

Vacuna antigripal inactivada para la prevención de exacerbaciones en pacientes infantiles asmáticos

Informes de Evaluación
de Tecnologías Sanitarias.
Osteba

INFORMES, ESTUDIOS E INVESTIGACIÓN



MINISTERIO
DE SANIDAD, SERVICIOS SOCIALES
E IGUALDAD



RED ESPAÑOLA DE AGENCIAS DE EVALUACIÓN
DE TECNOLOGÍAS Y PRESTACIONES DEL SISTEMA NACIONAL DE SALUD



EUSKO JAURLARITZA
GOBIERNO VASCO

OSASUN SAILA
DEPARTAMENTO DE SALUD

Vacuna antigripal inactivada para la prevención de exacerbaciones en pacientes infantiles asmáticos

Informes de Evaluación
de Tecnologías Sanitarias.
Osteba

INFORMES, ESTUDIOS E INVESTIGACIÓN



MINISTERIO
DE SANIDAD, SERVICIOS SOCIALES
E IGUALDAD



RED ESPAÑOLA DE AGENCIAS DE EVALUACIÓN
DE TECNOLOGÍAS Y PRESTACIONES DEL SISTEMA NACIONAL DE SALUD



EUSKO JAURLARITZA
GOBIERNO VASCO

OSASUN SAILA
DEPARTAMENTO DE SALUD

Eusko Jaurlaritzaren Argitalpen Zerbitzu Nagusia

Servicio Central de Publicaciones del Gobierno Vasco

Vitoria-Gasteiz, 2014

Un registro bibliográfico de esta obra puede consultarse en el catálogo de la Red Bibliotekak del Gobierno Vasco: <http://www.bibliotekak.euskadi.net/WebOpac>

Edición: 1.ª mayo 2014

Tirada: 80 ejemplares

Internet: <http://publicaciones.administraciones.es>

Edita: Eusko Jaurlaritzaren Argitalpen Zerbitzu Nagusia
Servicio Central de Publicaciones del Gobierno Vasco
c/ Donostia-San Sebastián, 1 – 01010 Vitoria-Gasteiz

Fotocomposición: Composiciones RALI, S.A.
Particular de Costa, 12-14, 7.ª – 48010 Bilbao

Impresión: ONA Industria Gráfica, S.A.
Polígono Agustinos, c/ F – 31013 Pamplona

NIPO: 680-14-064-1 (Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad)

Depósito legal: VI 306-2014

Este documento se ha realizado al amparo del convenio de colaboración suscrito por el Instituto de Salud Carlos III, organismo autónomo del Ministerio de Economía y Competitividad y el Departamento de Salud del Gobierno Vasco (OSTEBA), en el marco del desarrollo de actividades de la Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Prestaciones del SNS, financiadas por el Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad.

Para citar este informe:

Etxeandia-Ikobaltzeta I, Ibarгойen-Roteta N, Rotaеche-del-Campo R, Etxeberria-Agirre A, Irizar Aramburu MI, Elorz Lambarri JJ, Galardi Andonegui E, Lizarraga Azparren MA, Villar Álvarez M, Aldasoro Arias A, Callén Blecua M, Merino Hernández M. Vacuna antigripal inactivada para la prevención de exacerbaciones en pacientes infantiles asmáticos. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Servicio de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del País Vasco; 2013. **Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias:** OSTEBA.

Índice de autores

Itziar Etxeandia Ikobaltzeta. Servicio de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del País Vasco (OSTEBA). Dirección de Investigación e Innovación Sanitaria. Departamento de Salud. Gobierno Vasco/Eusko Jaurlaritza. Vitoria-Gasteiz (Araba/Álava).

Nora Ibagoyen Roteta. Servicio de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del País Vasco (OSTEBA). Dirección de Investigación e Innovación Sanitaria. Departamento de Salud. Gobierno Vasco/Eusko Jaurlaritza. Vitoria-Gasteiz (Araba/Álava).

Rafa Rotaeche del Campo. Centro de Salud Alza (Comarca Gipuzkoa Ekialde). Servicio Vasco de Salud-Osakidetza. Alza (Gipuzkoa).

Arritxu Etxeberria Agirre. Centro de Salud Hernani (Comarca Gipuzkoa Ekialde). Servicio Vasco de Salud-Osakidetza. Hernani (Gipuzkoa).

Maria Isabel Irizar Aranburu. Centro de Salud Idiazabal (Comarca Gipuzkoa Mendebalde). Servicio Vasco de Salud-Osakidetza. Idiazabal (Gipuzkoa).

J. Javier Elorz Lambarri. Hospital de Basurto. Servicio de Pediatría. Sección de Neumología Infantil. Servicio Vasco de Salud-Osakidetza. Bilbao (Bizkaia).

Elena Galardi Andonegui. Centro de Salud Bidebieta (Comarca Gipuzkoa Ekialde). Servicio Vasco de Salud-Osakidetza. Bidebieta (Gipuzkoa).

Miguel Ángel Lizarraga Azparren. Centro de Salud Erandio (Comarca Uribe). Servicio Vasco de Salud-Osakidetza. Erandio (Bizkaia).

Marian Villar Álvarez. Hospital Universitario Basurto. Servicio de Pediatría. Sección de Neumología Infantil. Servicio Vasco de Salud-Osakidetza. Bilbao (Bizkaia).

Ane Aldasoro Ruiz. Hospital Universitario Donostia. Sección de Neumología Infantil. Servicio Vasco de Salud-Osakidetza. Donostia (Gipuzkoa).

Maite Callén Blecu. Centro de Salud Bidebieta (Comarca Gipuzkoa Ekialde). Servicio Vasco de Salud-Osakidetza. Bidebieta (Gipuzkoa).

Marisa Merino Hernández. Dirección Médica (Comarca Gipuzkoa Mendebaldea). Servicio Vasco de Salud-Osakidetza. Donostia (Gipuzkoa).

Revisores de la consulta técnica

Alfredo Cano Garcinuño. Gerencia Regional de Salud de Castilla y León. Asociación Española de Pediatría de Atención Primaria. España.

Alonso Carrasco-Labra. Facultad de Odontología, Universidad de Chile (Santiago) Chile. Department of Clinical Epidemiology and Biostatistics, McMaster University (Hamilton) Canada.

Declaración de conflictos de intereses

Todos las personas autores y revisores de este documento han declarado ausencia de conflictos de interés.

Coordinación del proyecto

Desarrollo científico y coordinación técnica: **Itziar Etxeandia Ikobaltzeta** y **Nora Ibarгойen Roteta** (Osteba).

Coordinación y Gestión administrativa: **Rosana Fuentes Gutiérrez** (Osteba).

Edición y difusión: **Asun Gutiérrez Iglesias** y **Ana Belén Arcellares Díez** (Osteba).

Este documento completo está disponible en:

http://www.osakidetza.euskadi.net/contenidos/informacion/osteba_publicacion/es_def/adjuntos/vacuantigripal_asma.pdf

Autora para correspondencia:

itziexeiko@hotmail.com (Etxeandia-Ikobaltzeta, Itziar)

Índice

Abreviaturas	11
Resumen estructurado	13
Laburpen egituratua	17
Structured summary	21
I. Introducción	25
I.1 Antecedentes	25
I.2 Vacuna antigripal	30
I.3 Alcance de la consulta técnica	34
II. Objetivos	35
II.1 Objetivo general	35
II.2 Objetivos específicos	35
III. Metodología	37
III.1 Definición de las preguntas en formato PICO	37
III.2 Valoración de la importancia de los desenlaces	37
III.3 Estrategias de búsqueda y fuentes de información consultadas	38
III.4 Criterios de selección de los estudios	39
III.5 Evaluación de la calidad y síntesis de la evidencia	39
IV. Resultados	41
IV.1 Resultados de la búsqueda y selección de estudios	41
IV.2 Resultados sobre la evidencia identificada	42
V. Contextualización	49
VI. Conclusiones	51
VII. Referencias	53
VIII. Anexos	59
Anexo VIII. 1 Estrategia de Búsquedas	59
Anexo VIII. 2 Evaluación de calidad de GPCs	63
Anexo VIII. 3 Tabla de GPC	65

Anexo VIII. 4 Tablas de Evidencia	67
Anexo VIII. 5 Forest-Plot Variables	71
Anexo VIII. 6. Evaluación de la Evidencia	75

Abreviaturas

AGREE:	Appraisal of Guidelines Research and Evaluation
AMSTAR:	“Assessment of Multiple Systematic Reviews”
CAV-AEP:	Comité Asesor de Vacunas de la Asociación Española de Pediatría
CMBE:	Centro de Medicina Basada en la Evidencia de Oxford
CRD:	Centre for Reviews and Dissemination
CTG:	Cardiotocografía
DR:	Diferencia de Riesgo
DM:	Diferencia de Medias
ECA:	Ensayo Clínico Aleatorizado
ECG:	Electrocardiograma
EPR-3:	Experts Panel Report
FeNO:	Fracción de Óxido Nítrico Exhalado
FEV1:	“Forced Expiratory Volume in one second”
GCI:	Glucocorticoides inhalados
GEMA:	Guía Española para el Manejo del Asma
GIN :	Guideline International Network
GPC:	Guía de Práctica Clínica
GPP:	Good Practice Point
GRADE:	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
IC95 %:	Intervalo de confianza al 95 %
I+CS :	Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud
ISAAC:	<i>International Study for Asthma and Allergies in childhood</i>
JADAD:	Sistema de puntuación de calidad de Jadad
NGCH :	National Guideline clearinghouse

NICE: National Institute for Clinical Excellence.
PICO: Paciente/Intervención/Comparación/Outcomes
RS: Revisión Sistemática
SIGN: Scottish Intercollegiate Guidelines Network
SNS: Sistema Nacional de Salud
VRS : virus respiratorio sincitial

Resumen Estructurado

Título: Vacuna antigripal inactivada para la prevención de exacerbaciones en pacientes infantiles asmáticos

Autores: Etxeandia Ikobaltzeta I, Ibarгойen Roteta N, Rotaecbe del Campo R, Etxeberria Agirre A, Irizar Aramburu MI, Elorz Lambarri JJ, Galardi Andonegui E, Lizarraga Azparren MÁ, Villar Álvarez M, Aldasoro Ruiz A, Callén Blecua M, Merino Hernández M.

Tecnología: vacuna antigripal trivalente inactivada

Palabras clave MeSH: Influenza Vaccines, asthma, Child

Otras palabras clave: Childhood,

Fecha: Junio 2013

Páginas: 80

Referencias: 59

Lenguaje: castellano y resumen en castellano, euskera e inglés

Introducción

La inconsistencia existente entre la evidencia considerada en las recomendaciones de diferentes GPC sobre asma y las recomendaciones de diferentes instituciones de nuestro entorno hace necesario revisar la evidencia más actual respecto a la efectividad de la vacuna antigripal en el grupo de pacientes infantiles con asma.

Objetivos

El objetivo de esta consulta técnica es determinar la efectividad de la vacuna antigripal para prevenir la aparición de exacerbaciones en niños y adolescentes con asma.

Metodología

La pregunta clínica a responder en esta consulta técnica ha sido estructurada siguiendo el formato PICO. Se ha realizado una búsqueda de GPC en diferentes bases de datos y repositorios de guías, así como una búsqueda sistemática de RS y ECAs en Cochrane library, CRD, Medline y Embase.

La calidad de las GPCs se ha evaluado mediante el instrumento AGREE II y la de las RSs mediante AMSTAR. Los estudios individuales han sido evaluados mediante listas de verificación específicas para cada tipo de diseño de estudio, en el caso de los ECAs el “*Risk of Bias*” de Cochrane. La calidad de la evidencia se ha evaluado siguiendo el sistema GRADE. Para ello se han definido los desenlaces que pueden ser relevantes y se ha valorado su importancia con una escala del 1 al 9 (de menos a más importante). La evi-

dencia se ha sintetizado por desenlace o variable de resultado y la calidad de cada desenlace se ha valorado siguiendo los criterios establecidos por GRADE, que son: limitaciones en el diseño o la ejecución, resultados inconsistentes, ausencia de evidencia directa, imprecisión y sesgo de publicación, y cuando proceda también la fuerza de la asociación, la presencia de un gradiente dosis-respuesta y la consideración de los potenciales factores de confusión. Para valorar la calidad global de la evidencia encontrada para cada pregunta se ha tenido en cuenta la calidad del desenlace crítico con el nivel más bajo de calidad.

Análisis económico: SI **NO** **Opinión de expertos:** **SI** **NO**

Resultados

Las guías seleccionadas (SIGN 2011, EPR-3 y GEMA), basándose en los mismos estudios, coinciden en que no existe evidencia que indique que la vacunación antigripal evita exacerbaciones asmáticas. Aun así, existe inconsistencia entre las recomendaciones formuladas: La guía GEMA no hace ninguna recomendación, SIGN-2011 formula una recomendación fuerte para que la vacuna se administre independientemente de cualquier consideración relacionada con el asma y la guía EPR-3, recomienda considerar la vacunación antigripal inactivada en los pacientes >6 meses y adultos con asma.

La RS del 2013 seleccionada solo incluye un estudio realizado en niños. En resumen, se considera que no hay suficiente evidencia procedente de ensayos clínicos que muestre un beneficio de la vacuna antigripal para disminuir la frecuencia de las exacerbaciones en niños con asma, ya que las diferencias de riesgos observadas excluyen una diferencia absoluta del 6 %, diferencia preestablecida como umbral para el cálculo del tamaño muestral en los diferentes estudios. En un pequeño número de niños con infección confirmada de gripe se ha visto que la vacuna podría mejorar ligeramente la calidad de vida, pero su repercusión clínica es incierta. Estudios realizados en adultos en su mayoría sugieren que la vacuna parece bastante segura por no mostrar diferencias en las exacerbaciones, hospitalizaciones, así como en otros resultados de disfunción pulmonar y utilización de recursos durante los primeros días tras su administración, tanto en niños como en adultos con asma.

Contextualización/Discusión

Existe evidencia de baja calidad moderada con un balance beneficio-riesgo incierto sobre la efectividad de la vacuna antigripal en pacientes infantiles asmáticos. Se cree que la recomendación profesional determinaría la decisión de los familiares sobre la utilización del tratamiento preventivo y

que la administración de la misma en todos los niños asmáticos supondría un incremento importante de recursos. Aun así, diferentes organizaciones de nuestro entorno siguen manteniendo su recomendación a favor de la vacunación antigripal en niños asmáticos.

Conclusiones

La evidencia científica que existe sobre la efectividad de la utilización de la vacuna antigripal para evitar la aparición de exacerbaciones y sus complicaciones en población pediátrica con asma es de baja calidad y es no concluyente para la definición de su efectividad en dicha población. Son necesarios nuevos estudios que evalúen la efectividad y/o la eficiencia de la vacuna antigripal en población infantil asmática, con seguimientos a largo plazo.

Laburpen Egituratua

Izenburua: Gripeareen kontrako txerto ez aktiboa haur asmatikoetan exazerbazioak prebenitzeko.

Egileak: Etxeandia Ikobaltzeta I, Ibarгойen Roteta N, Rotaecche del Campo R, Etxeberria Agirre A, Irizar Aramburu MI, Elorz Lambarri JJ, Galardi Andonegui E, Lizarraga Azparren MÁ, Villar Álvarez M, Aldasoro Ruiz A, Callén Bleuca M, Merino Hernández M.

Teknologia: gripeareen kontrako txerto tribalente ez aktiboa

MeSH gako-hitzak: Influenza Vaccines, asthma, Child

Beste hitz gako batzuk: Childhood,

Data: 2013ko ekaina.

Orrialde-kopurua: 80

Erreferentziak: 59

Hizkuntza: gaztelania; laburpenak gaztelaniaz, euskaraz eta ingelesez

Sarrera

Asmaren inguruko zenbait praktika klinikorako gidetako (PKG) gomendioen eta gure inguruko erakunde batzuek emandako en artean dagoen funsgabetasuna dela eta, ezinbestekoa da asma duten haurretan gripeareen kontrako txertoaren eraginkortasuna aztertzen duen ebidentzia berrikustea.

Helburuak

Gripeareen kontrako txertoa asma duten haur eta nerabeetan exazerbazioak prebenitzeko eraginkorra den zehaztea.

Metodologia

Kontsulta tekniko honetan erantzun behar den galdera klinikoa PICO formatua oinarri hartuta egituratu da. PKGen bilaketa bat egin da hainbat datu-base eta gida-biltegitan. Gainera, Cochrane library, CRD, Medline eta Embase-datu baseetan berrikusketa sistematikoen eta ausazko saiakuntza klinikoen bilaketa sistematikoa ere burutu da

PKGen kalitatea AGREE II tresnaren bidez balioetsi da, eta berrikusketa sistematikoena AMSTARaren bidez. Banakako ikerketak dagokien diseinu-motaren araberrako egiaztatze-zerrenda espezifikoen bidez balioetsi dira, ausazko saiakuntza klinikoen kasuan Cochrane-ren “*Risk of Bias*”en bidez. Ebidentzia orokorraren kalitatea GRADE sistema jarraituz balioetsi da. Horretarako, esanguratsuak izan daitezkeen emaitzak definitu dira lehenik eta ondoren beraien garrantzia 1etik 9rako eskala (garrantzia txikienetik handienera) bat erabiliz balioetsi da. Ebidentzia askaera edo pazienteentzako

garrantzitsuak diren emaitzen arabera laburbildu da eta kalitatea GRADE-ak zehaztutako hurrengo irizpideei jarraikiz aztertu da; diseinu- edo gauzatzemugak, funtsik gabeko emaitzak edo emaitza inkonsistenteak, zuzeneko ebidentziarik eza, zehaztasun-eza eta argitalpen alborapenak, eta, egoki denetan, baita asoziazioaren indarra, dosi-erantzun-gradientea egotea eta nahasmen-faktore izan daitezkeenak kontuan hartuak izan diren ere. Galdera bakoitzeko aurkitutako ebidentziaren kalitate orokorra balioesteko emaitza edo askaera kritikoen kalitate baxueneko ebidentzia-maila hartu da kontutan.

Azterketa ekonomikoa: BAI (EZ) **Adituen iritzia:** (BAI) EZ

Emaitzak

Hautatutako gidex (SIGN 2011, EPR-3 eta GEMA), azterlan berberetan oinarriturik, bat datoz adieraztean dagoen ebidentziak ez duela erakusten gripearen kontrako txertoak exazerbazio asmaticoak saihesten dituenik. Hala ere, badago funsgabetasunik emandako gomendioen artean: GEMA gidak ez du gomendiorik ematen; SIGN-2011k gomendio sendoa ematen du txertoa ematearen erabakitzea asmarekin erlazionatutako iritziez gaindi egina izan dadin, eta EPR-3k, berriz, gripearen kontrako txerto ez aktiboa asma duten 6 hilabete baino nagusiagoak diren haur eta helduetan ematea gomendatzen du.

Hautatutako 2013ko berrikusketa sistematikoak haurretan burututako azterketa bakarra biltzen du. Laburtuz, uste da ez dagoela saiakuntza klinikoetatik datorren nahikoa ebidentziarik esateko gripearen kontrako txertoa mesedegarria dela asma duten umeetan exazerbazioen maiztasuna gutxitzeko. Izatez, antzemandako arrisku-diferentziek kanpo uzten baitute %6ko arrisku-diferentzia absolutua, ikerketen lagin-neurria kalkulatzeko aurrezarritako diferentzia, hain zuzen. Gripe-infekzioa dutela egiaztatutako haur-kopuru txiki batean ikusi da txertoak bizi-kalitatea zertxobait hobetu dezakeela, baina ondorio kliniko ezezaguna du. Helduetan burututako ikerketek aditzera ematen dute txertoa nahiko segurua dela, ez baitu diferentziarik erakutsi exazerbazioetan, ospitalizazioetan, biriken disfuntsio emaitzetan ez eta asma duten hurrek nahiz helduek txertoa jarri osteko lehenengo egunetan erabilitako baliabideetan ere.

Testuinguruan jartzea/Eztabaida

Gripearen kontrako txertoak haur asmaticoetan duen eraginkortasunari buruz kalitate ebidentzia dago, onuraren eta arriskuaren arteko balantze zalantzagarrria duena. Familia-kideek prebentziozko tratamendu hori erabili edo ez erabakitzeke profesionalen gomendioak jarraituko dituztela uste da eta baita haur asmatico guztiei txertoa jartzeak baliabideak nabarmen

hazi egingo lituzkeela. Hala ere, gure inguruko erakunde askok, oraindik ere, haur asmatikoei gripearen kontrako txertoa jartzeko gomendioari eusten diote.

Ondorioak

Asmadun haurretan exazerbazioak eta horien konplikazioak saihesteko gripearen aurkako txertoa erabiltzeak duen eraginkortasunaren inguruan dagoen ebidentzia zientifikoa kalitate baxukoa da, eta ez-erabakigarria da populazio horretan izan dezakeen eraginkortasuna definitzeko. Epe luzedun ikerketa berriak beharrezkoak dira asma duten haurrentzat gripearen kontrako txertoa eraginkorra eta efizientea den balioesteko.

Structured Summary

Title: Inactivated influenza vaccine for preventing exacerbations in asthmatic child patients

Authors: Etxeandia Ikobaltzeta I, Ibarгойen Roteta N, Rotaеche del Campo R, Etxeberria Agirre A, Irizar Aramburu MI, Elorz Lambarri JJ, Galardi Andonegui E, Lizarraga Azparren MÁ, Villar Álvarez M, Aldasoro Ruiz A, Callén Blecua M, Merino Hernández M.

Technology: inactivated trivalent influenza vaccine

Key words *MeSH*: Influenza Vaccines, asthma, Child

Other keywords: Childhood,

Date: June 2013

Pages: 80

References: 59

Language: Spanish, abstracts in Spanish, Basque and English

Introduction

The lack of consistency between the evidence considered in the recommendations of a number of Clinical Practice Guidelines (CPGs) on asthma and the recommendations of several institutions in our environment make it necessary to review the most recent evidence with regard to the effectiveness of the influenza vaccine in the group of asthmatic children.

Objectives

The aim of this technical consultation is to determine the effectiveness of the influenza vaccine in preventing the appearance of exacerbations in asthmatic children and adolescents.

Methodology

The clinical question posed in this technical consultation was structured according to the PICO format. A search of CPGs was carried out in a number of different databases and guideline repositories, as well as a systematic search of systematic reviews (SR) and randomized clinical trials (RCT) in the Cochrane library, CRD, Medline and Embase.

The CPGs quality was assessed using the AGREE II instrument and the quality of SRs using the AMSTAR instrument. Individual studies were evaluated by means of specific check lists for each type of study design, in the case of ECAs, the Cochrane *Risk of Bias*. The quality of the body of evidence was evaluated following the GRADE system, and for this reason the relevant outcomes were defined and their importance was rated on a scale

of 1 to 9 (from least to greatest importance). The evidence was summarised for each outcome and the quality of the evidence was assessed considering the following criteria established by GRADE: limitations in the study design or execution, inconsistent results, indirectness, imprecision and publication bias. Where appropriate, the strength of association, the presence of a dose-response gradient and the consideration of potential confounding factors were also considered. In order to assess the overall quality of the evidence found for the question, the quality of the critical outcome with the lowest quality level was taken into account.

Economic analysis: YES **NO** **Expert opinion:** **YES** **NO**

Results

The selected guidelines (SIGN 2011, EPR-3 and GEMA), based on the same studies, coincide in that there is not enough evidence to indicate that the influenza vaccine avoids asthmatic exacerbations. Even so, there is an inconsistency between the formulated recommendations: The GEMA guideline does not make any recommendation; SIGN-2011 formulates a strong recommendation for administering the vaccine irrespective of any consideration relating to asthma, and the EPR-3 guideline recommends the consideration of the inactivated influenza vaccine in children of >6 months and adults with asthma.

The selected SR from 2013 only includes a RCT that includes children. To sum up, it is considered that there is not enough evidence from RCT to show any benefit from the influenza vaccine to reduce the frequency of exacerbations in asthmatic children, as the observed differences in risks exclude an absolute difference of 6 %, which is the difference pre-established as threshold for calculating the sample size in different studies. In a small number of children with confirmed influenza infections it has been seen that the vaccine could improve slightly the quality of life, but the clinical significance is uncertain. Most studies carried out on adults suggest that the vaccine seems to be quite safe as it does not show differences in exacerbations, hospitalisations or in other pulmonary dysfunction results and the use of resources during the first days following its administration both in children and adults with asthma.

Contextualization/Discussion

There is low quality evidence with an uncertain benefit-risk balance on the efficiency of the inactivated influenza vaccine in asthmatic children. It is believed that the recommendation of professionals would determine the decision of family members concerning the use of this preventive treatment

and that its administration in all asthmatic children would involve a major increase in resources. Nevertheless, a number of different organisations in our environment maintain their recommendation in favour of the influenza vaccine in asthmatic children.

Conclusions

The existing scientific evidence concerning the effectiveness of using the inactivated influenza vaccine in order to prevent the exacerbations and their complications in the paediatric population with asthma is of low quality and is non-conclusive in order to define its effectiveness in the aforementioned population. New long-term studies are required to evaluate the effectiveness and/or the efficiency of the influenza vaccine in the asthmatic child population.

I. Introducción

I.1. Antecedentes

La Iniciativa Global para el Asma (GINA) (1) define el asma como inflamación crónica de las vías aéreas en la que desempeñan un papel destacado determinadas células y mediadores celulares. Esta inflamación crónica causa un aumento asociado en la hiperreactividad de las vías aéreas que conduce a episodios recurrentes de sibilancias, disnea, opresión torácica y tos, particularmente durante la noche o la madrugada, episodios que generalmente se asocian con un mayor o menor grado de obstrucción al flujo aéreo (a menudo reversible de forma espontánea o con tratamiento).

Prevalencia del asma en la edad infantil

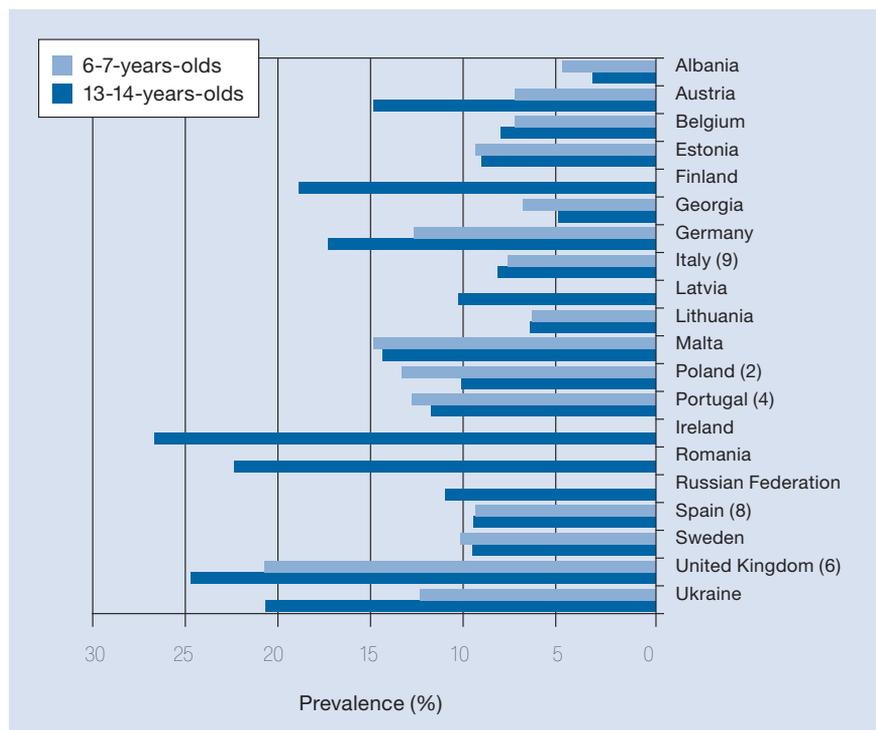
En las últimas décadas se ha producido un aumento creciente de la prevalencia del asma y las alergias en los niños. Asimismo, el asma se ha convertido en la enfermedad crónica más común en la población infantil y una de las principales causas de hospitalización entre los menores de 15 años de edad (2).

El estudio ISAAC (3) (Estudio Internacional sobre Asma y Alergias en los niños), en el que se describió la prevalencia del asma y las alergias a nivel mundial, mostró la existencia de grandes variaciones en la prevalencia de síntomas de asma, rinoconjuntivitis alérgica y eczema entre los países participantes (Ver figura 1). En España, la prevalencia de síntomas de asma infantil fue del 10 % (4), lo que se considera una prevalencia de rango medio-bajo en comparación a otras zonas del mundo participantes en el estudio ISAAC.

En este estudio español se mostró que la prevalencia de «sibilancias alguna vez» era mayor en varones que en mujeres (15,4 % vs 12,6 %, respectivamente). Además, se encontraron variaciones geográficas reales situándose Castellón entre las zonas con baja prevalencia de síntomas asmáticos y la zona de Valencia entre las de prevalencia media-alta (5).

En la Región de Europa, los países con mayor prevalencia de asma y síntomas de alergia fueron Finlandia, Alemania, Irlanda, el Reino Unido y, recientemente Rumania (20 %-25 %), y los de menor prevalencia fueron Albania, Bélgica, Estonia, Georgia, Italia, Lituania, España y Suecia (6). (Ver figura 1)

Figura 1. Prevalencia de síntomas de asma en niños de 6-7 años y 13-14 años. Tercera fase de ISAAC, 1999-2004*



* Extraído de WHO Europa- 2007(6)

La Tabla 1 muestra los resultados de los países con más de un centro de recogida de datos para el estudio ISAAC. En los centros españoles se observa que la prevalencia de asma oscila entre un 7 % y un 13 %, tanto en niños de 6 a 7 años como en los de 13-14 años de edad.

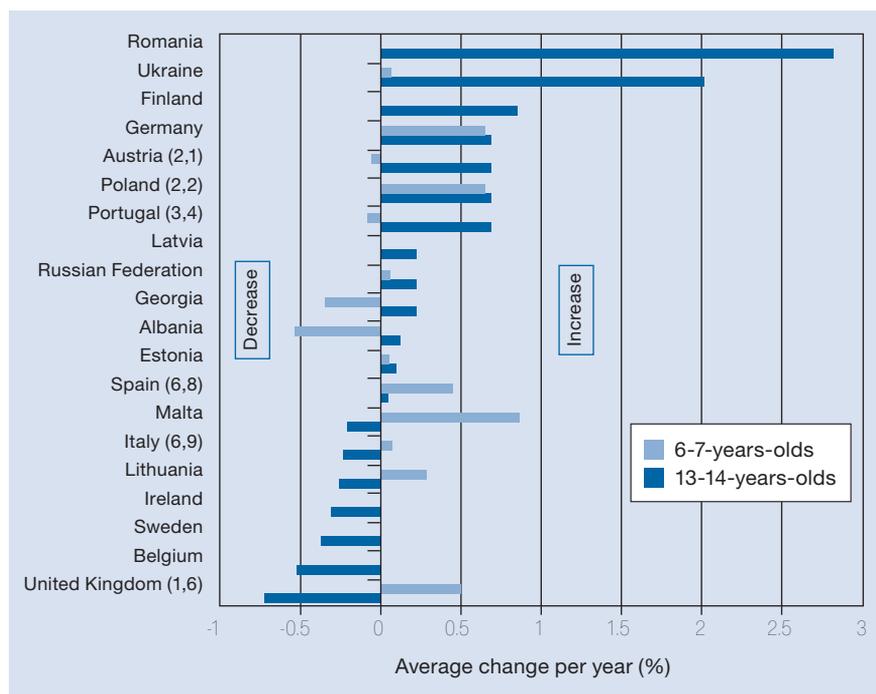
Tabla 1. Rango de prevalencias entre los centros ISAAC en países en los que participan más de un centro*

Country	Asthma sympoms Phase Three: range between centres	
	6-7-year-olds	13-14-year-olds
Italy	5.4– 9.7	4.1–11.4
Poland	12.5–14.5	9.4–11.2
Portugal	–	9–14.6
Spain	7.1–12.4	7.1–13.7
United Kingdom	10.2–20.9	9.7–27.8

* Extraído de WHO Europa-2007 (6)

En relación al aumento de la prevalencia de asma que se ha producido en las últimas décadas, en Europa los países en los que se registró el mayor incremento anual de síntomas de asma en niños de 13-14-años de edad fueron Rumania y Ucrania, seguidos de Finlandia y Alemania. Sin embargo, en países como Irlanda, Suecia y el Reino Unido, que en 1992-1998 contaban con una alta prevalencia, se observó una menor prevalencia en el grupo de 13-14-años de edad, 1999-2004, pero no en los de 6-7-años. (Ver Figura 2).

Figura 2. Cambio anual en la prevalencia de asma infantil entre la primera (1992-1998) y la tercera fase (1999-2004) del estudio ISAAC*



* Extraído de WHO Europa-2007 (6)

En relación a la población lactante, datos obtenidos en estudios recientes evidencian una alta prevalencia de sibilancias en esta población. En un estudio realizado en diferentes ciudades españolas (7) se describe que la prevalencia de sibilancias y de sibilancias recurrentes fue de un 28,7 % y 12,1 % en Valencia, un 34,8 % y 13,8 % en La Coruña, hasta un 39,1 % y 16,2 % en Cartagena y 38,9 % y 18,6 % en Bilbao (Ciudades, estas últimas situadas en la costa). En un estudio más reciente realizado en Salamanca (8), las prevalencias fueron del 32,3 % y del 11,9 %, respectivamente.

Infecciones respiratorias virales como factor desencadenante de asma

Las infecciones respiratorias de etiología viral están implicadas tanto en la patogenia del asma como en las exacerbaciones, causando hasta el 85 % de los ataques de asma en la infancia y casi la mitad de las exacerbaciones asmáticas en el adulto (9).

Un 25-50 % de los niños que desarrollan bronquiolitis después de una infección por Virus Respiratorio Sincitial (VRS) presenta episodios repetidos de afección respiratoria inferior con sibilancias recurrentes (síndrome de obstrucción bronquial en la infancia). La mayoría de estos niños mejora con los años, pero en algunos casos la sintomatología evoluciona a la cronicidad, dando lugar a una afección asmática establecida.

En la literatura médica abundan trabajos que demuestran que los virus son la causa de más del 50 % de las infecciones respiratorias de los niños, destacando por su mayor prevalencia, VRS, rinovirus en niños mayores de dos años, influenza, parainfluenza, adenovirus y metaneumovirus (10, 11). También se ha visto que el virus influenza tiene un papel importante en las hospitalizaciones de niños menores de cinco años (12), y que la infección por influenza puede estar asociada con exacerbaciones de asma (9, 13, 14).

El mecanismo por el que las infecciones respiratorias virales (especialmente rinovirus pero también virus influenza) desencadenan crisis respiratorias en los pacientes asmáticos viene determinado por tres aspectos (15):

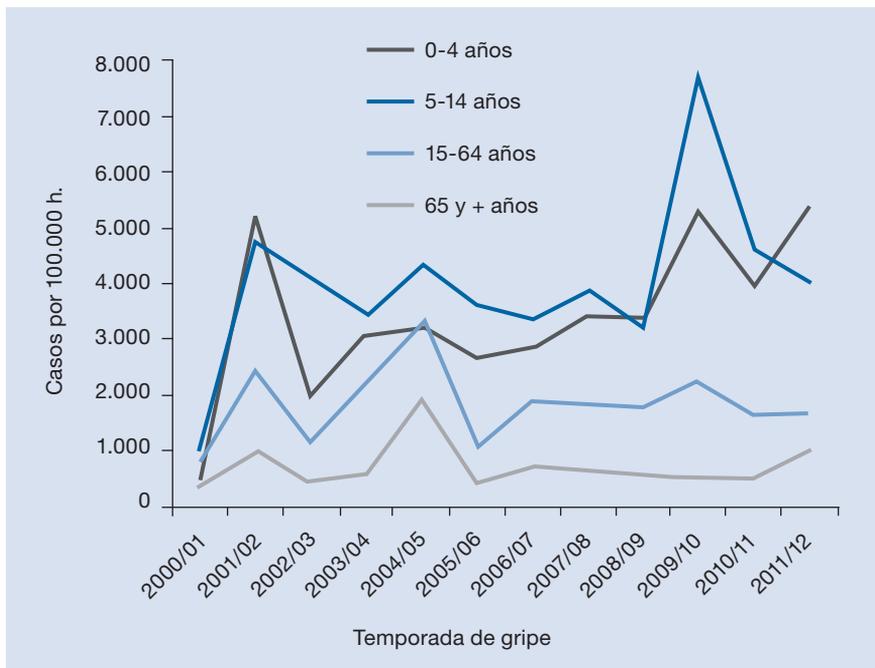
1. la afectación de las vías aéreas inferiores a partir de infecciones respiratorias de las vías aéreas superiores e incremento de la inflamación preexistente de la vía aérea,
2. la inflamación y su relación con la obstrucción de la vía aérea y
3. la hiperreactividad mantenida de la vía aérea durante el transcurso de un resfriado común.

Gripe y exacerbaciones asmáticas

La gripe es una enfermedad que tiene una gran trascendencia en salud pública, tanto por la gran morbilidad (en niños y jóvenes) y mortalidad (en ancianos) que conlleva, así como por los gastos económicos directos e indirectos que genera.

En España, la tasa global de incidencia acumulada de gripe ajustada por edad en la temporada 2011-12 fue de 2.113,42 casos por 100.000 habitantes (16). Las mayores tasas de incidencia acumulada de gripe se observaron en el grupo de menores de cinco años (5.438,11 casos/100.000 habitantes), seguidos del grupo de 5-14 años (4.021,05 casos/100.000 habitantes), a diferencia de lo que se venía observando en la mayoría de las últimas temporadas gripales, donde las mayores tasas de incidencia acumulada se dieron en el grupo de 5-14 años (17) (Ver figura 3).

Figura 3. Tasas de incidencia acumulada de gripe por grupos de edad y temporada*



* Imagen tomada de Vigilancia de la gripe en España (16)

En general, la infección de la gripe transcurre de forma banal autolimitada, pero en determinados colectivos, como en niños asmáticos o con otras

enfermedades crónicas, puede causar importantes complicaciones, tales como exacerbaciones asmáticas (9, 13, 14) y neumonía bacteriana secundaria entre otras, y por este motivo, se plantea la vacunación antigripal en niños asmáticos como forma de prevenir un exceso de morbilidad.

Los datos de vigilancia gripal de la temporada 2011-2012 (16) de centros españoles muestran que la enfermedad grave por gripe confirmada se produjo fundamentalmente en niños menores de cinco años y personas de edad avanzada, y que un 78 % de estos casos presentaron algún factor de riesgo de complicaciones, siendo los más frecuentes la enfermedad pulmonar crónica, la enfermedad cardiovascular crónica y la diabetes.

I.2. Vacuna antigripal

En España, el programa de vacunación frente a la gripe estacional tiene como objetivo la prevención de las complicaciones causadas por la enfermedad en personas de riesgo. Los grupos a vacunar se revisan anualmente en el seno del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud y la información se actualiza en la página web del Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad.

Aunque existen diferentes tipos de vacunas comercializadas, las que se utilizan en España son las vacunas de virus inactivados (virus enteros, fraccionados o de subunidades virales-antígenos de superficie). En niños, las vacunas que se recomiendan son las fraccionadas y las de subunidades, ya que se considera que son menos reactógenas y, por lo tanto, más seguras. También hay vacunas que contienen virus enteros atenuados, pero éstas no están autorizadas en España.

En la tabla 2 se muestran los diferentes tipos de vacunas antigripales que se comercializan en España, indicando alguna de sus características diferenciales. Los detalles particulares de cada vacuna se recogen en su correspondiente Ficha Técnica, disponibles en la página web de la AEMPS (18).

Desde hace algunos años las vacunas antigripales contienen tres cepas distintas: dos cepas de gripe tipo A (H1N1 y H3N2) y una cepa del tipo B. Estas cepas son las que recomienda cada año la OMS en función de las estimaciones de vigilancia epidemiológica de circulación de virus en la próxima temporada gripal (19). La efectividad de la vacunación es más alta cuando existe una mayor concordancia entre esta estimación y las cepas finalmente circulantes.

Tabla 2. Vacunas antigripales actualmente autorizadas en España*

NOMBRE COMERCIAL	LABORATORIO TITULAR	TIPO DE ANTIGENO	VIRUS CRECIDO EN	EXCIPIENTE-ADYUVANTE	RUTA DE ADMINISTRACIÓN	CANTIDAD DE VACUNAS DE CADA CEPA (MCG)	INDICADA PARA (EDAD)	CUMPLE FICHA TÉCNICA Y PROSPECTO NUCLEAR
CertaT	Alentia Biotech. S.L.	Antígenos de superficie	Huevos embrionados	-	Intramuscular	15	> 6 meses	SI
Chiroflu	Novartis Vaccines and Diagnostics, S.r.l.	Antígenos de superficie	Huevos embrionados	-	Intramuscular	15	> 6 meses	SI
Chiromas	Novartis Vaccines and Diagnostics, S.r.l.	Antígenos de superficie	Huevos embrionados	Adyuvante MF59C.1	Intramuscular	15	≥ 65 meses	NO
Dotaricin	Alentia Biotech. S.L.	Antígenos de superficie	Huevos embrionados	Adyuvante MF59C.1	Intramuscular	15	≥ 65 meses	NO
Fluarix	GlaxoSmithkline, S.A.	Virus fraccionados	Huevos embrionados	-	Intramuscular	15	> 6 meses	SI
Fluenz	Medimmune,LLC	Virus vivos atenuados	Huevos embrionados	-	Intranasal	15	≥ 24 meses a < 18 años	NO
Gripavac	Sanofi Pasteur MSD. SA	Virus fraccionados	Huevos embrionados	-	Intramuscular	15	> 6 meses	SI
Influvac	Abbott Laboratories, S.A.	Antígenos de superficie	Huevos embrionados	-	Intramuscular	15	> 6 meses	SI
Inflexal V	Crucell Italy, S.r.l.	Antígenos de superficie	Huevos embrionados	Virosomas	Intramuscular	15	> 6 meses	NO
Intanza 9 microgramos	Sanofi Pasteur MSD. S.N.C.	Virus fraccionados	Huevos embrionados	-	Intradérmica	9	18-59 años	NO
Intanza 15 microgramos	Sanofi Pasteur MSD. S.N.C.	Virus fraccionados	Huevos embrionados	-	Intradérmica	15	≥ 60 años	NO
Mutagrip	Sanofi Pasteur MSD. SA	Virus fraccionados	Huevos embrionados	-	Intramuscular	15	> 6 meses	SI
Oplafu	Novartis Vaccines and Diagnostics GmbH	Antígenos de superficie	Cultivo de tejidos (células MDCK)	-	Intramuscular	15	≥ 18 años	NO
Prefluceal	Baxter, S.L.	Virus fraccionados	Cultivo de tejidos (células VERO)	-	Intramuscular	15	≥ 18 años	NO
Vacuna antigripal Pasteur	Sanofi Pasteur MSD. SA	Virus fraccionados	Huevos embrionados	-	Intramuscular	15	> 6 meses	SI

* Tomada de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (20)

A fecha de 21 de Febrero de 2013, la OMS ha publicado las recomendaciones para la composición de la vacuna antigripal trivalente que será utilizada en la temporada 2013-14 en el hemisferio norte.

Esta vacuna deberá contener las siguientes cepas (tras haberse producido ciertos cambios con respecto a la vacuna estacional 2012-13 en sus componentes A(H3N2) y el B) (19):

- Cepa análoga a A/California/7/2009 (H1N1) pdm09
- Cepa análoga a A/Victoria/361/2011 (H3N2)
- Cepa análoga a B/Massachusetts/2/2012 (linaje Yamagata) (que reemplaza a la cepa B/Wisconsin/1/2010)

La vacuna ha de ser administrada en una única dosis anual durante los meses de octubre a noviembre. Los niños menores de nueve años que no hayan sido previamente vacunados, y que no hayan presentado la enfermedad, requieren dos dosis separadas por un intervalo de 4 a 6 semanas.

Indicación y cobertura de la vacuna antigripal en niños asmáticos

Muchos países recomiendan la vacunación antigripal para pacientes asmáticos en base a resultados de estudios observacionales que han demostrado que la infección por influenza puede estar asociada a exacerbaciones de asma (9, 13, 14). Pero por otro lado, también se ha sugerido que la vacunación contra la gripe puede afectar negativamente a la función pulmonar y producir exacerbaciones en los días posteriores a su administración (21).

Dentro de nuestro contexto, en el año 2012 el Ministerio de Sanidad a través de las recomendaciones aprobadas por la Comisión de Salud Pública (22), así como el Comité Asesor de Vacunas de la Asociación Española de Pediatría (CAV-AEP) (23) (que todos los años emite unas recomendaciones sobre la vacunación frente a este virus en la infancia y la adolescencia), siguen considerando que la vacunación antigripal es una estrategia especialmente beneficiosa cuando va dirigida a personas, niños y adultos, que se incluyen en los grupos de población considerados de riesgo, como es el caso de pacientes infantiles (a partir de seis meses) con asma. Además, también consideran que debe vacunarse de la gripe a los niños y resto de convivientes de enfermos en los que podría resultar especialmente peligrosa esta enfermedad, estén o no ellos mismos vacunados.

Por otro lado, en la guía de Práctica Clínica sobre asma de Osakidetza (24), publicada en el 2005, no se recomienda la vacuna antigripal en pacien-

tes asmáticos debido a que no se identificaron evidencias sólidas que apoyaran la administración universal en dichos pacientes. En la evidencia en la que se apoya dicha recomendación (un ECA (25) y una RS (26) que incluye dicho ECA) no se ha observado un efecto protector de la vacuna antigripal trivalente inactivada frente a las exacerbaciones de asma relacionadas con la gripe, aunque sí parece que se trata de una vacuna segura, tanto en adultos como en niños mayores de dos años con asma.

Entre los estudios (27-31) publicados en España con datos sobre cobertura de vacunación en niños asmáticos, se observó que siguiendo las recomendaciones del Ministerio de Sanidad Español, para la temporada 2006-2007 se debía vacunar contra la gripe al 41 % de la población, es decir, alrededor de 18 millones de habitantes. Entre éstos, el 41 % eran mayores de 65 años, y el 14 % tenían edades comprendidas entre los 16 y los 65 años y sufrían de una enfermedad crónica. Un 2 % eran niños menores de 15 años que sufrían una enfermedad crónica (27) (entre éstos se encuentran los niños asmáticos), el 7 % pertenecía a otros grupos de riesgo y el 36 % eran contactos familiares sanos menores de 65 años.

Uno de estos estudios evaluó la cobertura de la vacunación antigripal en el 2006 entre los niños españoles menores de 16 años de edad, donde también se analizó la presencia de enfermedades crónicas asociadas (asma y o diabetes) (29). El estudio mostró una cobertura del 6,82 % en pacientes de entre seis meses y 16 años (n= 8.851 registros de niños): del 18,85 % en los niños con asma (n=654), del 36,68 % en los niños con diabetes (n=24) y del 5,81 % en niños sanos (n= 8.173). El único factor que se asoció a la cobertura vacunal fue el de las desigualdades socioeconómicas.

Los resultados procedentes de nuestro entorno evidencian una baja cobertura de vacunación antigripal en los niños con enfermedades crónicas asociadas, tales como el asma. Además, estudios más recientes (29, 31) muestran que la cobertura vacunal en personas menores de 60 años con una enfermedad crónica sigue siendo baja, y no ha variado significativamente durante los períodos entre los años 2005/2006 a 2009/2010.

La diferencia observada entre las recomendaciones de diferentes instituciones de nuestro entorno más próximo (22, 23) y más lejano (32, 33), y las recomendaciones de la GPC basada en la evidencia sobre asma de Osakidetza (24), hace necesario considerar la revisión de la evidencia más actual en relación a la efectividad de la vacuna antigripal en el grupo de pacientes infantiles con asma, población considerada de riesgo en las recomendaciones de vacunación antigripal actuales.

I.3. Alcance de la consulta técnica

Esta consulta técnica presenta información sobre la efectividad de la vacuna antigripal (compuesta por virus inactivos fraccionados o por antígenos de superficie) para prevenir exacerbaciones de asma en pacientes infantiles asmáticos.

Esta consulta técnica no incluye la evaluación de la efectividad de la vacuna antigripal en la prevención de complicaciones respiratorias en el niño sano no asmático, ni en el adulto, sea o no asmático. Esta consulta técnica tampoco incluye la evaluación de la eficacia de las vacunas que contienen virus atenuados, dado que se trata de vacunas no autorizadas en España.

II. Objetivos

II.1. Objetivo general

El objetivo general de esta consulta técnica es determinar la efectividad de la vacuna antigripal para prevenir la aparición de exacerbaciones en niños y adolescentes con asma.

II.2. Objetivos específicos

Definir y sintetizar la evidencia científica disponible respecto de la efectividad y seguridad de la vacuna inactivada en niños y adolescentes con asma.

III. Metodología

III.1. Definición de la pregunta clínica en formato PICO

Para poder definir la estrategia de búsqueda necesaria y responder a la pregunta planteada, se ha formulado la pregunta clínica estructurando la misma mediante el esquema PICO (paciente intervención/comparación y outcomes (Resultados, desenlaces o variables de resultado), definiéndose a su vez el tipo de estudio que mejor responde a la misma.

La pregunta clínica ha sido formulada por dos metodólogas y revisada por un grupo de profesionales clínicos entre los que se encuentran pediatras y enfermeras tanto de atención primaria como especializada.

Pregunta: ¿Se recomienda la vacuna antigripal en niños con asma para la prevención de exacerbaciones asmáticas y sus complicaciones durante la temporada de gripe?

Pacientes	Pacientes preescolares con sibilancias y/o escolares con asma
Intervención	Administración de vacuna antigripal (trivalente inactivada)
Comparación	Sin administración de vacuna y/o utilización de placebo
Outcomes	Exacerbaciones durante la temporada de gripe y hospitalizaciones, calidad de vida, exacerbaciones y efectos adversos debidas a la vacunación.

Tipo de Estudio: RS, ECAs, Estudios observacionales prospectivos a largo plazo.

III.2. Valoración de la importancia de los desenlaces

La valoración de la importancia de los desenlaces o variables de resultado para responder a la pregunta clínica se hizo siguiendo la metodología GRADE (34). Para ello, cada miembro del equipo votó la importancia de cada

desenlace propuesto utilizando una escala del 1 al 9 (de menor a mayor importancia).

Tras las votaciones, se obtuvieron la media y la mediana para cada una de ellas, y las discrepancias en relación a la importancia asignada a cada desenlace se resolvió por consenso.

III.3. Estrategia de búsqueda y fuentes de información consultadas

Para realizar una búsqueda lo más eficiente posible, se ha utilizado una *estrategia mixta* escalonada (35) que consta de dos fases:

- a) Búsqueda de Guías de Práctica Clínica (GPCs) y/o revisiones sistemáticas (RS) actuales que respondan de forma consistente a las preguntas planteadas y
- b) Búsqueda de estudios originales que respondan a las preguntas planteadas cuando no se hayan encontrado estudios secundarios (GPC o RS que respondan a la pregunta) o cuando haya que analizar si se han publicado estudios posteriores a las revisiones o guías identificadas.

La búsqueda *de las GPCs* se ha llevado a cabo en las siguientes bases de datos y repositorios de guías: National Guideline Clearinghouse (NGCH), Guideline international network (GIN). Tripdatabase, Pubgle, GuiaSalud, Fisterra. (Ver estrategia de búsqueda en Anexo VIII.1)

Para la *búsqueda de RS* se han realizado en las bases de datos de Cochrane Database of Systematic Reviews, Database of Abstracts of Reviews of Effects, Health Technology Assessment, NHS Economic Evaluation Database, Medline y Embase (ambas a través de Ovid). También se realizó una búsqueda con texto libre en Google y se revisaron manualmente las referencias bibliográficas de los documentos identificados. (Ver estrategia de búsqueda en Anexo VIII.1)

La búsqueda de estudios originales se ha realizado en Medline y Embase (Ver en Anexo VIII.1 la estrategia de búsqueda utilizada).

La búsqueda se realizó hasta marzo del 2013. Se crearon alertas del tipo RSS para las búsquedas realizadas en Embase y Medline para poder identificar cualquier estudio de interés que pudiera aparecer desde la fecha en la que se hizo la búsqueda hasta la publicación de esta consulta técnica.

III.4. Criterios de selección de los estudios

La selección de los estudios para cada pregunta se ha realizado teniendo en cuenta el tipo de pregunta y los distintos componentes del formato PICO.

Se han incluido aquellos estudios realizados en poblaciones de niños preescolares o escolares con asma que evalúan la efectividad y/o seguridad de la utilización de la vacuna antigripal trivalente inactivada frente a placebo o la no vacunación. Preferentemente, se seleccionaron RS y ECA, aunque también se consideraron estudios observacionales prospectivos a largo plazo.

Se excluyeron estudios de efectividad comparada que evalúan la eficacia de la vacuna trivalente frente a la vacuna viva atenuada, ya que sólo la primera está indicada y autorizada en nuestro ámbito. No se hizo ninguna restricción en relación al idioma y la edad, para que en el caso de no tener estudios en niños, se pudiera considerar la evidencia encontrada para adultos.

III.5. Evaluación de la calidad y síntesis de la evidencia

La evaluación de la calidad y síntesis de la evidencia la han realizado dos metodólogas bajo la supervisión del grupo de expertos.

La evaluación de la calidad de las GPC se ha realizado con el instrumento AGREE II (36). Tras la evaluación y selección de las tres GPCs de mayor calidad se ha analizado si las guías responden o no a la pregunta planteada. La información se ha recogido en una tabla de guías (ver tabla 3) en la que se resumen las recomendaciones que realiza cada guía en relación a la pregunta planteada, la evidencia en la que se basan y las referencias que citan dichas guías para realizar dicha recomendación.

Tabla 3. Tabla de GPC

Guía	Evidencia (nivel)	Recomendación (grado)	Referencias bibliográficas (tipo de publicación)	Comentarios

La evaluación de la calidad de las RS encontradas se ha realizado utilizando el «Assessment of Multiple Systematic Reviews» (AMSTAR) (37). En cuanto a los estudios individuales, la calidad de los ECAs se ha evaluado teniendo en cuenta el *Risk of bias* propuesto por la colaboración Cochrane (38).

La *evaluación de la calidad y síntesis de la evidencia encontrada* se ha llevado a cabo empleando la metodología propuesta por el Grupo GRADE (34). Con este sistema se realiza una evaluación de la calidad de toda la evidencia disponible para cada uno de los desenlaces considerados como clave, de forma que se puede disponer de una clasificación de la calidad diferente para una misma comparación de interés. Por otro lado, la evaluación de la calidad de la evidencia según GRADE implica un proceso que amplía la habitual evaluación del riesgo de sesgo a otros factores.

En general, la evidencia encontrada se ha sintetizado por desenlaces o variables resultado, definidas y valoradas previamente por el grupo, y los criterios que se han tenido en cuenta para valorar la calidad de la evidencia encontrada para cada variable resultado son los siguientes:

- 1) el diseño y rigor metodológico de los estudios,
- 2) la consistencia de los resultados,
- 3) si la evidencia es directa o indirecta,
- 4) el grado de imprecisión de los resultados, y
- 5) si hay posible sesgo de publicación. En el caso de variables procedentes de estudios observacionales y sólo cuando se constata que no se encuentra ninguna condición para disminuir la calidad de la evidencia debido a limitaciones en el diseño o ejecución, también se han tenido en cuenta los criterios que GRADE considera que pueden aumentar la calidad de la evidencia, tales como la presencia de:
 - 6) una amplia magnitud del efecto,
 - 7) un gradiente dosis respuesta y
 - 8) sesgos verosímiles que disminuyeran la magnitud del efecto.

GRADE propone la clasificación de la calidad de la evidencia (tanto para cada desenlace como para la pregunta global) en cuatro categorías:

- Calidad alta: confianza alta en que la estimación del efecto disponible en la literatura científica se encuentra muy cercano al efecto real.
- Calidad moderada: es probable que la estimación del efecto se encuentre cercano al efecto real, aunque podrían existir diferencias sustanciales.
- Calidad baja: la estimación del efecto puede ser sustancialmente diferente al efecto real.
- Calidad muy baja: es muy probable que la estimación del efecto sea sustancialmente diferente al efecto real.

Para valorar la calidad global de la evidencia encontrada para responder a la pregunta se tiene en cuenta la calidad de la evidencia del desenlace crítico con el nivel de calidad más bajo.

IV. Resultados

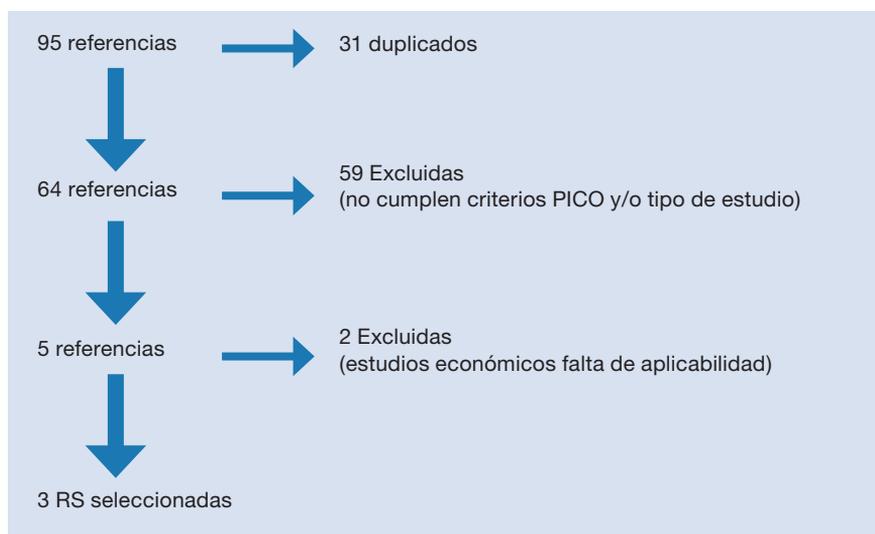
IV.1 Resultados de la búsqueda y selección de estudios

Los resultados de la evaluación de las GPCs identificadas se encuentran en el Anexo VIII.2

Las GPC que fueron seleccionadas por haber sido elaboradas con un rigor metodológico aceptable fueron: la guía del “Scottish Intercollegiate Guidelines Network” (SIGN) (39), la guía de «Experts Panel Report (EPR-3)» (40) y la «Guía Española para el Manejo del Asma» (GEMA) (41).

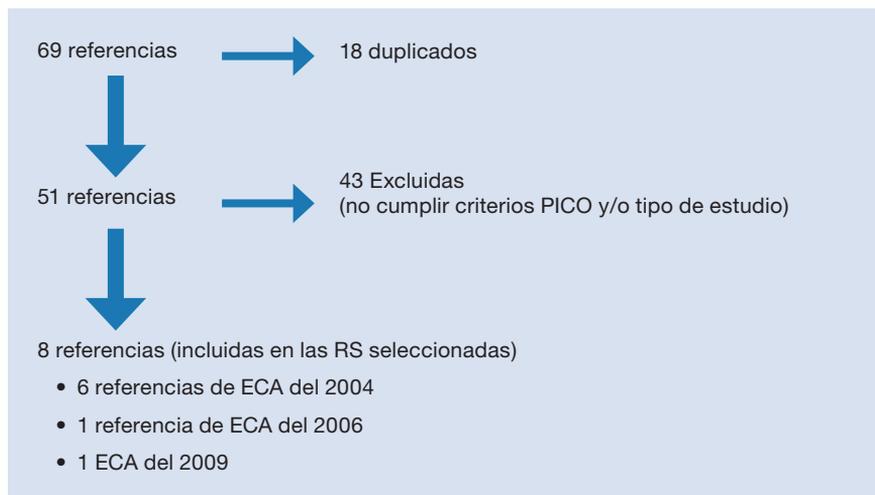
De la búsqueda de RS (Figura 4), se seleccionaron dos RS que resultaron ser dos actualizaciones, de 2008 (42) y 2013 (43) de la misma revisión sistemática (26), y una tercera RS que también incluía estudios observacionales (44). Además, también se identificaron dos estudios sobre evaluaciones económicas de la utilización de la vacuna antigripal en el asma (45, 46) que finalmente fueron excluidos, tras su lectura, por limitaciones de aplicabilidad.

Figura 4. Resultados de la búsqueda y selección de RS.



En la búsqueda de estudios originales (publicados a partir del año 2004 (fecha de la publicación de la revisión Cochrane incluida en la guía de asma de 2005)) y tras eliminar duplicados, se partió de 51 referencias (Figura 5). Tras un primer cribado por título y resumen se preseleccionaron 8, aunque finalmente se seleccionó un único estudio (47) ya que el resto de los estudios estaban incluidos en las RS previamente seleccionadas.

Figura 5. Resultados de la búsqueda y selección de estudios originales.



IV.2. Resultados sobre la evidencia identificada

Se ha elaborado una tabla de guías (Ver Anexo VIII.3) con el resumen de la evidencia y las recomendaciones recogidas en las guías seleccionadas sobre la utilización de vacuna antigripal en asmáticos.

Las guías de SIGN 2011 (39), EPR-3 (40) y GEMA (41) coinciden en que no existe evidencia que indique que la vacunación antigripal evita exacerbaciones asmáticas. Aun así, existe inconsistencia entre las recomendaciones formuladas. La guía GEMA no hace ninguna recomendación, SIGN-2011 basándose en la evidencia procedente del ECA (25) (que ya estaba recogido en la GPC sobre asma de 2005 (24)) y resultados del mismo estudio publicados posteriormente (48, 49) formula una recomendación fuerte para que la vacuna se administre independientemente de cualquier consideración

relacionada con el asma. Sin embargo, la guía EPR-3, que también incluye el ECA mencionado (25) recomienda considerar la vacunación antigripal inactivada en los pacientes >6 meses y adultos con asma.

De la búsqueda de mayo de 2012 se seleccionaron dos RS: una RS de ECA publicada del 2008 (42), y otra del 2007 (44) donde también se incluyen estudios observacionales. En la actualización de la búsqueda realizada en marzo del 2013 se ha identificado la actualización de la primera RS seleccionada (43), que en conjunto incluye 16 ensayos, con distintas poblaciones, contextos y tipos de vacunas. Realizan diferentes metanálisis de estudios que utilizan vacunas similares. En nuestro caso, sólo se han considerado los resultados derivados de estudios que evalúan la intervención de interés (vacunas inactivadas con antígenos de superficie y fraccionados frente a placebo), por ser los que se utilizan en nuestro contexto. (Ver Tablas de evidencia en Anexo VIII.4).

De entre los estudios incluidos en la RS (43) del 2013 sólo hay un ensayo clínico realizado en niños, con resultados en dos publicaciones (25, 48), que evalúa la eficacia de la vacuna con antígeno de superficie o fraccionados, a lo largo de dos periodos estacionales de gripe. Los resultados más relacionados con la seguridad de dicha vacuna se estudian en éste último y en otros 3 ECAs (50-52) realizados en niños y adultos, todos ellos incluidos en la versiones anteriores de la RS (26, 42) y tenidas en cuenta en la GPC del 2005 de Osakidetza (24) y en la GPC de SIGN (39) (Ver Anexo VIII.4).

Los resultados de efectividad se miden mediante la diferencia del número de exacerbaciones asociadas a la infección por influenza (virologicamente comprobada) entre grupos de vacunados y no vacunados durante la temporada de gripe (Ver tabla 4). En el subgrupo de los 37 niños que padecieron exacerbaciones relacionadas con la presencia de influenza, de entre los 696 niños de 6 a 18 años no se observan diferencias a lo largo de seis meses (20 en el grupo vacunado y 17 en placebo, DR 0,01 (IC95 % de -0,02 a 0,04)). Tampoco se observaron diferencias en relación a las exacerbaciones del asma por cualquier causa (85,5 % en el grupo de vacunados y en un 90,1 % grupo placebo, DR -0,04 (de -0,09 a 0,00), lejos del umbral de efectividad de una DR del 6 % establecido por los autores de diferentes estudios para el cálculo del tamaño muestral. Los datos sobre calidad de vida sugieren que la inmunización con la vacuna tiene un pequeño efecto beneficioso sobre los niños con asma e infección confirmada por gripe: DM 0,6 (IC 95 % de 0,12 a 1,08), aunque la diferencia no fue significativa para la calidad de vida de niños con asma e infección por cualquier causa. De todos modos, la proporción de pacientes con infección confirmada por gripe y un cambio mínimamente importante en la puntuación de calidad de vida (0,5 puntos) no muestra diferencias significativas entre vacunados y no

vacunados. Tampoco se observaron diferencias en el FEV1 durante las semanas de la infección por gripe confirmada, los datos proceden de un único estudio con bajo número de eventos en general y estimaciones imprecisas.

En relación a resultados que evalúan la *seguridad* de la vacuna antigripal con antígenos de superficie o con antígenos fraccionados, son cuatro los ensayos (25, 50-52) que incluyen este tipo de resultados, tanto en pacientes adultos como infantiles. El número de pacientes con al menos una exacerbación de asma en los tres primeros días tras vacunación, definido como una variable compuesta (que incluía: una caída superior al 20 % en el pico flujo, o una caída superior al 30 % con uso de salbutamol o utilización de corticoides sistémicos o consulta médica no programada) no mostró diferencias significativas entre los grupos, DR -0,00 (IC 95 % de -0,02 a 0,02). Tampoco se observaron diferencias en el número de pacientes hospitalizados (tan solo un paciente en cada grupo), ni en el número de pacientes con una disminución del 30 % en el PEF, en la necesidad de nuevos tratamientos con corticosteroides orales o aumento del uso de los mismos, número de días sin síntomas durante dos semanas tras vacunación, en los días de absentismo escolar o laboral, ni en el número de consultas médicas utilizadas. Al tratarse de resultados que provienen de estudios que incluyen en su mayoría adultos, se considera que la evidencia es indirecta.

La tercera referencia seleccionada es una RS del año 2007 (44) que evalúa la evidencia disponible para la vacunación antigripal en niños con asma. En la revisión se incluye el ECA principal realizado en niños (25) e incluido en la RS previamente mencionada, además de otros tres estudios observacionales retrospectivos de menor calidad.

A través de las alertas bibliográficas se ha identificado un nuevo estudio de casos y controles anidados (53) de moderada calidad, realizado en EEUU, que evalúa la eficacia de la vacuna inactivada trivalente para prevenir las hospitalizaciones por influenza en todos los niños (de seis meses a 18 años), en el que también se analizan los resultados para el subgrupo de niños asmáticos (Ver Tabla de evidencia en Anexo VIII.4). Durante las temporadas 1996-2006 se atendieron 261 pacientes pediátricos con enfermedad de gripe confirmada por laboratorio, entre los que se encontraban 57 niños asmáticos. En general, la prevalencia de hospitalizaciones fue del 14 % y los resultados muestran un riesgo tres veces mayor de hospitalización en los sujetos que recibieron la vacuna en comparación con los que no la recibieron, OR 3,67 (IC 95 % de 1,6 a 8,4). En pacientes asmáticos se observó una asociación significativa entre la hospitalización y la vacuna ($p = 0,001$), aunque esto pudo deberse no sólo a la efectividad de la vacuna, sino también por tratarse de una población de niños y niñas que tienen mayor probabilidad de recibir la vacuna.

En resumen, se considera que la evidencia científica que existe sobre la efectividad de la vacuna antigripal para evitar la aparición de exacerbaciones en población pediátrica con asma es de baja calidad y no concluyente para la definición de su efectividad en dicha población. En un pequeño número de niños con infección confirmada de gripe se ha visto que la vacuna podría mejorar ligeramente la calidad de vida de sus familiares, pero su repercusión clínica es incierta (48). Estudios de adultos en su mayoría (25, 50-52) sugieren que la vacuna parece segura por no mostrar diferencias en las exacerbaciones ni hospitalizaciones durante los primeros días tras su administración, así como en otros resultados de disfunción pulmonar y utilización de recursos. Resultados de estudios observacionales (53), sin embargo, observan una mayor tasa de hospitalización en niños vacunados, tanto asmáticos como no asmáticos.

Tabla 4. Tabla perfil de evidencia de GRADE

Nº de estudios		Evaluación de la calidad					Resumen de los Resultados				Calidad	Importancia	
		Diseño	Limitaciones Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Sesgo de publicación	(Nº de eventos/ pacientes)	Grupo experimental	Grupo control			Relativa (95% CI)
VARIABLES DE EFICACIA													
Nº de pacientes con exacerbaciones de asma causadas por infección de influenza comprobada (seguimiento 6 meses)													
1 ¹	ECA	no serio	no serio	no seria	no evidencia indirecta	seria ²	poco probable	20/347 (5,8%) ³	17/349 (4,9%)	RR 1,18 (de 0,63 a 2,22)	-10 por 1000 (de -20 a 40)	⊕⊕⊕O MODERADA	CRITICA
Calidad de vida durante las semanas con infección de gripe confirmada. Diferencia en las puntuaciones medias de PAQLQ (Escala 1-7) 4 (seguimiento 7 días)													
1 ¹	ECA	no serio	no seria	no seria	no evidencia indirecta	seria ²	poco probable	21	19	-	DM 0.6 (de 0.2 a 1,08) ⁵	⊕⊕⊕O MODERADA	CRITICA
VARIABLES DE SEGURIDAD													
Número de pacientes con al menos una exacerbación de asma 6 (seguimiento 14 días post vacuna)													
1 ⁷	ECA	no serio	no seria	no seria	no evidencia indirecta	no seria	poco probable	356	356	DR 0,01 (de -0,04, a 0,05)	10 por 1000 (de -40 a 50) ⁸	⊕⊕⊕O ALTA	CRITICA
Ingreso hospitalario (seguimiento 14 días)													
1 ⁹	ECA	no serio	no seria	no seria	seria ¹⁰	seria ²	poco probable	1/256 (0,39%)	1/256 (0,39%)	RR 1,00 (de 0,06 a 15,90)	0 por 1000 (de -10 a 10)	⊕⊕⊕O BAJA	CRITICA
Nuevo o aumento de utilización de esteroides orales (seguimiento 14 días post vacuna)													
2 ¹¹	ECA	no serio	no seria	no seria	seria ¹⁰	no seria	poco probable	110/2209 (5%)	105/2210 (4,8%)	RR 1,05 (de 0,81 a 1,36)	2 por 1000 (de -9 a 17)	⊕⊕⊕O MODERADA	IMPORTANTE

Evaluación de la calidad										Resumen de los Resultados			Calidad	Importancia	
Nº de estudios	Diseño	Limitaciones Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Sesgo de publicación	(Nº de eventos/ pacientes)		Magnitud del efecto						
							Grupo experimental	Grupo control	Relativa (95% CI)	Absoluta por 1.000					
Aumento de utilización de broncodilatadores tras la vacunación (seguimiento 3 días post vacuna)															
4 ¹²	ECA	no serio	no sería	sería ¹⁰	no sería	ninguno	399/2.457 (16,2%)	396/2.467 (16,1%)	RR 1,02 (de 0,91 a 1,13)	3 por 1.000 (de -13 a 21)	⊕⊕⊕O MODERADA	IMPORTANTE			
Pacientes con una caída del PEF de más del 30% (seguimiento 3 días; post vacuna)															
2 ¹¹	ECA	no serio	no sería	sería ¹⁰	no sería	ninguno	311/1.865 (16,7%)	310/1.865 (16,6%)	RR 1,00 (de 0,87 a 1,16)	0 por 1.000 (de -20 a 20) ¹⁷	⊕⊕⊕O MODERADA	IMPORTANTE			

¹ Bueving HJ, 2003, (n=696 niños). ² Imprecisión debido al bajo número de eventos asociado a intervalos de confianza que incluyen un beneficio importante y un potencial daño clínicamente relevante. ³ Una proporción pequeña de las exacerbaciones estaban relacionadas con la infección comprobada con gripe (5,8% en el grupo vacunado y 4,9% placebo). Cuando se consideran todas las exacerbaciones la proporción de niños que sufrieron una exacerbación fue de: 85,5% en el grupo vacunado y 90,1% en el grupo placebo, diferencia de riesgos de -0,04 (IC del 95% de -0,09 a 0,00). ⁴ Subgrupo de 40 niños con resultados positivos para la gripe. ⁵ Cuando la calidad de vida es medida como la proporción de pacientes con una diferencia mínima importante, de al menos 0,5 unidades, en la puntuación de calidad de vida (1-7) no muestra diferencias estadísticamente significativas, RR 0,7 (de 0,3 a 1,12) ⁶Definido como: 1ºECA: caída >20% PEF, 2ºECA: caída >=30% PEF o uso de salbutamol, esteroides sistémicos, utilización de asistencia sanitaria sin cita previa. ⁷ Castro M, 2001 datos del subgrupo de 712 niños ⁸ Se muestran los resultados del subgrupo de los niños del estudio en el que se incluyeron, datos no publicados y rescatados en la RS. El análisis de subgrupo que incluye a niños y adultos vacunados, por primera o en repetidas ocasiones muestra gran heterogeneidad (DR -0,00 (IC 95% de -0,02 a 0,02), I2=60%), aunque no se encuentra una explicación a dicho resultado. ⁹ Nicholson KG, 1998 (n=262 adultos); Castro M, 2001 (n=1.240 adultos+712 niños); Nicholson KG, 1998 (n=262 adultos); Castro M, 2001 (n=1.240 adultos+712 niños); Bueving HJ, 2003 (n=712 niños); Senet M, 1999 (n=24 adultos). ¹⁶ El análisis que incluye a pacientes vacunados por primera vez, en repetidas ocasiones y con desconocido status de vacunación, muestra gran heterogeneidad (DR -0,00 (IC 95% de -0,02 a 0,03), I2=64%). El análisis de subgrupos muestra en los pacientes que recibieron la vacuna por primera vez, un aumento de las disminuciones del 30% de la TFEM en pacientes vacunados (DR 0,06 (IC 95% de 0,01 a 0,11)), aunque no se encuentra una explicación a dicho resultado. Por eso en la tabla se muestran resultados del subgrupo de pacientes con vacuna de repetición. ¹⁷ Resultados del subgrupo de pacientes en el que el estatus de vacunación es desconocida.

V. Contextualización

Las recomendaciones sobre la vacunación antigripal para niños asmáticos realizadas en diferentes guías de manejo del asma, aun basándose en evidencias similares, son inconsistentes, lo que dificulta la toma de decisiones sobre la indicación de dicha vacuna en esta población o sobre si incluir a dicha población como un grupo de riesgo a administrar la vacuna.

La evidencia que resume la eficacia y seguridad de la vacunación antigripal (con vacunas inactivadas de la influenza) proviene de estudios de tamaño muestral pequeño o mediano, con seguimientos de corta duración y en su mayoría realizados en adultos. Esto ha dado lugar a resultados con estimaciones imprecisas, de evidencia indirecta para su aplicación en pacientes infantiles asmáticos y, por tanto, con un grado de incertidumbre sobre su efecto real, valorado en la formulación de recomendaciones (baja calidad de la evidencia).

Los resultados no muestran un *balance beneficio-riesgo* favorable, ya que no se observa una disminución de la frecuencia de exacerbaciones asmáticas en niños con asma, ni una mejora significativa en la calidad de vida de los familiares de pacientes. Por otra parte, tampoco se observa un incremento de exacerbaciones de asma debidas a la vacunación, por lo que se sugiere que se trata de una intervención segura. Sin embargo, estudios observacionales recientes de larga duración sugieren que el riesgo de hospitalización en niños vacunados podría ser mayor (tanto en asmáticos como no asmáticos) (53).

En general, la evidencia encontrada no es concluyente para la definición de efectividad de la vacuna antigripal en población pediátrica con asma. No obstante, las instituciones y sociedades científicas, en 2013 siguen considerando la vacunación antigripal como una estrategia especialmente beneficiosa cuando va dirigida a niños que se incluyen en los grupos de población considerados de riesgo, como es el caso de pacientes infantiles con asma (mayores de seis meses de edad).

En relación a los *valores y preferencias* de los familiares *de pacientes* infantiles asmáticos, se considera que puede existir una alta variabilidad sobre si elegirían o no vacunar a los niños, teniendo en cuenta la incertidumbre que existe sobre su eficacia aún asumiendo que es segura. Estudios sobre cobertura de vacunación han evidenciado que la recomendación por parte del médico se asocia de forma significativa a la probabilidad de elegir recibir la vacuna (54).

Por otro lado, a pesar de no haber evaluado sistemáticamente la eficiencia económica de la vacuna en la edad pediátrica, se considera que la vacuna antigripal es barata a nivel individual, aunque el coste anual de su administración a todos los niños asmáticos llegaría a ser elevado. Según datos de costes sobre las tarifas de servicios sanitarios de 2012, se calcula un precio de 11€ por la vacunación en el centro de salud de cada paciente con indicación y 15€ bajo petición programada domiciliaria (55).

Por otro lado, los resultados disponibles muestran que en los últimos años, la cobertura vacunal entre los sujetos mayores de 65 años ha mejorado significativamente (56). Sin embargo, no se han observado cambios relevantes en los pacientes más jóvenes de alto riesgo, ni en los trabajadores clínicos (27, 57).

En resumen, existe evidencia de baja calidad con un balance beneficio-riesgo incierto sobre la efectividad de la vacuna antigripal en pacientes infantiles asmáticos, ya que no ha mostrado que se modifique el número de pacientes con exacerbaciones causadas por la gripe, ni tampoco mejoría importante en la calidad de vida. Por otro lado, tampoco ha mostrado que se incrementen las exacerbaciones por otras causas (como por el posible efecto de vacunación) ni los ingresos hospitalarios. Se cree que la recomendación profesional determinaría la decisión de los familiares sobre la utilización del tratamiento preventivo, y que la administración de la misma en todos los niños asmáticos supondría un incremento importante de recursos. En nuestro contexto, diferentes organizaciones siguen manteniendo su recomendación a favor de la vacunación antigripal en niños asmáticos.

VI. Conclusiones

- La evidencia científica que existe sobre la efectividad de la vacuna antigripal para evitar la aparición de exacerbaciones y sus complicaciones en población pediátrica con asma es de baja calidad y no es concluyente para la definición de su efectividad en dicha población.
- No existe suficiente evidencia procedente de ECAs ni de estudios observacionales a largo plazo que evalúen la efectividad de la vacunación antigripal en asmáticos, ni estudios de indicación de la vacuna en pacientes infantiles asmáticos por edades, por lo que se consideran necesarios nuevos estudios con seguimientos a largo plazo que evalúen la efectividad y/o la eficiencia de la vacuna antigripal y que incluyan a población infantil asmática.

VII. Referencias

1. GINA Report, Global Strategy for Asthma Management and Prevention, Global Initiative for Asthma (GINA).2012.
2. WHO-Asthma. WHO. 2011 2011-05-02;Fact sheet(307).
3. ISAAC - The International Study of Asthma and Allergies in Childhood 2013. Available from: <http://isaac.auckland.ac.nz/>.
4. Aguinaga Ontoso I, Arnedo Peña A, Bellido J, Guillén Grima F, Suárez Varela MM, por el Grupo Español del Estudio I. Prevalencia de síntomas relacionados con el asma en niños de 13-14 años en 9 poblaciones españolas. Estudio ISAAC (International Study of Asthma and Allergies in Childhood). Med Clin (Barc). 1999;112:171-5.
5. Carvajal-Uruena I, García-Marcos L, Busquets-Monge R, Morales Suárez-Varela M, García de Andoin N, Batlles-Garrido J et al. [Geographic variation in the prevalence of asthma symptoms in Spanish children and adolescents. International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Phase 3, Spain]. Archivos de bronconeumología. 2005 Dec;41(12):659-66. Variaciones geográficas en la prevalencia de síntomas de asma en los niños y adolescentes españoles. International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) fase III España.
6. Prevalence of asthma and allergies in children (ENHIS 2007 fact sheet 3.1). 2007. Disponible en: http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0012/96996/3.1.pdf.
7. García- Marcos L, Sánchez-Solís M, Bosch V. Epidemiología e historia natural de las sibilancias en el lactante. In: Villa-Asensi JR, editor. Sibilancias en el lactante 2009. Madrid: Luzán 5, S. A. de Ediciones; 2009. p. 11-26.
8. Pellegrini-Belinchon J, Miguel-Miguel G, De Dios-Martin B, Vicente-Galindo E, Lorente-Toledano F, García-Marcos L. Study of wheezing and its risk factors in the first year of life in the Province of Salamanca, Spain. The EISL Study. Allergol Immunopathol. 2012 May-Jun;40(3):164-71.
9. Johnston SL, Pattemore PK, Sanderson G, Smith S, Lampe F, Josephs L et al. Community study of role of viral infections in exacerbations of asthma in 9-11 year old children. Bmj. 1995 May 13;310(6989):1225-9.
10. Noyola DE, Rodríguez-Moreno G, Sánchez-Alvarado J, Martínez-Wagner R, Ochoa-Zavala JR. Viral etiology of lower respiratory tract

infections in hospitalized children in Mexico. *Pediatric Infec Dis J.* 2004 Feb;23(2):118-23.

11. Nicholson KG, McNally T, Silverman M, Simons P, Stockton JD, Zambon MC. Rates of hospitalisation for influenza, respiratory syncytial virus and human metapneumovirus among infants and young children. *Vaccine.* 2006 Jan 9;24(1):102-8.
12. Montes M, Vicente D, Pérez-Yarza EG, Cilla G, Pérez-Trallero E. Influenza-related hospitalisations among children aged less than 5 years old in the Basque Country, Spain: a 3-year study (July 2001-June 2004). *Vaccine.* 2005 Jul 29;23(34):4302-6.
13. McIntosh K, Ellis EF, Hoffman LS, Lybass TG, Eller JJ, Fulginiti VA. The association of viral and bacterial respiratory infections with exacerbations of wheezing in young asthmatic children. *J Pediatr.* 1973 Apr;82(4):578-90.
14. Roldaan AC, Masural N. Viral respiratory infections in asthmatic children staying in a mountain resort. *European J Respir Dis.* 1982 Mar;63(2):140-50.
15. Otero Romero S, Casanovas Gordo JM, Campins Marti M. Influenza vaccination and childhood asthma. [Vacunacion antigripal y asma infantil]. *Vacunas.* 2008 01 Jan;9(1):19-24.
16. Delgado-Sanz C, Jiménez-Jorge S, López-Perea N, Pozo F, Gómez-Barroso D, Flores V et al. Vigilancia de la gripe en España. Temporada 2011-12 (desde la semana 40/2011 hasta la semana 20/2012)2013.
17. Sistema de Vigilancia de la Gripe en España. Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica 2013. Available from: <http://vgripe.isciii.es/gripe/inicio.do>.
18. AEMPS - Centro de Información online de Medicamentos de la AEMPS (CIMA) - Buscador principal 2013. Available from: <http://www.aemps.gob.es/cima/fichasTecnicas.do?metodo=detalleForm>.
19. World Health Organization. Recommended composition of influenza virus vaccines for use in the 2013–2014 northern hemisphere influenza season. *Wkly Epidemiol Rec.* 2013 Mar 8; 88(10): 101–114.
20. Vacunas antigripales estacionales. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad, 2013 16/04/13. Report No.: v.2.
21. Rothbarth PH, Kempen BM, Sprenger MJ. Sense and nonsense of influenza vaccination in asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *A J Respir Crit Care Med.* 1995 May;151(5):1682-5; discussion 5-6.

22. Recomendaciones de vacunación antigripal. Ponencia de Programas y Registro de Vacunaciones: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad; 2012.
23. Moreno-Pérez D, Aristegui Fernández J, Álvarez García FJ, Merino Moina M, Ruiz-Contreras J, Cilleruelo Ortega MJ et al. Seasonal influenza vaccination in childhood and adolescence. Recommendations of the Vaccine Advisory Committee of the Spanish Association of Pediatrics for the 2012-2013 campaign. [Vacunación contra la gripe estacional en la infancia y la adolescencia. Recomendaciones del Comité Asesor de Vacunas de la Asociación Española de Pediatría para la campaña 2012-2013. *Vacunas*. 2012 July-September;13(3):118-22.]
24. Grupo de Trabajo de la Guía de Práctica Clínica sobre Asma. Guía de Práctica Clínica sobre Asma. Osakidetza/Servicio Vasco de Salud, 2005. Available in: http://www9.euskadi.net/sanidad/osteba/datos/gpc_05-1.pdf.
25. Bueving HJ, Bernsen RM, de Jongste JC, van Suijlekom-Smit LW, Rimmelzwaan GF, Osterhaus AD, et al. Influenza vaccination in children with asthma: randomized double-blind placebo-controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004 Feb 15;169(4):488-93.
26. Cates CJ, Jefferson TO, Bara AI, Rowe BH. Vaccines for preventing influenza in people with asthma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004 (2):Cd000364.
27. Jiménez-García R, Hernández-Barrera V, Carrasco-Garrido P, Sierra-Moros MJ, Martínez-Hernández D, de Miguel AG. Influenza vaccination coverages among Spanish children, adults and health care workers. *Infection*. 2006 Jun;34(3):135-41.
28. Jiménez-García R, Carrasco-Garrido P, Hernández-Barrera V, de Andrés AL, de Miguel AG. Estimates of influenza vaccination target population sizes in Spain for the 2006-2007 season. *Vaccine*. 2007 Apr 30;25(17):3249-53.
29. Jiménez-García R, Hernández-Barrera V, Carrasco-Garrido P, López de Andrés A, Pérez N, de Miguel AG. Influenza vaccination coverages among children, adults, health care workers and immigrants in Spain: related factors and trends, 2003-2006. *The Journal of infection*. 2008 Dec;57(6):472-80.
30. López-de-Andrés A, Hernández-Barrera V, Carrasco-Garrido P, Gil-de-Miguel A, Jiménez-García R. Influenza vaccination coverage among Spanish children, 2006. *Public Health*. 2009 Jul;123(7):465-9.
31. Rodríguez-Rieiro C, Hernández-Barrera V, Carrasco-Garrido P, de Andrés AL, Jiménez-García R. Vaccination against 2008/2009 and

2009/2010 seasonal influenza in Spain: coverage among high risk subjects, HCWs, immigrants and time trends from the 2005/2006 campaign. *Vaccine*. 2011 Aug 11;29(35):6029-34.

32. CDC - Seasonal Influenza (Flu) - 2013 Interim Recommendations: Prevention and Control of Influenza with Vaccines. 2013. Available in: <http://espanol.cdc.gov/enes/flu/professionals/acip/2013-interim-recommendations.htm>.
33. Prevention and control of influenza with vaccines: interim recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2013. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2013 May 10;62(18):356.
34. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Collado P et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *Bmj*. 2008 Apr 26;336(7650):924-6. Pubmed Central PMCID: Pmc2335261.
35. Grupo de trabajo sobre actualización de GPC. Actualización de Guías de Práctica Clínica en el Sistema Nacional de Salud. Manual Metodológico. Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud del Ministerio de Sanidad y Política Social. Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud-I+CS, 2009. Guías de Práctica Clínica en el SNS: I+CS N° 2007/02-01.
36. AGREE Next Steps Consortium (2009). El Instrumento AGREE II Versión electrónica. Consultado «23, Octubre, 2012», de <http://www.agreetrust.org>; Versión en español: <http://www.guiasalud.es>.
37. Shea BJ, Grimshaw JM, Wells GA, Boers M, Andersson N, Hamel C et al. Development of AMSTAR: a measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. *BMC medical research methodology*. 2007;7:10. Pubmed Central PMCID: Pmc1810543.
38. Centro Cochrane Iberoamericano, traductores. Manual Cochrane de Revisiones Sistemáticas de intervenciones, versión 5.1.0 [actualizada en marzo de 2011] [Internet]. Barcelona: Centro Cochrane Iberoamericano; 2012. Disponible en <http://www.cochrane.es/?q=es/node/269>.
39. British Thoracic Society and Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). British guideline on the management of asthma. A national clinical guideline. (SIGN publication no. 101). Available in: <http://www.sign.ac.uk/guidelines/fulltext/101/index.html> (accessed 10 Sep 2012).
40. Expert Panel Report 3 (EPR-3): Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma-Summary Report 2007. *J Allergy Clin Immunol*. 2007 Nov;120(5 Suppl):S94-138.

41. GEMA 2009. Guía española para el manejo del asma. 2009. Área de Asma de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR). Available in: http://www.guiasalud.es/GPC/GPC_500_Asmas_GEMA2009.pdf.
42. Cates CJ, Jefferson TO, Rowe BH. Vaccines for preventing influenza in people with asthma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008 Apr 16(2):Cd000364.
43. Cates CJ, Rowe BH. Vaccines for preventing influenza in people with asthma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013 Feb 28;2:Cd000364.
44. Carroll W, Burkimsher R. Is there any evidence for influenza vaccination in children with asthma? *Arch Dis Child*. 2007 Jul;92(7):644-5. Pubmed Central PMCID: Pmc2083801.
45. Dayan GH, Nguyen VH, Debbag R, Gómez R, Wood SC. Cost-effectiveness of influenza vaccination in high-risk children in Argentina. *Vaccine*. 2001 Jul 20;19(30):4204-13.
46. Teufel RJ, 2nd, Basco WT, Jr, Simpson KN. Cost effectiveness of an inpatient influenza immunization assessment and delivery program for children with asthma. *J Hosp Med*. 2008 Mar;3(2):134-41.
47. Pedroza A, Huerta JG, García Mde L, Rojas A, López-Martínez I, Penagos M et al. The safety and immunogenicity of influenza vaccine in children with asthma in Mexico. *Int J Infect Dis*. 2009 Jul;13(4):469-75.
48. Bueving HJ, van der Wouden JC, Raat H, Bernsen RM, de Jongste JC, van Suijlekom-Smit LW et al. Influenza vaccination in asthmatic children: effects on quality of life and symptoms. *Eur Respir J*. 2004 Dec;24(6):925-31.
49. Hanania NA, Sockrider M, Castro M, Holbrook JT, Tonascia J, Wise R et al. Immune response to influenza vaccination in children and adults with asthma: effect of corticosteroid therapy. *J Allergy Clin Immunol*. 2004 Apr;113(4):717-24.
50. Nicholson KG, Nguyen-Van-Tam JS, Ahmed AH, Wiselka MJ, Leese J, Ayres J et al. Randomised placebo-controlled crossover trial on effect of inactivated influenza vaccine on pulmonary function in asthma. *Lancet*. 1998 Jan 31;351(9099):326-31.
51. Sener M, Gursel G, Turktas H. Effects of inactivated influenza virus vaccination on bronchial reactivity symptom scores and peak expiratory flow variability in patients with asthma. *J Asthma*. 1999;36(2):165-9.
52. American Lung Association Asthma Clinical Research Centres (ALAACR). The safety of inactivated influenza vaccine in adults and children with asthma. *N Engl J Med*. 2001 Nov 22;345(21):1529-36.

53. Joshi AY, Iyer VN, Hartz MF, Patel AM, Li JT. Effectiveness of trivalent inactivated influenza vaccine in influenza-related hospitalization in children: a case-control study. *Allergy Asthma Proc.* 2012 Mar-Apr;33(2):e23-7.
54. Gnanasekaran SK, Finkelstein JA, Hohman K, O'Brien M, Kruskal B, Lieu T. Parental perspectives on influenza vaccination among children with asthma. *Public Health Rep.* 2006 Mar-Apr;121(2):181-8.
55. Libro de tarifas para Facturación de Servicios Sanitarios y Docentes de Osakidetza para el año 2012. Procedimientos. Osakidetza. Diciembre 2011. Available in: http://www.osakidetza.euskadi.net/r85-ekgnr100/es/contenidos/informacion/libro_tarifas/es_libro/adjuntos/tarifas2012.pdf.
56. Coberturas de vacunación en mayores de 65 años [Influenza vaccination coverage among subjects over the age of 65 years]. Ministerio de Sanidad y Consumo. Disponible en: <http://www.msc.es/ciudadanos/enfLesiones/enfTransmisibles/gripe/coberturas.htm>.
57. Jiménez-García R, Mayo-Montero E, Hernández-Barrera V, Sierra-Moros MJ, Pachón del Amo I, Carrasco-Garrido P et al. Evolution of anti-influenza vaccination coverage in Spain from 1993 to 2001. *Vaccine.* 2005 Apr 22;23(22):2844-50.
58. Shea BJ1, Grimshaw JM, Wells GA, Boers M, Andersson N, Hamel C et al. Development of AMSTAR: a measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. *BMC Med Res Methodol.* 2007 Feb 15;7:10.
59. Cabello JB. por CASPe. Plantilla para ayudarte a entender un Estudio de Casos y Controles. En: CASPe. Guías CASPe de Lectura Crítica de la Literatura Médica. Alicante: CASPe; 2005. Cuaderno II. p.13-19.

VIII. Anexos

Anexo VIII. 1 Estrategia de Búsquedas

I. Estrategia general de búsquedas de GPC (Enero 2011)

- **National Guideline clearinghouse:**

#1 asthma

Methods Used to Analyze the Evidence: Meta-Analysis; Review; Systematic Review with Evidence Tables. Methods Used to Assess the Quality and Strength of the Evidence: Weighting According to a Rating Scheme (Scheme Given). Publication date listed in references: 2005; 2006; 2007; 2008; 2009; 2010; 2011.

- **Guideline international network:**

#1 By topic// Asthma

- **Tripdatabase:**

#1 Asthma

Limits: Title, Start year (inclusive): 2005, End year (inclusive): 2011. Seleccionando el tipo de documento: Guidelines.

- **Pubgle:**

#1 asthma

Guideline[ptyp] OR Practice+Guideline[ptyp] OR “Guidelines”[MeSH Terms] OR (“health planning guidelines”[MeSH Terms] OR HEALTH-PLANNING-GUIDELINES[Text Word]) OR Consensus+Development+Conference[Publication Type]

- **Guia Salud:**

#1 asma

- **Fisterra:**

#1 neumología // asma bronquial

II. Estrategia general de búsquedas de revisiones sistemáticas (Última búsqueda: Marzo 2013)

- **Cochrane Library**

#1 (asthma):ti,ab,kw, from 2004 to 2011

- **Centre for Reviews and Dissemination CRD**

#1 asthma:ti RESTRICT YR 2004 2011

- **Medline (A través de Ovid)**

#1 (asthma[Title]) OR asthma[MeSH Major Topic] Limits: Review, Core clinical journals, Publication Date from 2004/01/01 to 2011/01/31

- **Embase (A través de Ovid)**

#1 asthma.m_titl.

#2 limit 1 to (embase and “systematic review” and yr=”2004 Current”)

III. Estrategia específica de búsquedas de revisiones sistemáticas (Última búsqueda: Marzo 2013)

- **EBM Reviews (Cochrane Database of Systematic Reviews) (A través de Ovid)**

1 asthma.mp. [mp=ti, ot, ab, sh, hw, kw, tx, ct]

2 Influenza Vaccines.mp. [mp=ti, ot, ab, sh, hw, kw, tx, ct]

3 Split virus.mp. [mp=ti, ot, ab, sh, hw, kw, tx, ct]

4 Vaccines, Subunit.mp. [mp=ti, ot, ab, sh, hw, kw, tx, ct]

5 Vaccines, Inactivated.mp. [mp=ti, ot, ab, sh, hw, kw, tx, ct]

6 2 or 3 or 4 or 5

7 1 and 6

8 limit 7 to yr=”2004 -Current”

- **EBM Reviews (Database of Abstracts of Reviews of Effects) (A través de Ovid)**

1 asthma.mp. [mp=title, full text, keywords]

2 Influenza Vaccines.mp. [mp=title, full text, keywords]

3 Split virus.mp. [mp=title, full text, keywords]

4 Vaccines, Subunit.mp. [mp=title, full text, keywords]

5 Vaccines, Inactivated.mp. [mp=title, full text, keywords]

6 2 or 3 or 4 or 5

7 1 and 6

- **EBM Reviews (Health Technology Assessment) (A través de Ovid)**

- 1 asthma.mp. [mp=title, text, subject heading word]
- 2 Influenza Vaccines.mp. [mp=title, text, subject heading word]
- 3 1 and 2

- **EBM Reviews (NHS Economic Evaluation Database) (A través de Ovid)**

- 1 asthma.mp. [mp=title, text, subject heading word]
- 2 Influenza Vaccines.mp. [mp=title, text, subject heading word]
- 3 1 and 2

- **Medline (A través de Ovid)**

- 1 Influenza Vaccines/
- 2 (Split virus or Surface Antigen vaccine).mp. [mp=title, abstract, original title, name of substance word, subject heading word, keyword heading word, protocol supplementary concept, rare disease supplementary concept, unique identifier] (175)
- 3 Vaccines, Subunit/
- 4 Vaccines, Inactivated/
- 5 exp Asthma/
- 6 asthma.mp.
- 7 1 or 2 or 3 or 4
- 8 5 or 6
- 9 7 and 8
- 10 limit 9 to yr="2004 -Current"
- 11 limit 10 to "reviews (maximizes specificity)"
- 12 limit 10 to "reviews (best balance of sensitivity and specificity)"

- **Embase (A través de Ovid)**

- 1 Influenza Vaccines/
- 2 (Split virus or Surface Antigen vaccine).mp. [mp=title, abstract, subject headings, heading word, drug trade name, original title, device manufacturer, drug manufacturer, device trade name, keyword]
- 3 Vaccines, Subunit/
- 4 Vaccines, Inactivated/
- 5 exp Asthma/
- 6 asthma.mp.
- 7 1 or 2 or 3 or 4
- 8 5 or 6
- 9 7 and 8
- 10 limit 9 to yr="2004 -Current"

- 11 limit 10 to “reviews (maximizes specificity)”
- 12 limit 10 to “reviews (best balance of sensitivity and specificity)”

IV. Estrategia de búsquedas específica de estudios individuales (Última búsqueda: Marzo 2013)

• Medline (A través de Ovid)

- 1 Influenza Vaccines/
- 2 (Split virus or Surface Antigen vaccine).mp. [mp=title, abstract, original title, name of substance word, subject heading word, keyword heading word, protocol supplementary concept, rare disease supplementary concept, unique identifier] (175)
- 3 Vaccines, Subunit/
- 4 Vaccines, Inactivated/
- 5 exp Asthma/
- 6 asthma.mp.
- 7 1 or 2 or 3 or 4
- 8 5 or 6
- 9 7 and 8
- 10 limit 9 to yr=”2004 -Current”
- 13 limit 10 to “therapy (maximizes specificity)”
- 14 limit 10 to “therapy (best balance of sensitivity and specificity)”

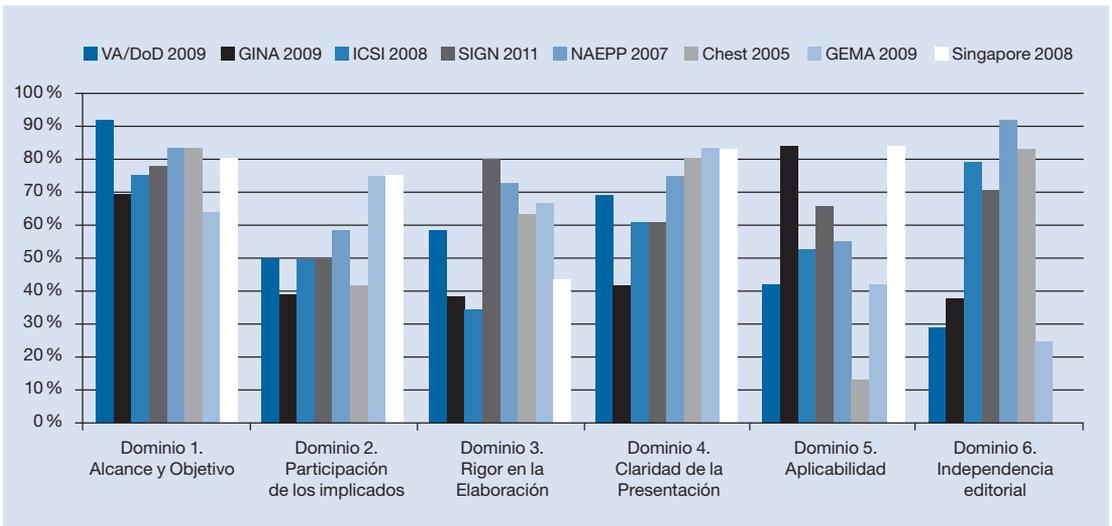
• Embase (A través de Ovid)

- 1 Influenza Vaccines/
- 2 (Split virus or Surface Antigen vaccine).mp. [mp=title, abstract, subject headings, heading word, drug trade name, original title, device manufacturer, drug manufacturer, device trade name, keyword]
- 3 Vaccines, Subunit/
- 4 Vaccines, Inactivated/
- 5 exp Asthma/
- 6 asthma.mp.
- 7 1 or 2 or 3 or 4
- 8 5 or 6
- 9 7 and 8
- 10 limit 9 to yr=”2004 -Current”
- 13 limit 10 to “therapy (maximizes specificity)”
- 14 limit 10 to “therapy (best balance of sensitivity and specificity)”

Anexo VIII. 2 Evaluación de calidad de GPCs

I. Evaluación de las GPC generales sobre asma

Figura 6. Porcentaje de cumplimiento de criterios de calidad de cada dominio de la herramienta AGRE II.



- **VA/DoD 2009:** Management of Asthma Working Group. VA/DoD clinical practice guideline for management of asthma in children and adults. Washington (DC): Department of Veteran Affairs, Department of Defense; 2009. 126 p
- **GINA 2009:** Global Initiative for Asthma (GINA). Global strategy for asthma management and prevention. Bethesda (MD): Global Initiative for Asthma (GINA); 2009. 112 p.
- **ICSI 2008:** Diagnosis and management of asthma. Bloomington (MN): Institute for Clinical Systems Improvement (ICSI); 2008 Jan. 69 p.
- **SIGN 2011:** Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN), British Thoracic Society. British guideline on the management of asthma. A national clinical guideline. Edinburgh (Scotland): Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN); 2009 Jun. 125 p. (SIGN publication; no. 101).

- **NAEPP 2007:** Measures of asthma assessment and monitoring. In: National Asthma Education and Prevention Program (NAEPP). Expert panel report 3: guidelines for the diagnosis and management of asthma. Bethesda (MD): National Heart, Lung, and Blood Institute; 2007 Aug. p. 36-92.
- **Chest 2005:** Dolovich MB, Ahrens RC, Hess DR, Anderson P, Dhand R, Rau JL, Smaldone GC, Guyatt G. Device selection and outcomes of aerosol therapy: evidence-based guidelines: American College of Chest Physicians/American College of Asthma, Allergy, and Immunology. *Chest* 2005 Jan;127(1):335-71.
- **GEMA 2009:** Área de Asma de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR). GEMA 2009. Guía Española para el manejo del asma. 2009.
- **Singapore 2008:** Singapore Ministry of Health. Management of asthma. Singapore: Singapore Ministry of Health; 2008 Jan. 80 p.

Anexo VIII. 3 Tabla de GPC

Tabla 5. Resumen de la evidencia y recomendaciones recogidas en GPC

Guía (Enfoque)	Evidencia (nivel)	Recomendación (grado)	Referencias bibliográficas (Tipo de publicación)	Comentarios
SIGN 2011 (39)	Estudios en niños han sugerido que la inmunización con la vacuna no exacerba el asma (248) pero tiene un pequeño efecto beneficioso sobre la calidad de vida en niños con asma (249). La respuesta inmune a la inmunización puede verse afectada negativamente por las altas dosis de corticosteroides inhalados, aunque esta evidencia requiere más investigaciones (250).	Las vacunas deben administrarse independientemente de cualquier consideración relacionada con el asma. Las respuestas a las vacunas pueden ser atenuada por altas dosis de esteroides inhalados. (B).	248. Bueving HJ, 2004. 249. Bueving HJ, 2003. 250. Hanania NA, 2004.	
EPR 2007 (40)	La evidencia muestra que la vacuna contra la gripe, si bien tienen otros beneficios, no parece reducir la frecuencia o gravedad de las exacerbaciones del asma durante la gripe: <ul style="list-style-type: none"> • Es seguro administrar en niños mayores de 6 meses y adultos con asma (evidencia A). • Sin embargo, la vacuna no se debe administrar con la expectativa de que va a reducir la frecuencia o gravedad de las exacerbaciones del asma durante la temporada de influenza (Evidencia B). 	a) Expertos: recomienda considerar la vacunación antigripal inactivada para los pacientes >6 meses y adultos con asma. b) Comité Asesor sobre Prácticas de Inmunización de los CDC: recomiendan la vacuna para las personas que tienen asma, por tener un mayor riesgo de complicaciones por la gripe.	ALA-Asthma Clinical Research Centers. 2001. Abadoglu O, 2004. Bueving HJ 2004. Cates CJ, 2004. Kramarz P, 2001.	
GEMA 2009 (41)	La vacunación antigripal (174-175) no ha mostrado eficacia en la prevención de exacerbaciones de asma.	Sin recomendación.	174. Abadoglu O, 2004. 175. Christy C, 2004.	

Anexo VIII. 4 Tablas de evidencia

Tabla 6. Características de las revisiones sistemáticas seleccionadas

Autor Año Tipo estudio	Objetivos y duración	Población	Intervención/ Comparación	Variables resultado	COMENTARIOS
Cates CJ, 2013 RS Cochrane (43)	<p>O: Evaluar la eficacia y daños de la vacunación antigripal en niños y adultos con asma sobre exacerbaciones y ataques de asma.</p> <p>T: resultados observados al cabo de una semana y al cabo de 6 meses.</p>	<p>ECAs de vacunación antigripal en niños (> 2 años) y adultos con asma.</p> <p>Niños asmáticos (> 2 años) y adultos de todos los grados de gravedad, (independientes, institucionalizados, etc).</p>	<p>Virus fraccionados o antígeno de superficie de la vacuna Vs. placebo para la prevención de la gripe en personas con asma.</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. exacerbcaciones. 2. Ingreso en el hospital (relacionados con el asma y por todas las causas). 3. Neumonía (confirmada por radiografía de tórax). 4. Puntuaciones de los síntomas del asma, tanto en la semana siguiente inmunización y en los siguientes seis meses. 5. Mediciones de función pulmonar (caudal espiratorio máximo FEM, volumen espiratorio forzado en 1 segundo VEF1; tanto absoluto y %) en la semana siguiente inmunización y en los siguientes seis meses. 6. Número de visitas a urgencias u otros centros de atención médica (con exclusión de las visitas de rutina) en la semana después de la inyección y los seis meses siguientes. 7. Número de rescate con corticosteroides (prednisolona, Prednisona, dexametasona, y triamcinolona) en la semana después de la inyección y los seis meses siguientes. 8. Mortalidad. 	

Tabla 7. Características de los estudios individuales incluidos (procedentes de la RS y utilizadas en la síntesis y nuevos estudios encontrados durante la actualización)

Estudio	Calidad/Diseño	Pacientes	Comparaciones	Variables	Observaciones
Bueving, 2004 (25)	JADAD: 5 Diseño: OSA (ocultación de la secuencia de aleatorización) Si aleatorización Si Doble ciego y placebo enmascarado 696 pacientes excluidos de 3.220 invitados. Abandono por pérdida de diarios con resultados: 3 en grupo intervención y 5 en placebo Cálculo tñ muestral: 600 Duración:	Pt: 696 niños de 6-18 años, base poblacional características basales comparables. N final: 696-8=688	Inyección intramuscular de vacuna antigripal inactivada. Vs. Placebo (solución de fosfato tamponado)	<ul style="list-style-type: none"> R. Primarios: Exacerbaciones asmáticas por Influenza- (número, duración y severidad). R. Secundarios. <ul style="list-style-type: none"> e.a de la vacunación: síntomas respiratorios, número, duración y severidad de las exacerbaciones por todas las causas, proporción de días con síntomas respiratorios, utilización de medicación antiasmática, consulta de médico AP o especialista, hospitalización por síntomas respiratorios, número de infección por influenza serológicamente confirmados 	Criterios de inclusión: terapia de mantenimiento para el asma durante el año anterior (corticosteroides inhalados o cromoglicato), o más de 62 dosis de medicación durante los 12 meses anteriores.
Nicholson, 1998 (50)	JADAD: 5 Diseño: ECA cruzado Dos inyecciones de vacuna/placebo intramuscular administrado en dos semanas. Osa y aleatorización Si Doble ciego y placebo enmascarado. Duración: 7 días	PT: 262 adultos de 19-75 años, de centros respiratorios y clínicas de asma en los United Kingdom. (diseño cruzado N= *2 =524) Criterios de inclusión: asma estable (que no requiere revisión del tratamiento).	Tipo de Vacuna: vacunas trivalentes que contenían vacuna inactivada o Antígenos de superficie. Vs. Placebo (solución de fosfato tamponado).	<ul style="list-style-type: none"> Exacerbación de asma a los 3 días (definido como caída del 20% del Peak Flow comparado con el valor más bajo de los 3 días anteriores). Cambio en el PEF, utilización de Beta-agonistas (72 horas), uso de antibióticos y de esteroides orales en lo 7 días tras vacunación, consulta médica no programada y hospitalización a los 7 días, puntuación de síntomas a los 3 días. 	Excluidos: 74 de 361 abandonos: 25 (8 por abandono y 17 por datos perdidos) de 287(8,7%).

Tabla 7. (Continuación)

Estudio	Calidad/Diseño	Pacientes	Comparaciones	Variables	Observaciones
Castro 2011 The ALAARC, 2001 (52)	JADAD: 4 Diseño: ECA Osa y aleatorización SI Doble ciego y placebo enmascarado. Abandonos: 23/2.032 = 1,13 % Duración: 3- 14 días post vacunación.	2.009 (de 2.032) 1.240 adultos y 712 niños (mayoritariamente con asma leve-moderado persistente)=1.945 Asma diagnosticado por el médico. criterios de inclusión: asma estable con medicación de mantenimiento durante el último año y con exacerbaciones en las 2 semanas anteriores.	Tipo de Vacuna: vacunas trivalentes inactivadas con Antígenos de superficie. Placebo: solución salina idéntica, enmascarada. 2 inyecciones con 4 semanas de intervalo entre las mismas.	<ul style="list-style-type: none"> R. Primarios: Exacerbaciones de asma a los 14 días (definido como una caída del PEF igual o mayor del 30 % respecto al mejor valor personal, incremento de uso diario de agonistas b2, de la media de uso diaria previa a la aleatorización, aumento en uso de esteroides sistémicos, uso de SS no programados). R. Secundarios Descenso del >20% respecto al mejor valor personal de PEF, síntomas, absentismo de días de trabajo o escuela, aumento de medicación preventiva. 	
Sener, 1999 (51)	JADAD: 3 Diseño: ECA cruzado Osa: No claro Aleatorización No claro Simple ciego (pero el mayor número de reacciones locales pueden comprometer el cegamiento). Abandonos: no Características basales: no reportados Duración: 7 días	24 Voluntarios adultos con asma moderado estable.	Periodo de lavado 1 semana. Tipo de vacuna: 0,5 ml intramuscular antígenos de la trivalente inactivada (Pasteur Merieux). Placebo: Salino.	Síntomas asmáticos, PEF diurno y nocturno, uso de broncodilatadores tras 7 días. Espirometría con cambio de metacolina desde inicio tras 2 semanas.	

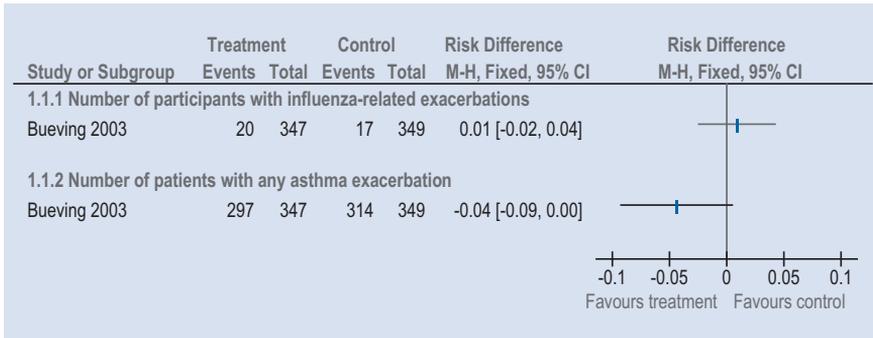
Tabla 7. (Continuación)

Estudio	Calidad/Diseño	Pacientes	Comparaciones	Variables	Observaciones
Joshi AY, 2012 (53)	<p>Objetivos: evaluar efectividad de la vacuna en la prevención de hospitalización.</p> <p>Estudio casos controles anidados.</p> <p>Factor de riesgo: estado de vacunación.</p> <p>Periodo de realización: temporadas de gripe entre 1999/2000 y 2006/07: calidad moderada.</p>	<p>Número de participantes/grupo: N=206 niños de 6 meses a 18 años atendidos y con enfermedad de gripe confirmada por laboratorio (N=57Subgrupo de asmáticos</p>	<ul style="list-style-type: none"> • caso: hospitalizados • controles: no hospitalizados 	<p>Resultados: hospitalización en vacunados vs. los no vacunados: OR 3,67 (IC 95% de 1,6 a 8,4) Subgrupo de asmáticos: asociación significativa entre la hospitalización y vacunación (p=0,001).</p>	

Anexo VIII. 5 Forest-Plot Variables

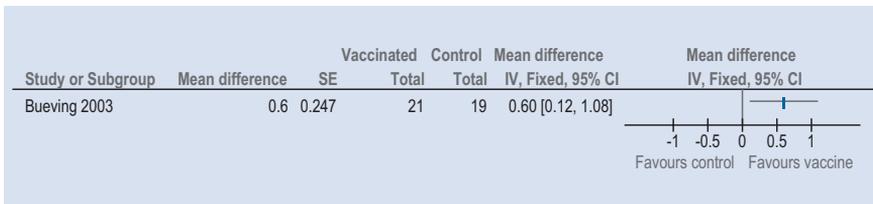
1. Resultados de Eficacia

Número de pacientes con exacerbaciones de asma causadas por infección de influenza comprobada (seguimiento 6 meses) y con exacerbaciones de asma por todas las causas

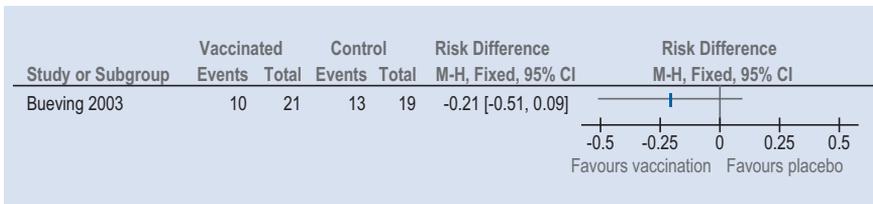


Calidad de vida durante las semanas con infección de gripe confirmada

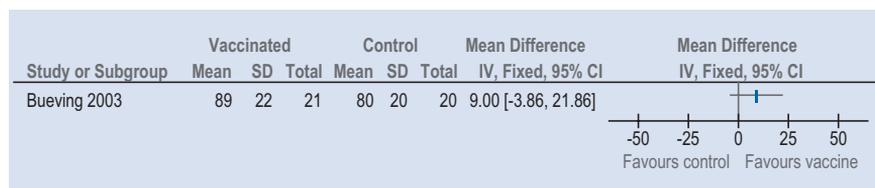
a) Diferencia en las puntuaciones medias de **PAQLQ** (seguimiento semana con positivo a influenza)



b) Proporción de pacientes con una **diferencia-mínima-importante** en las puntuaciones total (seguimiento durante las semanas con positivo a influenza)



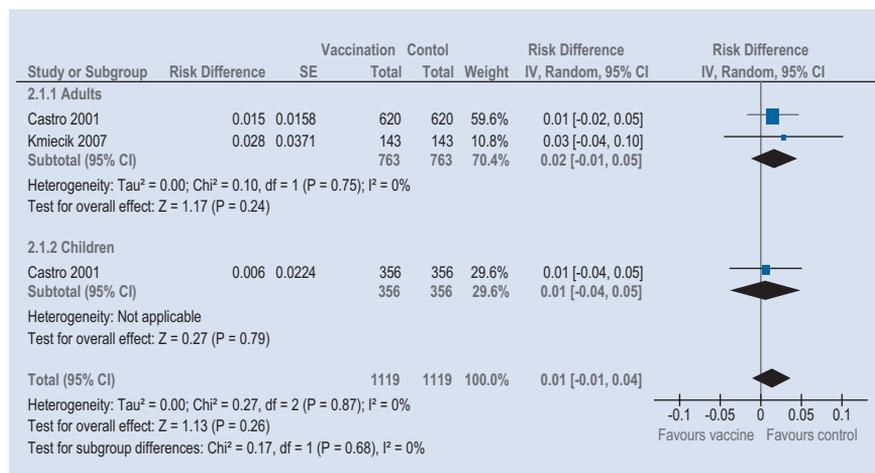
FEV1 (%predicho) (seguimiento durante las semanas con positivo a influenza)



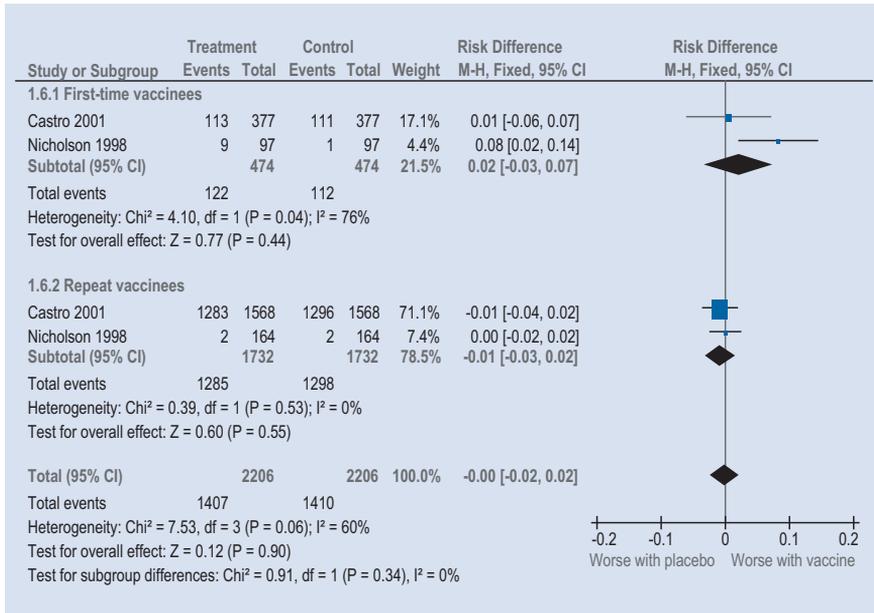
2. Resultados de seguridad

Número de pacientes con al menos una exacerbación de asma (definido como resultado compuesto: 1ªECA: caída >20 % PEF. 2ªECA: caída >=30 % PEF o uso de albuterol, esteroides sistémicos, utilización de asistencia sanitaria sin cita previa. Seguimiento: 14 días;)

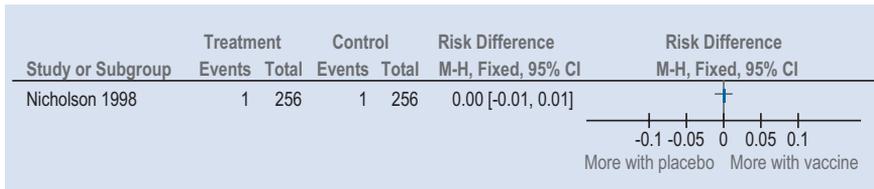
a) Subgrupo: adultos/niños



b) Subgrupo: estado de vacunación



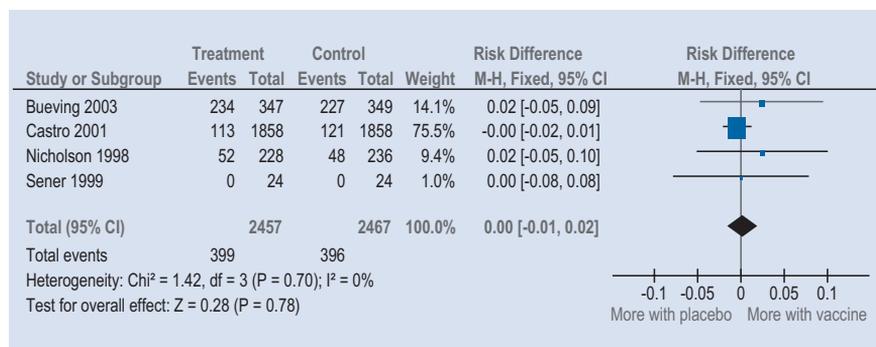
Ingreso hospitalario (0-14 días post-vacunación)



Nuevo o aumento de utilización de esteroides orales (Seguimiento: 14 días)



Aumento de utilización de broncodilatadores (Seguimiento: 3 días tras la vacunación)



Anexo VIII. 6 Evaluación de la Evidencia

AMSTAR (58) – Herramienta de medición para evaluar la RS seleccionada (58).

<p>Cates CJ, Rowe BH. Vaccines for preventing influenza in people with asthma [Systematic Review].Cochrane Database Syst Rev 2013;2.</p>	<p>Sí No No responde No corresponde</p>
<p>1. ¿Se brindó un diseño “a priori”? La pregunta de la investigación y los criterios de inclusión deberían establecerse antes de llevar a cabo la revisión</p>	<p>Si</p>
<p>2. ¿Hubo duplicación en la selección de estudios y extracción de datos? Debería haber al menos dos personas independientes a cargo de la extracción de datos, y debería existir un procedimiento consensuado para los desacuerdos</p>	<p>Si</p>
<p>3. ¿Se realizó una búsqueda exhaustiva de literatura? Deberían consultarse al menos dos fuentes electrónicas. El informe debe incluir los años y las bases de datos utilizadas (por ej. Central, EMBASE y MEDLINE). Deben especificarse las palabras clave y/o los términos MESH y, de ser posible, debe proveerse la estrategia de búsqueda. Todas las búsquedas deberían ser complementadas con consultas a contenidos actuales, revisiones, libros de textos, registros especializados, o expertos en el campo particular de estudio, y mediante la revisión de las referencias en los estudios encontrados</p>	<p>Si</p>
<p>4. ¿Se utilizó el estado de publicación (es decir, literatura gris) como criterio de inclusión? Los autores deberían especificar que buscaron informes sin tener en cuenta el tipo de publicación. Los autores deberían especificar si excluyeron o no algún informe (de la revisión sistemática), en función del estado de publicación, idioma, etc.</p>	<p>Si</p>
<p>5. ¿Se brindó una lista de estudios (incluidos y excluidos)? Debería proveerse una lista de estudios incluidos y excluidos</p>	<p>Si</p>
<p>6. ¿Se brindaron las características de los estudios incluidos? De manera adjunta tal como una tabla, deberían proveerse los datos de los estudios originales sobre los participantes, las intervenciones y los resultados. Deberían informarse los rangos de las características en todos los estudios analizados, por ej, la edad, la raza, el sexo, los datos socioeconómicos relevantes, el estado de enfermedad, la duración, la severidad, o cualquier otra enfermedad</p>	<p>Si</p>

<p>7. ¿Se evaluó y documentó la calidad científica de los estudios incluidos?</p> <p>Deberían proveerse métodos “a priori” (por ej, para estudios de efectividad si el autor o los autores eligen incluir sólo estudios aleatorizados, de doble ciego, controlados con placebo, u ocultamiento de las asignaciones como criterios de inclusión). Para otros tipos de estudios, serán relevantes los ítems alternativos</p>	Si
<p>8. ¿Se utilizó de manera adecuada la calidad científica de los estudios incluidos al formular las conclusiones?</p> <p>El rigor metodológico y la calidad científica de los estudios deberían considerarse en el análisis y las conclusiones de la revisión, y plantearse explícitamente al formular las recomendaciones</p>	Si
<p>9. ¿Fueron adecuados los métodos utilizados para combinar los hallazgos de los estudios?</p> <p>Para los resultados conjuntos, debería hacerse una prueba para garantizar que los estudios pudieron combinarse y para evaluar sus homogeneidad (es decir, la prueba chi-cuadrado para la homogeneidad, I²). Si existe heterogeneidad debería utilizarse un modelo de efectos aleatorios y/o debería considerarse lo adecuado de la combinación (es decir, ¿fue adecuado combinar los resultados?)</p>	Si
<p>10. ¿Se valoró la probabilidad de sesgo de publicación?</p> <p>Una evaluación de sesgo de publicación debería incluir una combinación de ayudas gráficas (por ej, un gráfico en embudo – funnel plot – , otras pruebas disponibles) y/o pruebas estadísticas (por ej. prueba de regresión de Egger)</p>	No responde
<p>11. ¿Se planteó el conflicto de intereses?</p> <p>Deberían reconocerse claramente las fuentes posibles de apoyo tanto en la revisión sistemática como en los estudios incluidos</p>	No

Ficha lectura crítica estudios casos y controles-CASPe (59)

<p>Joshi AY, Iyer VN, Hartz MF, Patel AM, Li JT. Effectiveness of trivalent inactivated influenza vaccine in influenza-related hospitalization in children: a case-control study. <i>Allergy Asthma Proc.</i> 2012;33(2):e23-7.</p>	<p>Sí No sé No</p>
<p>1. ¿El estudio se centra en un tema claramente definido? PISTA: Una pregunta se puede definir en términos de</p> <ul style="list-style-type: none"> - La población estudiada. - Los factores de riesgo estudiados. - Si el estudio intentó detectar un efecto beneficioso o perjudicial. 	<p>Sí</p>
<p>2. ¿Los autores han utilizado un método apropiado para responder a la pregunta? PISTA: Considerar</p> <ul style="list-style-type: none"> - ¿Es el estudio de Casos y Controles una forma adecuada para contestar la pregunta en estas circunstancias? (¿Es el resultado a estudio raro o perjudicial?). - ¿El estudio está dirigido a contestar la pregunta? 	<p>Sí</p>
<p>3. ¿Los casos se reclutaron/incluyeron de una forma aceptable? PISTA: Se trata de buscar sesgo de selección que pueda comprometer la validez de los hallazgos.</p> <ul style="list-style-type: none"> - ¿Los casos se han definido de forma precisa? - ¿Los casos son representativos de una población definida (geográfica y/o temporalmente)? - ¿Se estableció un sistema fiable para la selección de todos los casos? - ¿Son incidencia o prevalencia? - ¿Hay algo “especial” que afecta a los casos? - ¿El marco temporal del estudio es relevante en relación a la enfermedad/exposición? - ¿Se seleccionó un número suficiente de casos? - ¿Tiene potencia estadística? 	<p>Sí</p>
<p>4. ¿Los controles se seleccionaron de una manera aceptable? PISTA: Se trata de buscar sesgo de selección que pueda comprometer la generalizabilidad de los hallazgos.</p> <ul style="list-style-type: none"> - ¿Los controles son representativos de una población definida (geográfica y/o temporalmente)? - ¿Hay algo “especial” que afecta a los controles? - ¿Hay muchos no respondedores? ¿Podrían ser los no respondedores de alguna manera diferentes al resto? - ¿Han sido seleccionados de forma aleatorizada, basados en una población? - ¿Se seleccionó un número suficiente de controles? 	<p>Sí</p>

<p>5. ¿La exposición se midió de forma precisa con el fin de minimizar posibles sesgos?</p> <p>PISTA: Estamos buscando sesgos de medida, retirada o de clasificación.</p> <ul style="list-style-type: none"> - ¿Se definió la exposición claramente y se midió ésta de forma precisa? - ¿Los autores utilizaron variables objetivas o subjetivas? - ¿Las variables reflejan de forma adecuada aquello que se supone que tiene que medir? (han sido validadas). - ¿Los métodos de medida fueron similares tanto en los casos como en los controles? - ¿Cuando fue posible, se utilizó en el estudio cegamiento? - ¿La relación temporal es correcta (la exposición de interés precede al resultado/variable de medida)? 	<p>Sí</p>
<p>6. A. ¿Qué factores de confusión han tenido en cuenta los autores?</p> <p>Haz una lista de los factores que piensas que son importantes y que los autores han omitido (genéticos, ambientales, socioeconómicos).</p> <p>6. B. ¿Han tenido en cuenta los autores el potencial de los factores de confusión en el diseño y/o análisis?</p> <p>PISTA: Busca restricciones en el diseño y técnica, por ejemplo, análisis de modelización, estratificación, regresión o de sensibilidad para corregir, controlar o ajustar los factores de confusión.</p>	<p>Estatus de asmático, severidad asmática, aspectos socioeconómicos, duración de hospitalización o visita médica (Cochran-Mantel-Haenszel test)</p>
<p>7. ¿Cuáles son los resultados de este estudio?</p> <p>PISTA:</p> <ul style="list-style-type: none"> - ¿Cuáles son los resultados netos? - ¿El análisis es apropiado para su diseño? - ¿Cuán fuerte es la relación de asociación entre la exposición y el resultado (mira los odds ratio (OR))? - ¿Los resultados se han ajustado a los posibles factores de confusión y, aun así, podrían estos factores explicar la asociación? - ¿Los ajustes han modificado de forma sustancial los OR? 	<p>Asmáticos vacunados vs. no vacunados: OR 3,67 (IC95 % de 1,6 a 8,4) con asociación significativa entre hospitalización y el estado asmático (p: 0,001).</p>
<p>8. ¿Cuál es la precisión de los resultados?</p> <p>¿Cuál es la precisión de la estimación del riesgo?</p> <p>PISTA:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Tamaño del valor de P. - Tamaño de los intervalos de confianza. - ¿Los autores han considerado todas las variables importantes? - ¿Cuál fue el efecto de los individuos que rechazaron el participar en la evaluación? 	<p>OR 3,67 (IC95 % de 1,6 a 8,4) (p: 0,001).</p>
<p>9. ¿Te crees los resultados?</p> <p>PISTA:</p> <ul style="list-style-type: none"> - ¡Un efecto grande es difícil de ignorar! - ¿Puede deberse al azar, sesgo o confusión? - ¿El diseño y los métodos de este estudio son lo suficientemente defectuosos para hacer que los resultados sean poco creíbles? - Considera los criterios de Bradford Hills (por ejemplo, secuencia temporal, gradiente dosis-respuesta, fortaleza de asociación, verosimilitud biológica). 	<p>Sí</p>

<p>10. ¿Se pueden aplicar los resultados a tu medio?</p> <p>PISTA: Considera si</p> <ul style="list-style-type: none"> - Los pacientes cubiertos por el estudio pueden ser suficientemente diferentes de los de tu área. - Tu medio parece ser muy diferente al del estudio. - ¿Puedes estimar los beneficios y perjuicios en tu medio? 	<p>Si (con modificaciones)</p>
<p>11. ¿Los resultados de este estudio coinciden con otra evidencia disponible?</p> <p>PISTA:</p> <p>Considera toda la evidencia disponible: Ensayos Clínicos aleatorizados, Revisiones Sistemáticas, Estudios de Cohorte y Estudios de Casos y Controles, así como su consistencia.</p>	<p>No</p>

