



María Pilar Arrazola Martínez<sup>1</sup>  
José María Eiros Bouza<sup>2</sup>  
Pere Plans Rubió<sup>3</sup>  
Joan Puig-Barberà<sup>4</sup>  
Jesús Ruiz Aragón<sup>5</sup>  
Álvaro Torres Lana<sup>6,7</sup>

## Eficacia, efectividad y seguridad de la vacuna antigripal adyuvada en población de 65 o más años de edad

<sup>1</sup>Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, España

<sup>2</sup>Hospital Universitario Río Hortega, Facultad de Medicina, Valladolid, España

<sup>3</sup>Agencia de Salud Pública de Cataluña, España

<sup>4</sup>Área de Investigación en Vacunas (AIV). Fundación para el Fomento de la Investigación Sanitaria y Biomédica de la Comunidad Valenciana (FISABIO), Valencia, España

<sup>5</sup>Hospital de la Línea de la Concepción, Cádiz, España

<sup>6</sup>Dirección General de Salud Pública. Servicio Canario de la Salud, Santa Cruz de Tenerife, España

<sup>7</sup>Medicina Preventiva y Salud Pública. Universidad La Laguna, Santa Cruz de Tenerife, España

### Article history

Received: 22 December 2022; Revision Requested: 27 January 2023; Revision Received: 27 February 2023; Accepted: 22 February 2023; Published: 20 April 2023

## RESUMEN

La mayoría de las complicaciones y fallecimientos relacionados con la gripe estacional ocurren en población de 65 años o más y con enfermedades de base, y la vacuna frente a la gripe es la forma más efectiva de prevenirlas. La inmunización es menos eficaz en los adultos mayores debido a la inmunosenescencia. Las vacunas adyuvadas con MF59, diseñadas para mejorar la magnitud, persistencia y amplitud de la respuesta inmunitaria en personas de 65 años o más, se vienen utilizando en la práctica clínica desde 1997 en su formulación trivalente y, desde 2020, en formulación tetravalente. Los datos de diversos estudios muestran que estas vacunas son seguras para todos los grupos de edad, con un perfil de reactividad similar al de la vacuna convencional, y que resultan especialmente efectivas para potenciar la respuesta inmunitaria en la población de 65 años o más, al aumentar los títulos de anticuerpos tras la vacunación y reducir significativamente el riesgo de ingreso hospitalario. Las vacunas adyuvadas han demostrado otorgar protección cruzada frente a cepas heterólogas y ser igual de efectivas que la vacuna de alta dosis en población de 65 años o más. En esta revisión se analiza la evidencia científica sobre la eficacia y la efectividad de la vacuna adyuvada con MF59 en la práctica clínica real en personas  $\geq 65$  años mediante una revisión narrativa y descriptiva de los datos publicados en ensayos clínicos, estudios observacionales y revisiones sistemáticas o metaanálisis.

**Palabras clave:** Vacuna antigripal; Vacuna adyuvada; MF59

## Efficacy, effectiveness and safety of the adjuvanted influenza vaccine in the population aged 65 or over

### ABSTRACT

Most of the complications and deaths related to seasonal flu occur in the elderly population ( $\geq 65$  years) with comorbidities, and the influenza vaccine is the most effective way to prevent them. Immunization is less effective in older adults due to immunosenescence. MF59-adjuvanted vaccines, designed to improve the magnitude, persistence and amplitude of the immune response in elderly people, have been used in clinical practice since 1997 in their trivalent formulation and, since 2020, in their tetravalent formulation. Data from various studies show that these vaccines are not only safe for all age groups, with a reactivity profile similar to that of the conventional vaccine, but also that they are especially effective in boosting the immune response in the population aged 65 or over by increasing antibody titers after vaccination and significantly reducing the risk of hospital admission. Adjuvanted vaccines have been shown to provide cross-protection against heterologous strains and to be as effective as the high-dose vaccine in the population aged 65 or over. In this review, the scientific evidence on the efficacy and effectiveness of the MF59-adjuvanted vaccine in real clinical practice in people  $\geq 65$  years of age is analyzed through a narrative and descriptive review of the literature with data from clinical trials, observational studies and systematic reviews or meta-analysis.

**Keywords:** Influenza Vaccine; Adjuvanted Vaccine; MF59

## INTRODUCCIÓN

La gripe estacional es una infección vírica aguda que algunos años puede alcanzar incidencias del 5-10% [1]. El riesgo de complicaciones, hospitalizaciones y fallecimientos por gri-

Correspondencia:

Dra. María Pilar Arrazola Martínez

Servicio de Medicina Preventiva. Hospital Universitario 12 de Octubre

Av. de Córdoba, s/n, 28041 Madrid, España

E-mail: mpilararrazola@gmail.com

pe es mayor en personas de 65 o más años, niños menores de 5 años, mujeres embarazadas y pacientes con comorbilidades [1]. Las epidemias de gripe anuales causan 290.000- 650.000 muertes en el mundo y 3-5 millones de casos de enfermedad grave [1]. La infección por gripe duplica la mortalidad en los pacientes coinfectados por el virus SARS-CoV-2 [2].

En los países industrializados, la mayoría de las muertes relacionadas con la gripe ocurren en población de 65 años o más [1]. Se ha descrito una mortalidad de alrededor del 12% en mayores hospitalizados por gripe [3,4]. Además, la gripe disminuye de forma notable la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS), con una pérdida de autonomía que puede provocar gran discapacidad en hasta un 14,6% de las personas de 65 años o más [3].

La vacuna frente a la gripe es la forma más efectiva de prevenir la gripe y sus complicaciones [1]. Sin embargo, la inmunización es menos eficaz en las personas de 65 o más años debido a la inmunosenescencia [3-5]. Esto hace que los mayores muestren una respuesta menos intensa y efectiva a la vacuna en comparación con la población adulta más joven [6,7]. Con objeto de mejorar la respuesta a la vacuna antigripal en los mayores se han propuesto diversas estrategias, tales como el uso de adyuvantes (por su efecto inmunoestimulador), vías de administración alternativas, o vacunas atenuadas en lugar de inactivadas [8].

Las vacunas adyuvadas con MF59, diseñadas para mejorar la magnitud, persistencia y amplitud de la respuesta inmunitaria en población de 65 años o más, se vienen utilizando en la práctica clínica desde 1997 en su formulación trivalente y, desde 2020, también en formulación tetravalente [9-11]. Nueve estudios de evidencia con datos de práctica clínica (*real-world evidence*) publicados en 2020-2021, que analizaron varias temporadas consecutivas de gripe e incluyeron 53 millones de participantes, han demostrado que la vacuna con MF59 es más efectiva que las vacunas convencionales e igual de efectiva que la de alta dosis en población de 65 años o más [12,13]. Esto complementa la evidencia de 12 estudios de efectividad, identificados en una reciente revisión, que compararon la vacuna con MF59 frente a las vacunas convencionales no adyuvadas y que incluyeron 14 millones de participantes [12,13].

El objetivo de este trabajo es analizar la evidencia científica sobre la eficacia y la efectividad de la vacuna adyuvada con MF59 en la práctica clínica real en población  $\geq 65$  años mediante una revisión narrativa [14] de los datos publicados procedentes de ensayos clínicos, estudios observacionales y revisiones sistemáticas o metaanálisis.

## METODOLOGÍA

Para elaborar este artículo, se realizó una búsqueda bibliográfica no sistemática en septiembre de 2022 en las bases de datos electrónicas Medline (PubMed) y Embase empleando los siguientes descriptores: vacuna adyuvada, gripe, vacuna antigripal, MF59 y estudios publicados desde enero de 2014 hasta septiembre de 2022 que incluyeran a población de 65 años o más. Tras revisar el contenido de las publicaciones, se seleccionaron aquellas que, a criterio de los autores, fueron más relevantes por presentar datos sobre la vacuna adyuvada con MF59 en la práctica clínica real en población de 65 años o más. Se revisaron un total de 19 estudios, incluyendo ensayos clínicos, estudios observacionales y revisiones sistemáticas/metaanálisis (Tabla 1).

## EFICACIA, INMUNOGENICIDAD Y SEGURIDAD DE LAS VACUNAS ANTIGRIPALES ADYUVADAS

**Ensayos clínicos.** A continuación, resumimos los principales resultados de eficacia, inmunogenicidad y seguridad de las vacunas adyuvadas frente la gripe en adultos  $\geq 65$  años procedentes de 5 ensayos clínicos de fase 3 [15-19] (Tabla 2).

En el ensayo clínico con asignación aleatoria (ECA) llevado a cabo por Frey et al. [15] (2014) se evaluaron en la temporada de gripe 2010-2011 la inmunogenicidad, la seguridad y la eficacia de la vacuna trivalente adyuvada con MF59 (aTIV) en comparación con la vacuna trivalente sin adyugar (TIV) en sujetos con o sin comorbilidad. La eficacia, la reactogenicidad y los eventos adversos (EA) graves se evaluaron hasta el día 366 tras administrar la vacuna. La vacuna aTIV indujo respuestas significativamente más elevadas de anticuerpos (por inhibición de la aglutinación) ( $p < 0,001$ ) que las obtenidas por la vacuna

Tabla 1			
Número de estudios incluidos en la revisión en función del diseño			
Tipo de estudio	Número de estudios incluidos	Número de estudios con aTIV	Número de estudios con aQIV*
Ensayos clínicos [15-19]	5	3	2
Estudios observacionales [20-31]	12	12	-
Revisiones sistemáticas/metaanálisis [13,33,34]	3	3	-

aQIV: vacuna antigripal tetravalente adyuvada y de dosis estándar; aTIV: vacuna antigripal trivalente adyuvada y de dosis estándar

\*Debido a la comercialización en 2020 de la primera vacuna aQIV, todavía no se dispone de datos en vida real para esta, por lo que la mayoría de datos de efectividad de las vacunas adyuvadas proceden de estudios realizados con la vacuna aTIV. Sin embargo, debido a la formulación, composición en parte coincidente y proceso de fabricación similar entre ambos tipos de vacuna, la evidencia de la efectividad de la vacuna aTIV resulta también pertinente para la vacuna aQIV.

Tabla 2		Ensayos clínicos aleatorizados con la vacuna antigripal adyuvada en adultos de 65 años o más			
Autor (año) [referencia]	Diseño	n	Temporada de gripe	Resultados principales	
Frey (2014) [15]	Fase 3, prospectivo, aleatorizado, controlado con placebo y enmascarado para el observador	aTIV: 3.541 TIV: 3.541	2010-11	-aTIV: respuestas significativamente más elevadas vs. TIV frente a todas las cepas homólogas y heterólogas, incluso en caso de comorbilidad -No se estableció la superioridad según los criterios predefinidos -Aunque la reactividad fue mayor en el grupo de aTIV, las reacciones fueron leves/moderadas y transitorias	
Essink (2020) [16]	Fase 3, multicéntrico, aleatorizado, doble enmascaramiento, de grupos paralelos y controlado	aQIV: 889 aTIV-1: 445 aTIV-2: 444	2017-18	-aQIV: respuesta similar a aTIV frente a cepas de gripe homólogas -El beneficio inmunológico de aQIV también se demostró en los subgrupos de 65-74, 75-84 y ≥85 años y en aquellos sujetos con alto riesgo de comorbilidad -aQIV y aTIV fueron inmunogénicas y bien toleradas	
Beran (2021) [18]	Fase 3, multicéntrico, aleatorizado, estratificado, doble enmascaramiento y controlado	aQIV: 3.381 Comparador: 3.380	2016-17	-aQIV: EV 19,8% frente a todas las cepas y 49,9% frente a compatibles antigénicamente -No se cumplió el criterio preespecificado para mostrar la eficacia de aQIV -85% de los aislamientos caracterizados no coincidieron con la cepa vacunal -aQIV: mayor protección contra la gripe clínicamente relevante durante las temporadas dominadas por el subtipo A(H3N2), antigénicamente divergentes -Eficacia mayor en los casos asociados a fiebre más alta (enfermedad clínicamente más significativa) -EA local más común: dolor en el sitio de inyección (16,3% aQIV y 11,2% comparador)	
Cowling (2020) [17]	Fase 3, aleatorizado, controlado, de comparación directa	QIV: 200 aTIV: 200 HD-TIV: 200 QIVr: 200	2017-18	-aTIV: mejor respuesta humoral y celular vs. QIV, especialmente para las cepas de tipo A -Efectos para las cepas de tipo B menos claros: elevados para la cepa B/linaje-Victoria, especialmente con QIV -EA leves y transitorios -Algunas reacciones locales agudas fueron más frecuentes con aTIV o con HD-TIV vs. QIV -A medio plazo, menos EA como hinchazón, dolor o sensibilidad con aTIV vs. SQIV	
Schmader (2021) [19]	Prospectivo, aleatorizado, enmascaramiento simple	aTIV: 378 HD-TIV: 379	2017-18 2018-19	-Seguridad y calidad de vida de aTIV vs. HD-TIV -La proporción de pacientes que notificaron dolor moderado o intenso en el lugar de inyección que limitara o impidiera la actividad con aTIV no fue inferior vs. HD-TIV (3,2% vs. 5,8 %; diferencia -2,7 %; IC 95%: -5,8-0,4) -Cambios en las puntuaciones de CVRS: no fueron clínicamente significativos y no difirieron entre los grupos -Los resultados de seguridad indican que ambas vacunas pueden usarse en campañas de vacunación preventivas en adultos mayores	

aQIV: vacuna antigripal tetravalente adyuvada y de dosis estándar, aTIV: vacuna antigripal trivalente adyuvada y de dosis estándar, EA: efecto adverso, HD-QIV: vacuna antigripal tetravalente de alta dosis, HD-TIV: vacuna antigripal trivalente de alta dosis, n: tamaño muestral, QIVr: vacuna tetravalente de hemaglutinina recombinante, TIV: vacuna antigripal trivalente sin adyugar y de dosis estándar.

**Tabla 3** Estudios observacionales con la vacuna antigripal adyuvada en adultos  $\geq 65$  años

Estudio (año) [referencia]	Diseño	n	Temporada de gripe	Resultados principales
Izurieta (2019) [21]	Retrospectivo de cohortes que compara 5 vacunas	$>13 \times 10^6$	2017-18	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Comparación en EE.UU. de 5 vacunas (QIVc, QIVe, TIV, aTIV y HD-TIV) en la prevención de hospitalizaciones</li> <li>-Eficacia de QIVc: <math>\approx 10</math>-11% mayor que QIVe en evitar hospitalizaciones, visitas hospitalarias y consultas</li> <li>-Mayor EVr en reducción de visitas hospitalarias y número de hospitalizaciones relacionadas con la gripe con QIVc y HD-TIV</li> </ul>
Izurieta (2020) [20]	Retrospectivo de cohortes que compara 6 vacunas	$>12,7 \times 10^6$	2018-19	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Comparación en EE.UU. de 6 vacunas (QIVc, QIVr, QIVe, TIV, aTIV y HD-TIV)</li> <li>-aTIV y HD-TIV fueron algo más efectivas que QIVe</li> <li>-Las vacunas QIV no mostraron diferencias significativas de eficacia entre las producidas en cultivo celular y las basadas en huevo</li> <li>-Las vacunas adyuvadas y la a HD-TIV a base de huevo fueron ligeramente más eficaces que las vacunas QIV basadas en huevo</li> </ul>
Izurieta (2021) [22]	Retrospectivo de cohortes que compara 5 vacunas	$>12,7 \times 10^6$	2019-20	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Comparación en EE.UU. de 5 vacunas (HD-TIV, aTIV, QIVe, QIVc y QIVr)</li> <li>-En la prevención de visitas hospitalarias, QIVr (Evr 13,3%: 7,4-18,9%), aTIV (8,2%: 4,2-12,0%) y HD-TIV (6,8%: 3,3-10,1%) fueron significativamente más eficaces que QIVc</li> <li>-La vacuna recombinante fue moderadamente más eficaz que el resto, mientras que HD-TIV y aTIV fueron más efectivas que QIVe.</li> </ul>
Van Aalst (2020) [23]	Retrospectivo de cohortes	HD-TIV: $>1,9 \times 10^6$ aTIV: 223.793	2016-17 2017-18	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Comparación de HD-TIV vs. aTIV en EE.UU.</li> <li>-HD-TIV se asoció a menos visitas hospitalarias por causa respiratoria que aTIV</li> </ul>
McConeghy (2021) [24]	Por conglomerados (clusters)	aTIV: 24.926 TIV: 25.086	2016-17	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Comparación en residencias de ancianos del número de hospitalizaciones (población vacunada con aTIV vs. TIV) en EE.UU.</li> <li>-aTIV: más eficaz que TIV en prevenir hospitalizaciones por cualquier causa y por neumonía o gripe</li> <li>-Ambas mostraron una tasa de hospitalización respiratoria similar en una temporada de baja efectividad vacunal</li> </ul>
Pelton (2020) [25]	Retrospectivo de cohortes	aTIV: 234.313 HD-TIV: 1.269.855 QIV: 212.287 TIV: 106.491	2017-18	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Comparación de aTIV, HD-TIV, QIV y TIV.</li> <li>-aTIV: EVr significativamente mayor en reducción de hospitalizaciones/visitas a urgencias relacionadas con la gripe vs. QIV y TIV, y similar a HD-TIV</li> <li>-aTIV se asoció a una EVr significativamente mayor que TIV en evitar hospitalizaciones/visitas a urgencias por causa respiratoria</li> </ul>
Pelton (2021) [26]	Retrospectivo de cohortes	aTIV: 561.315 HD-TIV: 1.672.779	2018-19	<ul style="list-style-type: none"> <li>-aTIV vs. HD-TIV en la prevención de hospitalizaciones y visitas a urgencias relacionadas con la gripe</li> <li>-Hospitalizaciones/visitas a urgencias relacionadas con la gripe similares entre ambas vacunas</li> <li>-aTIV: ligeramente más efectiva para prevenir las consultas relacionadas con la gripe y cualquier evento cardiorrespiratorio vs. HD-TIV</li> </ul>
Levin (2021) [27]	Retrospectivo de cohortes	aTIV: 798.987 HD-TIV: 1.655.979	2019-20	<ul style="list-style-type: none"> <li>-aTIV vs. HD-TIV en prevención de hospitalizaciones y visitas a urgencias por eventos cardiorrespiratorios relacionados con la gripe</li> <li>-aTIV: eficacia similar a HD-TIV en la prevención de hospitalizaciones/visitas a urgencias relacionadas con la gripe, hospitalizaciones totales y hospitalizaciones/visitas a urgencias por causa cardiorrespiratoria relacionadas con la gripe</li> </ul>

**Tabla 3** Estudios observacionales con la vacuna antigripal adyuvada en adultos ≥65 años (cont.)

Estudio (año) [referencia]	Diseño	n	Temporada de gripe	Resultados principales
Boikos (2021) [28]	Retrospectivo de cohortes	2017-2018 aTIV: 524.223 QIV: 917.609 HD-TIV: 3.377.860 2018-2019 aTIV: 1.031.145 QIV: 915.380 HD-TIV: 3.809.601	2017-18 2018-19	-Comparación de aTIV, QIV y HD-TIV en cuanto a prevención de eventos y complicaciones relacionadas con la gripe en EE.UU. -aTIV: mayor reducción de eventos médicos relacionados con la gripe vs. QIV y HD-TIV para ambas temporadas -En población anciana de alto riesgo con comorbilidades de base, EVr de aTIV superior a QIV y similar a HD-TIV
Boikos (2021) [29]	Retrospectivo de cohortes (parte de Boikos et al., 2021a)	2017-2018 aTIV: 168.125 QIV: 360.379 HD-TIV: 1.226.916 2018-2019 aTIV: 328.227 QIV: 351.260 HD-TIV: 1.375.525	2017-18 2018-19	-Comparación de aTIV, QIV y HD-TIV en cuanto a evitar consultas relacionadas con la gripe en EE.UU. -En comparación con QIV, la efectividad de aTIV fue un 7,1% (IC 95%: 3,3-10,8) y un 20,4% (16,2-24,4) mayor para prevenir consultas relacionadas con la gripe en las temporadas 2017-2018 y 2018-2019, respectivamente -Eficacia similar a HD-TIV en ambas temporadas
Imran (2022) [30]	Retrospectivo de cohortes	aTIV: 936.508 QIV: 651.034 HD-TIV: 1.813.819	2019-20	-Comparación de aTIV, QIV y HD-TIV en cuanto a prevención de eventos y complicaciones relacionadas con la gripe en EE.UU. -aTIV: mejor EVr frente eventos hospitalarios y ambulatorios vs. QIV y HD-TIV -Resultados consistentes en todos los subgrupos de edad y en ambas temporadas
Lapi (2022) [31]	Retrospectivo de casos y controles anidados	aTIV: 5.610 TIV/QIV: 41.594	2002-03 a 2018-19 (18 temporadas)	-Eficacia relativa de aTIV frente a TIV/QIV en la reducción de hospitalizaciones por cualquier causa -En comparación con la TIV/QIV, aTIV se asoció con una reducción del 12% de las probabilidades de hospitalización por cualquier causa -Los resultados para la temporada 2018-19 son consistentes para la vacuna aTIV pero no para la aQIV.

aQIV: vacuna antigripal tetravalente adyuvada y de dosis estándar; aTIV: vacuna antigripal trivalente adyuvada y de dosis estándar, c: tecnología celular, e: basada en huevo, CVRS: calidad de vida relacionada con la salud, EVr: efectividad vacunal relativa, HD-TIV: vacuna antigripal trivalente de alta dosis, n: tamaño muestral, QIV: vacuna antigripal tetravalente sin adyugar y de dosis estándar, QIVr: vacuna tetravalente de hemaglutinina recombinante, TIV: vacuna antigripal trivalente sin adyugar y de dosis estándar.

TIV frente a todas las cepas homólogas y heterólogas del virus de la gripe, incluso en sujetos con mayor riesgo de complicaciones por presentar comorbilidad, aunque no se estableció la superioridad según los criterios predefinidos. Respecto la seguridad, la reactogenicidad fue mayor en el grupo de aTIV; pero las reacciones fueron leves o moderadas y de corta duración.

Essink et al. [16] (2020) realizaron un ECA con doble enmascaramiento y multicéntrico en el que los pacientes fueron asignados 2:1:1 a recibir una vacuna tetravalente adyuvada con MF59 (aQIV), una vacuna aTIV-1, correspondiente a la vacuna autorizada para el hemisferio norte en la temporada de gripe 2017-2018, u otra vacuna aTIV-2 con la cepa B alternativa. El estudio tuvo por objetivos evaluar si la vacuna aQIV pro-

vocaba una respuesta inmunitaria no inferior en comparación con aTIV-1 y aTIV-2; así como examinar la superioridad de aQIV frente a la cepa B, además de analizar la reactogenicidad y seguridad. Los títulos de anticuerpos se determinaron antes de la vacunación y a los 21 días de la misma para cepas homólogas. La vacuna aQIV cumplió con los criterios de no inferioridad frente a aTIV en cuanto a diferencia en la media geométrica de los títulos de anticuerpos (MGT) y tasa de seroconversión. También cumplió con los criterios de superioridad para la cepa B. Todas las vacunas fueron inmunogénicas y bien toleradas.

En el ECA de Cowling et al. [17] (2020), adultos de 65-82 años fueron asignados a recibir una vacuna tetravalente de dosis estándar (QIV), una vacuna aTIV, una vacuna trivalente

de alta dosis (HD-TIV) o una vacuna tetravalente de hemaglutinina recombinante (QIVr) autorizadas para la temporada de gripe 2017-2018. Se analizaron los sueros de 200 receptores de cada vacuna, antes y 30 días después de la vacunación, para detectar anticuerpos frente a las cepas vacunales producidas en huevo (mediante inhibición de la aglutinación, HAI) y frente al virus A/Hong Kong/4801/2014(H3N2) de cultivo celular (mediante microneutralización, MN). Se evaluaron las respuestas de linfocitos T CD4+ y CD8+ específicos de gripe en 20 participantes por grupo. Los aumentos medios (*mean fold rises*, MFR) en los títulos de HAI para A(H1N1)pdm09 y A(H3N2), y de MN para A(H3N2) fueron significativamente superiores con las vacunas mejoradas frente a las de dosis estándar ( $p < 0,05$ ). De igual modo, en los receptores de la vacuna QIVr el título frente a A(H3N2) fue 2,57 veces mayor que con la vacuna de dosis estándar; la magnitud de esta diferencia fue significativamente mayor que las diferencias de 1,43 y 1,33 observadas en los receptores de vacuna de alta dosis y vacuna adyuvada con MF59, en comparación con los que recibieron una vacuna de dosis estándar. Los autores concluyeron que los sujetos que recibieron vacunas mejoradas (aTIV, HD-TIV o QIVr) mostraron una mejor respuesta inmunitaria (humoral y celular) respecto a los que recibieron la de dosis estándar.

El ECA de Beran et al. [18] (2021), con doble enmascaramiento, fue realizado en 12 países en las temporadas 2016-17 en el hemisferio norte, y en la 2017 en el hemisferio sur. Los participantes, estratificados en función de la edad (65-74 y  $\geq 75$  años) y del riesgo de complicaciones de la gripe, se asignaron al azar 1:1 a recibir aQIV o una vacuna no antigripal. Se trata del único ensayo clínico con resultados de casos de gripe confirmados por laboratorio. El resultado principal según protocolo fue la eficacia absoluta de la vacuna en prevenir casos de gripe, confirmada por RT-PCR, frente a cualquier cepa de gripe en pacientes con síntomas de gripe y fiebre  $\geq 37,2^{\circ}\text{C}$ . Se registraron un 3,6% de casos de gripe confirmados en el grupo de aQIV y un 4,5% en el comparador, la mayoría causados por el subtipo A(H3N2). Un 85% de los aislamientos caracterizados no coincidieron con la cepa vacunal. Aun así, la vacuna aQIV mostró una eficacia según protocolo del 19,8% (IC 95% -5,3 a 38,9) frente a todas las cepas y del 49,9% (-24,0 a 79,8) frente a cepas compatibles antigénicamente. Cabe destacar que la eficacia frente a casos de gripe con pruebas de laboratorio positivas en sujetos con fiebre  $\geq 38,0^{\circ}\text{C}$  fue del 51,1% (28,2 a 66,7). La reacción más común a la vacuna adyuvada fue el dolor en el sitio de inyección. La eficacia de la vacuna adyuvada fue mayor en los casos de fiebre más alta, que corresponden a enfermedad más relevante.

Por último, en el ECA con enmascaramiento simple de Schmader et al. [19] (2021) se compararon la seguridad, la reactogenicidad y las variaciones en la CVRS tras la vacunación con aTIV frente a HD-TIV en las temporadas 2017-2018 y 2018-2019. La proporción de pacientes que notificaron dolor moderado o intenso en el lugar de inyección con aTIV fue similar respecto a HD-TIV (3,2% frente al 5,8%; diferencia -2,7%; IC 95%: -5,8 - 0,4%). No se observaron EA de interés clínico. Ningún participante precisó atención médica por una reacción

a la vacuna y no se asoció ningún EA grave a la vacunación. Los cambios en las puntuaciones de CVRS no fueron clínicamente significativos y no difirieron entre los grupos de edad con ambas vacunas.

**Estudios observacionales.** Resumimos seguidamente la evidencia de 12 estudios observacionales [20-31] sobre la efectividad de la vacuna antigripal adyuvada en la práctica clínica (Tabla 3).

Izurieta et al. llevaron a cabo 3 grandes estudios independientes, de cohortes y retrospectivos, en pacientes  $\geq 65$  años de la base de datos Medicare en EE.UU. [20-22]. En el primero de ellos [21], realizado en la temporada 2017-18 en más de 13 millones de sujetos que recibieron distintas vacunas frente a la gripe (QIVe basada en huevo, QIVc en cultivo celular; HD-TIV en huevo, aTIV o TIV), la efectividad vacunal relativa (Evr) de las vacunas de cultivo celular en relación con la QIVe fue del 10% (IC 95%: 7-13%). La vacuna aTIV demostró ser ligeramente más efectiva que las vacunas TIV (Evr 3,6%; IC 95%: 0,7-6,4%;  $p \leq 0,05$ ) y QIV (Evr 3,9%; IC 95%: 1,4-6,3%;  $p \leq 0,05$ ) basadas en huevo sin adyugar en la prevención de hospitalizaciones relacionadas con la gripe, pero fue menos efectiva que la vacuna QIVc (Evr 7,5%; IC 95%: 4,1-10,7%;  $p \leq 0,05$ ) y la HD-TIV (Evr 5,3%; IC 95%: 3,3-7,3%;  $p \leq 0,05$ ). El segundo estudio [20], realizado en la temporada 2018-19, investigó en 12 millones de personas la Evr en la prevención de consultas hospitalarias asociadas a la gripe. La efectividad fue algo superior para la vacuna basada en huevo adyuvada (Evr 7,7%; IC 95%: 3,9-11,4%;  $p \leq 0,05$ ) y la vacuna de alta dosis (Evr 4,9%; 1,7-8,1%;  $p \leq 0,05$ ) respecto a la QIV. En el tercero de estos estudios [22], en la temporada 2019-20, se estimó la Evr de las vacunas HD-TIV, aTIV, QIVe, QIVc y la vacuna tetravalente recombinante (QIVr) en 12,7 millones de sujetos. Se observó una superioridad significativa en la Evr de QIVr (13,3%: 7,4-18,9%), aTIV (8,2%: 4,2-12,0%) y HD-TIV (6,8%: 3,3-10,1%) respecto a la vacuna QIVe en la prevención de visitas hospitalarias, mientras que QIVc no fue significativamente más efectiva que QIVe (Evr 2,8%: -2,8-8,2%). En la temporada 2019-20 la circulación del virus de la gripe A(H3N2) fue escasa, por lo que los resultados deben interpretarse teniendo en cuenta esta circunstancia.

Un estudio de cohortes retrospectivo, llevado a cabo por Van Aalst et al. [23] (2020) en las temporadas de gripe 2016-2017 y 2017-2018, comparó la efectividad vacunal en casi 2 millones de personas  $\geq 65$  años que recibieron la vacuna HD-TIV frente a la aTIV. La Evr agrupada para ambas temporadas de HD-TIV frente a aTIV, en cuanto a hospitalizaciones relacionadas con problemas respiratorios, fue del 12% (IC 95%: 3,3-20%); 13% (-6,4-32%) para la temporada 2016-2017 y 12% (2,1-21%) para la 2017-2018.

En un estudio observacional, McConeghy et al. [24] (2021) asignaron al azar 823 residencias de ancianos de estancia prolongada para que ofrecieran a sus residentes ( $n=50.012$ ) aTIV o TIV en la temporada 2016-2017. Se evaluó la efectividad de aTIV frente a TIV en evitar hospitalizaciones. Las tasas de hospitalización por neumonía o gripe y por cualquier causa fueron menores con aTIV que con TIV (HR ajustado 0,80 [IC

95%: 0,66–0,98;  $p=0,03$ ) y 0,94 [0,89–0,99;  $p=0,02$ ]). La tasa de hospitalización por cualquier causa respiratoria fue similar en ambos grupos de vacunados, en una temporada donde la efectividad vacunal se consideró baja [32].

Durante la temporada 2017–2018, Pelton et al. [25] (2020) evaluaron la efectividad de la vacuna aTIV respecto a otras vacunas antigripales (HD-TIV, QIV, TIV) en prevenir eventos cardiorrespiratorios relacionados con la gripe en más de 1,82 millones de personas. La vacuna aTIV fue más efectiva en reducir las consultas relacionadas con la gripe y otras hospitalizaciones/visitas a urgencias por causa respiratoria en comparación con el resto de vacunas. En cuanto a hospitalizaciones/visitas a urgencias relacionadas con la gripe, aTIV mostró una EVr significativamente mayor que QIV y TIV (aTIV vs. QIV 8,6% [IC 95%: 1,2–15,6%]; aTIV vs. TIV 11,2% [2,3–19,4%]), y fue similar a HD-TIV. También se asoció con una EVr significativamente mayor que TIV en cuanto a hospitalizaciones/visitas a urgencias por causa respiratoria (aTIV vs. HD-TIV 2,4% [IC 95%: 0,7–4%]; aTIV vs. QIV 4% [1,9–6,2%]; aTIV vs. TIV 7,2% [4,6–9,7%]). Se demostró un beneficio significativo de aTIV en los eventos relacionados con la gripe o respiratorios en comparación con el resto de vacunas. En la temporada 2018–2019, este mismo autor publicó (2021) la efectividad vacunal de aTIV en comparación con las mismas vacunas en prevenir eventos cardiorrespiratorios y relacionados con la gripe [26]. En este caso, la vacuna aTIV fue más efectiva en reducir las consultas relacionadas con gripe que la HD-TIV (6,6%; IC 95%: 2,7–10,3%;  $p<0,001$ ). Además, aTIV fue similar a HD-TIV (Evr 2,0%; IC 95%: -3,7–7,3%) en prevenir hospitalizaciones/visitas a urgencias relacionadas con la gripe, pero más efectiva en reducir las hospitalizaciones/visitas a urgencias por enfermedad cardiorrespiratoria (Evr 2,6%; IC 95%: 1,9–3,2%;  $p<0,0001$ ).

Otro estudio retrospectivo, llevado a cabo por Levin et al. [27], comparó la efectividad vacunal de aTIV con la de HD-TIV en la prevención de hospitalizaciones/visitas a urgencias relacionadas con la gripe y enfermedades cardiorrespiratorias. La EVr de aTIV fue similar a la de HD-TIV en evitar hospitalizaciones/visitas a urgencias relacionadas con la gripe (3,1%; IC 95%: -2,8–8,6%), hospitalizaciones totales (-0,7%; IC 95%: -1,6–0,3%) y cualquier hospitalización/visita a urgencias relacionada con enfermedad cardiorrespiratoria (0,9%; IC 95%: 0,01–1,7%).

Boikos et al. publicaron en 2021 dos estudios retrospectivos correspondientes a las temporadas 2017–2018 y 2018–2019 [28,29]. En el primero de ellos [28] se comparó, en más de 10 millones de estadounidenses  $\geq 65$  años, la efectividad de aTIV, QIV y HD-TIV en términos de prevención de consultas relacionadas con la gripe. En 2017–2018, la EVr de aTIV frente a QIV fue de 18,2% (IC 95%: 15,8–20,5%) y de 7,7% frente a HD-TIV (IC 95%: 2,3–12,8%). En 2018–2019, la EVr de aTIV frente a QIV fue de 27,8% (IC 95%: 25,7–29,9) y de 6,9% frente a HD-TIV (IC 95%: 3,1–10,6%). El segundo [29], realizado en las mismas temporadas, comparó la efectividad de aTIV, QIV y HD-TIV en evitar consultas relacionadas con la gripe en más de 3,8 millones de pacientes con al menos una comorbilidad. Respecto a QIV, aTIV fue más efectiva en evitar consultas rela-

cionadas con la gripe en ambas temporadas (un 7,1% [IC 95%: 3,3–10,8%] y un 20,4% [IC 95%: 16,2–24,4%]). En la primera temporada, la efectividad de aTIV fue estadísticamente superior en los pacientes con diabetes; en la segunda, también fue significativamente superior en los pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), asma, infarto de miocardio, enfermedad cerebrovascular, enfermedad renal y cáncer. Se observó una efectividad similar de aTIV respecto HD-TIV en ambas temporadas de gripe.

En 2022, Imran et al. [30] estudiaron de forma retrospectiva la efectividad de aTIV, QIV y HD-TIV (temporada 2019–2020) en 3.553.040 sujetos  $\geq 65$  años. La EVr total de aTIV fue del 27,5% (IC 95%: 24,4–30,5%) frente a QIV y del 13,9% (IC 95%: 10,7–17,0%) frente a HD-TIV. La efectividad de la vacuna aTIV fue superior tanto en pacientes hospitalizados como ambulatorios. Los valores de EVr para pacientes hospitalizados (ingresos con cualquier diagnóstico) y consultas relacionadas con la gripe en pacientes ambulatorios fueron significativos en la comparación entre aTIV y QIV. La EVr de aTIV frente a HD-TIV en pacientes hospitalizados no fue estadísticamente significativa cuando la gripe fue el diagnóstico principal de ingreso, aunque sí lo fue cuando la gripe se notificó en cualquier posición de los diagnósticos asociados al ingreso. Los hallazgos se mantuvieron en los subgrupos de edad (65–74; 75–84 y  $\geq 85$  años). La vacuna aTIV se asoció significativamente a menos consultas relacionadas con la gripe que las otras dos vacunas.

En el estudio recientemente publicado de Lapi et al. [31] (2022) se ha analizado la EVr de las vacunas aTIV frente a las no adyuvadas (TIV y QIV) en la prevención de hospitalizaciones por cualquier causa en 18 temporadas de gripe en atención primaria. Este estudio realizó un análisis de casos y controles anidados empleando la base de datos Health Search e incluyó una cohorte de 58.252 pacientes vacunados con aTIV, TIV o QIV. Durante las 18 temporadas de gripe estudiadas, se identificaron 2.504 casos de hospitalización por cualquier causa y la vacuna aTIV se asoció a una reducción relativa en la probabilidad de ingreso por cualquier causa [12% (OR 0,88; IC 95%: 0,80–0,97;  $p<0,05$ )] en comparación con las vacunas no adyuvadas.

**Revisiones sistemáticas y metaanálisis.** Tres revisiones sistemáticas/metaanálisis [13,33,34] recientes han estudiado la efectividad de la vacuna adyuvada con MF59 en pacientes mayores en la práctica clínica real (Tabla 4).

La primera de ellas fue publicada por Coleman et al. [33] en 2021 y su objetivo fue determinar la efectividad de la vacuna aTIV/aQIV en personas  $\geq 65$  años, comparado con la ausencia de vacunación o la vacunación con vacunas estándar o de alta dosis basadas en huevo. Este metaanálisis encontró que aTIV redujo el número de consultas debido a gripe confirmada, con estimaciones agrupadas del 40,7% (IC 95%: 21,9–54,9) y del 58,5% (IC 95%: 40,7–70,9) para visitas ambulatorias no urgentes y para pacientes hospitalizados. La estimación agrupada de EVr fue del 51,3% (39,1–61,1;  $I^2=0\%$ ;  $p=0,42$ ) en cuanto a hospitalizaciones relacionadas con gripe o neumonía. Las estimaciones agrupadas de la EVr de aTIV en evitar consultas re-

Tabla 4					
Revisiones sistemáticas y metaanálisis de evidencia en vida real con la vacuna antigripal adyuvada en adultos $\geq 60$ años					
Autor (año) [referencia]	Diseño	Nº estudios	Temporada de gripe	Metodología	Resultados principales
Coleman (2021) [33]	Revisión sistemática y metaanálisis	Revisión sistemática: 21 Metaanálisis: 16	2006-07 a 2019-20	-Estudios no intervencionistas publicados en revistas revisadas por pares y literatura gris desde 1997 hasta el 15 de julio de 2020, incluidos ensayos aleatorizados por grupos -Conforme a los estándares metodológicos Cochrane y las guías PRISMA-P -Dos revisores extrajeron los datos de forma independiente -El riesgo de sesgo se evaluó mediante ROBINS-I	-aTIV: EV absoluta significativa y mejor EVr vs. TIV y QIV -aTIV: EVr similar a la vacuna de alta dosis en población $\geq 65$ años
Gärtner (2022) [13]	Revisión sistemática	11 análisis de 9 estudios	2006-07 a 2008-09 2011-12 a 2019-20	-Ensayos controlados aleatorizados, estudios observacionales y revisiones sistemáticas publicados entre el 7 de febrero de 2020 y el 6 de septiembre de 2021 -Los estudios se evaluaron con la herramienta Cochrane de riesgo de sesgo, ROBINS-I o AMSTAR 2	-9 de los 11 análisis: aTIV significativamente más eficaz vs. TIV y QIV en reducir los eventos clínicos relacionados con la gripe y los brotes de gripe -7 de los 11 análisis: aTIV eficacia similar a HD-TIV en reducir los eventos médicos relacionados con la gripe, la duración de la estancia hospitalaria y las hospitalizaciones/visitas a urgencias -3 de los 11 análisis: aTIV más eficaz que HD-TIV en reducir las consultas relacionadas con la gripe -La vacuna adyuvada y la de alta dosis son alternativas eficaces para los programas de vacunación en adultos mayores y son preferibles a las vacunas convencionales de dosis estándar
Domnich (2022) [34]	Revisión sistemática	52 estimaciones de la EVr de 10 artículos	2016-17 a 2019-20	-Ensayos controlados aleatorizados y estudios observacionales publicados hasta el 08 de abril de 2022 -Conforme a los estándares metodológicos de las guías PRISMA -Dos revisores extrajeron los datos de forma independiente -El riesgo de sesgo se evaluó mediante ROBINS-I -La herramienta GRACE (good research for comparative effectiveness) se aplicó a los estudios que cuantificaban la EVr de aTIV/aQIV frente HD-TIV/HD-QIV	-Las vacunas antigripales adyuvadas y de alta dosis están actualmente aprobadas para los adultos mayores -Las pruebas comparativas disponibles se limitan a estudios observacionales con datos del mundo real -Los resultados sobre la eficacia relativa de las dos vacunas contra la gripe son inconsistentes -Los estudios patrocinados por la industria tienden a informar de resultados más favorables -Los datos actualmente disponibles no apoyan ninguna preferencia de una vacuna sobre otra

aTIV: vacuna antigripal trivalente adyuvada y de dosis estándar, EV: efectividad vacunal, EVr: efectividad vacunal relativa, HD-TIV: vacuna antigripal trivalente de alta dosis, TIV: vacuna antigripal trivalente sin adyugar y de dosis estándar.



lacionadas con la gripe fueron del 13,9 % (4,2–23,5;  $I^2=95,9\%$ ;  $p<0,01$ ) comparada con TIV, del 13,7% (3,1–24,2;  $I^2=98,8\%$ ;  $p<0,01$ ) frente a QIV, y del 2,8% (-2,9–8,5;  $I^2=94,5\%$ ;  $p<0,01$ ) comparada con HD-TIV. Se concluyó que aTIV mostró una EV absoluta significativa, una mejor EVr en comparación con la vacuna TIV/QIV de dosis estándar, y una EVr similar a HD-TIV en población  $\geq 65$  años.

La segunda revisión sistemática, publicada por Gärtner et al. [13] en 2022, comparó la eficacia y la efectividad de las vacunas aTIV/aQIV frente a las de dosis estándar (TIV/QIV) y de alta dosis (HD-TIV/QIV) en personas de 65 años o más, para complementar la revisión sistemática de 2020 de las vacunas antigripales mejoradas llevada a cabo por el Centro Europeo para la Prevención y el Control de Enfermedades (ECDC) [12]. Se identificaron 11 análisis de 9 estudios que incluían 53 millones de participantes. En 9 de los 11 análisis la vacuna aTIV fue significativamente más efectiva que TIV y QIV en resultados relacionados con la gripe por entorno clínico y presuntos brotes de gripe [Evr de aTIV entre el 7,5% (IC 95%: 4,2–10,6%) y el 25,6% frente a TIV; y del 7,1% (IC 95%: 3,3–10,8) y el 36,3% (IC 95%: 31,0–41,2) frente a QIV]. Siete análisis encontraron una efectividad similar de aTIV frente a HD-TIV en reducir el número de consultas relacionadas con la gripe, el tiempo de estancia hospitalaria y las hospitalizaciones/visitas a urgencias. Y en dos análisis aTIV fue significativamente más eficaz que HD-TIV en reducir las consultas relacionadas con la gripe [Evr del 6,6% (IC 95%: 2,7–10,3% y del 16,6% (IC 95%: 10,8–22,0), respectivamente]. En general no se encontraron diferencias significativas entre ambas vacunas para las variables analizadas. El riesgo de sesgo de los estudios identificados fue de moderado a alto.

La tercera y última revisión sistemática, publicada por Domnich et al. [34] en 2022, comparó la eficacia y la efectividad de la vacuna adyuvada (aTIV/aQIV) frente a la de alta dosis (HD-TIV/HD-QIV). Durante la búsqueda se identificaron 10 estudios que cumplían los criterios de inclusión, todos ellos observacionales, con un diseño de cohorte retrospectivo y elevado tamaño muestral. Todos fueron realizados en EE.UU. entre las temporadas de gripe 2016–2017 y 2019–2020. No se encontraron estudios que incluyeran aQIV ni HD-QIV [34]. Aunque la mayoría de las estimaciones de EVr agrupada fueron cercanas a la nulidad, algunos estudios mostraron una efectividad ligeramente superior para una vacuna u otra. En concreto, de las 52 estimaciones de la EVr de aTIV frente a HD-TIV o viceversa en población  $\geq 65$  años, la mayoría (31/52; 59,6%) no fueron significativas. Entre las estimaciones significativas, 13 (25,0%) favorecían a la vacuna aTIV, mientras que las 8 restantes (15,4%) eran favorables a HD-TIV. El análisis conjunto mostró que la vacuna aTIV fue superior a la HD-TIV ( $p < 0,05$ ) frente a: todas las consultas médicas relacionadas con la gripe (hospitalizaciones, visitas a urgencias y consultas externas) (9,7%; IC 95%: 5,0–14,2;  $I^2=75,6\%$ ); consultas hospitalarias (tanto hospitalizaciones como visitas a urgencias) por neumonía (2,2%; IC 95%: 0,3–4,1;  $I^2=48,0\%$ ); asma/EPOC/afecciones bronquiales (1,2%; IC 95%: 0,2–2,2;  $I^2 = 0\%$ ), eventos cerebrovasculares (2,4%; IC 95%: 0,4–4,4;  $I^2=46,1\%$ ) e ictus (2,4%; IC 95%: 0,4–4,4;  $I^2=45,2\%$ ). Por el contrario, aTIV fue menos

efectiva ( $p < 0,05$ ) que HD-TIV frente a las hospitalizaciones por causa respiratoria (-13,9%; IC 95%: -25,4–3,4;  $I^2 = 0\%$ ) y las consultas hospitalarias (tanto estancias como visitas a urgencias) por eventos coronarios (-1,2%; IC 95%: -2,2 – -0,2;  $I^2 = 0\%$ ). No hubo diferencias significativas para otros parámetros. Las estimaciones de EVr se limitaron a criterios de valoración clínicos no confirmados por laboratorio (consultas médicas, hospitalizaciones, etc.) y el riesgo de sesgo de los estudios fue moderado.

## DISCUSIÓN

Esta revisión de la evidencia sobre la eficacia, efectividad y seguridad de la vacuna antigripal adyuvada con MF59 en población de 65 años o más comprende diversos ensayos clínicos, estudios observacionales y revisiones sistemáticas realizados en distintas temporadas de gripe. Los resultados demuestran que las vacunas adyuvadas generan mayores títulos de anticuerpos y respuestas más sostenidas en el tiempo en comparación con las vacunas no adyuvadas de dosis estándar.

El uso de grandes bases de datos del mundo real que integran diferentes fuentes de información (incluidos datos procedentes de hospitales y farmacias) [26,28] permite evaluar la efectividad de las vacunas y complementar los resultados obtenidos a través de ECA. Entre los trabajos revisados se incluyen estudios basados en varias fuentes de datos que exploran múltiples criterios de valoración y que permiten ampliar el espectro de casos relacionados con la gripe, abarcando desde casos más graves (pacientes hospitalizados) hasta los menos graves (pacientes ambulatorios o sin hospitalización). En este sentido, los trabajos de Pelton et al. (2021) e Imran et al. (2022) indican que la vacuna aTIV parece ser más efectiva en el entorno ambulatorio al reducir las consultas relacionadas con la gripe en comparación con otras vacunas [26,30].

Cabe destacar los estudios de gran tamaño muestral realizados en pacientes procedentes de bases de datos como Medicare [20–22]. Las fuentes empleadas permitieron analizar resultados relevantes como las hospitalizaciones en los cuidados de rutina en un contexto real, difíciles de obtener en cualquier ECA. Estos estudios concluyeron que las vacunas HD-TIV y aTIV fueron más efectivas que la QIVe, y apoyan que la cantidad de antígeno y el uso de adyuvantes pueden contribuir a incrementar la efectividad vacunal.

Dado que el efecto de la gripe se extiende más allá de la enfermedad respiratoria, es importante comparar la efectividad de las vacunas en cuanto a otros resultados clínicos relevantes, como los eventos cardiovasculares [23,26,27,29]. El estudio de Pelton et al. [26] que evaluó varios aspectos relacionados con la enfermedad cardiorrespiratoria, demostró que la vacuna aTIV fue similar a la HD-TIV en prevenir hospitalizaciones/visitas a urgencias relacionadas con la gripe, pero más efectiva en reducir las hospitalizaciones/visitas a urgencias por enfermedad cardiorrespiratoria. Sin embargo, en el estudio de Van Aalst et al. [23], los datos agrupados para ambas temporadas de gripe muestran que la vacuna HD-TIV se asoció a me-

nos visitas hospitalarias por causa respiratoria que aTIV, lo cual refleja que no existe consistencia entre los distintos estudios revisados.

De igual modo, dado que el riesgo de morbilidad y mortalidad por gripe aumenta con la edad entre los adultos mayores [35,36], es importante evaluar la efectividad de las vacunas en este grupo poblacional. Los estudios analizados en esta revisión demuestran que las vacunas antigripales adyuvadas presentan resultados favorables en la población de 65 años o más, generando una respuesta inmunitaria más robusta y sostenida en el tiempo [17,18] que se traduce en una reducción de las hospitalizaciones y las visitas/consultas a urgencias [25–27]. Esta ventaja se mantiene en los distintos grupos poblacionales (65–74 años; 75–84 años y  $\geq 85$  años) [30], un aspecto crítico dada la creciente fragilidad de los pacientes con la edad.

Por otro lado, con relación a las variantes víricas, varios de los estudios revisados demuestran que la vacuna antigripal adyuvada es más eficaz frente al subtipo A(H3N2) [17,18], clínicamente importante en población de 65 años o más, e induce una mejor protección cruzada que las vacunas no adyuvadas, especialmente la formulación aQIV, ya que incluye una cepa B adicional (B/linaje Yamagata o Victoria). En el ECA de Essink et al. [16] la vacuna aQIV adyuvada con MF59 cumplió con los criterios de superioridad para la cepa B frente a una vacuna aTIV-1 y otra aTIV-2 con una cepa B alternativa. Las vacunas tetravalentes, que incluyen las cepas A y B recomendadas por las autoridades sanitarias, tienen el potencial de ofrecer una protección más amplia que las trivalentes.

Además, esta revisión muestra que, en temporadas con deriva antigénica, la vacuna adyuvada mejora los resultados de inmunogenicidad en comparación con otras vacunas estándar. El estudio de Beran et al. [18] avala el beneficio de las vacunas antigripales adyuvadas en temporadas con una discrepancia sustancial entre las cepas circulantes y vacunales. Levin et al. destacaron que la EVr fue similar entre aTIV y HD-TIV pese a que hubo poca o ninguna circulación significativa de A(H3N2) durante la temporada de 2019–2020, variante que a menudo contribuye de manera importante a las hospitalizaciones y la mortalidad relacionadas con la gripe en población de 65 o más años de edad [27]. En los 2 estudios de Boikos [28,29], la deriva antigénica de A(H3N2) fue mayor en la temporada 2018–2019 que en la 2017–2018, lo cual otorgó un mayor beneficio a la vacuna aTIV.

Desde el punto de vista de la seguridad, los resultados del estudio de Schmader et al. [19] respaldan el uso de cualquiera de las vacunas aTIV o HD-TIV para prevenir la gripe en adultos mayores. Este estudio fue el primero en determinar los efectos de la vacunación antigripal en la calidad de vida de los pacientes, sin diferencias significativas entre ambas. Se confirmó la seguridad de la vacuna adyuvada, tal y como ya demostraron Pellegrini et al. en 2009 con datos procedentes de 64 ensayos clínicos [37].

En términos económicos, el uso de la vacuna adyuvada se considera una intervención coste-efectiva [38]. Tal y como se estima en el estudio de Fochesato et al. (2022) [38] el coste

incremental por año de vida ajustado por calidad que aporta la vacuna aQIV frente a la estándar es de 2.240 euros desde la perspectiva del pagador, considerando una EVr del 34,6%. El uso de vacunas adyuvadas puede suponer un ahorro para el Sistema de Nacional de Salud español, tal y como revelan de los datos de coste-efectividad disponibles [27,38–40]. El ahorro en costes sanitarios directos con la vacuna adyuvada trivalente se ha estimado en 63,6 millones de euros en comparación con la HD-TIV, debido especialmente a la diferencia de precio entre ambas vacunas [38]. Por otro lado, utilizar la vacuna adyuvada en toda la población  $\geq 65$  años podría suponer un ahorro de hasta 82 millones de euros respecto la vacuna no adyuvada [39]. La protección conferida por la vacuna antigripal es fundamental en términos económicos si se tiene en cuenta que el coste de una epidemia de gripe puede alcanzar los 56,7 millones de euros por millón de habitantes en los países industrializados [41].

Finalmente, es preciso mencionar que, entre los estudios analizados, aportan más valor aquellos realizados en varias temporadas de gripe, pues sus resultados son más fácilmente extrapolables a nuevas temporadas, así como aquellos en los que se ha realizado el diagnóstico virológico de gripe. La utilización de definiciones de gripe ligeramente distintas en los distintos trabajos y la ausencia de esta confirmación diagnóstica de laboratorio en algunos de ellos puede limitar la comparación de los datos [29–31]. Hay muchas variables cuya definición ha cambiado a lo largo del tiempo, por lo que las revisiones e investigaciones deben actualizarse de forma constante. A ello es preciso añadir otros factores ligados a la susceptibilidad de las distintas cohortes, los cambios en las vacunas y la deriva antigénica de los virus.

## CONCLUSIONES

Los resultados de ensayos clínicos aleatorizados realizados con vacunas antigripales adyuvadas con MF59 en diversas temporadas de gripe demuestran que éstas generan una respuesta inmunitaria con mayores títulos de anticuerpos y respuestas más sostenidas en el tiempo respecto a vacunas no adyuvadas. También presenta mejores resultados frente al subtipo A(H3N2) e induce una mejor protección cruzada que las vacunas sin adyuvante.

Los datos post-comercialización reafirman que las vacunas adyuvadas y las de alta carga presentan una efectividad similar en cuanto a hospitalizaciones relacionadas con gripe y en pacientes de alto riesgo. Además, demuestran que la vacuna antigripal adyuvada es más inmunogénica que otras vacunas de dosis estándar en temporadas con deriva antigénica, y que presentan un buen perfil de seguridad.

Con la evidencia revisada, puede concluirse que las vacunas adyuvadas son alternativas efectivas y seguras para ser incluidas en los programas de vacunación en población de 65 o más años de edad, y que son preferibles a las vacunas convencionales de dosis estándar como estrategia de prevención frente a la gripe.

## AGRADECIMIENTOS

A Adelphi Targis S.L. por el apoyo de *medical writing*.

## FINANCIACIÓN

Seqirus Spain, S.L. ha promovido el desarrollo de este trabajo financiando los servicios de *medical writing*. Los autores han desarrollado y consensado el contenido con independencia de la fuente de financiación.

## CONFLICTOS DE INTERESES

Los autores declaran que han recibido honorarios por la participación en grupos asesores que valoraron la información aportada en este manuscrito, y se valoró la oportunidad de una revisión narrativa de la evidencia disponible. Los autores declaran que no han recibido honorarios adicionales derivados de su participación en la elaboración, escritura, revisión o valoración crítica del manuscrito.

## BIBLIOGRAFÍA

- Organización Mundial de la Salud (OMS). OMS, 2018 [citado 16 diciembre 2022]. Disponible en: [https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/influenza-\(seasonal\)](https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/influenza-(seasonal)).
- Iacobucci G. Covid-19: Risk of death more than doubled in people who also had flu, English data show. *BMJ*. 2020;370:m3720. doi:10.1136/bmj.m3720.
- McElhaney JE, Kuchel GA, Zhou X, Swain SL, Haynes L. T-cell immunity to influenza in older adults: A pathophysiological framework for development of more effective vaccines. *Front Immunol*. 2016;7:41. doi:10.3389/fimmu.2016.00041.
- 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.
- Dugan HL, Henry C, Wilson PC. Aging and influenza vaccine-induced immunity. *Cell Immunol*. 2020;348:103998. doi:10.1016/j.cellimm.2019.103998.
- 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.
- Rondy M, el Omeiri N, Thompson MG, Levêque 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;75:381–94. doi:10.1016/j.jinf.2017.09.010.
- Parodi V, Florentiis D de, Martini M, Ansaldo F. Inactivated Influenza Vaccines Recent Progress and Implications for the Elderly. *Drugs Aging*. 2011;28(2):93–106. doi:10.2165/11586770-000000000-00000.
- O'Hagan DT, Ott GS, van Nest G, Rappuoli R, del Giudice G. The history of MF59® adjuvant: A phoenix that arose from the ashes. *Expert Rev Vaccines*. 2013;12:13–30. doi:10.1586/erv.12.140.
- Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Centro de Información de Medicamentos. Ficha técnica Chiromas. [citado 16 diciembre 2022]. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/63566/FT\\_63566.html](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/63566/FT_63566.html).
- Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Centro de Información de Medicamentos. Ficha técnica Flud Tetra [citado 16 diciembre 2022]. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1201433001/FT\\_1201433001.html](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1201433001/FT_1201433001.html). Citado 16 diciembre 2022.
- European Centre for Disease Prevention and Control. Systematic review of the efficacy, effectiveness and safety of newer and enhanced seasonal influenza vaccines for the prevention of laboratory-confirmed influenza in individuals aged 18 years and over, 2020 [citado 16 diciembre 2022]. Disponible en: <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/seasonal-influenza-vaccines-systematic-review-efficacy.pdf>.
- Gärtner BC, Weinke T, Wahle K, Kwetkat A, Beier D, Schmidt KJ, et al. Importance and value of adjuvanted influenza vaccine in the care of older adults from a European perspective – A systematic review of recently published literature on real-world data. *Vaccine* 2022;40:2999–3008. doi:10.1016/j.vaccine.2022.04.019.
- Paré G, Trudel MC, Jaana M, Kitsiou S. Synthesizing information systems knowledge: A typology of literature reviews. *Inform Manag*. 2015;52:183–99. doi:10.1016/j.im.2014.08.008.
- Frey SE, Reyes MRA-DL, Reynales H, Bernal NN, Nicolay U, Narasimhan V, et al. Comparison of the safety and immunogenicity of an MF59®-adjuvanted with a non-adjuvanted seasonal influenza vaccine in elderly subjects. *Vaccine* 2014;32:5027–34. doi:10.1016/j.vaccine.2014.07.013.
- Essink B, Fierro C, Rosen J, Figueroa AL, Zhang B, Verhoeven C, et al. Immunogenicity and safety of MF59-adjuvanted quadrivalent influenza vaccine versus standard and alternate B strain MF59-adjuvanted trivalent influenza vaccines in older adults. *Vaccine* 2020;38:242–50. doi:10.1016/j.vaccine.2019.10.021.
- Cowling BJ, Perera RAPM, Valkenburg SA, Leung NHL, Iuliano AD, Tam YH, et al. Comparative immunogenicity of several enhanced influenza vaccine options for older adults: A randomized, controlled trial. *Clin. Infect Dis*. 2020;71:1704–14. doi:10.1093/cid/ciz1034.
- Beran J, Reynales H, Poder A, Yu CY, Pitisuttithum P, Yuan LL, et al. Prevention of influenza during mismatched seasons in older adults with an MF59-adjuvanted quadrivalent influenza vaccine: a randomised, controlled, multicentre, phase 3 efficacy study. *Lancet Infect Dis*. 2021;21:1027–37. doi:10.1016/S1473-3099(20)30694-0.
- Schmader KE, Liu CK, Harrington T, Rountree W, Auerbach H, Walter EB, et al. Safety, Reactogenicity, and Health-Related Quality of Life After Trivalent Adjuvanted vs Trivalent High-Dose Inactivated Influenza Vaccines in Older Adults: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Netw Open*. 2021;4:e2031266. doi:10.1001/jamanetworkopen.2020.31266.

20. Izurieta HS, Chillarige Y, Kelman J, Wei Y, Lu Y, Xu W, et al. Relative Effectiveness of Influenza Vaccines among the United States Elderly, 2018–2019. *J Infect Dis.* 2020;222:278–87. doi:10.1093/infdis/jiaa080.
21. 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;220:1255–64. doi:10.1093/infdis/jiy716.
22. Izurieta HS, Lu M, Kelman J, Lu Y, Lindaas A, Loc J, et al. Comparative effectiveness of influenza vaccines among U.S. Medicare beneficiaries ages 65 years and older during the 2019–20 season. *Clin Infect Dis.* 2021;73:e4251–9. doi:10.1093/cid/ciaa1727.
23. 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;38:372–9. doi:10.1016/j.vaccine.2019.09.105.
24. McConeghy KW, Davidson HE, Canaday DH, Han L, Saade E, Mor V, et al. Cluster-randomized Trial of Adjuvanted Versus Nonadjuvanted Trivalent Influenza Vaccine in 823 US Nursing Homes. *Clin Infect Dis.* 2021;73:e4237–43. doi:10.1093/cid/ciaa1233.
25. Pelton SI, Divino V, Shah D, Mould-Quevedo J, Dekoven M, Krishnarajah G, et al. Evaluating the relative vaccine effectiveness of adjuvanted trivalent influenza vaccine compared to high-dose trivalent and other egg-based influenza vaccines among older adults in the us during the 2017–2018 influenza season. *Vaccines (Basel)* 2020;8:1–17. doi:10.3390/vaccines8030446.
26. Pelton SI, Divino V, Postma MJ, Shah D, Mould-Quevedo J, DeKoven M, et al. A retrospective cohort study assessing relative effectiveness of adjuvanted versus high-dose trivalent influenza vaccines among older adults in the United States during the 2018–19 influenza season. *Vaccine* 2021;39:2396–407. doi:10.1016/j.vaccine.2021.03.054.
27. Levin MJ, Divino V, Shah D, Dekoven M, Mould-Quevedo J, Pelton SI, et al. Comparing the clinical and economic outcomes associated with adjuvanted versus high-dose trivalent influenza vaccine among adults aged  $\geq 65$  years in the us during the 2019–20 influenza season—a retrospective cohort analysis. *Vaccines (Basel)* 2021;9:1–16. doi:10.3390/vaccines9101146.
28. Boikos C, Fischer L, O'Brien D, Vasey J, Sylvester GC, Mansi JA. Relative Effectiveness of Adjuvanted Trivalent Inactivated Influenza Vaccine Versus Egg-derived Quadrivalent Inactivated Influenza Vaccines and High-dose Trivalent Influenza Vaccine in Preventing Influenza-related Medical Encounters in US Adults  $\geq 65$  Year. *Clin Infect Dis.* 2021;73:816–23. doi:10.1093/cid/ciab152.
29. Boikos C, Imran M, Nguyen VH, Ducruet T, Sylvester GC, Mansi JA. Effectiveness of the adjuvanted influenza vaccine in older adults at high risk of influenza complications. *Vaccines (Basel)* 2021;9:862. doi:10.3390/vaccines9080862.
30. Imran M, Puig-Barbera J, Ortiz JR, Fischer L, O'Brien D, Bonafede M, et al. Relative Effectiveness of MF59 Adjuvanted Trivalent Influenza Vaccine vs Nonadjuvanted Vaccines During the 2019–2020 Influenza Season. *Open Forum Infect Dis.* 2022;9:1–8. doi:10.1093/ofid/ofac167.
31. Lapi F, Domnich A, Marconi E, Rossi A, Cricelli C. Adjuvanted versus non-adjuvanted standard-dose influenza vaccines in preventing all-cause hospitalizations in the elderly: a cohort study with nested case-control analyses over 18 influenza seasons. *Expert Rev Vaccines.* 2022;21(11):1647–53. doi:10.1080/14760584.2022.2115362.
32. Blanton. Update: Influenza Activity in the United States During the 2016–17 Season and Composition of the 2017–18 Influenza Vaccine. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2017;66(25):668–76. doi:10.15585/mmwr.mm6625a3.
33. Coleman BL, Sanderson R, Haag MDM, McGovern I. Effectiveness of the MF59-adjuvanted trivalent or quadrivalent seasonal influenza vaccine among adults 65 years of age or older, a systematic review and meta-analysis. *Influenza Other Respir Viruses.* 2021;15:813–23. doi:10.1111/irv.12871.
34. Domnich A, de Waure C. Comparative effectiveness of adjuvanted versus high-dose seasonal influenza vaccines for older adults: a systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis.* 2022;122:855–63. doi:10.1016/j.ijid.2022.07.048.
35. Martínez A, Soldevila N, Romero-Tamarit A, Torner N, Godoy P, Rius C, et al. Risk factors associated with severe outcomes in adult hospitalized patients according to influenza type and subtype. *PLoS One.* 2019;14. doi:10.1371/journal.pone.0210353.
36. Pérez-Rubio A, Platero L, Eiros Bouza JM. Seasonal influenza in Spain: Clinical and economic burden and vaccination programmes. *Med Clin (Barc).* 2019;153:16–27. doi:10.1016/j.medcli.2018.11.014.
37. Pellegrini M, Nicolay U, Lindert K, Groth N, della Cioppa G. MF59-adjuvanted versus non-adjuvanted influenza vaccines: Integrated analysis from a large safety database. *Vaccine* 2009;27:6959–65. doi:10.1016/j.vaccine.2009.08.101.
38. Fochesato A, Sottile S, Pugliese A, Márquez-Peláez S, Toro-Díaz H, Gani R, et al. An Economic Evaluation of the Adjuvanted Quadrivalent Influenza Vaccine Compared with Standard-Dose Quadrivalent Influenza Vaccine in the Spanish Older Adult Population. *Vaccines (Basel)* 2022;10:1360. doi:10.3390/VACCINES10081360.
39. Pérez-Rubio A, Eiros Bouza JM. Impacto económico y sanitario de la utilización de vacuna antigripal adyuvada con MF59 en población mayor de 65 años en España. *Rev Esp Quimioter.* 2018;31:43–52. PMID: 29355006.
40. Ruiz-Aragón J, Márquez-Peláez S, Gani R, Alvarez P, Guerrero-Lu-duena R. Cost-Effectiveness and Burden of Disease for Adjuvanted Quadrivalent Influenza Vaccines Compared to High-Dose Quadrivalent Influenza Vaccines in Elderly Patients in Spain. *Vaccines (Basel)* 2022;10:1–12. doi:10.3390/vaccines10020176.
41. Commission of the European Communities. proposal for a council recommendation on seasonal influenza vaccination, 2018 [citado 16 diciembre 2022]. Disponible en: <https://op.europa.eu/en/publication-detail/-/publication/99fd9b9-ce99-4064-9711-44385d555c1b/language-en>