control. Characteristics: Elderly; Mean age of 84.2 years. 32% had cardiac or pulmonary conditions; 75% female. Baseline Characteristics: Relatively well matched for disabilities, age, sex ratios. Mean age in the intranasal group was 84.1 years with 26% cardiac/pulmonary patients. Mean age in the vaccinated group was 83.8 years with 23% cardiac/pulmonary complications. Co-morbidities: only details of cardiovascular and pulmonary complications. Diagnostic Criteria: none; all residents at these institutions were invited. Exclusion Criteria: 1. acutely ill at time of enrollment 2. concurrent immunosuppressant therapy 3. egg product allergy 4. refusal of inactivated influenza vaccination.
Interventions	Vaccination Type: 1.live attenuated, cold-adapted, monovalent influenza virus vaccination (A/Bethseda/1/85 (H3N2), A/Los Angeles/2 /87 (H3N2), A/Ann Arbor/6/60) intranasally in 0.5ml doses. 2. Inactivated, trivalent, subvirion influenza vaccine containing 9 different HAs intramuscular in 0.5 ml doses. Control: 1. Intranasal placebo of sterile veal infusion broth. 2. Trivalent inactivated subvirion influenza vaccine identical to treatment group.
Outcomes	Early: days 1-3 post-vaccination; adverse effects Late: Years 1,2,3 Serum antibody responses measured and occurrence of respiratory and flu-like illnesses were measured to evaluate the efficacy of adding live intranasal vaccination to the inactivated type.
Notes	not specifically COPD patients
Allocation concealment	B
<b>Study</b>	<b>Treanor 1994</b>
Methods	Randomisation: no details Allocation Concealment: Double blinded, intranasal and intramuscular placebo given to treatment groups. Duration: at least 4 weeks Withdrawals: no details Review: Early symptoms at days 3-4, serologic testing at 4 weeks post- vaccination Jadad Score:3 Modified Jadad Score: 3
Participants	Setting: Outpatient clinics of Strong Memorial Hospital; Rochester, NY and a private practice. Number: 81; 34 in the live attenuated vaccination group, 30 in the inactivated vaccination group and 11 in the control. Characteristics: Elderly (> 65 years) and chronically ill, 65% female. Baseline Characteristics: Distributions of chronic conditions, smokers and mean ages were roughly similar. 18% of the live vaccinated group had

chronic lung disorders, and had a mean age of 68.9 years.  
Comorbidities: chronic cardiac, pulmonary, endocrine, hematologic conditions, 25% smokers.  
Diagnostic Criteria: Ambulatory adults over 65 years or with at least 1 high risk condition.  
Exclusion Criteria: no details

**Interventions** Vaccination Type:  
1. Cold-adapted, Live attenuated reassortant influenza B virus vaccine (B/Ann Arbor/1/86 or B/Yamagata/16/88) , intranasally in 0.5ml doses with Intramuscular placebo  
2. Parenteral, trivalent, inactivated influenza vaccination (B/Ann Arbor/86 and B/ Yamagata/88) intramuscularly, in 0.5 ml doses with intranasal placebo.  
Control: Placebo; Intramuscular saline and Intranasal veal infusion broth.

**Outcomes** Early: 3-4 days post vaccination. Pulse oximetry, Spirometry, Virus cultures and HAI tests, Symptoms for 7 days ( Upper and Lower Respiratory Tract Symptoms, Systemic)  
Late: Serology repeated at week 4 , hospitalisations.

**Notes** Cold adapted, live attenuated influenza B vaccines are safe but not as immunogenic as inactivated ones in chronically ill or elderly patients. There were no significant differences between the groups in outcomes of spirometry and adverse effects. Author provided individual patient data.

**Allocation concealment** A

**Study** **Wongsurakiat 2003**

**Methods**

**Participants**

**Interventions**

**Outcomes**

**Notes** Substudy of Wongsurakiat 2004

**Allocation concealment** C

**Study** **Wongsurakiat 2004**

**Methods** Randomisation: stratified, randomised Allocation concealment: No details of how investigators blinded although nurse giving injection did not participate in care. No details of how the allocation key concealed. No details of outcome assessment blinding.  
Duration: 1 year. Withdrawals: 3 dropouts (1 vaccine, 2 control). Deaths 8 (5 vaccine, 3 control) all died from causes not related to acute respiratory infection.  
Review: Reviewed monthly. Bloods taken at week 0, week 4, and 6 and 12 months. Subjects reported acute resp infections, and had extra visit for full assessment, including the taking of acute and convalescent serum 4-6 weeks later. If resp infection present for less than 6 days, swabs taken  
Jadad Score: 3  
Modified Jadad 2

**Participants** Setting: 1997-8. Thailand, university hospital COPD outpatient clinic.  
Non-influenza epidemic years in Thailand.  
Number: 132 consecutive outpatients. 7 excluded a couldn't attend making 125 in total, 62 in vaccine group and 63 in control group.  
Inclusion: Clinical COPD (COPD not defined although managed according to Thai guidelines), FEV1<70% and <15% increase after bronchodilator.  
Exclusions: Egg allergy, immunocompromise, immunosuppressive drugs (except corticosteroids), or if comorbidities expected to reduce survival to < 1 year.  
Characteristics: mean age 68.3 years, 94% male, 96% smoking history, 37% FEV1< 50%, 44% FEV1>70%, 33% with comorbidities.

**Interventions** Vaccination type: purified trivalent split-virus vaccine A/Texas/36/91 (H1N1), ANanchang/933/95(H3N2), B/Harbin/07/94. 0.5mL on Day 1 and a second dose at 4 weeks-two dose schedule given as first time that influenza vaccine available in Thailand. Control was 0.5mL of Vitamin B1.

**Outcomes** Acute respiratory infections, antibody responses to vaccination and to acute respiratory infections (by HI test) allowing classification of whether the infection was influenza-related.  
Clinical classification of acute resp infections (ARI) into common cold, acute exacerbation, influenza-like illness, or pneumonia. Severity recorded-hospitalisation, ventilation, and stratified by COPD severity.  
Adverse effects recorded carefully for 4 weeks after vaccination.

**Notes**

**Allocation concealment** C

**Study** **Wongsurakiat 2004/2**

**Methods**

**Participants**

**Interventions**

## Outcomes

Notes Substudy of Wongsurakiat 2004

Allocation C  
concealment

Modified Jadad Score- the 1999 Clark study showed a substantial improvement in interrater agreement with the removal of the third item of the Jadad scale (an explanation of withdrawals) . Thus, this score is out of only 4.

## Characteristics of excluded studies

Study	Reason for exclusion
Ambrosch 1979	not placebo controlled and not COPD specific
Centanni 1997	add-on benefit of bacterial immunostimulant is being assessed
Dorrell 1997	not RCT, obstructive airways disease patients are only a small subgroup
Gorse 1986	Live and inactivated virus vaccines used without placebo as a control, not randomised
Gorse 1988	serological results only; no primary outcomes suitable for this review
Gorse 1991	no randomisation of COPD patients
Gorse 1996	serological outcomes only, no primary outcomes suitable for this review
Howells 1975	no randomisation of elderly patients with lung disease
Keitel 1993	healthy adults susceptible to virus vaccine were used
Lama 1998	serological outcomes only; no primary outcomes suitable for this review, unclear if this is an RCT from the abstract. We were unable to retrieve the full paper.
MRC 1959	3 inactivated vaccines used without placebo as a control
MRC 1984	not randomised for Chronic Airways Disease patients
Margolis 1990	randomised survey with a lung disease component but not placebo controlled
Paul 1988	not RCT
Portari 1998	not RCT, serological outcomes only; no primary outcomes suitable for this review
Powers 1991	healthy elderly used
Prevost 1975	not RCT
Saah 1986	retrospective cohort study , not COPD
Treanor 1998	Elderly and high risk patients but no details of COPD or any other lung disease
Winson 1977	No randomisation of chronic bronchitics

## REFERENCIAS

### Referencias de los estudios incluidos en esta revisión

Cate 1977{Solo datos publicados}

\*Cate TR, Kasel JA, Couch RB, Six HR, Knight V. Clinical trials of bivalent influenza/A/New Jersey/76-A/Victoria/75 vaccines in the elderly. *Journal of Infectious Diseases* 1977;136(Supp):S518-25.

Fell 1977{Solo datos publicados}

Fell PJ, O'Donnell HF, Watson NP, Simmins RL, Hasell SK. Longer term effects of live influenza vaccine in patients with chronic pulmonary disease. *Lancet* 1977;1(8025):1282-4.

Gorse 1995{Solo datos publicados}

Gorse GJ, Campbell MJ, Otto EE, Powers DC, Chambers GW, Newman FK. Increased anti-influenza A virus cytotoxic T cell activity following vaccination of the chronically elderly with live attenuated or inactivated influenza virus vaccine. *Journal of Infectious Diseases* 1995;172:1-10.

Gorse 1997{Solo datos publicados}

Gorse GJ, Otto EE, Daughaday CC, Newman FK, Eickhoff CS, Powers DC, et al. Influenza virus vaccination of patients with chronic lung disease. *Chest* 1997;112(5):1221-33.

Gorse 2003{Solo datos publicados}

Gorse GJ, O'Connor TZ, Young SL, et al. Efficacy trial of live, cold-adapted and inactivated influenza virus vaccines in older adults with chronic obstructive pulmonary disease : a VA cooperative study. *Vaccine* 2003;21:2133-44.

Govaert 1993{Solo datos publicados}

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

Govaert 1994{Solo datos publicados}

Govaert ME, Thijs CT, Masurel N, Sprenger JW, Dinant GJ, Knottnerus JA. The efficacy of Influenza vaccination in elderly individuals-a randomised double-blind placebo controlled trial. *JAMA* 1994;272(21):1661-5.

Howells 1961{Solo datos publicados}

Howells CHL, Tyler LE. Prophylactic use of influenza vaccine in patients with chronic bronchitis. A pilot trial. *Lancet* 1961;2:1428-32.

**MRC 1980**{Solo datos publicados}

\*Advisory Group on Pulmonary Function Tests in Relation to Live Influenza Virus Vaccines. A study of live influenza virus vaccine in patients with chronic bronchitis. Report to Medical Research Council's committee on influenza and other respiratory virus vaccines. *British Journal of Diseases of the Chest* 1980;74(2):121-7.

**Neuzil 2003**{Solo datos publicados}

Neuzil KM, O'Connor TZ, Gorse GJ, Nichol KL. Recognizing influenza in older patients with chronic obstructive pulmonary disease who have received influenza vaccine. *Clinical Infectious Diseases* 2003;36(2):169-74.

**Treanor 1992**{Solo datos publicados}

Treanor JJ, Mattison HR, Dumyati G, Yinnon A, Erb S, O'Brien D, et al. Protective efficacy of combined live intranasal and inactivated influenza A virus vaccines in the elderly. *Annals of Internal Medicine* 1992;117:625-33.

**Treanor 1994**{Solo datos publicados}

Treanor J, Dumyati G, O'Brien D, Riley M, Riley G, Erb S, et al. Evaluation of cold-adapted, reassortant influenza B virus vaccines in elderly and chronically ill adults. *Journal of Infectious Diseases* 1994;169:402-7.

**Wongsurakiat 2003**{Solo datos publicados}

Wongsurakiat P, Lertakyanee J, Maranetra KN, Jongriratanakul S, Sangkaew S. Economic evaluation of influenza vaccination in Thai chronic obstructive pulmonary disease patients. *Journal of the Medical Association of Thailand* 2003;86(6):497-508.

**Wongsurakiat 2004**{Datos publicados y no publicados}

Wongsurakiat P, Maranetra KN, Wasi C, et al. Acute respiratory illness in patients with COPD and the effectiveness of influenza vaccination: a randomized controlled study. *Chest* 2004;125:2011-20.

**Wongsurakiat 2004/2**{Solo datos publicados}

Wongsurakiat P, Maranetra KN, Gulprasutdilog P, et al. Adverse effects associated with influenza vaccination in patients with COPD: a randomized controlled study. *Respirology* 2004;9:550-6.

## Referencias de los estudios excluidos de esta revisión

**Ambrosch 1979**

Ambrosch F, Königstein RP, Olbrich E, Potschka W, Wiedermann G. Influenza immunisation, clinical results and serological tests [Klinische und serologische Untersuchungen zur Wirkung der Influenzaimpfung]. *Aktuelle Gerontologie* 1979;9:399-404.

**Centanni 1997**

\*Centanni S, Pregliasco F, Bonfatti C, Mensi C, Tarsia P, Guarnieri R, et al. Clinical efficacy of a vaccine-immunostimulant combination in the prevention of influenza in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Journal of Chemotherapy* 1997;9(4):273-8.

**Dorrell 1997**

Dorrell L, Hassan I, Marshall S, Chakraverty P, Ong E. Clinical and serological responses to an inactivated influenza vaccine in adults with HIV infection, diabetes, obstructive airways disease, elderly adults, and healthy volunteers. *International Journal of STD and AIDS* 1997;8:776-9.

**Gorse 1986**

Gorse GJ, Belse RB, Munn NJ. Safety of serum and antibody response to cold-recombinant influenza A and inactivated trivalent influenza virus vaccines in older adults with chronic diseases. *Journal of Clinical Microbiology* 1986;24(3):336-42.

**Gorse 1988**

\*Gorse GJ, Belse RB, Munn NJ. Local and systemic antibody response in high-risk adults given live-attenuated and inactivated A virus vaccines. *Journal of Clinical Microbiology* 1988;26(5):911-8.

**Gorse 1991**

Gorse GJ, Belse RB, Munn NJ. Superiority of live attenuated compared with inactivated influenza A virus vaccines in older, chronically ill adults. *Chest* 1991;100(4):977-84.

**Gorse 1996**

Gorse GJ, Otto EE, Powers DC, Chambers GW, Eickhoff CS, Newman FK. Induction of mucosal antibodies by live attenuated and inactivated influenza virus vaccines in the chronically ill elderly. *Journal of Infectious Diseases* 1996;173:285-90.

**Howells 1975**

Howells CHL, Vesselinova-Jenkins CK, Evans AD, James J. Influenza vaccination and mortality from bronchopneumonia in the elderly. *Lancet* 1975;1(7903):381-3.

**Keitel 1993**

Keitel WA, Couch RB, Quarles JM, Cate TR, Baxter B, Maassab HF. Trivalent attenuated cold-adapted influenza virus vaccine: reduced viral shedding and serum antibody responses in susceptible adults. *Journal of Infectious Diseases* 1993;167:305-11.

**Lama 1998**

Lama A, Tattli G, Aydin Tosun G, Yildirim N. [Preventive effect of influenza vaccine on chronic obstructive pulmonary disease and bronchial asthma]. *First World Congress on Vaccines and Immunisation, Istanbul, Turkey. 1998.*

**Margolis 1990**

Margolis KL, Poland GA, Nichol KL, MacPherson DS, Meyer JD, Kron JE, et al. Frequency of adverse reactions after influenza vaccination. *American Journal of Medicine* 1990;88:27-30.

**MRC 1959**

Medical Research Council. Field trial of influenza virus vaccine in patients with chronic bronchitis during the winter 1957-8. *BMJ* 1959:905-8.

**MRC 1984**

Medical Research Council. Trials of live attenuated influenza virus vaccine in patients with chronic airways disease. *British Journal of Diseases of the Chest* 1984;78:236-47.

**Paul 1988**

Paul WS, Cowan J, Jackson GG. Acute respiratory illness among immunised and non-immunised patients with high-risk factors during a split season of influenza A and B. *Journal of Infectious Diseases* 1988;157(4):633-9.

**Portari 1998**

\*Portari Mancini DA, Zucattelli Mendonca RM, Zucattelli Mendonca R, Amaral do Prado J, de Meol Andrade C. Immune response to vaccine against influenza in smokers, non-smokers and in individuals holding respiratory complications. *Bollettino Chimico Farmaceutico* 1998;137(1):21-5.

**Powers 1991**

Powers DC, Fries LF, Murphy BR, Thumar B, Clements ML. In elderly persons live attenuated influenza A virus vaccines do not offer an advantage over inactivated virus vaccine in inducing serum or secretory antibodies or local immunologic memory. *Journal of Clinical Microbiology* 1991;29(3):498-505.

**Prevost 1975**

Prevost JM, Vereerstraeten-Schmerber J, Lamy F, De Koster JP. Live attenuated influenza virus vaccines in patients with chronic broncho-pulmonary diseases. *Scandinavian Journal of Respiratory Diseases* 1975;56:58-69.

**Saah 1986**

Saah AJ, Neufeld R, Rodstein M, La Montagne JR, Blackwelder WC, Gross P. Influenza vaccine and pneumonia mortality in a nursing home population. *Archives of Internal Medicine* 1986;146(12):2353-7.

**Treanor 1998**

Treanor JJ, Betts RF. Evaluation of live, cold-adapted influenza A and B virus vaccines in elderly and high-risk subjects. *Vaccine* 1998;16(18):1756-60.

**Winson 1977**

Winson IG, Smit JM, Potter CW, Howard P. Studies with live attenuated influenza virus in chronic bronchitis. *Thorax* 1977;32:726-8.

## Referencias adicionales

**ACIP 1999**

Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). Prevention and control of influenza: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *Morbidity & Mortality Weekly Report* 1999;48(RR-4):1-28.

**ATS 1995**

ATS. Standards for the diagnosis and care of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *American Journal of Respiratory & Critical Care Medicine* 1995;Suppl:S77-S120.

**BRFSS 1998**

Behavioural Risk Factor Surveillance System. Influenza and pneumococcal vaccination levels among adults aged > 65 years- United States 1997. *Morbidity & Mortality Weekly Report* 1998;47(38):797-802.

**BTS 1997**

British Thoracic Society. COPD guidelines group of the standards of care committee of the BTS. *BTS Guidelines for the management of chronic obstructive pulmonary disease*. *Thorax* 1997;52:S7-S15.

**Clark 1999**

Clark HD, Wells GA, Huet C, McAlister FA, Salmi LR, Fergusson D, et al. Assessing the quality of randomised trials: reliability of the Jadad Scale. *Controlled Clinical Trials* 1999;20:448-52.

**Galasso 1977**

Galasso GJ, Tyeryar FJ, La Montagne JR. Overview of clinical trials of influenza vaccines 1976. *Journal of Infectious Diseases* 1977;136(Suppl):S425-8.

**Gross 1989**

Gross PA, Quinnan GV, Weksler ME, Setia U, Douglas RG. Relation of chronic disease and immune response to influenza vaccine in the elderly. *Vaccine* 1989;7:303-8.

**Gross 1995**

Gross PA, Hermogenes AW, Sacks HS, Lau J, Levandowski RA. The efficacy of influenza vaccine in elderly persons. *Annals of Internal Medicine* 1995;123:518-27.

**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.

**La Montagne 1978**

La Montagne JR, Noble GR, Quinnan GV, Curlin GT, Blackwelder WC, Smith J, et al. Summary of clinical trials of inactivated influenza vaccine -1978. *Reviews of Infectious Diseases* 1983;5(4):723-36.

**Moher 1996**

Moher D, Jadad AR, Tugwell P. Assessing the quality of randomized controlled trials: current issues and future directions. *International Journal of Technology Assessment in Health Care* 1996;12:195-208.

**Monto 1987**

Monto AS. Influenza: quantifying morbidity and mortality. *American Journal of Medicine* 1987;82(Suppl 6A):20-5.

**Nichol 1994**

Nichol KL, Margolis KL, Wuorenma J, Von Sternberg T. The efficacy and cost effectiveness of vaccination against influenza among elderly persons living in the community. *New England Journal of Medicine* 1994;331:778-84.

**Nichol 1995**

Nichol KL, Lind A, Margolis KL, Murdoch M, McFadden R, Hauge M, et al. The effectiveness of vaccination against influenza in healthy working adults. *New England Journal of Medicine* 1995;333:889-93.

**Nichol 1998**

Nichol KL, Wuorenma J, von Stenberg T. Benefits of influenza vaccination for low-, intermediate-, and high-risk senior citizens. *Archives of Internal Medicine* 1998;158:1769-76.

**Nichol 1999**

Nichol KL, Baken L, Nelson A. Relation between influenza vaccination and outpatient visits, hospitalization, and mortality in elderly persons with chronic lung disease. *Annals of Internal Medicine* 1999;130:397-403.

**NIH 1976**

Wright PF, Dolin R, La Montagne JR. From the National Institute of Allergy and Infectious Diseases of the National Institutes of Health, the Center for Disease Control, and the Bureau of Biologics of the Food and Drug Administration. Summary of clinical trials of influenza vaccines--II. *Journal of Infectious Diseases* 1976;134(6):633-8.

**Patriarca 1994**

Patriarcha PA. A randomised controlled trial of influenza vaccine in the elderly. *JAMA* 1994;272(21):1700-1.

**Rothbart 1995**

Rothbart PH, Kempen BM, Sprenger MJW. Sense and nonsense of influenza vaccination in asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *American Journal of Respiratory & Critical Care Medicine* 1995;151:1682-6.

**Siafakas 1995**

Siafakas NM, Vermeire P, Pride NB, Paoletti P, Gibson J, Howard P, et al. Optimal assessment and management of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *European Respiratory Journal* 1995;8:1398-420.

**Watson 1997**

Watson JM, Cordier JF, Nicholson KG. Does influenza immunisation cause exacerbations of chronic airflow obstruction or asthma?. *Thorax* 1997;52:190-4.

\* El asterisco señala los documentos más importantes para este estudio

## 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 Influenza vaccination versus placebo

Medida de resultado	Nº de estudios	Nº de participantes	Método estadístico	Tamaño del efecto
<a href="#">01 Exacerbaciones totales por paciente</a>	2	180	Diferencia de medias ponderada (efectos fijos) del IC del 95%	-0.37 [-0.64, -0.11]
<a href="#">02 Exacerbaciones a corto plazo por paciente</a>	2	180	Diferencia de medias ponderada (efectos fijos) del IC del 95%	0.01 [-0.11, 0.13]
<a href="#">03 Exacerbaciones a largo plazo por paciente</a>	2	180	Diferencia de medias ponderada (efectos fijos) del IC del 95%	-0.39 [-0.61, -0.18]
<a href="#">04 Pacientes con al menos una exacerbación/enfermedad respiratoria aguda</a>	3	222	Odds-Ratio de Peto IC del 95%	0.81 [0.44, 1.48]
<a href="#">05 Pacientes con exacerbaciones a corto plazo</a>	2	180	Odds-Ratio de Peto IC del 95%	1.08 [0.52, 2.26]
<a href="#">06 Pacientes con exacerbaciones a largo plazo</a>			Odds-Ratio de Peto IC del 95%	Totales no seleccionados
<a href="#">07 Enfermedad respiratoria aguda posteriormente documentada como relacionada con la gripe</a>	4	180	Odds-ratio (efectos fijos) IC del 95%	0.19 [0.07, 0.48]
<a href="#">08 Enfermedad respiratoria aguda a corto plazo</a>	2	250	Odds-ratio (efectos fijos) IC del 95%	0.72 [0.34, 1.50]
<a href="#">Hospitalizaciones</a>	2	180	Odds-Ratio de Peto IC del 95%	0.33 [0.09, 1.24]
<a href="#">10 Mortalidad</a>	2	180	Odds-Ratio de Peto IC del 95%	0.87 [0.28, 2.70]
<a href="#">11 Mortalidad relacionada con la infección respiratoria aguda</a>			Odds-ratio (efectos fijos) IC del 95%	Totales no seleccionados
<a href="#">12 Cambio general de la función pulmonar (VEF1 en litros)</a>			Diferencia de medias ponderada (efectos fijos) del IC del 95%	Totales no seleccionados
<a href="#">13 Cambio de la función pulmonar a corto plazo (VEF1 en litros)</a>			Diferencia de medias ponderada (efectos fijos) del IC del 95%	Totales no seleccionados
<a href="#">14 Efectos locales en el sitio de la inyección</a>			Odds-ratio (efectos fijos) IC del 95%	Totales no seleccionados
<a href="#">15 Efectos adversos sistémicos</a>			Odds-ratio (efectos fijos) IC del 95%	Totales no seleccionados
<a href="#">16 Pacientes con disnea a corto plazo</a>			Odds-Ratio de Peto IC del 95%	Totales no seleccionados
<a href="#">17 Pacientes con opresión a corto plazo</a>			Odds-Ratio de Peto IC del 95%	Totales no seleccionados
<a href="#">18 Pacientes con sibilancias a corto plazo</a>			Odds-Ratio de Peto IC del 95%	Totales no seleccionados
<a href="#">19 Pacientes con tos a corto plazo</a>			Odds-Ratio de Peto IC del 95%	Totales no seleccionados
<a href="#">20 Pacientes con producción de esputo a corto plazo</a>			Odds-Ratio de Peto IC del 95%	Totales no seleccionados

### 02 Inactivado/vivo versus inactivado/placebo

Medida de resultado	Nº de estudios	Nº de participantes	Método estadístico	Tamaño del efecto
<a href="#">01 Exacerbaciones totales por paciente</a>	2	1137	Diferencia de medias ponderada (efectos fijos)	0.01 [-0.35, 0.37]

## 01 Influenza vaccination versus placebo

			del IC del 95%	
<a href="#">02 Exacerbaciones a corto plazo por paciente</a>			Diferencia de medias ponderada (efectos fijos) del IC del 95%	Totales no seleccionados
<a href="#">03 Exacerbaciones a largo plazo por paciente</a>			Diferencia de medias ponderada (efectos fijos) del IC del 95%	Totales no seleccionados
<a href="#">04 Enfermedad respiratoria aguda posteriormente documentada como relacionada con la gripe</a>			Odds-ratio (efectos fijos) IC del 95%	Totales no seleccionados
<a href="#">05 Pacientes con al menos una enfermedad de tipo gripe</a>			Odds-ratio (efectos fijos) IC del 95%	Totales no seleccionados
<a href="#">06 Pacientes con mejoría de las exacerbaciones</a>			Odds-Ratio de Peto IC del 95%	Totales no seleccionados
<a href="#">07 Pacientes con mejorías a corto plazo</a>			Odds-Ratio de Peto IC del 95%	Totales no seleccionados
<a href="#">08 Pacientes con mejorías a largo plazo</a>			Odds-Ratio de Peto IC del 95%	Totales no seleccionados
<a href="#">09 Cambios de la función pulmonar (% del valor teórico del VEF1) a corto plazo</a>			Diferencia de medias ponderada (efectos fijos) del IC del 95%	Totales no seleccionados
<a href="#">10 Cambios de la función pulmonar (% VEF1/CVF) a corto plazo</a>			Diferencia de medias ponderada (efectos fijos) del IC del 95%	Totales no seleccionados
<a href="#">11 Función pulmonar después de la inmunización (VEF1)</a>			Diferencia de medias ponderada (efectos fijos) del IC del 95%	Totales no seleccionados
<a href="#">12 Pacientes con aumento de la función pulmonar (1 categoría)</a>			Odds-Ratio de Peto IC del 95%	Totales no seleccionados
<a href="#">13 Pacientes con disminución de la función pulmonar</a>			Odds-Ratio de Peto IC del 95%	Totales no seleccionados
<a href="#">14 VEF1 al final del estudio</a>			Diferencia de medias ponderada (efectos fijos) del IC del 95%	Totales no seleccionados
<a href="#">15 Pacientes con efectos adversos (nuevos síntomas de las vías respiratorias superiores)</a>			Odds-Ratio de Peto IC del 95%	Totales no seleccionados
<a href="#">16 Pacientes con efectos adversos a corto plazo</a>	2	2244	Odds-Ratio de Peto IC del 95%	0.86 [0.63, 1.17]
<a href="#">17 Días con síntomas y signos a corto plazo</a>			Diferencia de medias ponderada (efectos fijos) del IC del 95%	Totales no seleccionados
<a href="#">18 Número de sujetos y naturaleza de los efectos adversos a corto plazo</a>			Odds-ratio (efectos fijos) IC del 95%	Subtotales únicamente
<a href="#">19 Pacientes con efectos adversos a largo plazo</a>	2	2244	Odds-Ratio de Peto IC del 95%	2.33 [1.22, 4.46]
<a href="#">20 Mortalidad</a>			Odds-ratio (efectos fijos) IC del 95%	Totales no seleccionados

## CARÁTULA

Titulo **Vacuna contra la gripe para pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica**

Autor(es) **Poole PJ, Chacko E, Wood-Baker RWB, Cates CJ**

Contribución de los autores

**Poole PJ:**

Participó en el protocolo y la búsqueda bibliográfica, revisó los artículos para su inclusión y el formato de la hoja de extracción de datos, redactó la revisión, el análisis y la discusión. Dirigió la actualización de 2004 y 2005.

**Chacko E:**

Participó en la búsqueda bibliográfica, revisó los documentos para su inclusión y el formato de la hoja de extracción de datos, realizó la extracción de los datos, redactó la revisión, el análisis y la discusión. Colaboró en la actualización de 2004 y 2005.

**Wood-Baker R:**

Participó en el protocolo y la búsqueda bibliográfica, revisó los artículos para su inclusión, el formato de la hoja de extracción de datos, el análisis y la discusión.

**Cates CJ:**

Editor del protocolo y la revisión, asesor estadístico, preguntas difíciles. Editó la revisión de 2004 y 2005.

Número de protocolo publicado inicialmente	1999/2
Número de revisión publicada inicialmente	2000/3
Fecha de la modificación más reciente	02 enero 2002
Fecha de la modificación SIGNIFICATIVA más reciente	31 octubre 2005
Cambios más recientes	Hay 2 nuevos ensayos (5 informes). Gorse 2003 incluyó 2215 pacientes y Wongsurakiat 2004 incluyó 132. Se han incluido nuevas medidas de resultado: *Infección aguda posteriormente documentada como relacionada con la gripe*Coste-efectividad *Número de pacientes con exacerbaciones Se ha mostrado actualmente un efecto protector significativo de la vacuna contra la gripe en las exacerbaciones de la EPOC.
Fecha de búsqueda de nuevos estudios no localizados	El autor no facilitó la información
Fecha de localización de nuevos estudios aún no incluidos/excluidos	El autor no facilitó la información
Fecha de localización de nuevos estudios incluidos/excluidos	15 diciembre 2004
Fecha de modificación de la sección conclusiones de los autores	15 mayo 2005
Dirección de contacto	Dr Phillipa Poole Associate Professor in Medicine University of Auckland Private Bag 92019 Auckland NEW ZEALAND tel: 0064-9-373 7599 <a href="mailto:p.poole@auckland.ac.nz">p.poole@auckland.ac.nz</a> fax: 0064-9-373 7555
Número de la Cochrane Library	CD002733
Grupo editorial	<a href="#">Cochrane Airways Group</a>

## FUENTES DE FINANCIACIÓN

### Recursos externos

- Health Research Council of New Zealand Summer Studentship NEW ZEALAND
- NHS Executive Eastern Region UK

### Recursos internos

- NHS Research and Development UK

## Palabras clave

Medical Subject Headings (MeSH)

[Aged](#); [Influenza Vaccines](#) [adverse effects] [therapeutic use]; [Influenza, Human](#) [prevention & control]; [Lung Diseases, Obstructive](#) [complications]; [Randomized Controlled Trials](#); [Vaccines, Attenuated](#) [adverse effects] [therapeutic use]; [Vaccines, Inactivated](#) [adverse effects] [therapeutic use]

Mesh check words: [Humans](#)

---

Traducción realizada por el Centro Cochrane Iberoamericano.

Usado con permiso de John Wiley & Sons, Ltd.