

REVISTA ESPAÑOLA DE Quimioterapia

SPANISH JOURNAL
OF CHEMOTHERAPY

Vacuna antigripal trivalente de alta dosis. Eficacia y efectividad

**ÁNGEL GIL DE MIGUEL, ESTHER REDONDO MARGUELLO, JAVIER DíEZ
DOMINGO, RAÚL ORTIZ DE LEJARAZU, FEDERICO MARTINÓN TORRES**

Rev Esp Quimioter 2020; June 9



Publicación Oficial
de la Sociedad Española
de Quimioterapia

Reservados todos los derechos

Queda rigurosamente prohibida, sin la autorización escrita de los titulares del copyright, bajo las sanciones establecidas por las leyes, la reproducción parcial o total de esta obra por cualquier medio o procedimiento, comprendidos la reprografía y el tratamiento informático, y la distribución de ejemplares mediante alquiler o préstamos públicos.

©2020 Sociedad Española de Quimioterapia

Depósito legal: M-Sep-32320-2012

Revisión

Ángel Gil de Miguel¹
Esther Redondo Marguello²
Javier Díez Domingo³
Raúl Ortiz de Lejarazu⁴
Federico Martinón Torres^{5,6}

Vacuna antigripal trivalente de alta dosis. Eficacia y efectividad

¹Departamento de Medicina Preventiva y Salud Pública, Universidad Rey Juan Carlos, Madrid (España).

²Centro de Salud Internacional Madrid Salud, Ayuntamiento de Madrid, Madrid (España).

³Fundación para el Fomento de la Investigación Sanitaria y Biomédica de la Comunitat Valenciana (FISABIO), Valencia (España).

⁴Centro Nacional de Gripe de Valladolid, Hospital Clínico Universitario de Valladolid, Valladolid (España).

⁵Servicio de Pediatría, Hospital Clínico Universitario de Santiago, Santiago de Compostela (España).

⁶Grupo de Genética, Infecciones y Vacunas en Pediatría (GENVIP), Instituto de Investigación Sanitaria de Santiago, Santiago de Compostela (España).

Article history

Received: 7 May 2020; Revision Requested: 25 May 2020; Revision Received: 25 May 2020; Accepted: 26 May 2020; Published: 9 June 2020

RESUMEN

La gripe estacional es un importante problema de salud pública, particularmente en las personas mayores. La vacuna antigripal es la forma más efectiva de prevenir la infección por el virus de la gripe y sus complicaciones, pero debido al fenómeno de inmunosenescencia asociado a la edad, las personas mayores no responden eficientemente a la inmunización. En 2009 se aprobó en EE. UU. una vacuna antigripal trivalente de alta dosis (IIV3-HD), con una concentración cuatro veces mayor de antígeno que la vacuna estándar, para la inmunización de personas ≥ 65 años. En numerosos ensayos clínicos llevados a cabo en diferentes temporadas, y utilizando diferentes metodologías, se ha demostrado que la vacuna IIV3-HD es, además de segura, más inmunogénica y más efectiva que la vacuna de dosis estándar previniendo la gripe y sus complicaciones en personas mayores. En este trabajo se hace una revisión de la evidencia científica disponible sobre la eficacia y efectividad de la vacuna antigripal de alta dosis en personas ≥ 65 años, incluyendo información de ensayos clínicos aleatorizados, estudios observacionales de práctica clínica real y revisiones sistemáticas y meta-análisis.

Palabras clave: gripe, vacuna antigripal, alta dosis, eficacia, personas mayores

High-dose trivalent influenza vaccine. Efficacy and effectiveness

ABSTRACT

Seasonal influenza is a major public health problem, particularly in older people. Influenza vaccine is the most effective way to prevent influenza virus infection and its complications, but due to immunosenescence, older people do not respond efficiently to immunization. In 2009, a high-dose trivalent influenza vaccine (IIV3-HD), containing four times more antigen than the standard-dose vaccine, was approved in the United States for the immunization of people aged 65 years and over. Numerous clinical trials, carried out at different seasons and using different methodologies, have shown that the IIV3-HD vaccine is, as well as safe, more immunogenic and more effective than the standard-dose vaccine in preventing influenza virus infection and its complications in older people. This paper reviews the available evidence on the efficacy and effectiveness of the IIV3-HD influenza vaccine in the elderly, with information from randomized clinical trials, as well as observational studies of real-world clinical practice and in systematic reviews/meta-analyses.

Key-words: Influenza; Influenza vaccine; High-dose influenza vaccine; Vaccine effectiveness; Elderly population

INTRODUCCIÓN

La vacuna antigripal es la forma más efectiva de prevenir la infección por el virus de la gripe y sus complicaciones [1]. Sin embargo, debido a la involución del sistema inmune asociada a la edad –fenómeno conocido como inmunosenescencia–, las personas mayores, especialmente las más frágiles, no responden eficientemente a la inmunización [2-4]. Se estima que la respuesta a la vacunación en las personas mayores es entre 2 y 4 veces menos intensa y menos efectiva que en las personas más jóvenes [5-7]. Estos datos ponen de manifiesto la necesi-

Correspondencia:
Ángel Gil de Miguel, MD, PhD
Departamento de Medicina Preventiva y Salud Pública, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Rey Juan Carlos, Avenida de Atenas s/n, 28922 Alcorcón, Madrid (España).
Tel: +34 914888847
E-mail: angel.gil@urjc.es

dad de formulaciones vacunales que sean más inmunogénicas en personas mayores. Durante años se han propuesto diferentes estrategias para mejorar la efectividad de las vacunas antigripales, como el uso de adyuvantes, vías de administración alternativas (por ej. administración intradérmica vs. intramuscular) o el uso de vacunas atenuadas en lugar de vacunas inactivadas [8].

El uso de dosis más altas de antígeno representa una nueva alternativa para generar vacunas más inmunogénicas y más efectivas en personas mayores o inmunodeprimidas [9]. En 2009, la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA) aprobó una vacuna antigripal trivalente inactivada de virus fraccionados de alta dosis (IIV3-HD, Fluzone High-Dose, Sanofi-Pasteur, PA, US) para la inmunización de personas ≥ 65 años. Esta vacuna contiene cuatro veces más antígeno hemaglutinina (HA) por dosis para cada cepa (60 μg por cepa, hasta 180 μg totales) que la vacuna trivalente de dosis estándar (IIV3-SD, 15 μg HA por cepa) [10, 11].

Numerosos ensayos clínicos han demostrado que, en adultos ≥ 65 años, la vacuna IIV3-HD es, además de segura, más efectiva y más inmunogénica previniendo la infección por el virus de la gripe y sus complicaciones que la vacuna trivalente de dosis estándar. La superioridad de la vacuna IIV3-HD se ha demostrado consistentemente en ensayos clínicos aleatorizados, en estudios observacionales, en diferentes temporadas, y con diferentes bases de datos y metodologías (figura 1). Esta superioridad se ha demostrado asimismo en diferentes grupos de edad, con diferencias en comorbilidad y fragilidad y también con el uso repetido de la misma en diferentes temporadas de gripe (figura 2) [12].

En noviembre de 2019 se autorizó una vacuna antigripal cuadrivalente inactivada de virus fraccionados de alta dosis (IIV4-HD), con el objetivo de proporcionar una mayor protección. La seguridad e inmunogenicidad de la vacuna IIV4-HD en personas ≥ 65 años se evaluó en el ensayo aleatorizado de fase III QHD00013. En este estudio se demostró que la adición de una segunda cepa B a la vacuna de alta dosis mejoraba la inmunogenicidad frente a la cepa añadida sin comprometer la inmunogenicidad de las otras cepas o la tolerabilidad de la vacuna [13].

En esta revisión se analiza la evidencia científica sobre eficacia y efectividad de la vacuna antigripal IIV3-HD, con información de los ensayos clínicos aleatorizados principales, así como estudios observacionales de práctica clínica real y revisiones sistemáticas/meta-análisis.

EFICACIA DE LA VACUNA ANTIGRIPAL TRIVALENTE DE ALTA DOSIS

La mayor eficacia de la vacuna IIV3-HD en personas ≥ 65 años, en comparación con la vacuna IIV3-SD, se sustenta en cuatro ensayos clínicos aleatorizados llevados a cabo en diferentes temporadas y con diferentes métodos de aleatorización. Dos ensayos con una aleatorización de tipo individual, (i) el estudio de fase IIIb FIM07, de la temporada 2009-10 en EE. UU. (NCT00976027) [14] y (ii) el estudio FIM12, de dos tempo-

radas consecutivas, 2011-11 y 2012-13, en EE. UU. y Canadá (NCT01427309) [15], y dos ensayos con un método de aleatorización por conglomerados (*clusters*), (iii) un estudio piloto llevado a cabo en la temporada 2012-13 (NCT1720277) [16] y (iv) un estudio llevado a cabo durante la temporada 2013-14 (NCT01815268) [17], ambos en residentes de instituciones geriátricas en EE. UU. A pesar de las diferencias entre las poblaciones de los dos estudios, las diferencias metodológicas y de las cepas circulantes en las temporadas analizadas, se observó una clara consistencia en la superioridad de la eficacia de la vacuna IIV3-HD, en comparación con una vacuna de dosis estándar, previniendo la gripe y sus complicaciones en sujetos ≥ 65 años.

Ensayos clínicos de aleatorización individual

a) Ensayo clínico FIM07

En base a su mayor inmunogenicidad en adultos ≥ 65 años, en comparación con la vacuna de dosis estándar [18], la FDA aprobó de forma acelerada la vacuna IIV3-HD para su uso en EE. UU. en diciembre de 2009, con el compromiso post-autorización de demostrar el beneficio clínico de la misma en un estudio de eficacia. Para cumplir con este requerimiento, se diseñó un estudio aleatorizado controlado para comparar la eficacia de la vacuna IIV3-HD, frente a la vacuna de dosis estándar utilizada habitualmente en EE. UU., previniendo la gripe confirmada por laboratorio causada por cualquier tipo/subtipo de virus incluidos en la vacuna (A/Brisbane/59/07 [H1N1], A/Uruguay/716/2007 X-175C [H3N2] y B/Brisbane/60/2008) en adultos ≥ 65 años. El estudio se llevó a cabo durante la temporada 2009-10 e incluía 9.172 sujetos reclutados en 99 centros de EE. UU. En esa temporada apareció el subtipo pandémico A/H1N1pdm09, no incluido en la vacuna, y la comparación no pudo llevarse a cabo. Solo se observaron 22 casos de gripe confirmada por laboratorio, en 21 de ellos como A/California/7/2009 (H1N1). La eficacia relativa (rEV) de la vacuna IIV3-HD, en relación a la vacuna de dosis estándar, frente a cualquier tipo/subtipo de virus de la gripe se estimó en el 12,6% (IC 95% -140,5 a 65,8) [14]. Debido a la circulación predominante del subtipo pandémico A/H1N1pdm09, una cepa antigénicamente lejana comparada con las cepas de la vacuna estacional 2009-2010, el estudio se interrumpió con la intención de implementar un nuevo estudio en temporadas posteriores (tabla 1).

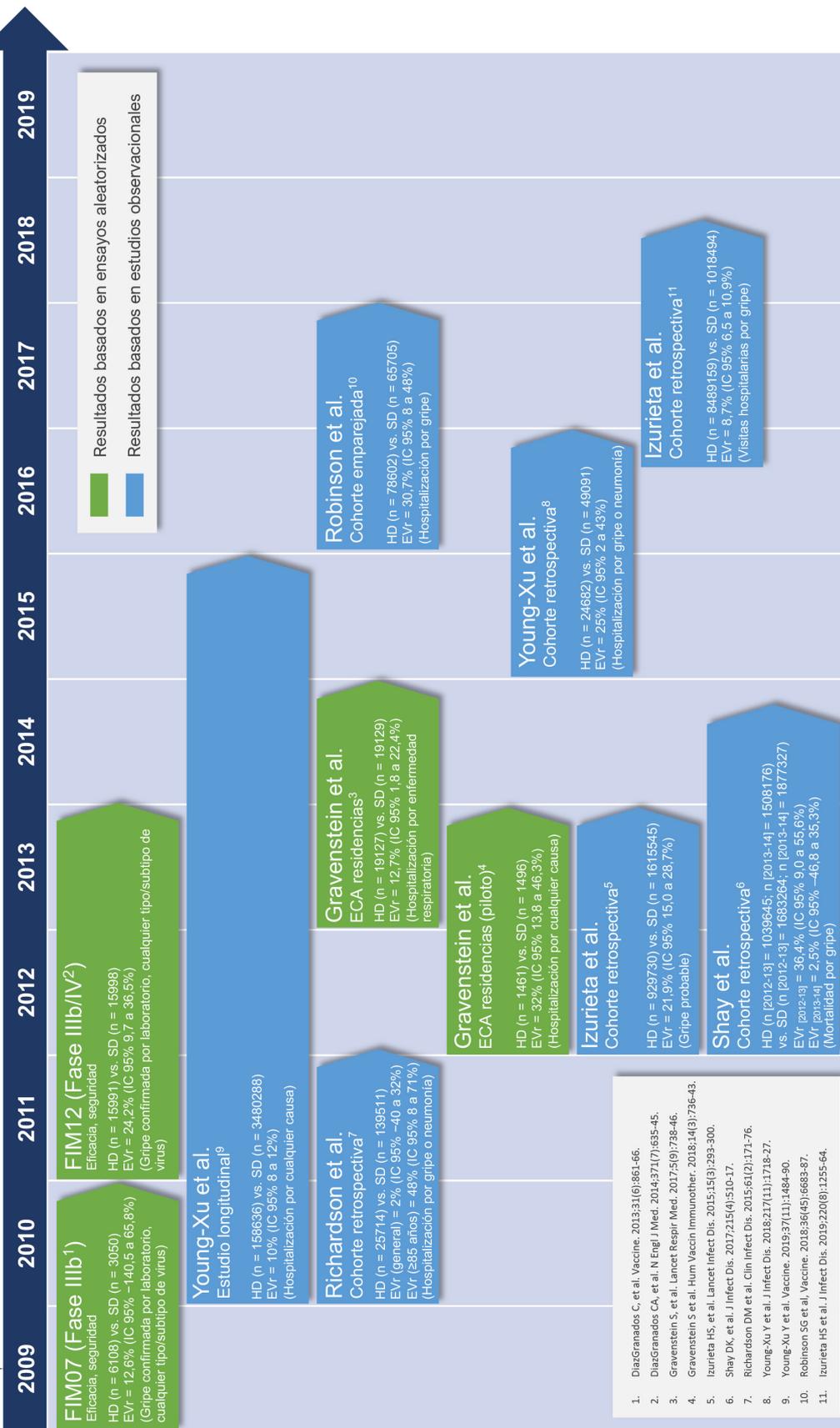
b) Ensayo clínico FIM12

Tras la interrupción del estudio FIM07, se puso en marcha el estudio aleatorizado de eficacia de fase IIIb/IV FIM12, con un objetivo similar al FIM07, que se llevó a cabo durante dos temporadas consecutivas, 2011-12 y 2012-13, y en el que participaron 31.989 adultos ≥ 65 años de EE. UU. y Canadá. El estudio FIM12 demostró que la vacuna IIV3-HD era un 24,2% (IC 95% 9,7 a 36,5%) más eficaz que la vacuna IIV3-SD previniendo la gripe confirmada por laboratorio, y hasta un 35,4% (IC 95% 12,5 a 52,5%) cuando los análisis se restringían a ca-

Panorama de estudios con alta dosis

Todos los estudios se llevaron a cabo en EE. UU. y Canadá, en adultos ≥ 65 años

Aprobación en EE. UU. con el compromiso de implementar un estudio de eficacia post-aprobación

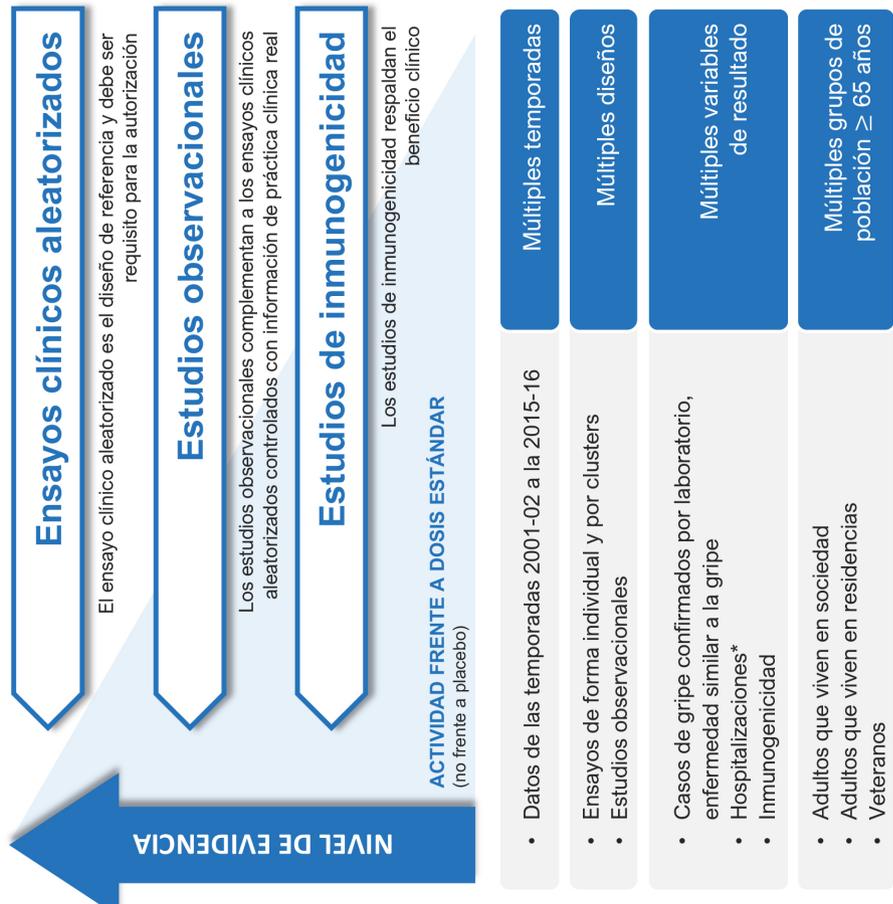


- DiazGranados C, et al. *Vaccine*. 2013;31(16):861-66.
- DiazGranados CA, et al. *N Engl J Med*. 2014;371(7):535-45.
- Gravenstein S, et al. *Lancet Respir Med*. 2017;5(9):738-46.
- Gravenstein S, et al. *Hum Vaccin Immunother*. 2018;14(3):736-43.
- Izurieta HS, et al. *Lancet Infect Dis*. 2015;15(3):293-300.
- Shay DK, et al. *J Infect Dis*. 2017;215(4):510-17.
- Richardson DM, et al. *Clin Infect Dis*. 2015;61(2):171-76.
- Young-Xu Y, et al. *J Infect Dis*. 2018;217(11):1718-27.
- Young-Xu Y, et al. *Vaccine*. 2019;37(11):1484-90.
- Robinson SG, et al. *Vaccine*. 2018;36(45):6683-87.
- Izurieta HS, et al. *J Infect Dis*. 2019;220(8):1255-64.

Figura 1 Resumen cronológico de los estudios de la vacuna antigripal de alta dosis

Vacuna antigripal de alta carga

La **única vacuna antigripal** que dispone de **evidencia del nivel más elevado** y que ha demostrado una **eficacia y una efectividad superior** a la de la vacuna antigripal de dosis estándar



*Gripe, neumonía, complicaciones cardiorrespiratorias o cualquier causa

- Calidad de la evidencia alta
- Eficacia superior comparada frente a una vacuna de dosis estándar
- Sujetos incluidos en el ensayo clínico aleatorizado FIM12: 32000
- Número total de sujetos ≥ 65 años (todos los estudios): +20M
- Número de ensayos clínicos aleatorizados analizados: 4
- Número de temporadas evaluadas: 10
- Beneficio frente hospitalizaciones por neumonía y cardiorrespiratorias

Figura 2

Evidencia de la vacuna antigripal de alta dosis

Tabla 1		Eficacia de la vacuna antigripal trivalente de alta dosis					
Autor / año	Tipo de estudio	Temporada	Cepa dominante	N		Eficacia vacunal relativa (IIV3-HD vs. IIV3-SD)	
				IIV3-HD	IIV3-SD		
Ensayos clínicos aleatorizados							
DiazGranados et al. 2013 [14]	Ensayo clínico fase IIIb (FIM07)	2009-10	A/H1N1pdm09	6.108	3.050	Frente a gripe confirmada por laboratorio (cualquier tipo/subtipo de virus) 12,6% (-140,5 a 65,8%)	
DiazGranados et al. 2014 [15]	Ensayo clínico fase IIIb/IV (FIM12)	2011-12 2012-13	A/H3N2	15.991	15.998	Frente a gripe confirmada por laboratorio (cualquier tipo/subtipo de virus) 24,2% (9,7 a 36,5%)	
						Frente a gripe confirmada por laboratorio (virus similares a los incluidos en la vacuna) 35,4% (12,5 a 52,5%)	
						Frente a hospitalización por cualquier causa 6,9% (0,5 a 12,8%)	
Gravenstein et al. 2018 [16]	Estudio piloto de aleatorización por conglomerados (<i>clusters</i>)	2012-13	A/H3N2	1.461	1.496	Frente a hospitalización por cualquier causa 32% (13,8 a 46,3%)	
						Frente a mortalidad (en residencias de ancianos) 16,6% (-2,7 a 32,2%)	
						Frente a deterioro funcional 0,6% (-27,8 a 22,6%)	
Gravenstein et al. 2017 [17]	Ensayo clínico de aleatorización por conglomerados (<i>clusters</i>)	2013-14	A/H1N1pdm09	19.127	19.129	Frente a hospitalización por neumonía 20,9% (4,7 a 73,3%)	
						Frente a hospitalización por enfermedad respiratoria 12,7% (1,8 a 22,4%)	
						Frente a hospitalización por cualquier causa 8,5% (3 a 13,7%)	
Subanálisis de ensayos clínicos aleatorizados							
DiazGranados et al. 2015a [19]	Subanálisis del ensayo FIM12: eficacia en prevención de eventos graves	2011-12 2012-13	A/H3N2	15.991	15.998	Frente a eventos relacionados con la gripe 33,3% (-136,2 a 81,2%)	
						Frente a neumonía 39,8% (19,3 a 55,1%)	
						Frente a eventos cardiorrespiratorios 17,7% (6,6 a 27,4%)	
						Frente a hospitalización por cualquier causa 6,9% (0,5 a 12,8%)	
DiazGranados et al. 2015b [20]	Subanálisis del ensayo FIM12: eficacia en función de la edad, la comorbilidad y la fragilidad	2011-12 2012-13	A/H3N2	15.990	15.993	65 - 74 años 19,7% (0,4 a 35,4%)	
						≥75 años 32,4% (8,1 a 50,6%)	
						Sin comorbilidades de alto riesgo 29,0% (1,6 a 49,0%)	
						1 comorbilidad de alto riesgo 20,6 % (-7,1 a 41,3%)	
						Frente a gripe confirmada por laboratorio (cualquier tipo/subtipo de virus)	
						≥1 comorbilidad de alto riesgo 22,1% (3,9 a 37,0%)	
						≥2 comorbilidades de alto riesgo 23,6% (-3,2 a 43,6%)	
						Sin condiciones de fragilidad 34,0% (-7,9 a 60,2%)	
						1 condición de fragilidad 27,5% (0,4 a 47,4%)	
						2 condiciones de fragilidad 23,9% (-9,0 a 47,2%)	
						≥3 condiciones de fragilidad 16,0% (-16,3 a 39,4%)	
						65 - 74 años 34,8% (4,6 a 55,9%)	
						≥75 años 36,3% (-6,6 a 62,6%)	
						Sin comorbilidades de alto riesgo 37,1% (-10,2 a 64,9%)	
						1 comorbilidad de alto riesgo 50,1% (13,9 a 72,0%)	
						Frente a gripe confirmada por laboratorio (virus similares a los incluidos en la vacuna)	
≥1 comorbilidad de alto riesgo 34,6% (5,7 a 55,0%)							
≥2 comorbilidades de alto riesgo 16,4% (-39,6 a 50,3%)							
Sin condiciones de fragilidad 59,0% (7,4 a 83,4%)							
1 condición de fragilidad 49,6% (8,5 a 73,1%)							
2 condiciones de fragilidad 10,3% (-65,7 a 51,8%)							
≥3 condiciones de fragilidad 22,3% (-36,8 a 56,4%)							

Tabla 1 Eficacia de la vacuna antigripal trivalente de alta dosis (cont.)

Autor / año	Tipo de estudio	Temporada	Cepa dominante	N		Eficacia vacunal relativa (IIV3-HD vs. IIV3-SD)	
				IIV3-HD	IIV3-SD		
DiazGranados et al. 2016 [10]	Subanálisis del ensayo FIM12: eficacia en función de la vacuna recibida en el año anterior	2011-12	A/H3N2	1.493		Año 1 (HD)	25,1% (-8,9 a 48,8%)
						Año 2 (HD)	
		2012-13		1.880	Frente a gripe confirmada por laboratorio (cualquier tipo/ subtipo de virus)	Año 1 (SD)	31,6% (-0,8 a 53,9%)
						Año 2 (HD)	
				3.823		Año 1 (HD o SD)	28,3% (1,0 a 47,8%)
						Año 2 (HD)	
				1.890		Año 1 (HD)	11,2% (-27,4 a 38,2%)
						Año 2 (SD)	
				1.493		Año 1 (HD)	23,2% (-51,4 a 61,7%)
						Año 2 (HD)	
				1.880	Frente a gripe confirmada por laboratorio (virus similares a los incluidos en la vacuna)	Año 1 (SD)	20,7% (-56,4 a 60,5%)
						Año 2 (HD)	
				3.823		Año 1 (HD o SD)	22,0% (-40,0 a 55,7%)
						Año 2 (HD)	
		1.890		Año 1 (HD)	-25,3% (-131 a 31,3%)		
				Año 2 (SD)			

tos de gripe por virus similares a los incluidos en la vacuna. Por otro lado, la rEV frente a la gripe confirmada en laboratorio por virus del subtipo A/H3N2 (similares al vacunal), responsable de los casos más graves de gripe entre las personas mayores, se estimó en el 33,8% (IC 95% 3,7 a 54,8%) [15] (tabla 1). Este fue el primer estudio en demostrar la eficacia superior de la vacuna de alta dosis en comparación con una vacuna de dosis estándar.

c) Subanálisis del ensayo FIM12

En un análisis suplementario del estudio IIIb/IV FIM12, se evaluó la eficacia de la vacuna IIV3-HD, en comparación con la vacuna IIV3-SD, previniendo enfermedades graves consideradas como secuelas o complicaciones de la gripe [19]. Este subanálisis se pudo realizar gracias a que en el estudio original de DiazGranados de 2014 [15] se hizo un seguimiento de los participantes durante 68 meses tras la vacunación para detectar la gripe o eventos adversos graves que pusiesen en peligro la vida del paciente o que produjesen discapacidad.

En este análisis, 15.991 y 15.998 participantes se aleatorizaron para recibir vacuna IIV3-HD o vacuna de dosis estándar, respectivamente. La vacuna IIV3-HD demostró ser más eficaz que la vacuna estándar previniendo eventos graves potencialmente relacionados con la gripe (rEV 17,7%; IC 95% 6,6 a 27,4%) y la neumonía grave (rEV 39,8%; IC 95% 19,3 a 55,1%). La vacuna IIV3-HD también demostró mayor eficacia que la vacuna estándar frente a hospitalizaciones por cualquier causa (rEV 6,9%; IC 95% 0,5 a 12,8%) [19].

Como el estudio original solo tenía potencia suficiente para detectar diferencias estadísticamente significativas en

su objetivo primario –gripe confirmada por laboratorio–, para evaluar todos los efectos reales era necesario demostrar su reproductibilidad estadística independiente en las dos temporadas de gripe que abarcaba el estudio. La primera temporada se caracterizó por una buena concordancia entre las cepas vacunales y las circulantes y en la segunda hubo discordancia entre ellas. A pesar de la heterogeneidad de las dos temporadas, se pudo evaluar la consistencia de la asociación entre la vacuna IIV3-HD y la prevención de eventos adversos graves. Las tasas de eventos graves fueron consistentemente menores con la vacuna IIV3-HD que con la IIV3-SD en las dos temporadas para tres de las siete categorías de eventos cardiorrespiratorios graves preespecificados (neumonía, otros eventos respiratorios seleccionados e insuficiencia cardíaca) y para la observación agregada de cualquier otro evento posiblemente relacionado con la gripe.

El estudio no tuvo potencia estadística adecuada para demostrar diferencias significativas en los otros objetivos de este análisis suplementario que, por otro lado, no eran necesariamente específicos de la gripe. Como el estudio comparaba la vacuna IIV3-HD con la vacuna IIV3-SD, un control activo que probablemente proporcionó un cierto nivel de protección, es posible que el análisis infravalorara el efecto real de la vacuna de alta dosis previniendo eventos cardiorrespiratorios graves, que probablemente hubiera sido mayor si se hubiera comparado con placebo (tabla 1). Estos datos sugieren que la vacuna de alta dosis es más eficaz previniendo eventos graves asociados de la gripe que la vacuna de dosis estándar.

En otro subanálisis del ensayo FIM12 se evaluó la rEV de la vacuna IIV3-HD frente a la gripe confirmada por laboratorio

en subgrupos de participantes en función de la edad, la presencia de comorbilidades de alto riesgo y de las condiciones de fragilidad. En este análisis se observó que la EV era significativamente mayor con la vacuna IIV3-HD que con la vacuna de dosis estándar, tanto frente a la gripe causada por cualquier tipo/subtipo de virus, independientemente de la similitud con las cepas incluidas en la vacuna, como, especialmente, frente a la gripe causada por virus similares a los incluidos en la vacuna, independientemente de la edad y del número o la gravedad de las comorbilidades de los participantes, (tabla 1). Así la estimación de la rEV frente a la gripe causada por cepas de virus similares a las incluidas en la vacuna fue: 34,8% (IC 95% 4,6 a 55,9%) en personas de entre 65-74 años y 36,3% (IC 95% -6,6 a 62,6%) en personas ≥ 75 años; en función de la presencia de comorbilidades, 34,6% (IC 95% 5,7 a 55,0%) en personas con ≥ 1 comorbilidad y 16,4% (IC 95% -39,6 a 50,3%) en personas con ≥ 2 comorbilidades de alto riesgo; en función de las condiciones de fragilidad, 49,6% (IC 95% 8,5 a 73,1%), 10,3% (IC 95% -65,7 a 51,8%) y 22,3% (IC 95% -36,8 a 56,4%) en sujetos con 1, 2 y ≥ 3 condiciones de fragilidad, respectivamente [20]. Por todo ello, la eficacia de la vacuna de alta dosis es independiente de la edad, la comorbilidad o la fragilidad de los receptores.

Estudios recientes sugieren que las vacunaciones previas puede reducir la efectividad de la vacuna de la temporada actual, debido al efecto protector residual y a una respuesta inmune modificada [21-26], lo que constituye un elemento actual de debate [27].

En el estudio de fase IIIb/IV FIM12 descrito anteriormente [15], llevado a cabo durante dos temporadas de gripe consecutivas, se permitió la reinscripción de los participantes del primer año, al segundo año. Los sujetos reinscritos, alrededor del 50%, se volvieron a aleatorizar en la segunda temporada, por lo que la investigación del efecto residual podría considerarse como un ensayo clínico aleatorizado doble ciego anidado, permitiendo así la evaluación no sesgada del impacto de la vacuna antigripal de la primera temporada (IIV3-HD o IIV3-SD, según el grupo de tratamiento) sobre la eficacia de la vacuna IIV3-HD, frente a la IIV3-SD, en la segunda temporada.

En este análisis no se encontraron evidencias significativas de que el tipo de vacuna empleado en la primera temporada modificase la rEV de la vacuna IIV3-HD en la segunda temporada. En comparación con los participantes que recibieron la vacuna estándar en las dos temporadas, la eficacia vacunal (EV) fue mayor en aquellos que recibieron la vacuna IIV3-HD el segundo año: eficacia global en los vacunados con la vacuna IIV3-SD o IIV3-HD en la primera temporada y IIV3-HD en la segunda temporada, 28,3% (IC 95% 1,0 a 47,8%). El tipo de vacuna utilizado en la primera temporada no modificaba significativamente la eficacia de la vacuna de la segunda temporada ($p = 0.43$), mientras que el uso de la vacuna IIV3-HD en la segunda temporada estaba asociado de forma estadísticamente significativa con un menor riesgo de desarrollar la gripe ($p = 0.043$). La vacunación con la vacuna IIV3-HD en el segundo año protegía significativamente frente a la gripe, independientemente del tipo de vacuna usado el año anterior, IIV3-HD

o IIV3-SD. Además, los resultados del estudio sugerían que la vacunación con alta dosis en la primera temporada proporcionaba cierta protección residual –en comparación con los que habían recibido la vacuna IIV3-SD las dos temporadas consecutivas–, a los participantes vacunados con dosis estándar en el segundo año. Hay que señalar que esta protección residual no se observó en los análisis restringidos únicamente a la EV frente a cepas similares a las incluidas en la vacuna [10] (tabla 1). De este modo, la eficacia de la vacuna de alta dosis es independiente del tipo de vacuna recibida en la temporada previa.

Ensayos clínicos aleatorizados por conglomerados o clusters

La mayor eficacia de la vacuna IIV3-HD en personas ≥ 65 años se demostró también en dos ensayos clínicos aleatorizados por conglomerados o clusters.

a) Estudio piloto de aleatorización por clusters

El primero de ellos fue un estudio piloto llevado a cabo en la temporada 2012-13 que incluyó 2.957 sujetos ≥ 65 años, residentes de larga duración en 39 instituciones geriátricas. De ellos, 1.461 fueron inmunizados con la vacuna IIV3-HD y 1.496 con la vacuna de dosis estándar. La rEV de la vacuna IIV3-HD frente a hospitalización se estimó en el 32,0% (IC 95% 13,8 a 46,3%; $p = 0.001$) y frente a mortalidad en el 16,6% (IC 95% -2,7 a 32,2%; $p = 0.087$). Este estudio piloto demostró, además, que era factible realizar un estudio clínico a gran escala en residencias geriátricas [16] (tabla 1).

Estudio principal de eficacia con aleatorización por clusters

El segundo estudio, implementado a raíz de los resultados del estudio piloto, se llevó a cabo en la temporada 2013-14 en 823 residencias geriátricas de EE. UU. En este estudio se comparó la eficacia de la vacuna IIV3-HD, frente a la vacuna estándar, previniendo ingresos hospitalarios a causa de enfermedades pulmonares o relacionadas con la gripe en residentes de larga duración ≥ 65 años. A diferencia de los estudios aleatorizados de forma individual, en este estudio no se obtuvieron datos a nivel de paciente de forma prospectiva [17].

De las 823 residencias, en 409 se administró la vacuna IIV3-HD y en 414 la vacuna de dosis estándar (92.269 residentes, de los que 75.917 eran ≥ 65 años, y 53.008 eran, además, residentes de larga estancia, es decir, habían permanecido ≥ 90 días en la residencia antes de comenzar la campaña de vacunación); entre los participantes, 38.256 eran beneficiarios del programa Medicare. En total se incluyeron 26.639 residentes en el grupo de vacunación con alta dosis y 26.639 en el grupo de vacunación con dosis estándar, de los que 19.127 (72%) y 19.129 (73%), respectivamente, cumplían criterios de Medicare.

En este estudio se observó una menor incidencia de ingresos hospitalarios por enfermedad respiratoria durante 6 meses de la estación gripal entre los residentes vacunados

con IIV3-HD que entre los vacunados con la de dosis estándar, 3,4% vs. 3,9%, respectivamente. En la muestra no ajustada de miembros de Medicare a los que se les exigía pago por servicios hospitalarios, el número necesario de pacientes a tratar (NNT) para prevenir la hospitalización por cualquier causa se estimó en 83,7. Entre los beneficiarios de Medicare vacunados con la vacuna de alta dosis, se observó una reducción relativa en la incidencia de ingresos hospitalarios debido a enfermedades respiratorias del 12,7% (riesgo relativo ajustado [RRA] 0,873; IC 95% 0,776 a 0,982; $p = 0,023$) y una reducción relativa en la incidencia de ingresos hospitalarios por neumonía del 20,9% (RRA 0,791; IC 95% 0,267 a 0,953; $p = 0,013$). Asimismo, la incidencia de ingresos hospitalarios por cualquier causa fue un 8,5% menor en los vacunados con IIV3-HD que en los de dosis estándar (1,021 vs. 1,113 por 1000 residentes-día) (RRA 0,915; IC 95% 0,863 a 0,970; $p = 0,0028$). Entre los beneficiarios de Medicare Advantage la incidencia de hospitalizaciones por cualquier causa en 6 meses también fue significativamente menor entre los vacunados con IIV3-HD que entre los que recibieron la dosis estándar, 20,6% vs. 22,1% (RRA 0,933; IC 95% 0,884 a 0,985; $p = 0,012$) [17] (tabla 1).

Una limitación de este estudio, que podría subestimar el beneficio real de la vacuna IIV3-HD, es que se hizo en una temporada con predominio del subtipo A/H1N1pdm09, cuyo impacto en ancianos es menor que el del subtipo A/H3N2, en términos de ingresos hospitalarios y de deterioro funcional (con circulación preferente del subtipo A/H3N2 las tasas de ingresos suelen ser de 2 a 4 veces mayores). Aunque no se dispuso de confirmación de laboratorio, esta limitación se ve compensada por el elevado tamaño muestral, la homogeneidad entre los grupos en cuanto a eventos clínicos no relacionados con la efectividad de la vacuna y los resultados circunscritos a la temporada de gripe [28].

La evidencia de la superioridad de la vacuna IIV3-HD observada en los estudios aleatorizados principales se ha confirmado en múltiples estudios observacionales, en los que se han incluido a casi 20 millones de individuos, demostrándose una clara consistencia de su efectividad en la práctica clínica real.

EFFECTIVIDAD DE LA VACUNA ANTIGRI PAL TRIVALENTE DE ALTA DOSIS

Los estudios observacionales en la práctica real con la vacuna IIV3-HD refuerzan los resultados de los ensayos clínicos aleatorizados, independientemente de la temporada analizada. En los mismos, se demostró la mayor efectividad de la vacuna IIV3-HD previniendo la gripe confirmada por laboratorio y reduciendo las tasas de hospitalización por diferentes causas. A continuación, se describen brevemente los resultados de cuatro estudios de cohorte retrospectivos llevados a cabo en EE. UU. en diferentes temporadas y en diferentes colectivos.

En un estudio publicado por Izurieta et al. en 2015 se evaluó la rEV de la vacuna IIV3-HD, en comparación con la vacuna de dosis estándar, frente a visitas a consulta médica y hospitalización por gripe, entre agosto de 2012 y enero de 2013,

en beneficiarios ≥ 65 años del programa Medicare de EE. UU. El objetivo primario del estudio era infección probable por el virus de la gripe, considerada como tal si los individuos eran sometidos a un test rápido de gripe y posterior tratamiento con oseltamivir. Se incluyeron 929.730 participantes vacunados con alta dosis y 1.615.545 con dosis estándar. La vacuna IIV3-HD fue un 22% (IC 95% 15 a 29%) más efectiva que la vacuna estándar en la prevención de infección probable por el virus de la gripe y un 22% (IC 95% 16 a 27%) más efectiva en la prevención de hospitalizaciones y visitas a urgencias debidas a la gripe, confirmando en la práctica real los resultados del estudio FIM12 [29]. La mayor efectividad reduciendo hospitalizaciones o visitas a urgencias se observó entre los sujetos de entre 75 y 84 años de edad, 26,7% (IC 95% 18,7 a 34,0%), mientras que la mayor efectividad frente a la gripe se observó entre los sujetos ≥ 85 años, 35,6% (IC 95% 13,1 a 53,9%). Las diferencias para ambas variables de efectividad fueron estadísticamente significativas en todos los grupos de edad: ≥ 65 años; 65-74 años, 75-84 años y ≥ 85 años [15] (tabla 2). Este estudio concluía que, en personas ≥ 65 años, la vacuna de alta dosis era significativamente más efectiva que la vacuna de dosis estándar previniendo los contactos asistenciales por causa de la gripe.

En un estudio de cohorte retrospectivo publicado por Young-Xu et al. en 2018, se evaluó, durante la temporada 2015-16, la rEV de la vacuna IIV3-HD vs. IIV3-SD previniendo la hospitalización por gripe o neumonía en adultos ≥ 65 años pertenecientes a la Administración de la Salud de los Veteranos de EE. UU. En este estudio se ajustaba por factores de confusión medidos, mediante el emparejamiento de cada sujeto vacunado con alta dosis con hasta cuatro vacunados con dosis estándar en la misma localización en un periodo de 2 semanas y que presentarían 2 o más patologías de base. Para ajustar por factores de confusión no medidos se utilizó el método PERR (*Prior Event Rate Ratio*). En total, se incluyeron 125.776 veteranos en el grupo de vacuna IIV3-HD (media de edad 73,9 años) y 104.965 en el grupo de la vacuna IIV3-SD (media de edad 72,7 años). La rEV de la vacuna IIV3-HD ajustada mediante el método PERR se estimó en un 25% (IC 95% 2 a 43%) frente a la hospitalización por gripe o por neumonía, en un 7% (IC 95% -2 a 14%) frente a la hospitalización por cualquier causa, en un 14% (IC 95% -8 a 32%) frente a visitas a consulta médica por gripe o neumonía, en un 5% (IC 95% 2 a 8%) frente a visitas a consulta médica por cualquier causa y en un 38% (IC 95% -5 a 65%) frente a la gripe confirmada por laboratorio [30] (tabla 2). Así, la vacuna de alta dosis fue más efectiva que la vacuna de dosis estándar previniendo la hospitalización por gripe o neumonía al usarla en la temporada 2015-16.

Estos datos contrastan con los obtenidos en dos estudios llevados a cabo utilizando las mismas vacunas y la misma base de datos de la Administración de la Salud de los Veteranos de EE. UU., aunque en diferentes temporadas. En el primero de ellos, solo se observó mayor efectividad de la vacuna IIV3-HD previniendo las hospitalizaciones por gripe o neumonía en sujetos ≥ 85 años, mientras que en el segundo, la rEV estimada para la vacuna IIV3-HD fue dos veces superior a la estimada

Tabla 2 Efectividad de la vacuna antigripal trivalente de alta dosis – Estudios observacionales

Autor / año	Tipo de estudio	Temporada	Cepa dominante	N		Efectividad vacunal relativa (IIV3-HD vs. IIV3-SD)		
				IIV3-HD	IIV3-SD			
Izurieta et al. 2015 [29]	Estudio de cohorte retrospectivo	2012-13	A/H3N2	929.730	1.615.545	Frente a gripe probable	≥65 años	21,9% (15,0 a 28,7%)
							65-74 años	21,5% (12,1 a 30,3%)
							75-84 años	17,9% (4,8 a 29,6%)
						Frente a hospitalización por gripe o neumonía	≥85 años	35,6% (13,1 a 53,9%)
							≥65 años	21,6% (16,1 a 26,7%)
							65-74 años	17,3% (6,3 a 27,4%)
							75-84 años	26,7% (18,7 a 34,0%)
≥85 años	23,8% (13,9 a 32,8%)							
Young-Xu et al. 2018 [30]	Estudio de cohorte retrospectivo	2015-16	A/ H1N1pdm09	24.682	49.091	Frente a gripe confirmada por laboratorio (cualquier tipo/subtipo de virus)	38% (-5 a 65%)	
						Frente a hospitalización por gripe o neumonía	25% (2 a 43%)	
						Frente a hospitalización por cualquier causa	7% (-2 a 14%)	
						Frente a visitas a urgencias por gripe o neumonía	14% (-8 a 32%)	
						Frente a visitas a urgencias por cualquier causa	5% (2 a 8%)	
						Richardson et al. 2015 [31]	Estudio de cohorte retrospectivo	2010-11
Frente a hospitalización por cualquier causa	1% (-16 a 14%)							
Frente a mortalidad por gripe	-5% (-26 a 13%)							
Young-Xu et al. 2019 [32]	Estudio de cohorte retrospectivo	2010-11 a 2014-15	A/H3N2 (excepto temporada 2013-14, A/H1N1pdm09)	158.636	3.480.288	Frente a hospitalización por gripe o neumonía	Datos agrupados temporadas 2010-11 a 2014-15: 14% (6 a 22%)	
						Frente a hospitalización por eventos cardiorrespiratorios	18% (15 a 21%)	
						Frente a hospitalización por cualquier causa	10% (8 a 12%)	
Shay et al. 2017 [33]	Estudio de cohorte retrospectivo	2012-13	A/H3N2	1.039.645	1.683.264	Frente a gripe probable	22,0% (14,8 a 28,6%)	
						Frente a hospitalización por gripe	22,1% (16,6 a 27,3%)	
						Frente a mortalidad por gripe	36,4% (9,0 a 55,6%)	
		2013-14	A/ H1N1pdm09	1.508.176	1.877.327	Frente a gripe probable	6,8% (-2,3 a 15,1%)	
						Frente a hospitalización por gripe	12,7% (4,9 a 19,9%)	
						Frente a mortalidad por gripe	2,5% (-46,8 a 35,3%)	
Robison et al. 2018 [37]	Estudio de cohorte retrospectivo con análisis de datos emparejados (23.712 emparejamientos)	2016-17	A/H3N2	78.602	65.705	Frente a hospitalización por gripe	30,7% (8 a 48%)	
Izurieta et al. 2019 [34]	Estudio de cohorte retrospectivo	2017-18	A/H3N2	8.489.159	1.018.494	Frente a visitas hospitalarias por gripe	8,7% (6,5 a 10,9%)	
						Frente a visitas a consulta médica por gripe	-4,3% (-7,4 a 1,3%)	
						Frente a hospitalización por gripe	12,0% (9,2 a 14,8%)	

en el estudio de YoungXu *et al.* de 2018, como se resume a continuación.

En el primero de ellos, un estudio de cohorte retrospectivo, se compararon las tasas de hospitalización por gripe o neumonía en la temporada 2010-11, en pacientes vacunados con vacuna de alta dosis o dosis estándar. Los participantes recibían atención primaria en centros de la Administración de la Salud de los Veteranos de EE. UU. Además de estimar la rEV en la cohorte global, se realizó un análisis de subgrupos en función de la edad. En este subanálisis no se observó que la vacuna IIV3-HD fuera más efectiva que la vacuna de dosis estándar previniendo hospitalizaciones por gripe o neumonía en la población general, rEV 2% (IC 95% -40 a 32%; $p = 0,92$), pero sí se observó una mayor protección con la vacuna IIV3-HD en el subgrupo de participantes ≥ 85 años, con una rEV estimada del 48% (IC 95% 8 a 71%; $p = 0,02$) [31] (tabla 2). Estos datos demuestran que la vacuna de alta dosis fue más efectiva que la vacuna de dosis estándar previniendo la hospitalización por gripe o neumonía en mayores de 85 años en la temporada 2010-11.

En otro estudio posterior de Young-Xu *et al.*, publicado en 2019, se evaluó la rEV de la vacuna IIV3-HD, frente a la vacuna de dosis estándar, previniendo hospitalizaciones en cinco temporadas de gripe consecutivas, 2010-11 a 2014-15, en individuos pertenecientes a la Administración de la Salud de los Veteranos de EE. UU. Para el ajuste de los posibles factores de confusión, medidos y no medidos, se utilizó el método de variables instrumentales. Este fue el primer estudio longitudinal multitemporada comparando la efectividad de la vacuna IIV3-HD frente a la de la vacuna IIV3-SD. En este estudio se examinaron cuatro variables: (i) hospitalizaciones por cualquier causa; (ii) hospitalizaciones causadas primariamente por algún evento cardiorrespiratorio; (iii) hospitalizaciones debidas a gripe o neumonía; (iv) hospitalizaciones causadas primariamente por infecciones del tracto urinario (control negativo). En total, se incluyeron 3.638.924 de pacientes por temporada de gripe; 158.636 en el grupo de la vacuna IIV3-HD y 3.480.288 (96% del total) en el grupo de la vacuna IIV3-SD. La rEV frente a hospitalizaciones por cualquier causa se estimó en el 10% (IC 95% 8 a 12%), frente a hospitalizaciones por eventos cardiorrespiratorios en el 18% (IC 95% 15 a 21%) y frente a hospitalizaciones por gripe o neumonía en el 14% (IC 95% 6 a 22%). El beneficio adicional de la vacuna de alta dosis se observó de forma similar en todas las temporadas analizadas [32] (tabla 2). Con este estudio se confirmaba la mayor efectividad de la vacuna de alta dosis previniendo hospitalizaciones por gripe durante 5 temporadas consecutivas, 2010-11 a 2014-15.

En otro estudio llevado a cabo durante las temporadas 2012-13 y 2013-14 en beneficiarios ≥ 65 años del programa Medicare en EE. UU, se evaluó la rEV de la vacuna IIV3-HD, en comparación con la vacuna de dosis estándar, previniendo la mortalidad derivada de la gripe en los 30 días siguientes a un ingreso hospitalario o visita al servicio de urgencias. Los virus y los componentes de las vacunas utilizadas en las dos temporadas del estudio eran similares. En el estudio se incluyeron 1.039.645 vacunados con alta dosis y 1.683.264 vacunados con

dosis estándar en la temporada 2012-13, y 1.508.176 vacunados con alta dosis y 1.877.327 vacunados con dosis estándar en la temporada 2013-14. Los grupos estaban equilibrados en cuanto a patologías subyacentes e indicadores de fragilidad. Las tasas de mortalidad postgripal estimadas fueron 0,028 y 0,038 por 10.000 personas-semana con la vacuna de alta dosis y la vacuna de dosis estándar, respectivamente. La rEV de la vacuna IIV3-HD reduciendo la mortalidad postgripal fue del 24,0% (IC 95% 0,6 a 41,8%). Este estudio también permitió evidenciar la mayor eficacia de la vacuna de alta dosis previniendo mortalidad en una temporada de circulación de virus del subtipo A/H3N2, más patogénico en personas mayores. Así, en la temporada 2012-13, con circulación predominante de la cepa A/H3N2, la rEV de la vacuna IIV3-HD fue del 36,4% (IC 95% 9,0 a 55,6%), mientras que en la temporada 2013-14, en la que predominó la cepa A/H1N1 (menos patogénica en personas ≥ 65 años), fue del 2,5% (IC 95% -46,8 a 35,3%); se detectó evidencia de variación por temporada ($p = 0,12$). La rEV de la vacuna IIV3-HD previniendo las complicaciones de la gripe y las hospitalizaciones por gripe se estimó en el 15,3% (IC 95% 9,7 a 20,6%) y 18,6% (IC 95% 14,1 a 22,9%), respectivamente. De igual forma, se detectaron también variaciones significativas de la rEV en función de la temporada: 22,0% (IC 95% 14,8 a 28,6%) en 2012-13 frente al 6,8% (IC 95% -2,3 a 15,1%) en 2013-14 previniendo la gripe ($p = 0,006$), y 22,1% (IC 95% 16,6 a 27,3%) en 2012-13 frente al 12,7% (IC 95% 4,9 a 19,9%) en 2013-14 frente a la hospitalización por gripe ($p = 0,041$) [33] (tabla 2). Por tanto, la vacuna de alta dosis es más efectiva que la vacuna de dosis estándar previniendo la mortalidad derivada de la gripe A/H3N2.

Con el objetivo de comprobar si la baja eficacia de la vacuna antigripal observada durante la temporada 2017-18, con predominio de virus del subtipo A/H3N2, se debió a una modificación de los virus de la vacuna por su crecimiento en huevo, se llevó a cabo un estudio de cohorte retrospectivo en el que se comparó la efectividad de la vacuna antigripal producida en cultivos celulares, frente a la de las vacunas producidas en huevos embrionados, previniendo hospitalizaciones o visitas al servicio de urgencias en beneficiarios ≥ 65 años del programa Medicare de EE.UU. Entre los aproximadamente 13 millones de beneficiarios incluidos en el estudio, el 5% recibió la vacuna antigripal cuadrivalente producida en cultivos celulares, el 14% la vacuna cuadrivalente producida en huevos embrionados, el 63% la vacuna IIV3-HD, el 11% la vacuna trivalente adyuvada (aIIV3) y el 7% la vacuna IIV3-SD. Utilizando un método de comparación de cinco vías, se observó una mayor efectividad de la vacuna IIV3-HD respecto a la vacuna trivalente de dosis estándar (rEV 8,7%; IC 95% 6,5 a 10,9%), respecto a la vacuna cuadrivalente producida en huevo (rEV 9,0%; IC 95% 7,2 a 10,6%) y respecto a la vacuna trivalente adyuvada producida en huevo (rEV 5,3%; IC 95% 3,3 a 7,3%) [34]. La mayor efectividad de la vacuna trivalente de alta dosis frente a la vacuna trivalente adyuvada, sugiere que el uso de sustancias adyuvantes es peor estrategia que el incremento del contenido antigénico a la hora de mejorar la efectividad de la vacuna frente al virus A/H3N2 [35]. Asimismo, la vacuna de alta dosis

también ha mostrado una mayor efectividad en la prevención de hospitalizaciones o visitas a urgencias frente a otras vacunas de gripe indicadas en ≥ 65 años.

En un estudio de cohorte retrospectivo, llevado a cabo durante las temporadas 2016-17 y 2017-18, con circulación predominantemente de la cepa A/H3N2, se evaluó la rEV de la vacuna IIV3-HD, respecto a la vacuna trivalente adyuvada, frente a la hospitalización debida a enfermedades respiratorias en adultos ≥ 65 años. En este estudio se utilizó una base de datos administrativa de solicitudes de reembolso de la Facultad de Farmacia de la Universidad de Rhode Island, en EE. UU. Las tasas de hospitalización se ajustaron por características demográficas, comorbilidades, vacunación en temporadas anteriores y localización geográfica de los participantes. Para abordar el posible sesgo por factores de confusión no medidos fijos en el tiempo, se utilizó el método de ajuste PERR. En total, se identificaron 842.282 receptores de la vacuna IIV3-HD y 34.157 de la vacuna aIIV3 para la temporada 2016-17 y 1.058.638 receptores de la vacuna IIV3-HD y 189.636 de la vacuna aIIV3 para la temporada 2017-18. Las estimaciones de la rEV de la vacuna IIV3-HD, respecto a la vacuna aIIV3, fueron muy similares en las dos temporadas analizadas, 13% (IC 95% -6,4 a 32%) en la temporada 2016-17 (tabla 2) y 12% (IC 95% 2,1 a 21%) en la temporada 2017-18. La rEV conjunta de la vacuna IIV3-HD para las dos temporadas, respecto a la vacuna aIIV3, se estimó en el 12% (IC 95% 3,3 a 20%) [36]. Por tanto, la vacuna antigripal de alta dosis ha mostrado una efectividad superior frente a hospitalización o visitas a urgencias por causa de la gripe que otras vacunas diferentes a la vacuna de dosis estándar.

En un estudio observacional retrospectivo de tipo cohortes emparejadas llevado a cabo en sujetos ≥ 65 años durante la temporada 2016-17 en la ciudad de Portland (Oregón, EE. UU.), comparando la efectividad de la vacuna IIV3-HD frente a la vacuna IIV3-SD, se demostró la utilidad de emparejar a los sujetos inmunizados con una u otra vacuna en función de una serie de características que, cuando no se tienen en cuenta, pueden introducir un sesgo en las conclusiones del estudio. Los participantes se clasificaron por áreas, teniendo en cuenta la edad exacta, las características familiares, la etnia, el género, el sesgo del proveedor y el área de residencia como indicadores de riesgo de exposición al virus de la gripe. Utilizando este método se comprobó que, a medida que se añadían elementos de emparejamiento, aumentaba la efectividad de la vacuna IIV3-HD en personas ≥ 65 años. En el modelo final, que incluía 23.712 parejas de sujetos con características comunes inmunizados con alta dosis o dosis estándar, la rEV de la vacuna IIV3-HD frente a hospitalizaciones por gripe, en comparación con la vacuna de dosis estándar, se estimó en el 30,7% (IC 95% 8 a 48%) [37]. Por tanto, la vacuna de alta dosis ha mostrado mayor efectividad que la vacuna de dosis estándar previniendo hospitalizaciones por gripe en un estudio de cohortes emparejadas.

META-ANÁLISIS DE EFICACIA/EFFECTIVIDAD

Un meta-análisis publicado recientemente [12], en el que se incluían cuatro estudios aleatorizados [14-17] y tres estu-

dios observacionales [30, 31, 33], con datos de más de 1,7 millones de sujetos vacunados con la vacuna IIV3-HD y más de 3,7 millones vacunados con la vacuna IIV3-SD a lo largo de seis temporadas (periodo 2009-10 a 2015-16), demostró que la vacuna de alta dosis, en comparación con la vacuna de dosis estándar, proporcionaba una mayor protección frente a la gripe (probable o confirmada por laboratorio) en personas ≥ 65 años: rEV 19,5% (IC 95% 8,6 a 29,0%; $p < 0,001$). Asimismo, se demostró que la vacuna IIV3-HD era más efectiva previniendo las hospitalizaciones por gripe (rEV 17,8%; IC 95% 8,1 a 26,5%; $p < 0,001$), por neumonía (rEV 24,3%; IC 95% 13,9 a 33,4%; $p < 0,001$) y por enfermedad cardiorrespiratoria (rEV 18,2%; IC 95% 6,8 a 28,1%; $p = 0,002$), así como las hospitalizaciones por cualquier causa (rEV 9,1%; IC 95% 2,4 a 15,3%; $p = 0,009$). La reducción absoluta del riesgo agrupada frente a hospitalización por cualquier causa, en comparación con la vacuna de dosis estándar, se estimó en 0,014 (IC 95% 0,001 a 0,028) y el número necesario de vacunaciones (NNV) para prevenir una hospitalización por cualquier causa se estimó entre 71,4. Considerando únicamente los datos de los ensayos aleatorizados, la reducción absoluta del riesgo agrupada frente a hospitalización por cualquier causa, en comparación con la vacuna de dosis estándar, se estimó en 0,019 (IC 95% 0,004 a 0,034) y el NNV en 52,6. Aunque es dependiente de la gravedad de la gripe y de la efectividad de la vacuna en cada temporada, el NNV obtenido en este meta-análisis era comparable con resultados publicados previamente [19] (tabla 3).

Otro meta-análisis reciente [9] ha incluido datos de siete estudios aleatorizados [14, 15, 18, 38-41] y un artículo adicional de un estudio en el que se evaluó la respuesta inmune (anticuerpos anti-NA) entre los participantes del estudio publicado por Coach et al. en 2007 [42]. En total, se analizaron datos de más de 25.000 sujetos vacunados con la vacuna IIV3-HD y más de 20.000 vacunados con la vacuna IIV3-SD a lo largo de siete temporadas (periodo 2001-02 a 2007-08). Según datos de dos de los estudios primarios incluidos en este meta-análisis (temporadas 2009-10, 2011-12 y 2012-13) [14, 15], se estimó que la eficacia de la vacuna de alta dosis frente a la gripe confirmada por laboratorio era un 24% mayor que la de la vacuna de dosis estándar (riesgo relativo 0,76; IC 95% 0,65 a 0,90; $I^2 0\%$, 2 ensayos, 41.141 pacientes) (tabla 3).

CONCLUSIONES

La vacuna IIV3-HD ha demostrado en ensayos clínicos aleatorizados, en diferentes temporadas de gripe y con diferentes metodologías, una mayor eficacia frente a distintas variables clínicas que la vacuna de dosis estándar.

La mayor eficacia de la vacuna de alta dosis frente a la de dosis estándar es independiente del subgrupo etario, la comorbilidad y la fragilidad de los receptores, así como del tipo de vacuna antigripal recibida en la temporada previa.

Los resultados de los estudios observacionales y meta-análisis postcomercialización, que incluyen más de 20 millones de personas, reafirman los resultados obtenidos en los ensayos

Tabla 3 Meta-análisis de eficacia/efectividad

Autor / año	Tipo de estudio	Temporada	Cepa dominante	N		Eficacia/efectividad vacunal relativa agrupada (IIV3-HD vs. IIV3-SD) frente a consecuencias relacionadas con la gripe (todos los estudios)		
				IIV3-HD	IIV3-SD			
Ensayos clínicos aleatorizados								
Lee et al. 2018 [12]	DiazGranados et al. 2014-2015 [15, 20]	2011-12 2012-13	A/H3N2	15.991	15.998	Enfermedad similar a la gripe	19,5% (8,6 a 29,0%)	
	DiazGranados et al. 2013 [14]	2009-10	A/H1N1pdm09	6.117	3.055	Hospitalización por gripe	17,8% (8,1 a 26,5%)	
	Gravenstein et al. 2017 [17]	2013-14	A/H1N1	26.639	26.369	Hospitalización por neumonía	24,3% (13,9 a 33,4%)	
	Gravenstein et al. 2018 [16]	2012-13	A/H3N2	1.461	1.496	Hospitalización por eventos cardiorrespiratorios	18,2% (6,8 a 28,1%)	
	Estudios observacionales						Hospitalización por cualquier causa	9,1% (2,4 a 15,3%)
	Richardson et al. 2015 [31]	2010-11	A/H3N2	1.461	1.496	Mortalidad post-gripal	22,2% (-18,2 a 48,8%)	
	Shay et al. 2017 [33]	2012-13	A/H3N2	2.547.821	3.560.591	Mortalidad por cualquier causa	2,5% (-5,2 a 9,5%)	
		2013-14	A/H1N1					
	Young-Xu et al. 2018 [30]	2015-16	A/H1N1	125.776	104.965			
	Ensayos clínicos aleatorizados							
Wilkinson et al. 2017 [9]	Keitel et al. 2006 [39]	2001-02	A/H3N2	50	51	Frente a gripe confirmada por laboratorio (cualquier tipo/subtipo de virus)	24,0% (10,0 a 35,0%)	
	Couch et al. 2007 [38]	2004-05	A/H3N2	206	208			
	Falsey et al. 2009 [18]	2006-07	A/H3N2	2.575	1.262			
	DiazGranados et al. 2013 [14]	2009-10	A/H1N1pdm09	6.013	3.008			
	DiazGranados et al. 2014 [15, 20]	2011-12	A/H3N2	15.892	15.911			
		2012-13						
	Nace et al. 2014 [40]	2011-12	A/H3N2	89	98			
		2012-13						
	Tsang et al. 2014 [41]	2007-08	A/H3N2	317	317			
Cate et al. 2010 ^a [42]	2004-05	A/H3N2	206	208				

^a Análisis de la respuesta inmune (anticuerpos anti-NA) en los participantes del estudio publicado por Couch et al. en 2007.

clínicos, señalando la consistencia de los beneficios de IIV3-HD frente a las vacunas empleadas en la actualidad en nuestro entorno.

AGRADECIMIENTOS

Los autores agradecen la ayuda de Luis F. García-Fernández, PhD (Medical Statistics Consulting, Valencia, España) en la redacción y edición de este manuscrito.

CONFLICTO DE INTERESES

AGM ha percibido honorarios por ponencias y consultoría científica, ayudas para viajes y patrocinio de proyectos de investigación de Sanofi-Pasteur, Merck Sharp and Dohme, GlaxoSmithKline, Seqirus y Pfizer. ERM ha percibido honorarios por ponencias y consultoría científica así como ayudas para viajes o asistencia a cursos de GlaxoSmithKline, Sanofi-Pasteur, Merck Sharp & Dohme, Pfizer, Novartis y Faes Farma. JD D ha percibido honorarios por consultoría científica de Sanofi-Pasteur y GlaxoSmithKline. FISABIO recibe colaboración para proyectos de investigación de Sanofi-Pasteur y GlaxoSmithKline. ROL ha percibido honorarios por ponencias y consultoría científica

de Sanofi-Pasteur, GlaxoSmithKline, y Seqirus. FM T ha percibido honorarios por ponencias y consultoría científica de GlaxoSmithKline, Pfizer, Sanofi-Pasteur, Merck Sharp & Dohme, Seqirus y Janssen. Ha participado como investigador principal en ensayos clínicos patrocinados por GlaxoSmithKline, Pfizer, Sanofi-Pasteur, Merck Sharp & Dohme, Seqirus, Janssen, Ablynx, Regeneron, Roche, Abbott, Novavax, y MedImmune, por los que su institución ha percibido honorarios. Ha recibido financiación para proyectos de investigación del Instituto de Salud Carlos III (Proyecto de Investigación en Salud, Acción Estratégica en Salud PI1901090) del plan nacional de I+D+I y fondos FEDER.

FINANCIACIÓN

Sanofi ha promovido el desarrollo de este trabajo financiando los servicios de *medical writing* y facilitando las reuniones del panel de expertos. Los autores han desarrollado y consensuado el contenido con independencia de la fuente de financiación.

REFERENCIAS

1. Organización Mundial de la Salud. Vaccines against influenza. WHO position paper - November 2012. Weekly Epidemiological Record

- (WER) [Internet]. 2012;87(47):461-76. Disponible en: <https://www.who.int/wer/2012/wer8747.pdf?ua=1>.
2. Ciabattini A, Nardini C, Santoro F, Garagnani P, Franceschi C, Medagliani D. Vaccination in the elderly: The challenge of immune changes with aging. *Semin Immunol*. 2018;40:83-94. DOI: 10.1016/j.smim.2018.10.010
 3. Grubeck-Loebenstien B, Della Bella S, Iorio AM, Michel JP, Pawelec G, Solana R. Immunosenescence and vaccine failure in the elderly. *Aging Clin Exp Res*. 2009;21(3):201-9.
 4. McElhaney JE, Zhou X, Talbot HK, Soethout E, Bleackley RC, Granville DJ, et al. The unmet need in the elderly: how immunosenescence, CMV infection, co-morbidities and frailty are a challenge for the development of more effective influenza vaccines. *Vaccine*. 2012;30(12):2060-7. DOI: 10.1016/j.vaccine.2012.01.015
 5. Goodwin K, Viboud C, Simonsen L. Antibody response to influenza vaccination in the elderly: a quantitative review. *Vaccine*. 2006;24(8):1159-69. DOI: 10.1016/j.vaccine.2005.08.105
 6. Lang PO, Mendes A, Socquet J, Assir N, Govind S, Aspinall R. Effectiveness of influenza vaccine in aging and older adults: comprehensive analysis of the evidence. *Clin Interv Aging*. 2012;7:55-64. DOI: 10.2147/cia.s25215
 7. Rondy M, El Omeiri N, Thompson MG, Leveque A, Moren A, Sullivan SG. Effectiveness of influenza vaccines in preventing severe influenza illness among adults: A systematic review and meta-analysis of test-negative design case-control studies. *J Infect*. 2017;75(5):381-94. DOI: 10.1016/j.jinf.2017.09.010
 8. Parodi V, de Florentiis D, Martini M, Ansaldi F. Inactivated influenza vaccines: recent progress and implications for the elderly. *Drugs Aging*. 2011;28(2):93-106. DOI: 10.2165/11586770-000000000-00000
 9. Wilkinson K, Wei Y, Szwajcer A, Rabbani R, Zarychanski R, Abou-Setta AM, et al. Efficacy and safety of high-dose influenza vaccine in elderly adults: A systematic review and meta-analysis. *Vaccine*. 2017;35(21):2775-80. DOI: 10.1016/j.vaccine.2017.03.092
 10. DiazGranados CA, Dunning AJ, Robertson CA, Talbot HK, Landolfi V, Greenberg DP. Effect of Previous-Year Vaccination on the Efficacy, Immunogenicity, and Safety of High-Dose Inactivated Influenza Vaccine in Older Adults. *Clin Infect Dis*. 2016;62(9):1092-9. DOI: 10.1093/cid/ciw085
 11. Sullivan SJ, Jacobson R, Poland GA. Advances in the vaccination of the elderly against influenza: role of a high-dose vaccine. *Expert Rev Vaccines*. 2010;9(10):1127-33. DOI: 10.1586/erv.10.117
 12. Lee JKH, Lam GKL, Shin T, Kim J, Krishnan A, Greenberg DP, et al. Efficacy and effectiveness of high-dose versus standard-dose influenza vaccination for older adults: a systematic review and meta-analysis. *Expert Rev Vaccines*. 2018;17(5):435-43. DOI: 10.1080/14760584.2018.1471989
 13. Chang LJ, Meng Y, Janosczyk H, Landolfi V, Talbot HK, Group QS. Safety and immunogenicity of high-dose quadrivalent influenza vaccine in adults ≥ 65 years of age: a phase 3 randomized clinical trial. *Vaccine*. 2019;37(39):5825-34.
 14. DiazGranados CA, Dunning AJ, Jordanov E, Landolfi V, Denis M, Talbot HK. High-dose trivalent influenza vaccine compared to standard dose vaccine in elderly adults: safety, immunogenicity and relative efficacy during the 2009-2010 season. *Vaccine*. 2013;31(6):861-6. DOI: 10.1016/j.vaccine.2012.12.013
 15. DiazGranados CA, Dunning AJ, Kimmel M, Kirby D, Treanor J, Collins A, et al. Efficacy of high-dose versus standard-dose influenza vaccine in older adults. *N Engl J Med*. 2014;371(7):635-45. DOI: 10.1056/NEJMoa1315727
 16. Gravenstein S, Davidson HE, Han LF, Ogarek JA, Dahal R, Gozalo PL, et al. Feasibility of a cluster-randomized influenza vaccination trial in U.S. nursing homes: Lessons learned. *Hum Vaccin Immunother*. 2018;14(3):736-43. DOI: 10.1080/21645515.2017.1398872
 17. Gravenstein S, Davidson HE, Taljaard M, Ogarek J, Gozalo P, Han L, et al. Comparative effectiveness of high-dose versus standard-dose influenza vaccination on numbers of US nursing home residents admitted to hospital: a cluster-randomised trial. *Lancet Respir Med*. 2017;5(9):738-46. DOI: 10.1016/s2213-2600(17)30235-7
 18. Falsey AR, Treanor JJ, Tornieporth N, Capellan J, Gorse GJ. Randomized, double-blind controlled phase 3 trial comparing the immunogenicity of high-dose and standard-dose influenza vaccine in adults 65 years of age and older. *J Infect Dis*. 2009;200(2):172-80. DOI: 10.1086/599790
 19. DiazGranados CA, Robertson CA, Talbot HK, Landolfi V, Dunning AJ, Greenberg DP. Prevention of serious events in adults 65 years of age or older: A comparison between high-dose and standard-dose inactivated influenza vaccines. *Vaccine*. 2015;33(38):4988-93. DOI: 10.1016/j.vaccine.2015.07.006
 20. DiazGranados CA, Dunning AJ, Robertson CA, Talbot HK, Landolfi V, Greenberg DP. Efficacy and immunogenicity of high-dose influenza vaccine in older adults by age, comorbidities, and frailty. *Vaccine*. 2015;33(36):4565-71. DOI: 10.1016/j.vaccine.2015.07.003
 21. Castilla J, Navascues A, Fernandez-Alonso M, Reina G, Pozo F, Casado I, et al. Effectiveness of subunit influenza vaccination in the 2014-2015 season and residual effect of split vaccination in previous seasons. *Vaccine*. 2016;34(11):1350-7. DOI: 10.1016/j.vaccine.2016.01.054
 22. McLean HQ, Thompson MG, Sundaram ME, Meece JK, McClure DL, Friedrich TC, et al. Impact of repeated vaccination on vaccine effectiveness against influenza A(H3N2) and B during 8 seasons. *Clin Infect Dis*. 2014;59(10):1375-85. DOI: 10.1093/cid/ciu680
 23. Ohmit SE, Petrie JG, Malosh RE, Cowling BJ, Thompson MG, Shay DK, et al. Influenza vaccine effectiveness in the community and the household. *Clin Infect Dis*. 2013;56(10):1363-9. DOI: 10.1093/cid/cit060
 24. Ohmit SE, Thompson MG, Petrie JG, Thaker SN, Jackson ML, Belongia EA, et al. Influenza vaccine effectiveness in the 2011-2012 season: protection against each circulating virus and the effect of prior vaccination on estimates. *Clin Infect Dis*. 2014;58(3):319-27. DOI: 10.1093/cid/cit736
 25. Ohmit SE, Petrie JG, Malosh RE, Fry AM, Thompson MG, Monto AS. Influenza vaccine effectiveness in households with children during the 2012-2013 season: assessments of prior vaccination and serologic susceptibility. *J Infect Dis*. 2015;211(10):1519-28. DOI: 10.1093/infdis/jiu650
 26. Sullivan SG, Kelly H. Stratified estimates of influenza vaccine effec-

- tiveness by prior vaccination: caution required. *Clin Infect Dis*. 2013;57(3):474-6. DOI: 10.1093/cid/cit255
27. Neuzil KM. How can we solve the enigma of influenza vaccine-induced protection? *J Infect Dis*. 2015;211(10):1517-8. DOI: 10.1093/infdis/jiu651
28. Centers for Disease Control and Prevention. FluView: laboratory-confirmed influenza hospitalizations [Internet]. [Último acceso: 5 mayo 2020]. Disponible en: <http://gis.cdc.gov/GRASP/Fluview/Flu-HospRates.html>.
29. Izurieta HS, Thadani N, Shay DK, Lu Y, Maurer A, Foppa IM, et al. Comparative effectiveness of high-dose versus standard-dose influenza vaccines in US residents aged 65 years and older from 2012 to 2013 using Medicare data: a retrospective cohort analysis. *Lancet Infect Dis*. 2015;15(3):293-300. DOI: 10.1016/s1473-3099(14)71087-4
30. Young-Xu Y, Van Aalst R, Mahmud SM, Rothman KJ, Snider JT, Westreich D, et al. Relative Vaccine Effectiveness of High-Dose Versus Standard-Dose Influenza Vaccines Among Veterans Health Administration Patients. *J Infect Dis*. 2018;217(11):1718-27. DOI: 10.1093/infdis/jiy088
31. Richardson DM, Medvedeva EL, Roberts CB, Linkin DR. Comparative effectiveness of high-dose versus standard-dose influenza vaccination in community-dwelling veterans. *Clin Infect Dis*. 2015;61(2):171-6. DOI: 10.1093/cid/civ261
32. Young-Xu Y, Snider JT, van Aalst R, Mahmud SM, Thommes EW, Lee JKH, et al. Analysis of relative effectiveness of high-dose versus standard-dose influenza vaccines using an instrumental variable method. *Vaccine*. 2019;37(11):1484-90. DOI: 10.1016/j.vaccine.2019.01.063
33. Shay DK, Chillarige Y, Kelman J, Forshee RA, Foppa IM, Wernecke M, et al. Comparative Effectiveness of High-Dose Versus Standard-Dose Influenza Vaccines Among US Medicare Beneficiaries in Preventing Postinfluenza Deaths During 2012-2013 and 2013-2014. *J Infect Dis*. 2017;215(4):510-7. DOI: 10.1093/infdis/jiw641
34. Izurieta HS, Chillarige Y, Kelman J, Wei Y, Lu Y, Xu W, et al. Relative Effectiveness of Cell-Cultured and Egg-Based Influenza Vaccines Among Elderly Persons in the United States, 2017-2018. *J Infect Dis*. 2019;220(8):1255-64. DOI: 10.1093/infdis/jiy716
35. Flannery B, Fry AM. Comparing Influenza Vaccine Types: The Path Toward Improved Influenza Vaccine Strategies. *J Infect Dis*. 2019;220(8):1237-9. DOI: 10.1093/infdis/jiy717
36. van Aalst R, Gravenstein S, Mor V, Mahmud SM, Wilschut J, Postma M, et al. Comparative effectiveness of high dose versus adjuvanted influenza vaccine: A retrospective cohort study. *Vaccine*. 2020;38(2):372-9. DOI: 10.1016/j.vaccine.2019.09.105
37. Robison SG, Thomas AR. Assessing the effectiveness of high-dose influenza vaccine in preventing hospitalization among seniors, and observations on the limitations of effectiveness study design. *Vaccine*. 2018;36(45):6683-7. DOI: 10.1016/j.vaccine.2018.09.050
38. Couch RB, Winokur P, Brady R, Belshe R, Chen WH, Cate TR, et al. Safety and immunogenicity of a high dosage trivalent influenza vaccine among elderly subjects. *Vaccine*. 2007;25(44):7656-63. DOI: 10.1016/j.vaccine.2007.08.042
39. Keitel WA, Atmar RL, Cate TR, Petersen NJ, Greenberg SB, Ruben F, et al. Safety of high doses of influenza vaccine and effect on antibody responses in elderly persons. *Arch Intern Med*. 2006;166(10):1121-7. DOI: 10.1001/archinte.166.10.1121
40. Nace DA, Lin CJ, Ross TM, Saracco S, Churilla RM, Zimmerman RK. Randomized, controlled trial of high-dose influenza vaccine among frail residents of long-term care facilities. *J Infect Dis*. 2015;211(12):1915-24. DOI: 10.1093/infdis/jiu622
41. Tsang P, Gorse GJ, Strout CB, Sperling M, Greenberg DP, Ozol-Godfrey A, et al. Immunogenicity and safety of Fluzone((R)) intradermal and high-dose influenza vaccines in older adults >=65 years of age: a randomized, controlled, phase II trial. *Vaccine*. 2014;32(21):2507-17. DOI: 10.1016/j.vaccine.2013.09.074
42. Cate TR, Rayford Y, Nino D, Winokur P, Brady R, Belshe R, et al. A high dosage influenza vaccine induced significantly more neuraminidase antibody than standard vaccine among elderly subjects. *Vaccine*. 2010;28(9):2076-9. DOI: 10.1016/j.vaccine.2009.12.041

