

**Vacunación frente a la gripe
estacional en las personas
mayores:**

Evaluación de la vacuna adyuvada

Informe de posicionamiento



**Sociedad Española
de Geriatria y Gerontología**

COMITÉ DE VACUNAS DE LA SEGG

- **Dr. Ramón Cisterna Cáncer.**
Presidente del Grupo estudio Vacunas (GEVAC). Jefe de Servicio de Microbiología Clínica del Hospital de Basurto. Bilbao. Catedrático de Microbiología Médica de la Universidad del País Vasco.
- **D. José Antonio Forcada Segarra.**
Diplomado en Enfermería. Miembro de la Junta Directiva de la AEV (Asociación Española de Vacunología).
- **Dr. Pedro Gil Gregorio**
Jefe del Servicio de Geriátría del Hospital Clínico Universitario San Carlos. Madrid.
- **Dr. José Gutiérrez Rodríguez.**
Especialista en Geriátría. Servicio de Geriátría del Hospital Monte Naranco. Oviedo.
- **Dr. Gregorio Jiménez Díaz.**
Director de la web de la SEGG. Coordinador del Servicio de Urgencias del Hospital Príncipe de Asturias. Alcalá de Henares. Madrid.
- **Dra. Rosa López Mongil**
Geriatra. Centro Asistencial Doctor Villacián. Valladolid.
- **Dr. José Antonio López Trigo.**
Presidente de la SEGG. Especialista en Geriátría. Ayuntamiento de Málaga.
- **Dr. Alberto Mariano Lázaro**
Especialista en Medicina Preventiva y Salud Pública. Responsable de la Unidad de Epidemiología del Servicio de Medicina Preventiva del Hospital Clínico San Carlos de Madrid.
- **Dra. Gloria Mato Chaín.**
Especialista en Medicina Preventiva y Salud Pública . Responsable de la Unidad de Vacunación del Adulto. Servicio de Medicina Preventiva del Hospital Clínico San Carlos de Madrid.
- **Dr. Primitivo Ramos Cordero**
Especialista en Geriátría. Coordinador médico-asistencial del Servicio Regional de Bienestar Social de la Comunidad Autónoma de Madrid.
- **Dra. Esther Redondo Margüello**
Médico de Atención Primaria. Coordinadora Nacional del Grupo de Trabajo de Actividades Preventivas SEMERGEN. Centro de Vacunación Internacional. Madrid.
- **Dr. Jaime Rodríguez Salazar**
Especialista en Geriátría. Hospital Universitario Severo Ochoa. Leganés. Madrid.
- **Dr. Luis Salleras Sanmartí.**
Catedrático de Medicina Preventiva. Universidad de Barcelona. Asesor Consultor.
- **Dr. José Luis Viejo Bañuelos.**
Neumólogo. Neumólogo. Ex-Jefe del Servicio de Neumología del Hospital Universitario de Burgos y Profesor Honorífico de la Universidad Complutense de Madrid.

INDICE

1 JUSTIFICACIÓN

1.1 TRASCENDENCIA DE LA GRIPE ESTACIONAL EN LAS PERSONAS MAYORES

A) Morbilidad

B) Mortalidad

C) Costes

1.2 ESTRATEGIA DE VACUNACIÓN

A) Efectividad

B) Limitaciones

C) Necesidad de nuevas estrategias de vacunación

2 OBJETIVO

3 EVALUACIÓN DE LA VACUNA ANTIGRI PAL ADYUVADA EN LAS PERSONAS MAYORES

3.1 ADYUVANTE MF59: COMPOSICIÓN Y MECANISMO DE ACCIÓN

A) Composición

B) Mecanismo de acción

3.2 INMUNOGENICIDAD

3.3 EFECTIVIDAD

3.4 SEGURIDAD

3.5 EVALUACIÓN ECONÓMICA

3.6 CONCLUSIONES

4 BIBLIOGRAFÍA

1. JUSTIFICACIÓN

1.1. TRANSCENDENCIA DE LA GRIPE ESTACIONAL EN LAS PERSONAS MAYORES

España sigue su proceso de inversión de la pirámide poblacional. Según los datos del Padrón Continuo del Instituto Nacional de Estadística (INE) a 1 de enero de 2016 había 8.657.705 personas mayores (≥ 65 años), un 18,4% sobre el total de la población¹. Según la proyección del INE, en 2066 habrá más de 14 millones de personas mayores, (34,6% del total de la población que alcanzará los 41.068.643 habitantes) y la proporción de octogenarios que ahora representan el 6% de toda la población, seguirá creciendo².

Como promedio, cada año la gripe afecta al 10-20% de la población, pudiendo llegar hasta el 50% en comunidades cerradas. En España, según el Sistema de Vigilancia de la Gripe (Instituto de Salud Carlos III) durante las últimas 5 temporadas analizadas se han alcanzado tasas anuales de incidencia acumulada que oscilan entre los 2781,24 casos/100.000 habitantes (temporada 2009-2010) y los 2004,16 casos/100.000 habitantes (temporada 2015-2016). Durante la temporada 2015-2016 la tasa de incidencia acumulada de gripe en la población > 64 años fue de 623,29 casos/100.000 habitantes³. En Estados Unidos se ha estimado una tasa de ataque del 9% en la población ≥ 65 años⁴.

La gripe es un importante problema de salud pública, particularmente en las personas mayores donde la carga clínica y económica de la gripe es significativa tanto por su mortalidad directa o indirecta como por sus complicaciones y el incremento de los costes económicos sanitarios y sociales que origina (consultas ambulatorias, ingresos hospitalarios, días de pérdida de productividad y años de vida perdidos)^{5,6}. La carga de la enfermedad mide el impacto de un problema de salud por lo que desde una perspectiva de salud pública, es un factor importante para establecer prioridades.

A) Morbilidad

Diferentes estudios han objetivado que las complicaciones y hospitalizaciones asociadas a la gripe son más frecuentes entre las personas mayores (especialmente en aquellos con condiciones médicas subyacentes)⁷⁻¹¹.

En España durante la temporada de gripe 2015-2016 las tasas más altas de hospitalización se registraron en los mayores de 64 años (30,6 casos por 100.000 habitantes) suponiendo un 40% del total de casos hospitalizados. De los casos en los que se disponía de información, el 88% presentaban algún factor de riesgo de complicaciones de gripe. Entre los más frecuentes destacaron la enfermedad cardiovascular crónica (40%), la diabetes (31%) y la enfermedad pulmonar crónica (27%)³.

En Estados Unidos el número de hospitalizaciones asociadas con la gripe varía considerablemente según la magnitud de la epidemia, (desde 16.000 hospitalizaciones en las temporadas de baja incidencia de gripe a 220.000 en las temporadas de alta incidencia). Las tasas de hospitalización asociadas a la gripe son máximas en el grupo de edad de 65 o más años, donde la prevalencia de personas con enfermedades crónicas subyacentes y factores de riesgo es ya muy elevada (en torno al 40%). Las personas de ese grupo de edad representan la mitad de las personas hospitalizadas por gripe^{12,13}.

Por otra parte, las hospitalizaciones relacionadas con la gripe en las personas mayores se asocian con deterioro funcional y discapacidad significativa así como deficiencias en el desarrollo de las actividades de la vida diaria. Estos efectos tienen implicaciones sociales, ya que pueden ser duraderos y suponen una pérdida de independencia en las actividades cotidianas y una disminución de la calidad vida¹⁴⁻¹⁷,

B) Mortalidad

La mortalidad por gripe aumenta significativamente en las personas mayores. La mortalidad se produce, sobre todo, por complicaciones bacterianas (principalmente neumocócicas) y por descompensaciones de la enfermedad de base¹⁸.

En España durante la temporada 2015-2016 se notificaron 3.101 casos graves hospitalizados confirmados por gripe en 19 Comunidades Autónomas, de los cuales 1.071 (35%) fueron admitidos en UCI y 352 (11%) fallecieron. La mortalidad aumentó con la edad, concentrándose la mayor proporción de casos en los mayores de 64 años (59%), seguido del grupo de 45-64 años (32%). En el 90% de los casos se confirmó la infección por virus de la gripe A (98% A/H1N1 entre los subtipados). El 91% de la defunciones confirmadas por virus A/H1N1 se produjeron en personas mayores de 44 años (el 53% eran mayores de 65 años). De los 352 fallecidos, 220 (63%) habían ingresado en UCI. Entre los 273 casos susceptibles de vacunación antigripal, con información disponible, 160 (59%) no habían recibido la vacuna antigripal de esa temporada³.

En Estados Unidos, según Thompson et al., las tasas de mortalidad por enfermedades relacionadas con la gripe son más de diez veces mayores entre los individuos con al menos 65 años que entre los 50-64 años de edad¹⁸.

Otro estudio¹⁹ publicado en 2010 centrado en las estimaciones de muertes asociadas con la gripe en los Estados Unidos estableció que la tasa anual promedio de muertes asociada a la gripe en adultos mayores de 65 años fue de 17 muertes por 100.000 (rango: 2.4-36.7). El estudio también indica que las muertes entre las personas mayores de 65 años representaron el 87,9% de las muertes asociadas con la gripe. Cuando se estimaron las muertes relacionadas con la gripe utilizando causas respiratorias y circulatorias subyacentes, estas estimaciones aumentaron a 66,1 muertes por 100.000 (rango: 8,0-121,1) y 89,4%, respectivamente. Este estudio describió una amplia variación en el número estimado de muertes de una temporada a otra, que estaba estrechamente relacionada con los tipos y subtipos del virus en circulación. Las estimaciones de las muertes anuales asociadas a la gripe con causas subyacentes de

neumonía y gripe (1976 a 2007) revelaron una gran diferencia entre la gripe de tipo A y B con una mediana calculada de más de 6.000 muertes asociadas a la influenza tipo A y la mitad para el tipo influenza B (3,360) para las personas mayores de 65 años. Durante las 22 temporadas en que la gripe A (H3N2) fue la cepa prominente, las tasas de mortalidad promedio fueron 2.7 veces más altas que en las nueve temporadas en las que no fue (todos los grupos de edad combinados) y en promedio, las muertes asociadas con la gripe, independientemente de la causa médica subyacente. En 2014 Cromer et al²⁰ también informaron de un mayor riesgo en su evaluación de la carga de gripe en Inglaterra por edad y grupo de riesgo clínico.

c) Costes

En los países desarrollados, la gripe es una considerable carga económica en costes directos y sobre todo indirectos que pueden representar hasta del 80 al 90% de los costes totales y radican, principalmente, en el absentismo, la interrupción de las actividades y en la disminución de productividad^{6,21}.

En España, durante la temporada gripal 1999-2000, la gripe representó un coste total de aproximadamente 1.036,9 millones de euros y los casos en mayores de 65 años fueron los que presentaron un mayor coste²².

Las personas mayores representan aproximadamente el 64% de la carga económica total de la gripe en los Estados Unidos^{4,5}.

1.2. ESTRATEGIA DE VACUNACIÓN

La vacunación antigripal estacional en personas de edad avanzada es la estrategia fundamental de prevención primaria debido a sus beneficios demostrados^{23, 24}. Los estudios de coste-beneficio y coste-efectividad han indicado que esta intervención en esta cohorte de edad siempre es rentable^{25,26}.

Por ello, la mayoría de los países desarrollados cuentan con programas de vacunación antigripal anual en personas mayores con recomendaciones parecidas respecto a la edad de vacunación. En España el criterio de edad oscila entre comenzar a los 60 o a los 65 años, según las diferentes comunidades autónomas²⁷.

En diciembre de 2009, el Consejo de la Unión Europea adoptó la recomendación de estimular a los países miembros a ejecutar los planes y acciones necesarios para conseguir elevar las tasas de cobertura de vacunación antigripal en los grupos de riesgo (incluidos los mayores de 65 años) de forma inmediata, con el propósito de alcanzar el objetivo del 75%. Las dos sociedades europeas de Geriátrica y Gerontología (EU Geriatric Medicine Society y la International Association of Gerontology and Geriatrics-European Region) elaboraron un documento de consenso mediante el que se estimula la vacunación universal de los mayores, estableciendo la edad de 60 años para comenzar a aplicar la vacunación anual de forma sistemática²⁸. La Sociedad Española de Geriátrica y Gerontología en sus recomendaciones de vacunación también sigue

este criterio²⁹.

En Estados Unidos los datos analizados de la Encuesta Nacional de Salud del año 2016 (enero-septiembre) señalan que la cobertura de vacunación antigripal en mayores de 65 años fue del 68,9% (IC 95%: 67,5-70,29%)³⁰.

En España la cobertura de vacunación en personas de 65 o más años se ha estancado en la temporada 2015-2016 en el 56,1%, una cifra similar a la de la anterior campaña (56,2%), que confirma la tendencia descendente desde la temporada 2009-2010, donde se alcanzó un 65,7% de cobertura y lejos de la temporada 2005-2006, donde se alcanzó un 70,1 %³¹. A pesar de que existen variaciones importantes entre las diferentes comunidades autónomas españolas con políticas vacunales propias, España es uno de los países de Europa con coberturas de vacunación antigripal más elevadas en los mayores solo por detrás de Holanda y Reino Unido y en niveles similares a Irlanda, Italia y Francia²⁷.

Para mejorar las estrategias de vacunación se necesitan nuevas estrategias de captación de la población diana. No obstante, ninguna estrategia implantada tendrá éxito si no existe un adecuado conocimiento del personal sanitario sobre los aspectos prácticos de la vacunación. El desconocimiento o la mala interpretación de las contraindicaciones reales de la vacunación y el mantenimiento de las falsas contraindicaciones por gran parte de los profesionales sanitarios pueden retrasar o impedir la vacunación, dando lugar a oportunidades perdidas de vacunación y, por tanto, a la disminución de las coberturas vacunales con el consiguiente riesgo para la persona mal inmunizada y para su comunidad^{32,34}

a) Efectividad

Al evaluar la efectividad vacunal (EV) de la vacunación antigripal, en primer lugar hay que tener en cuenta que la EV de la vacuna antigripal tiene una alta variabilidad en función de aspectos relacionados con la vacuna, como la similitud entre las cepas vacunales y las circulantes salvajes, el tipo de vacuna, la presencia de adyuvantes o la vía de administración. Además, existen también 3 aspectos fundamentales no directamente relacionados con la vacuna en sí: el virus (su transmisibilidad, su virulencia, su comportamiento epidemiológico), el individuo (edad, comorbilidad, riesgo de exposición) y el objetivo de prevención perseguido (diagnóstico confirmado, enfermedad clínica, complicaciones o fallecimientos)³⁵.

La inmunización antigripal se asocia a una reducción del riesgo de hospitalización debida a insuficiencia cardíaca, trastorno cerebrovascular y neumonía o gripe, así como al riesgo de muerte debido a todas las causas por lo que la vacunación es beneficiosa para la salud en este grupo etario³⁶⁻⁴¹.

Los resultados de una EV del 50-70% frente a la muerte por todas las causas que muestran algunos estudios son fruto de un sesgo de selección introducido por una mayor cobertura vacunal en sujetos con mayor esperanza de vida, ya que aquellos sujetos más enfermos tienen menos probabilidad de ser vacunados^{42,43}. Algunos autores han realizado correcciones metodológicas que les han permitido estimar una EV frente a la muerte por todas las causas de

en torno al 5%, lo cual es un valor mucho más plausible⁴².

Cuando se analizan casos hospitalizados de gripe, el hecho de estar vacunado es un signo independiente de buen pronóstico, con una EV del 58% para prevenir la gravedad en los hospitalizados (ingreso en UCI o muerte). En el grupo de mayores de 65 años la EV para prevenir la gravedad es aún mayor, del 85%⁴⁴.

En España, durante la temporada 2015-2016 la efectividad frente a hospitalización con infección confirmada grave de gripe señala valores moderados en pacientes mayores de 64 años. El hecho de que durante la temporada 2015-16, más de la mitad de los casos graves hospitalizados notificados en vigilancia, susceptible de ser vacunados, no hubiesen recibido la vacuna antigripal de la temporada sigue reforzando la importancia de las recomendaciones oficiales de vacunación antigripal. Es necesario subrayar que una efectividad moderada de la vacuna antigripal para prevenir la infección confirmada de gripe puede tener un elevado impacto en salud pública, en términos de reducción de hospitalizaciones y de mortalidad atribuible a gripe en personas a riesgo de complicaciones por gripe³.

B) Limitaciones

Aunque la vacunación anual continúa siendo la mejor estrategia de prevención frente a la gripe estacional y sus complicaciones, para reducir el impacto sanitario y económico o carga de la gripe existen dos importantes problemas con respecto a las vacunas de gripe inactivadas tradicionales:

a) Debido a la especificidad de la cepa viral, tienen una pobre reactividad cruzada con los virus antigénicos que se propagan durante la temporada anual de gripe.

Una importante limitación de la vacunación frente a la gripe, durante los períodos interpandémicos es una consecuencia directa de la circulación del virus de la gripe y su deriva antigénica (debido a la acumulación continua de mutaciones puntuales en los genes que codifican las 2 proteínas de superficie, hemaglutinina y neuraminidasa), dando como resultado cambios en las características antigénicas de las cepas circulantes que pueden determinar diferencias significativas entre estas cepas y las variantes virales incluidas en la vacuna⁴⁵.

La deriva antigénica ocurre en todos los tipos/subtipos de virus de la gripe aunque con patrones específicos según el tipo/subtipo. Los virus A (H1N1) y B muestran un patrón evolutivo bajo y diferentes linajes tienden a co-circular favoreciendo el resurgimiento de cepas previamente circulantes. El subtipo A (H3N2) experimenta cambios antigénicos más frecuentemente, permitiendo la sustitución de los antiguos linajes por nuevas variantes derivadas. Las mutaciones ocurren con más frecuencia en 5 sitios antigénicos (A, B, C, D, E), que han sido identificados en el determinante antigénico principal, el dominio HA1⁴⁶.

La eficacia de la vacuna depende de una buena concordancia entre la vacuna y las cepas circulantes por lo que la existencia de una disparidad antigénica entre la vacuna y las cepas circulantes puede resultar en una reducción de la inmunogenicidad y las tasas de

seroprotección frente a las cepas circulantes con la consiguiente disminución de la efectividad de la vacuna antigripal (aproximadamente de un 35% en las cepas no coincidentes respecto a las cepas coincidentes)⁴⁷.

b) La eficacia de la vacuna convencional frente a la gripe parece ser significativamente menor en los adultos de edad avanzada que en los adultos jóvenes sanos, incluso cuando las cepas de la vacuna coinciden con las cepas del virus circulante⁴⁸.

Goodwin et al. estiman que, después de ajustar los factores de la vacuna y el huésped, las tasas de seroconversión y seroprotección en adultos mayores fueron 50-75% inferiores a las de los adultos más jóvenes⁴⁹.

La EV de las vacunas inactivadas en adultos sanos, con edades entre 16-18 y 59-65 años, según los estudios, oscila en función de la existencia de discordancia en la temporada. La EV para prevenir la gripe confirmada por laboratorio fue del 62-75% en temporadas con buena concordancia entre cepas vacunales y circulantes, si bien fue inferior, del 50-51%, en temporadas con discrepancias⁴⁶.

En los mayores de 65 años, la EV es inferior que en edades más jóvenes, lo que ha generado cierta controversia respecto a la protección que confieren las vacunas convencionales en este grupo de edad. Esta controversia es fruto de que el rango de valores de la EV en diferentes estudios presenta gran variabilidad (con algunos valores muy bajos) que se explica en gran medida por el objetivo de prevención que se persiga medir en el estudio. Se estima que la EV real es superior al 60%. Para facilitar la medición del resultado (padecer la gripe) que se persigue prevenir se utilizan aproximaciones que introducen, en mayor o menor medida, un sesgo de información que puede infraestimar la EV. Así, la EV frente a la gripe confirmada por laboratorio en adultos ≥ 65 años es del 49% (IC 95%: 33-62%), disminuye al 39% (IC 95%: 35-43%) para prevenir síndrome gripal y cae hasta el 28% (IC 95%: 26-30) para prevenir complicaciones⁵⁰. Este resultado es menor que la efectividad del 59% (IC95% 51-67%) para adultos sanos de 18-64 años de edad, según lo estimado por *Osterholm et al.*⁵¹

Esta reducción de la respuesta inmune en los adultos mayores se debe principalmente a la inmunosenescencia^{52,53}.

Inmunosenescencia no significa inmunodeficiencia. El término hace referencia a la disminución progresiva de la funcionalidad del sistema inmune con el transcurso de la edad, lo que provoca un declive en la respuesta a la infección, tanto en la inmunidad innata como en la adaptativa^{54,55}.

Como consecuencia de este fenómeno, se van a producir varias circunstancias que afectan al comportamiento del individuo frente a una infección y frente a la respuesta vacunal⁵⁶⁻⁶⁴: a) se produce una disminución en la inmunidad natural, debido a pérdida de la funcionalidad de los componentes celulares implicados (disminución en la activación y proliferación celular, disminución del número de células T vírgenes); b) la respuesta a las vacunas también se ve

modificada, con cambios medibles en los equilibrios de las poblaciones de las células T (se invierte la relación entre células CD4 y CD8) y B, y c) los anticuerpos generados por la respuesta inmune a una vacuna decaen más rápidamente (menor eficiencia y avidéz) en personas de edad avanzada, pues se observa igualmente un fenómeno de senescencia replicativa (pérdida de células T CD28) en los linfocitos T de memoria⁶⁵⁻⁷¹.

C) Necesidad de nuevas estrategias de vacunación

Debido a las limitaciones expuestas en las vacunas antigripales tradicionales en las personas mayores (quienes presentan el mayor riesgo de morbimortalidad asociada a la gripe) y para aliviar la elevada carga sanitaria y económica de la enfermedad que supone este sector creciente de la población era necesario que surgieran estrategias innovadoras⁷²⁻⁷⁴.

Por ello en los últimos años se han propuesto varias estrategias para abordar la necesidad de vacunas que ofrezcan una protección mejorada contra las cepas homólogas y derivadas, incluyendo la adición de adyuvantes, la vehiculización virosomal, el uso de dosis incrementadas, la vacunación con dosis múltiples y el uso de rutas alternativas y más eficaces de suministro de antígeno (vía intradérmica)^{75,76}.

2. OBJETIVO

Sólo una evaluación precisa de la inmunogenicidad, efectividad, seguridad y costes de las diferentes estrategias de vacunas antigripales en las personas mayores disponibles en España permitirá su comparación para conocer cualquier ventaja relevante que determine priorizar la elección de su utilización en las campañas de vacunación antigripal y, por tanto, la toma racional de decisiones entre estrategias alternativas de inmunización.

El objetivo de este informe es evaluar la vacunación de las personas mayores, en particular con la vacunación adyuvada, mediante una revisión crítica de la literatura de la mejor evidencia disponible sobre su inmunogenicidad, efectividad y evaluación económica.

3. EVALUACIÓN DE LA VACUNA ANTIGRIPAL ADYUVADA EN LAS PERSONAS MAYORES

La mayoría de las vacunas antigripales tradicionales tienen como objetivo la inducción y producción de anticuerpos neutralizantes frente a la porción globular de la hemaglutinina viral. Para mejorar la respuesta inmune frente a las vacunas antigripales inactivadas convencionales, pueden seguirse dos estrategias. Por un lado la búsqueda de nuevos determinantes antigénicos o epitopos virales que determinen una mejor, más intensa y eficaz respuesta inmune, o por otro, mejorar la propia respuesta inmunológica del huésped, a través de la inclusión en las mismas de compuestos de tipo adyuvante o inmunoestimuladores⁷⁷.

Un adyuvante (el término adyuvante deriva de la palabra latina “adjuvare” que significa favorecer, ayudar) es cualquier sustancia que cuando se administra junto a un antígeno vacunal acelera, prolonga o aumenta la respuesta inmune específica pudiendo ampliar el espectro vacunal hacia cepas herotípicas⁷⁸⁻⁸⁰.

Se ha comprobado que, tanto o más importante que el aumento de la intensidad de la respuesta, es el direccionamiento de la misma hacia uno o varios de los componentes y/o mecanismos que la estimulan; es decir si aumenta fundamentalmente una respuesta mediada por anticuerpos y cuáles de sus clases y subclases son las que más se incrementan⁸¹.

Además, considerando su actividad inmunopotenciadora, la adición de adyuvantes a la vacuna frente a la gripe facilita el uso de dosis menores de antígeno, lo cual permite disponer de mayores unidades de vacunas y aumentar la cobertura. Esta es una ventaja durante la emergencia de vacunación a gran escala como en el caso de un brote de cepa pandémica de influenza⁸².

Por ello el adyuvante ideal debería proporcionar además beneficios adicionales más pragmáticos, pero también muy importantes^{83,84}: permitir la reducción de la cantidad de antígeno vacunal incluido en las vacunas o del número de dosis de vacuna a administrar, superar la posible competición antigénica en las vacunas combinadas, incrementar la estabilidad del antígeno vacunal, incrementar la amplitud de la respuesta inmunitaria proporcionando protección contra cepas heterovariantes, extender la duración de la respuesta inmunitaria estimulando una intensa proliferación clonal de células B y Th de memoria que garantice la persistencia de los anticuerpos y la inmunidad celular Th, estimular la proliferación clonal de células Tc (efectoras y de memoria) con el fin de obtener una buena respuesta inmunitaria contra las enfermedades inmunoprevenibles cuya prevención depende, al menos en parte, de los linfocitos Tc o efectores y, por último, incrementar la respuesta inmunitaria en poblaciones especiales (personas mayores, inmunodeprimidos, etc), en las que las respuestas suelen ser menores que en los adolescentes y adultos sanos y todo ello con un nivel de seguridad aceptable⁸⁵⁻⁸⁶.

3.1. ADYUVANTE MF59: COMPOSICIÓN Y MECANISMO DE ACCIÓN

MF59 fue inicialmente desarrollado en 1990 como un vehículo para otro adyuvante, el muramilpéptido, pero se observó que poseía importantes propiedades adyuvantes en sí mismo. MF59 fue el primer adyuvante que se utilizó en una vacuna frente a la gripe estacional autorizándose en Italia en 1997⁸⁹.

A) Composición

MF59 es una emulsión microfluidificada de aceite en agua (o / w), preparada con un bajo contenido (4,3%) de escualeno, compuesto biodegradable y biocompatible que es un componente natural de las membranas celulares del cuerpo humano y un precursor en la

síntesis de colesterol, hormonas esteroideas y vitamina D. Se ha demostrado que la administración de vacunas antigripales con adyuvante MF59 no provoca una respuesta humoral específica contra el escualeno⁹⁰.

Las gotitas de aceite, que tienen un tamaño medio de aproximadamente 160 nm, se estabilizan mediante dos tensioactivos no iónicos, el monoleato de sorbitol polietoxilado (Tween 80) y el trioleato de sorbitol (Span 85), (que se usan comúnmente como emulsionantes en alimentos, cosméticos y formulaciones farmacéuticas) con una fase continua de tampón citrato de baja fuerza iónica⁹¹⁻⁹³.

B) Mecanismo de acción

Inicialmente se pensó que el MF59 podría ejercer un efecto "depot", sin embargo se demostró que tanto el antígeno como el adyuvante se eliminan relativamente rápidamente con cinética independiente⁹⁴.

Desde los primeros estudios, se objetivó que la unión del antígeno a las gotitas de emulsión no es necesaria para la actividad adyuvante. Se continuaba observando un efecto adyuvante si el MF59 se inyectaba hasta 24 horas antes del antígeno y hasta 1 hora después de éste, lo cual confirmaba que no era necesaria una asociación directa para que se produjera el efecto adyuvante^{95,96}.

Los componentes individuales de MF59, incluyendo el escualeno, no son en sí mismos adyuvantes. Un efecto adyuvante sólo se observa con la formulación microfluidificada que comprende todos los componentes⁹⁷.

El mecanismo de acción de MF59 no está totalmente determinado y se ha estudiado principalmente utilizando modelos in vitro y de ratón. Estos estudios muestran que la actividad de MF59 parece estar localizada en el sitio de inyección muscular creando un ambiente inmunoestimulante local que activa las células inmunitarias locales. Los fagocitos reclutados son estimulados por MF59, aumentando así la producción de quimiocinas (CCL2, CXCL8, CCL4, CCL5), y citoquinas para atraer más células inmunes innatas (reclutamiento y activación adicional) al sitio de inyección. Además, MF59 puede mejorar la diferenciación de los monocitos reclutados hacia células dendríticas proliferando las células presentadoras de antígeno. La presencia de un número elevado de células inmunes (neutrófilos, monocitos y eosinófilos, células dendríticas y posteriores DC y macrófagos) localizadas en el músculo aumenta la probabilidad de interacción entre las células presentadoras de antígeno y el antígeno lo que conduce a un transporte más eficiente del antígeno a los ganglios linfáticos. Una vez en los ganglios linfáticos, la presentación del antígeno conduce a la activación y expansión de las células T y B y a la producción de anticuerpos⁹⁸⁻¹⁰².

Además, otro estudio demostró que el MF59 es capaz de inducir una liberación transitoria de ATP en el sitio de inyección, que es un factor crucial para las respuestas inmunes innatas y adaptativas provocadas por la vacuna con adyuvante contra la gripe¹⁰³.

Además, los estudios con cepas de virus influenza aviar H5N1 sugieren que MF59 también tiene el potencial de aumentar el reconocimiento de epítomos de influenza y ampliar la neutralización 'cross-clad'¹⁰⁴.

3.2. INMUNOGENICIDAD

La inmunogenicidad indica la respuesta inmune que se produce tras la administración de un antígeno. Los estudios de inmunogenicidad son necesarios para la autorización de una vacuna y deben proporcionar información cualitativa y cuantitativa de la respuesta inmune (humoral y mediada por células) de acuerdo con las propiedades específicas de esa vacuna¹⁰⁵.

En Europa, la evaluación de la inmunogenicidad de la vacunación antigripal se realiza mediante ensayos clínicos. En estos ensayos se mide la respuesta inmune frente a las cepas vacunales, para comprobar que las vacunas cumplen los requerimientos de la Agencia Europea del Medicamento (European Medicines Agency, EMA). Para las personas ≥ 60 años, con el método de inhibición de la hemaglutinina (HI), debe cumplirse al menos 1 de los siguientes valores para cada cepa vacunal¹⁰⁶:

- Tasa de seroprotección (título de HI ≥ 40) del 60%,
- Tasa de seroconversión (título de HI pre-vacunación < 10 y título de HI post-vacunación ≥ 40 , incremento significativo = títulos HI pre-vacunación > 10 y al menos un incremento de 4 veces en el título de HI post-vacunación) del 30%,
- GMTR (cociente de la media geométrica del título individual) (Títulos de anticuerpos post/pre-vacunación) ≥ 2 .

A) RESPUESTA A CEPAS HOMÓLOGAS

La inmunogenicidad frente a cepas homólogas se ha analizado en numerosos estudios¹⁰⁷⁻¹⁴³

Una revisión sistemática publicada en 2015¹¹¹ que incluyó 25 estudios de inmunogenicidad en personas ≥ 60 años inmunizadas con la vacuna antigripal adyuvada con MF59 analizó las respuestas homólogas contra los 3 antígenos de la vacuna evidenciándose un buen perfil de inmunogenicidad al cumplirse en la mayoría de los estudios 3 o al menos 2 de los 3 criterios de inmunogenicidad de la EMA.

- Antígeno A/H3N2: el criterio de seroprotección siempre se alcanzó (rango 70,8-100%) con 2 excepciones, considerando ambos como títulos protectores > 40 : *Minutello et al*¹¹⁵. (tercer año de observación, 51%) y *Gasparini et al*¹¹². (51%). Los valores solicitados de GMTR y de seroconversión siempre fueron superados y variaron de 2,4 a 17,6 y de 30 a 92,9%, respectivamente.
- Antígeno A/H1N1: los valores de seroprotección fueron mayores del 60% en todos los estudios (rango 71,6-100%) excepto para *Minutello et al*¹¹⁵. (22%, primer año de observación títulos protectores 128) y *Basileo et al*¹²⁹. (40,1%), y los valores de GMTR > 2

(rango 2.1-13.7), excepto para *Minutello et al*¹¹⁵ (1.8, tercer año de observación) y *Gasparini et al*¹¹² (1.9). El valor de seroconversión se alcanzó en todos los casos (rango 32-94%) excepto en 6^{112, 115, 129, 130, 131} (rango 20-28,3%).

- Antígeno B: las respuestas fueron algo más bajas, ya que el criterio de seroprotección no se alcanzó en 7 estudios (rango 35,7-58,2%)^{109,112,114,115,127,130,132} y el de seroconversión en 6 (rango 10-26,9%)^{109,110,115,127,132,134}. Cuando se cumplieron los criterios solicitados, la seroprotección osciló entre el 63% y el 100% y la seroconversión entre 32,8 y 89. El GMTR siempre fue > 2 (rango 2.1-16.2) excepto en 3 estudios^{110,134,135}. Las respuestas reducidas contra las cepas B están de acuerdo con informes previos que sugieren que la respuesta del anticuerpo a las vacunas convencionales o potenciadas inactivadas es más baja frente al antígeno del tipo B que contra los antígenos del tipo A¹³⁵⁻¹³⁷

1. Inmunogenicidad comparada con la vacuna convencional no adyuvada

Desde 1999, numerosos estudios¹⁰⁷⁻¹²⁶ realizados en sujetos ≥ 60 años con o sin enfermedad crónica subyacente han comparado la inmunogenicidad de la vacuna adyuvada con las vacunas convencionales no adyuvadas de subunidades o de virus fraccionados, estableciendo, en general, que la respuesta inmunitaria inducida por la vacuna adyuvada es significativamente más elevada que la generada por las vacunas no adyuvadas.

La inmunogenicidad de la vacuna adyuvada frente a diferentes vacunas convencionales no adyuvadas también se estudió en 2 análisis agrupados (publicados en 2001¹⁰⁷ y 2003¹⁰⁸) de 13 ensayos controlados y aleatorizados realizados en población ≥ 65 años. En estos 2 estudios se estimó una mayor respuesta de la vacuna adyuvada con respecto a la vacuna no adyuvada con incrementos estadísticamente significativos de los títulos (GMT) de anticuerpos postinmunización y de las tasas de seroconversión y seroprotección particularmente para las cepas A/H3N2 y B. Este perfil de inmunogenicidad más alto de la vacuna adyuvada se mantiene tras las revacunaciones. La vacuna adyuvada mostró aún mayor inmunogenicidad en sujetos con bajos títulos de anticuerpos preinmunización y en aquellos afectados por enfermedades crónicas subyacentes.

Cuando se compara la inmunogenicidad de la vacuna adyuvada frente a las vacunas convencionales, a los 28 días de la vacunación, algún estudio^{120,126,127} ha mostrado resultados favorables a la vacuna convencional y en alguno de los que resultó favorable^{112,115} a la vacuna adyuvada no se apreciaron diferencias significativas a más largo plazo (180 y 360 días)¹³⁸.

2. Inmunogenicidad comparada con la vacuna virosomal

Un ensayo multicéntrico prospectivo, controlado, aleatorizado comparó la inmunogenicidad y seguridad de tres vacunas contra la gripe en una muestra de 635 ancianos institucionalizados. La inmunogenicidad se evaluó en 111 sujetos antes de la vacunación y a las 4 y 12 semanas después. La vacuna adyuvada y la vacuna virosomal, indujeron una mayor respuesta de anticuerpos que la vacuna convencional. Las tasas de seroprotección con la vacuna adyuvada fueron significativamente mayores que con la vacuna virosómica para A/H1N1 a las 4 semanas

(98% vs 73%) y a las 12 semanas (93 vs 58%). No hubo diferencias significativas entre la vacuna adyuvada y la virosomal para A/H3N2 y B. Con la vacuna adyuvada se obtuvieron títulos (GMT) más altos que con la virosomal a las 4 y 12 semanas postvacunación para las cepas A/ H1N1 y B¹³⁹.

En otro estudio publicado por *Ruf et al*¹²⁶ en 2004 donde se comparaba la inmunogenicidad de 3 vacunas (adyuvada, virosomal y convencional no adyuvada de subunidades) en 840 sujetos mayores de 60 años se observó que las 3 vacunas presentaron una alta inmunogenicidad que se mantuvo durante los 8 meses posteriores a la vacunación.

*Baldo et al*¹²⁵ evaluaron la inmunogenicidad de 3 vacunas (adyuvada, virosomal y convencional de virus fraccionados), en ancianos institucionalizados con condiciones crónicas subyacentes. La vacuna adyuvada indujo respuestas inmunitarias mayores y más amplias que la vacuna virosómica y la convencional fraccionada, en particular para las cepas A/H1 y A/H3,

3. Inmunogenicidad comparada con la vacuna intradérmica

Varios ensayos clínicos y una revisión sistemática han comparado la vacuna adyuvada con la vacuna antigripal intradérmica (VAID).

Un estudio multicéntrico realizado en Corea en la temporada 2011-2012 comparó, en mayores de 65 años, la inmunogenicidad de la vacuna antigripal convencional de subunidades, la vacuna adyuvada y la VAID, midiendo la respuesta en el momento de la vacunación, al mes y a los 6 meses. Al comparar con la convencional, la VAID no fue inferior mientras que vacuna adyuvada fue superior. La vacuna adyuvada fue más inmunógena para A/H3N2. Los autores concluyen que la vacuna adyuvada es más inmunógena que la convencional de subunidades y con un perfil similar de seguridad, por lo que sería preferible en este grupo de población para alcanzar una mayor inmunogenicidad¹²¹.

*Van Damme et al*¹⁰⁹ y *Scheifele et al*¹¹⁰ realizaron una comparación directa de la inmunogenicidad de la vacuna adyuvada y de la VAID, midiendo los títulos de anticuerpos utilizando los métodos de inhibición de la hemaglutinina (HI) y hemólisis radial única (SRH); en personas ≥ 65 años no institucionalizados inmunizados en las temporadas 2007/2008 y 2011/2012, respectivamente. Van Damme et al.¹⁰⁹ encontraron que no había diferencias en los 3 criterios de inmunogenicidad entre las 2 vacunas para las 3 cepas mediante el método HI o SRH con la excepción de la seroprotección por HI para la cepa A/H1N1 que fue significativamente mayor con la vacuna adyuvada.

Las 2 vacunas cumplieron con el criterio de seroprotección para las 3 cepas (tanto por el método HI como por SRH). Para H1N1, la seroprotección fue significativamente mayor después de la vacuna adyuvada que después de la VAID cuando se midió por HI, pero no por SRH. Para el antígeno H3N2, la tasa de seroprotección fue significativamente mayor después de la vacuna adyuvada que después de la VAID por los 2 métodos (HI y SRH). En el ensayo de microneutralización los títulos ≥ 40 para H3N2 se alcanzaron con más frecuencia con la VAa-MF59. Los GMT fueron más altos después de la VAa-MF59 para ambos virus A. Por HI, la

vacuna adyuvada y la VAID cumplieron con los criterios de seroconversión y GMTR para los virus A. Seis meses después de la vacunación, las tasas de seroprotección residual a los virus A no difirieron significativamente entre los 3 grupos vacunales, pero sólo los receptores de vacuna adyuvada tenían tasas superiores al 60% para cada virus, cumpliendo con los criterios de inmunogenicidad EMA.

En el estudio de *Scheifele et al.*¹¹⁰ a los 21 días después de la vacunación, las tasas de seroprotección y los valores GMT fueron significativamente más altos con la vacuna adyuvada que con la VAID, contra las cepas A/H1N1 y A/H3N2, excepto las tasas de seroprotección frente a A/H1N1 medida por el método SRH que fueron similares en las 2 vacunas. A los 180 días, las tasas de seroprotección habían disminuido aproximadamente un 25% y ya no diferían significativamente entre las 2 vacunas.

No fue posible evaluar la respuesta significativa contra la cepa B debido a la presencia de títulos basales muy altos para evaluaciones de respuesta significativas después de la inmunización.

En otro estudio donde se comparaba la inmunogenicidad (criterios EMA) de la vacuna adyuvada y la VAID en personas mayores institucionalizadas durante las temporadas 2011-2012 y 2012-2013 se observó que en 2011-2012, ambas vacunas indujeron aumentos comparables significativos en los 3 criterios de la EMA frente a los antígenos A/H3N2 y A/H1N1. Además, las respuestas fueron generalmente más altas con la VAID que con vacuna adyuvada. En la temporada 2012-2013, ambas vacunas indujeron respuestas de anticuerpos significativas comparables frente a las 3 cepas vacunales. Los tres criterios EMA se cumplieron frente a los antígenos A/H3N2 y B, mientras que las respuestas contra el antígeno A/H1N1 fueron algo más bajas, ya que sólo se reunió un criterio con ambas vacunas¹²⁹.

*Camilloni et al.*¹³⁴ evaluaron y compararon las respuestas de anticuerpos antes, 1 y 6 meses después de la vacunación con la vacuna adyuvada y con la VAID frente a los tres antígenos vacunales en 80 voluntarios institucionalizados de edad avanzada durante la temporada 2011-2012. Un mes después de la vacunación, tanto la vacuna adyuvada como la VAID indujeron aumentos en los títulos de HI frente a las tres cepas vacunales. Los resultados en los dos grupos fueron similares frente a las cepas A (H3N2) y A (H1N1). Las respuestas contra la cepa B típicamente tienden a ser mayores con la VAID que con la vacuna adyuvada, aunque ambas vacunas estimularon respuestas más bajas contra la cepa B que contra las dos cepas A.

En la revisión sistemática de *Camilloni et al.*¹¹¹ para obtener más información sobre las posibles diferencias entre la vacuna adyuvada y la VAID se compararon los datos de inmunogenicidad de los estudios incluidos objetivándose que los 3 criterios de la EMA frente a los 3 antígenos vacunales homólogos (A/H1N1, A/H3N2 y B) no difirieron significativamente entre las 2 vacunas, excepto la seroconversión frente al antígeno A/H3N2 que mostró un valor más alto con la vacuna adyuvada respecto a la VAID.

B) RESPUESTA A CEPAS HETERÓLOGAS

Diferentes estudios han indicado que frente a cepas heterólogas (respuestas contra cepas no incluidas en la vacuna utilizada para la inmunización) la VAa-MF59 presenta mayores tasas de seroprotección que las obtenidas con las vacunas no adyuvadas de subunidades y fraccionadas aunque se precisan más estudios para conocer su relevancia clínica.

En la revisión sistemática de *Camilloni et al* se demostró reactividad cruzada contra cepas A/H3N2 cocirculantes durante la temporada gripal estudiada^{116,34} y cepas A/H3N2 recomendadas como componente de la vacuna para la temporada gripal anterior o próxima^{125,132-133,141-142}, cumpliéndose, en la mayoría de los casos los 3 o al menos 2 de los criterios de inmunogenicidad (EMA)^{116-117,125,132-134}.

Se obtuvieron resultados similares estudiando las respuestas de anticuerpos inducidas por la VAa-MF59^{125,132,133} o VAID¹⁴⁰ contra A/H1N1 elegidas como cepa vacunal para la próxima temporada gripal o A/H1N1^{125,132,133} cocirculantes¹⁴⁰

La inducción de reactividad cruzada contra la cepa B se examinó después de la vacunación con vacuna adyuvada en 3 estudios^{125,132,135} encontrándose aumentos en los títulos de anticuerpos contra las cepas B derivadas, pertenecientes al mismo o diferente linaje respecto a la cepa vacunal. Sin embargo, las respuestas tanto contra las cepas B vacunales como contra las derivadas, cumplieron sólo uno de los 3 criterios EMA.

También se objetivado que las personas que inicialmente recibieron una vacuna adyuvada pre-pandémica desarrollaron una mayor reactividad cruzada, en comparación con la vacuna sin adyuvante¹⁴¹.

La información disponible indica que la vacuna adyuvada podría ser una estrategia adecuada para abordar las limitaciones que presentan las vacunas convencionales en las personas mayores, incluso durante las temporadas en las que se produce deriva antigénica.

3.3. EFECTIVIDAD

La efectividad de una vacuna mide el efecto de la utilización de un programa de vacunación en la población e indica la capacidad que tiene la vacuna de prevenir la enfermedad o reducir la clínica, complicaciones y/o mortalidad. La efectividad se mide en condiciones reales de administración de la vacuna sin que se haya podido controlar los factores que pueden influir en una buena respuesta inmunitaria.

Con la efectividad medimos no solo los efectos directos de la vacuna en la población vacunada, sino también los efectos indirectos que la vacunación puede producir tanto en los vacunados como en los no vacunados, es decir, los efectos totales de la vacunación en la población. La efectividad de la vacuna se estudia en la fase de postautorización y se puede estimar a través de estudios observacionales de cohorte o mediante estudios prospectivos de casos-control¹⁰⁵.

Muchos estudios confirman que la vacuna antigripal en las personas mayores reduce los riesgos de neumonía, hospitalización y muerte durante el periodo epidémico, siempre que exista una buena concordancia entre las cepas vacunales y las epidémicas¹⁴⁴.

La eficacia protectora de la vacuna antigripal inactivada no adyuvada en personas mayores puede estar disminuida (57% en los adultos entre 60 y 69 años, y sólo el 23% en los mayores de 70 años)³⁹. La evaluación de la efectividad vacunal (EV) de la vacuna adyuvada, tanto absoluta como relativa frente a otras vacunas antigripales, es clave en la toma de decisiones sobre las estrategias de inmunización a implantar en este grupo erario, en claro ascenso demográfico y con riesgo elevado de complicaciones relacionadas con la gripe.

A) EV de la vacuna adyuvada en la prevención de hospitalizaciones relacionadas con la gripe

Un reciente metaanálisis publicado por *Domnich et al*¹⁴⁵, analiza los resultados de 11 estudios observacionales (6 casos y controles, 3 de cohortes y 2 casos y controles prospectivos de base poblacional; en total 546.015 sujetos de estudio) con el objetivo de evaluar la EV de la vacuna adyuvada en la prevención de complicaciones relacionados con la gripe.

Los autores concluyen que la vacuna adyuvada es efectiva en la prevención de complicaciones de la gripe en mayores de 60 años, especialmente en la reducción de las hospitalizaciones por dichas complicaciones¹⁴⁵. Las estimaciones de la EV en los diferentes estudios incluidos, así como la EV del análisis agrupado de los mismos, resultaron superiores a las publicadas en otros metaanálisis^{52,146,40}, si bien esto puede deberse a que algunos de ellos incluían fundamentalmente estudios sobre vacunas no adyuvadas^{146,40}.

La EV de la vacuna adyuvada en la prevención de hospitalización por gripe y neumonía estimada en diferentes estudios de casos y controles¹⁴⁷⁻¹⁵⁰ osciló entre el 48%¹⁴⁷ y el 88%¹⁴⁹. La agrupación de las estimaciones de la EV de dichos estudios reveló un alto nivel de heterogeneidad (I^2 81%), sin embargo, ésta no se detectó al estimar la EV en el análisis agrupado de los mismos (I^2 0%), lo que sugiere que los efectos de la vacunación fueron consistentes en todos los estudios analizados. En el análisis agrupado, la EV de la vacuna adyuvada en la prevención hospitalizaciones por gripe y neumonía en mayores de 60 años residentes en la comunidad fue del 51% (IC₉₅ 39-61)¹⁴⁵.

*Puig-Barberá et al*¹⁴⁸ concluyen, mediante el análisis de 3 estudios de casos y controles realizados en España durante el período de máxima circulación del virus influenza, que la inmunización con vacuna adyuvada se asoció con una reducción del RR del 87% (IC₉₅ 35-97) de hospitalización por enfermedades coronarias, del 93% (IC₉₅ 52-99) de hospitalización por enfermedades cerebrovasculares y del 69% (de hospitalización por neumonía).

B) EV de la VAa-MF59 en la prevención de gripe confirmada por laboratorio

La vacuna adyuvada se mostró mayor EV que las vacunas convencionales no adyuvadas en la prevención de la gripe confirmada por laboratorio (RR 0,37; IC₉₅ 0,14-0,96)¹⁴⁵.

En un estudio canadiense de casos y controles prospectivo con población mixta formada por mayores residentes de la comunidad y mayores institucionalizados¹⁵¹, la efectividad de la vacuna adyuvada en la prevención de gripe confirmada por laboratorio fue del 58% en el análisis multivariante. En un análisis del subgrupo de sujetos residentes en la comunidad, la efectividad vacunal superó el 70%. Sin embargo, en el estudio prospectivo de casos y controles realizado en España en mayores residentes en la comunidad, la estimación de la efectividad de la vacuna adyuvada en la prevención de gripe confirmada por laboratorio no alcanzó significación estadística¹⁵².

Un análisis agrupado de ambos estudios muestra una efectividad vacunal del 58% (IC₉₅ 10.7-81.0%) en el análisis no ajustado; sin embargo, en el análisis ajustado la estimación no resultó significativa¹⁴⁵.

C) Efectividad relativa de la vacuna adyuvada con MF59

La estimación de la EV relativa (Evr) de la vacuna adyuvada, se ha evaluado comparando los eventos relacionados con la gripe en sujetos vacunados con la vacuna adyuvada con los ocurridos en receptores de otras vacunas antigripales en diversos estudios^{149,151,153-155}. La EVr de la vacuna adyuvada tendió a ser significativamente mayor en comparación con las vacunas intramusculares sin ayuvante, pero no con la VAID. La realización de un metaanálisis para la estimación de la Evr no fue posible, debido a la heterogenicidad de los estudios en cuanto a su diseño, población y objetivos¹⁴⁵.

*Job et al*¹⁵³ compararon la EV en la prevención de enfermedades tipo gripal (*influenza-like illness*) de la vacuna adyuvada con la de la vacuna convencional no adyuvada en un estudio de cohortes observacional con residentes de 25 centros públicos de cuidados. De los 3.173 participantes, el 96,35% eran mayores de 65 años, y la media de edad se situó en los 85 años. La vacuna adyuvada presentó una EV superior en adultos institucionalizados en comparación con la vacuna convencional no adyuvada (94%, IC_{95%} 47-100 vs. 24,5%, IC_{95%} 0-45%). En el análisis estratificado por enfermedades crónicas subyacentes se evidenció que el riesgo de *influenza-like illness* fue mayor para los receptores de la vacuna no adyuvada, especialmente en aquéllos con enfermedades crónicas respiratorias (OR 2,27; IC_{95%} 1,09-4,82), y cardíacas (OR 1,88; IC_{95%} 1,31-2,72)¹⁵³.

*Mannino et al*¹⁵⁴ realizaron un estudio observacional, prospectivo, de cohortes, en 5 distritos sanitarios del norte de Italia durante las campañas de gripe de 2006-7, 2007-8 y 2008-9. El objetivo fue evaluar el riesgo relativo de hospitalizaciones por gripe o neumonía relacionada durante la estación de la gripe entre sujetos de 65 años de edad o más que recibieron la vacuna adyuvada o una vacuna sin adyuvante. En total, se administraron 88.449 dosis de vacuna adyuvada y 82.539 dosis de vacuna sin adyuvante. Debido a las recomendaciones locales de inmunización, la salud inicial de los sujetos que recibieron la vacuna adyuvada era, con frecuencia, peor que la de los sujetos que recibieron una vacuna sin adyuvante. Tras el ajuste para las variables de confusión (salud inicial y otros factores), el riesgo de hospitalización

por gripe (no confirmada por laboratorio) o neumonía relacionada fue un 25 % menor en el caso de la vacuna adyuvada que en el de la vacuna sin adyuvante (RR ajustado 0,75, IC_{95%}; 0,57-0,98).

El estudio canadiense¹⁵¹ de casos y controles prospectivo de base poblacional realizado en la temporada gripal 2011-12, se comparó la EV de la vacuna adyuvada y la de la vacuna convencional no adyuvada en la reducción de casos de gripe confirmada por laboratorio en los adultos mayores. La media de edad de los 282 participantes fue de 83 años (DE 0,51), siendo el 47% mayores de 85 años. El 48% de los sujetos de estudio eran mayores institucionalizados. En el análisis multivariante, la EV de la vacuna adyuvada fue del 58% (IC_{95%} 5-82, p<0.04) mientras que la vacuna no adyuvada no mostró efectividad. La EVr de la vacuna adyuvada frente a la no adyuvada fue del 63% (IC_{95%} 4-86%, p<0,05).

El análisis multivariante del subgrupo de participantes no institucionalizados los resultados fueron similares. Mientras que la EV de la vacuna adyuvada fue del 72% (IC_{95%} 2-93%), la estimada para la vacuna no adyuvada no resultó significativa. La amplitud de los IC_{95%} de la EV puede explicarse por el menor tamaño muestral en el estudio de este subgrupo¹⁵¹.

3.4. SEGURIDAD

La seguridad indica la probabilidad de la vacuna de causar efectos adversos. La seguridad de una vacuna se evalúa mediante ensayos clínicos previos a la autorización de comercialización que se complementan con estudios postcomercialización y sistemas de farmacovigilancia.

La vacuna adyuvada debe administrarse exclusivamente por vía intramuscular. Las alteraciones de la coagulación no suponen una contraindicación para la administración de la vacuna, si bien, debe considerarse la aplicación de determinadas medidas para minimizar el riesgo de aparición de hematomas (utilizar aguja de calibre fino, aplicar firme presión sobre la zona de punción sin frotar, ni masajear durante, al menos, 2 minutos).

A) Efectos adversos

Diferentes estudios comparando la seguridad de la vacuna adyuvada y de la VAID con las vacunas antigripales convencionales en adultos mayores de 60 años han revelado una incidencia de efectos adversos (EA) locales y sistémicos en los primeros 0/3-7 días tras la vacunación similar para ambas vacunas, y generalmente superior a la descrita para las vacunas antigripales convencionales⁽¹⁰⁷⁻¹¹⁰⁾. Sin embargo, los EA notificados fueron mayoritariamente locales y de carácter leve a moderado¹¹¹

La seguridad y tolerabilidad de la vacuna adyuvada comparada con VAID en personas mayores ha sido evaluada en diversos ensayos clínicos¹⁰⁹⁻¹¹⁰. Las reacciones locales en los primeros 6-7 días fueron más frecuentes en los inmunizados con VAID en comparación con receptores de vacuna adyuvada. Los porcentajes de eritema o inflamación local descritos en los receptores de la VAID (63,1%¹⁰⁹ y 76,2%¹¹⁰) resultaron superiores a los notificados para vacuna adyuvada

(13,4%¹⁰⁹ y 13,0%¹¹⁰). Los porcentajes de tumefacción o induración como EA fueron menores, pero de nuevo más frecuentes tras recibir la VAID que tras vacuna adyuvada (tumefacción: 34,2% vs 8,6%¹⁰⁹ y 49,2% vs 12,0%¹¹⁰) (induración: 32,9% vs 10,6%¹⁰⁹ y 46,5% vs 8,0%¹⁰⁸). El dolor en el lugar de inyección resultó similar para ambas vacunas (20,9% vs 19,8%)¹⁰⁹ o ligeramente superior en el grupo de vacuna adyuvada (37,9% vs 29,7%)¹¹⁰. Los EA sistémicos fueron generalmente leves, transitorios y similares en ambos grupos.

En un estudio post-comercialización desarrollado en Italia durante 3 temporadas de gripe (de 2006 a 2009) se observaron perfiles de seguridad similares para la vacuna adyuvada y la vacuna antigripal estacional no adyuvada en los mayores de 65 años¹⁵⁶. En el estudio se incluyeron 107.661 pacientes a los que se administraron 170.988 dosis de vacuna antigripal. El riesgo de hospitalización por cuadros compatibles con determinados EA severos de especial interés en relación a las vacunas antigripales (anafilaxia, síndrome de Guillain-Barré, púrpura trombocitopénica inmune, encefalitis, convulsiones, vasculitis, hepatitis autoinmune, parálisis de Bell y enfermedades desmielinizantes), fue similar en los vacunados con vacuna adyuvada y en los que recibieron vacunas sin adyuvantes. Estos hallazgos apoyan los datos publicados en estudios previos¹⁵⁶.

*Schultze et al*¹⁵⁷, analizaron datos de un programa de vigilancia post-comercialización, en el que se notificaron 1.400 EA a lo largo de un período de 9 años en el que se administraron millones de dosis de vacuna adyuvada. Se produjeron un total de 39 reacciones alérgicas tras la administración de la vacuna adyuvada, ninguna de las cuales resultó fatal. Se notificaron 9 casos de síndrome de Guillain-Barré, lo que se tradujo en una incidencia de 0,03 casos/100.000 vacunados, mientras que la incidencia de este síndrome en población general se sitúa en 0,6-4 casos/100.000 personas/año. Dos de los 8 casos de enfermedad neurológica notificados (encefalitis y mielitis) se consideraron posiblemente relacionados con la vacuna. De los 13 fallecimientos notificados ninguno se relacionó con la vacunación.

En 2009, *Pellegrini et al*¹⁵⁸ evaluaron el perfil de seguridad de la vacuna adyuvada frente a las vacunas estacionales no adyuvadas en una gran base de datos que agrupaba 64 ensayos clínicos con elevado porcentaje de población de estudio mayor de 65 años. De los 20.730 participantes, el 87% de los receptores de vacuna adyuvada y el 84% de los receptores de vacuna estacional no adyuvada eran mayores de 65 años).

En los primeros 3 días tras la vacunación, los mayores de 65 años que recibieron vacuna adyuvada presentaron mayor incidencia de EA locales (dolor, eritema, induración y calor; RR 1,74; IC_{95%} 1,57-1,94) y reacciones sistémicas leves-moderadas (mialgia, fatiga, cefaleas y malestar; RR 1,29; IC_{95%} 1,10-1,52) en comparación aquéllos que recibieron vacunas no adyuvadas. Sin embargo, los EA severos resultaron menos frecuentes en los receptores de vacuna adyuvada (RR 0,89; IC_{95%} 0,80-0,99). Tras la vacunación con vacuna adyuvada, la incidencia de eventos cardiovasculares fue menor que en el caso de las vacunas no adyuvadas (RR: 0,58; IC_{95%} 0,47-0,73), así como la de enfermedades crónicas de nueva aparición (RR 0,73; IC_{95%} 0,59-0,91) y muerte (RR 0,70; IC_{95%} 0,54-0,91). No se encontró diferencia en la incidencia de hospitalizaciones en relación a EA resultó similar entre los mayores receptores de

vacuna adyuvada y los de vacuna antigripales convencionales. Se observaron tasas bajas y similares de aparición de EA de origen autoinmune entre ambos grupos de estudio¹⁵⁸.

B) Seguridad de VAa-MF59 en pacientes con enfermedades autoinmunes

Se ha planteado la preocupación por la inocuidad de las vacunas con adyuvante en los pacientes con enfermedad autoinmune. Los datos disponibles en relación a la vacuna adyuvada en estos pacientes, aunque limitados, no sugieren la existencia de un riesgo adicional. Entre los más de 65 millones de pacientes vacunados con vacuna adyuvada desde su comercialización en 1997, es muy probable que personas con enfermedad autoinmune hayan recibido la vacuna, si bien no se han notificado sospechas de exacerbación de la enfermedad en posible relación a la vacuna.

Un estudio sobre la utilidad de la vacuna adyuvada en pacientes con enfermedad autoinmune analizó su inmunogenicidad en 60 niños con artritis reumatoide juvenil¹⁵⁹. Aun no siendo la evaluación de la seguridad el objetivo principal del estudio ni la población adulta la implicada, cabe destacar que en el seguimiento durante un período de 4 meses no se notificaron exacerbaciones clínicas ni alteraciones en los marcadores de actividad de la enfermedad en relación a la vacunación¹⁶⁰.

C) Seguridad de la vacuna adyuvada de cepa pandémica (H1N1)

Un ensayo clínico realizado en Corea¹⁶⁰, observó un patrón similar de reactogenicidad (ligeramente aumentada pero clínicamente insignificante) de la vacuna pandémica adyuvada con MF59 en comparación con la vacuna no adyuvada.

Un análisis de los EA notificados espontáneamente no mostró diferencias en la distribución de determinados EA de especial interés, incluyendo el síndrome de Guillain-Barré y otras condiciones neurológicas autoinmunes, para la vacuna pandémica adyuvada en comparación con la vacuna antigripal estacional¹⁶¹. Otros estudios presentan resultados similares^{162,163}. Asimismo, durante la pandemia H1N1, los informes de vigilancia de enfermedades autoinmunes publicados por la Agencia Europea de Medicamentos, resultaron similares para las vacunas pandémicas adyuvadas y no adyuvadas¹⁶⁴.

Especial interés ha despertado el posible aumento del riesgo de narcolepsia de origen autoinmune tras la inmunización con una vacuna pandémica adyuvada con AS03^{165,166}. Ese mayor riesgo se observó en los niños y no en adultos mayores, siendo la primera vez que el uso de un adyuvante se relaciona con el inicio de una enfermedad autoinmune. Hasta el momento no se han detectado indicios de mayor riesgo en relación con las vacunas pandémicas con adyuvante MF59¹⁶⁷.

Un sistema de vigilancia activa implementado en 16 centros de referencia para trastornos del sueño en los Países Bajos, en los que se administró vacuna adyuvada entre 600 y 800 individuos de 5 a 50 años de edad, no detectó casos de narcolepsia asociados con la vacuna¹⁶⁸. Este hecho podría deberse a diferentes razones: la ausencia real de asociación entre la narcolepsia infantil y las vacunas adyuvadas, las diferencias de composición de ambas

vacunas (en adyuvantes y antígenos gripales) o a falta de poder estadístico del estudio, dado el número potencialmente bajo de dosis de vacuna adyuvada administrada a niños. Por otra parte, se desconoce el papel que la propia gripe pandémica pudiera haber jugado, así, durante el periodo pandémico se notificó un aumento de casos de narcolepsia en China, sin correlación con la vacunación antigripal¹⁶⁹. Este estudio no coincide con los hallazgos publicados en otros países como Corea¹⁷⁰.

3.5. EVALUACIÓN ECONÓMICA

La evaluación económica trata de realizar un análisis comparativo de las opciones alternativas atendiendo a los costes y sus consecuencias, cuyo objetivo es ayudar al decidor a priorizar la intervención que maximice los beneficios sin exceder el presupuesto establecido o bien a priorizar la intervención más efectiva para la cual el coste incremental por unidad de efectividad ganada es inferior al precio máximo que se quiere pagar. Se trata de uno de los criterios fundamentales a tener en cuenta en la evaluación de los programas de vacunación, sobre todo cuando se trata de incorporar una nueva vacuna al programa o calendario de vacunación^{171,172}.

En 2004, un estudio realizado en Francia ya objetivó que la utilización de la vacuna adyuvada en personas mayores es una intervención coste-efectiva¹⁷³.

Un modelo predictivo para evaluar los efectos económicos del uso de la vacuna adyuvada en las personas de 65 a más años sugirió que el adyuvante daría lugar a considerables ahorros y beneficios para la salud. En un año, el uso de la vacuna adyuvada evitaría 496.533 casos de gripe, 171.981 hospitalizaciones y 70.429 muertes y supondría un ahorro a la sociedad de 824 millones de dólares si dicha vacuna costara lo mismo que la vacuna estándar, 595 millones de dólares si costara 10 dólares extra, 369 millones de dólares si costara 20 dólares adicionales y 167 millones de dólares si costara 30 dólares adicionales¹⁷⁴.

Un estudio de coste-efectividad simulando la transmisión de la gripe en la población canadiense en un período de diez años donde se compararon los resultados de salud proyectados (años de vida ajustados a la calidad (QALY) perdidos), los costes y los coeficientes de coste-efectividad incremental para tres estrategias de vacunación demostró que el reemplazo de la vacuna antigripal actual por la vacuna adyuvada en los adultos de 65 o más años era altamente rentable (coeficiente incremental de coste-efectividad de 2111 dólares por QALY ganado). Mientras que el coste de usar la vacuna adyuvada fue sustancialmente mayor que la no adyuvada (837 versus 730.5 millones de dólares en 10 años), parte de este coste fue compensado por la reducción del número de casos y por consiguiente el uso de recursos de salud (501.76 frente a 473.50 millones de dólares)¹⁷⁵.

Otro estudio también concluye que en la población canadiense mayor de 65 años el uso de vacuna adyuvada es rentable en comparación con las vacunas no adyuvadas (la adyuvada ahorra 527 dolares y la no adyuvada 180) compensándose de manera efectiva el mayor coste de la vacuna adyuvada. La rentabilidad por dólar gastado en vacuna no adyuvada y adyuvada

fue respectivamente de 24 y 49,8 dólares en comparación con no vacunar en absoluto. La rentabilidad es más pronunciada al comparar la vacuna adyuvada con la vacuna actual en uso, lo que equivale a un ahorro de alrededor de 87,6 dólares por dólar¹⁷⁶.

En Italia, *Iannazo et al*¹⁷⁷. realizaron un estudio cuyo objetivo fue la evaluación del impacto del presupuesto financiero de un programa de vacunación estacional basado en el uso de la vacuna adyuvada en comparación con la vacuna tradicional o la ausencia de vacunación en la población de personas mayores. La vacuna con adyuvante proporcionó un ahorro estimado de aproximadamente 74 millones de euros (-6,8%), en comparación con la no vacunación. Los ahorros de costos se relacionaron principalmente con los ingresos hospitalarios evitados en la población de edad avanzada (≥ 65 años de edad). La vacunación con la vacuna adyuvada resultó más eficaz y ahorró costes en comparación con la vacunación estándar y sin vacunación, representando así la estrategia óptima para la población de edad avanzada.

En Estados Unidos se analizó¹⁷⁸ en diferentes escenarios (niveles de intensidad de la temporada gripal y de coincidencia de cepas) el potencial impacto clínico y económico de la vacunación de personas mayores utilizando vacuna adyuvada contra la gripe en relación con la vacuna convencional no adyuvada y con la vacuna tetravalente resultando que la vacuna adyuvada tiene el potencial de proporcionar un beneficio clínico y económico en relación con la utilización de la vacuna tetravalente y de la no adyuvada.

El ahorro total de costes (incluyendo los directos e indirectos de la atención de la salud más los impactos en la productividad) con la utilización de la vacuna adyuvada en las personas mayores frente a la tetravalente en el resto de la población osciló entre los 27 millones de dólares (baja intensidad, baja coincidencia) y los 934 millones de dólares (alta intensidad, alta concordancia). La vacunación con vacuna adyuvada se asoció con un coste total más alto en comparación con la no adyuvada en sólo dos escenarios (baja intensidad con concordancia media o alta).

En España, se realizó un estudio¹⁷⁹ con el objetivo de determinar las consecuencias diferenciales, en términos de casos, hospitalizaciones y complicaciones clínicas por gripe, comparando la vacunación antigripal con y sin adyuvante MF59 en mayores de 64 años, así como evaluar comparativamente los gastos, desde el punto de vista del Sistema Nacional de Salud, que pueden asociarse a los casos de gripe estacional y sus complicaciones en esta población, y finalmente determinar el impacto presupuestario de la vacunación.

El impacto presupuestario de utilizar la vacuna adyuvada en todos los mayores de 64 años supondría un incremento en el coste de adquisición de las vacunas de 3,864 millones de euros pero se evitarían 79,998 millones de euros (113.189 casos evitados y las correspondientes hospitalizaciones por complicaciones), con lo cual se estima un importante ahorro potencial para el sistema sanitario de hasta 76,134 millones de euros.

Un análisis de sensibilidad mostró ahorros entre 43,944 y 96,686 millones de euros, en función de que la cobertura vacunal fuese mínima o máxima respectivamente. Un segundo análisis de

sensibilidad basado en una rebaja de un 10% del precio de la vacuna adyuvada estimó un ahorro para el sistema nacional de salud de 78,204 millones de euros.

Los autores refieren que al interpretar los resultados debe considerarse que la realidad actual de utilización vacunal no es de una frente a otra sino de un uso combinado de ambas. La dificultad para conocer cuánta población realmente recibe ya la vacuna con el adyuvante determinó la creación de dichos escenarios hipotéticos, que presentan una sobrestimación de los ahorros frente al escenario de uso real.

Del mismo modo, dado que existe un programa de vacunación estacional desde hace años, tampoco es posible determinar la situación de partida sobre casos evitados y complicaciones evitadas en caso de no vacunar.

Por lo tanto, todos los estudios realizados en diferentes países evidencian que el coste más elevado de la vacuna adyuvada frente a las vacunas no adyuvadas es compensado con los importantes ahorros en el uso de recursos de salud que se obtienen gracias a los casos y complicaciones evitadas por lo que extender el uso de la vacuna antigripal adyuvada en la población española a todos los ≥ 65 años supondría un importante ahorro para el sistema de salud

3.6. CONCLUSIONES

Respecto a la **inmunogenicidad**:

- ✓ *Frente a cepas homólogas (los 3 antígenos de la vacuna), las personas \geq 65 años con o sin enfermedad crónica subyacente inmunizadas con vacuna adyuvada presentan un buen perfil de inmunogenicidad al cumplirse en la mayoría de los estudios 3 o al menos 2 de los 3 criterios de inmunogenicidad de la EMA.*
- ✓ *La respuesta inmunitaria frente a cepas homologas inducida por la vacuna adyuvada es significativamente más elevada que la generada por las vacunas no adyuvadas de subunidades o fraccionadas.*
- ✓ *Frente a cepas heterólogas (respuestas contra cepas no incluidas en la vacuna utilizada para la inmunización) la vacuna adyuvada presenta mayores tasas de seroprotección que las obtenidas con las vacunas no adyuvadas de subunidades o fraccionadas..*
- ✓ *Por ello, la vacuna adyuvada puede ser una estrategia adecuada para abordar las limitaciones que presentan las vacunas convencionales en las personas mayores, incluso durante las temporadas en las que se produce deriva antigénica.*

Respecto a la **efectividad**:

- ✓ La vacuna adyuvada es especialmente efectiva en la prevención de hospitalizaciones por complicaciones de gripe en las personas mayores.
- ✓ La EV de la vacuna adyuvada para prevenir las hospitalizaciones por gripe o neumonía relacionada, superó el 50% y esta vacuna se asoció con una reducción del RR de hospitalización del 87% (IC₉₅ 35-97) por enfermedades coronarias, y del 93% (IC₉₅ 52-99) por enfermedades cerebrovasculares.
- ✓ La EV de la vacuna adyuvada para prevenir de casos de gripe confirmados por laboratorio se sitúa en el 60%, tanto para mayores residentes en la comunidad como para poblaciones mixtas (institucionalizados y residentes en la comunidad).
- ✓ La vacuna adyuvada presenta una EV superior a la de la vacuna antigripal convencional sin adyuvante en la prevención de:
 - Enfermedades tipo gripal en mayores institucionalizados (EV 94%, IC_{95%} 47-100% vs. 24,5%, IC_{95%} 0-45%).
 - Hospitalización por gripe o neumonía relacionada (disminución del 25 %, RR ajustado 0,75; IC_{95%} 0,57-0,98).
 - Gripe confirmada por laboratorio (RR ajustado 0,37; IC₉₅ 0,14-0,96).

Respecto a la **seguridad** :

- ✓ El perfil de seguridad de la vacuna adyuvada es similar al de las vacunas antigripales convencionales no adyuvadas. La vacuna adyuvada mostró mayor reactogenicidad local de carácter transitorio, siendo en general bien tolerada.
- ✓ En comparación con la vacuna antigripal intradérmica, la adyuvada presentó menor frecuencia de algunos EA como eritema, inflamación e induración, si bien el dolor fue similar en ambas.
- ✓ Los EA sistémicos de la vacuna adyuvada son generalmente leves y autolimitados.
- ✓ La inmunización con vacuna adyuvada no se ha relacionado con la aparición “de novo” de enfermedades autoinmunes ni con la exacerbación clínica o aumento de la actividad de procesos autoinmunes preexistentes.

Respecto a la **evaluación económica**:

- ✓ *Todos los estudios realizados en diferentes países evidencian que el coste más elevado de la vacuna adyuvada frente a las vacunas no adyuvadas es compensado con los importantes ahorros en el uso de recursos de salud que se obtienen gracias a los casos y complicaciones evitadas.*
- ✓ *Extender el uso de la vacuna antigripal adyuvada en la población española a todos los ≥ 65 años supondría un importante ahorro para el sistema de salud.*

En conclusión, las evidencias disponibles sobre la inmunogenicidad, la efectividad, la seguridad y la evaluación económica de la vacuna adyuvada, recomiendan la elección de su administración a la población ≥ 65 años en la campaña anual de vacunación antigripal al ser una estrategia:

- a) *adecuada para minimizar las limitaciones que presentan las vacunas convencionales no adyuvadas (menor efectividad por la inmunosenescencia y menor reactividad cruzada).*
- b) *segura, más inmunógena (frente a cepas homólogas y heterólogas), más efectiva y más eficiente (ahorro para el sistema de salud) que las vacunas no adyuvadas.*

4. BIBLIOGRAFIA

1. Abellan A, Ayala A, Pujol R. "Un perfil de las personas mayores en España, 2017. Indicadores estadísticos básicos". 2017. Madrid, Informes Envejecimiento en red nº 15, 48 p. <http://envejecimiento.csic.es/documentos/documentos/enred-indicadoresbasicos17.pdf>
2. Instituto Nacional de Estadística. Proyecciones de población a largo plazo. 2012-2052. Población residente en España a 1 de enero por sexo, edad y año.
3. Instituto de Salud Carlos III. Informe de Vigilancia de la Gripe en España. Temporada 2015- 2016 (Desde la semana 40/2015 hasta la semana 20/2016). Sistema de Vigilancia de la Gripe en España. Disponible en: <http://www.isciii.es/ISCIII/es/contenidos/fd-servicios-cientifico- tecnicos/fd-vigilancias-alertas/fd-enfermedades/gripe.shtml>
4. Molinari N, Ortega-Sanchez I, Messonnier M, et al. The annual impact of seasonal influenza in the US: measuring disease burden and costs. *Vaccine*. 2007;25(27):5086-5096.
5. Gasparini R, Amicizia D, Lai PL, Panatto D. Clinical and socioeconomic impact of seasonal and pandemic influenza in adults and the elderly. *Hum Vaccin Immunother* 2012; 8:21-8.
6. Fleming DM, Elliot AJ. The impact of influenza on the health and health care utilization of elderly people. *Vaccine*. 2005;23(S1):S1-S9.
7. Simonsen L, Fukuda K, Schonberger LB, Cox NJ. The impact of influenza epidemics on hospitalizations. *J Infect Dis*. 2000;181:831-7.
8. Schanzer DL, McGeer A, Morris K. Statistical estimates of respiratory admissions attributable to seasonal and pandemic influenza for Canada. *Influenza and other respiratory viruses*. 2013 Sep;7(5):799-808.
9. Meier CR, Napalkov PN, Wegmüller Y, Jefferson T, Jick H. Population-based study on incidence, risk factors, clinical complications and drug utilisation associated with influenza in the United Kingdom. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2000;19:834-42.
10. Menec VH, MacWilliam L, Aoki FY. Hospitalizations and deaths due to respiratory illnesses during influenza seasons: a comparison of community residents, senior housing residents, and nursing home residents. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2002;57:629-35.
11. Menec VH, Black C, MacWilliam L, Aoki FY. The impact of influenza-associated respiratory illnesses on hospitalizations, physician visits, emergency room visits, and mortality. *Can J Public Health Rev Can Sante Publique*. 2003;94:59-63.
12. Zhou H, Thompson WW, Viboud CG, Ringholz CM, Cheng PY, Steiner C, Abedi GR, Anderson LJ, Brammer L, ShayDK. Hospitalizations associated with influenza and respiratory syncytial virus in the United States, 1993-2008. *Clin Infect Dis* 2012;54:1427-36.
13. Thompson WW, Shay DK, Weintraub E, et al. Influenza-associated hospitalizations in the United States. *J Am Med Assoc*. 2004;292:1333-40.
14. Barker WH, Borisute H, Cox C. A study of the impact of influenza on the functional status of frail older people. *Arch Intern Med* 1998;158:645-50.
15. Monto AS, Ansaldi F, Aspinall R, et al. Influenza control in the 21st century: optimizing protection of older adults. *Vaccine*. 2009;27:5043-53.
16. Boyd CM, Landefeld CS, Counsell SR, Palmer RM, Fortinsky RH, Kresevic D, Burant C, Covinsky KE. Recovery of activities of daily living in older adults after hospitalization for acute medical illness. *J Am Geriatr Soc* 2008;56:2171-9.

17. Covinsky KE, Palmer RM, Fortinsky RH, Counsell SR, Stewart AL, Kresevic D, Burant CJ, Landefeld CS. Loss of independence in activities of daily living in older adults hospitalized with medical illnesses: increased vulnerability with age. *J Am Geriatr Soc* 2003;51:451-8.
18. Thompson WW, Shay DK, Weintraub E, et al. Mortality associated with influenza and respiratory syncytial virus in the United States. *J Am Med Assoc.* 2003;289:179–86.
19. Centers for Disease Control and Prevention. Estimates of deaths associated with seasonal influenza - United States, 1976-2007. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2010;59(33):1057-62.
20. Cromer D, van Hoek AJ, Jit M, Edmunds WJ, Fleming D and Miller E. The burden of influenza in England by age and clinical risk group: a statistical analysis to inform vaccine policy. *J Infect.* 2014;68(4):363-71.
21. Schoenbaum SC. Economic impact of influenza: the individual's perspective. *Am J Med.* 1987;22 Suppl 6A:26–30.
22. Badía X, Roset M, Francés JM, Álvarez C, Rubio C. Estudio de costes de la gripe. *Aten Primaria.* 2006;38:260–7.
23. Viboud C, Miller M. Health benefits of universal influenza vaccination strategy. *PLoS Med.* 2008;5:e216
24. Nichol KL, Wuorenma J, von Sternberg T. Benefits of influenza vaccination for low-, intermediate-, and high-risk senior citizens. *Arch Intern Med* 1998 Sep 14;158(16):1769–1776.
25. Nichol KL. Efficacy and effectiveness of influenza vaccination. *Vaccine.* 2008;26 (Suppl. 4):D17–22.
26. Nichol KL. The efficacy, effectiveness and cost-effectiveness of inactivated influenza virus vaccines. *Vaccine.* 2003;21:1769–75.
27. Ortiz de Lejarazu R, S. Tamames S. Vacunación antigripal. Efectividad de las vacunas actuales y retos de futuro. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2015;33(7):480–490.
28. Michel JP, Chidiac C, Grubeck-Loebenstien B, Johnson RW, Lambert PH, Maggi S, et al. Advocating vaccination of adults aged 60 years and older in Western Europe: statement by the Joint Vaccine Working Group of the European Union Geriatric Medicine Society and the International Association of Gerontology and Geriatrics-European Region. *Rejuvenation Res.* 2009;12:127–35.
29. Grupo de trabajo de vacunas. Recomendaciones de vacunación para adultos y mayores 2017-2018. Sociedad Española de Geriátría y Gerontología. Madrid. 2017.
30. Tainya C. Clark., Brian W. Ward, Tina Norris, and Jeannine S. Schiller. Early Release of Selected Estimates Based on Data From the National Health Interview Survey, January–September 2016. U.S. Department of Health and Human Services. Centers for Disease Control and Prevention .National Center for Health Statistics vaccination. https://www.cdc.gov/nchs/data/nhis/earlyrelease/earlyrelease201702_about.pdf
31. Ministerio de Sanidad y Política Social. Coberturas de Vacunación. Datos estadísticos. Disponible en: <https://www.msssi.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/coberturas.htm#decimo>.
32. C.Lee Ventola. Immunizations in the United States: recommendations, barriers, and measures to improve compliance. Part 2: adult vaccinations. *PT* 2016; 41(8): 502-506.
33. Mato G, Mariano A, Alcudia F, Verdejo C. Vacunación antigripal en personas mayores. *Rev Esp Geriatr Gerontol* 2011; 46(2): 89-95.
34. Poland GA, Johnson DR. Increasing influenza vaccination rates: the need to vaccinate throughout the entire influenza season. *Am J Med* 2008 Jul;121(7 Suppl 2):S3-10.
35. Nichol KL. Challenges in evaluating influenza vaccine effectiveness and the mortality benefits controversy. *Vaccine.* 2009;27:6305–11.

36. Nichol KL, Nordin J, Mullooly J, et al. Influenza vaccination and reduction in hospitalizations for cardiac disease and stroke among the elderly. *N Engl J Med* 2003;348:1322-32.
37. Meyers DG. Myocardial infarction, stroke, and sudden cardiac death may be prevented by influenza vaccination. *Curr Atheroscler Rep.* 2003;2003(5):146–9.
38. Wang CS, Wang ST, Lai CT, et al. Impact of influenza vaccination on major cause-specific mortality. *Vaccine* 2007;25:1196-203.
39. Govaert TM, Thijs CT, Masurel N, Sprenger MJ, Dinant GJ, Knottnerus JA. The efficacy of influenza vaccination in elderly individuals. A randomized double-blind placebo-controlled trial. *JAMA* 1994 Dec 7;272(21):1661–1665.
40. Jefferson T, Di Pietrantonj C, Rivetti A, Bawazeer GA, Al-Ansary LA, Ferroni E. Vaccines for preventing influenza in healthy adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;3:CD001269.
41. Nordin J, Mullooly J, Poblete S, et al. Influenza vaccine effectiveness in preventing hospitalizations and deaths in persons 65 years or older in Minnesota, New York, and Oregon: data from 3 health plans. *J Infect Dis* 2001 Sep 15;184(6):665–670.
42. Fireman B, Lee J, Lewis N, Bembom O, van der Laan M, Baxter R. Influenza vaccination and mortality: Differentiating vaccine effects from bias. *Am J Epidemiol.* 2009;170:650–6.
43. Simonsen L, Taylor RJ, Viboud C, Miller MA, Jackson LA. Mortality benefits of influenza vaccination in elderly people: An ongoing controversy. *Lancet Infect Dis.* 2007;7:658–66.
44. Castilla J, Godoy P, Dominguez A, Martinez-Baz I, Astray J, Martin V, et al. Influenza vaccine effectiveness in preventing outpatient, inpatient, and severe cases of laboratory-confirmed influenza. *Clin Infect Dis.* 2013;57: 167–75.
45. Carrat F, Flahault A. Influenza vaccine: the challenge of antigenic drift. *Vaccine* 2007; 25:6852-62.
46. Orsi A, Filippo Ansaldi F, de Florentiis D, Ceravolo A, Parodi V, Canepa P, Coppelli M, Icardi G, Durando P. Cross-protection against drifted influenza viruses: options offered by adjuvanted and intradermal vaccines. *Human vaccines & immunotherapeutics* 9:3, 582–590.
47. Tricco AC, Chit A, Soobiah C, et al. Comparing influenza vaccine efficacy against mismatched and matched strains: a systematic review and meta-analysis. *BMC Med.* 2013;11:153.
48. Grubeck-Loebenstien B, Della Bella S, Iorio AM, Michel JP, Pawelec G, Solana R. Immunosenescence and vaccine failure in the elderly. *Aging-Clinical & Experimental Research.* 2009 Jun;21(3):201-209.
49. Cao W, Kim JH, Chirkova T, Reber AJ, Biber R, Shay DK, Sambhara S. Improving immunogenicity and effectiveness of influenza vaccine in older adults. *Expert Rev Vaccines* 2011; 10:1529-37.
50. Goodwin K, Viboud C, Lone S. Antibody response to influenza vaccination in the elderly: A quantitative review. *Vaccine.* 2006;24(8):1159-1169.
51. Beyer WE, McElhaney J, Smith DJ, Monto AS, Nguyen-van-Tam JS, Osterhaus AD. Cochrane rearranged: Support for policies to vaccinate elderly people against influenza. *Vaccine.* 2013;31:6030–3.
52. Osterholm MT, Kelley NS, Sommer A, Belongia EA. Efficacy and effectiveness of influenza vaccines: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Infectious Diseases.* 2012 Jan;12(1):36-44.
53. Sambhara, S. and J.E. McElhaney, Immunosenescence and influenza vaccine efficacy. *Curr Top Microbiol Immunol*, 2009. 333: 413-29.
54. Boraschi, D, P. Italiani, Immunosenescence and vaccine failure in the elderly: strategies for improving response. *Immunol Lett*, 2014. 162(1 Pt B): 346-53.

55. Pera A., Campos C, López N, Hassouneh F, Alonso C, I Tarazona R, Solana R. Immunosenescence: Implications for response to infection and vaccination in older people *Maturitas* 82, Issue 1, September 2015, 50–55.
56. Dewan, S.K., et al., Senescent remodeling of the immune system and its contribution to the predisposition of the elderly to infections. *Chin Med J (Engl)* 2012; 125(18): 3325-31.
57. Rajesh Kumar & Edith A Burns. Age-related decline in immunity: implications for vaccine responsiveness. *Expert review vaccines* 2008, Volume 7 - Issue 4.
58. Lambert ND, Ovsyannikova IG, Pankratz VS, Jacobson RM, Poland GA. Understanding the immune response to seasonal influenza vaccination in older adults: a systems biology approach. *Expert Rev Vaccines* 2012;11:985-94.
59. Goronzy, J.J. and C.M. Weyand, Understanding immunosenescence to improve responses to vaccines. *Nat Immunol*, 2013;14(5): 428-36.
60. Haq, K. and J.E. McElhaney, Immunosenescence: Influenza vaccination and the elderly. *Curr Opin Immunol*, 2014. 29: 38-42.
61. Dessi Loukov, Avey Naidoo, Dawn Me Bowdish. Immunosenescence implications for vaccination programs in the elderly *Vaccine: Development and Therapy* 2015;5 17–29.
62. Weinberger, B., et al., Biology of immune responses to vaccines in elderly persons. *Clin Infect Dis*, 2008; 46(7): 1078-84.
63. McElhaney, J.E., Influenza vaccine responses in older adults. *Ageing Res Rev*, 2011. 10(3): 379-85.
64. Panda, A., et al., Age-associated decrease in TLR function in primary human dendritic cells predicts influenza vaccine response. *J Immunol* 2010; 184(5): 2518-27.
65. Wagar, L.E., et al., Influenza-specific T cells from older people are enriched in the late effector subset and their presence inversely correlates with vaccine response. *PLoS One*, 2011. 6(8): 2369-8.
66. Gibson, K.L., et al., B-cell diversity decreases in old age and is correlated with poor health status. *Aging Cell*, 2009. 8(1): 18-25.
67. Haynes, L. and A.C. Maue, Effects of aging on T cell function. *Curr Opin Immunol* 2009. 21(4): 414-7.
68. Lee, J.S., et al., Age-associated alteration in naive and memory Th17 cell response in humans. *Clin Immunol*, 2011. 140(1): 84-91.
69. Jiang, J., et al., Limited expansion of virus-specific CD8 T cells in the aged environment. *Mech Ageing Dev*, 2009. 130(11-12): 713-21.
70. Nikolich-Zugich, J. B.D. Rudd, Immune memory and aging: an infinite or finite resource? *Curr Opin Immunol*, 2010. 22(4): 535-40.
71. Po, J.L., et al., Age-associated decrease in virus-specific CD8+ T lymphocytes during primary influenza infection. *Mech Ageing Dev*, 2002. 123(8): 1167-81.
72. Plowden, J., et al., Innate immunity in aging: impact on macrophage function. *Aging Cell*, 2004. 3(4): 161-7.
73. Ji Yun Noh, and Woo Joo Kim. Influenza Vaccines: Unmet Needs and Recent Developments. *Infect Chemother* 2013;45(4):375-386.
74. McElhaney JE. The unmet need in the elderly: designing new influenza vaccines for older adults. *Vaccine* 2005 Jul 8;23 Suppl 1:S10–S25.

75. McElhaney JE, Zhou X, Talbot HK, 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;30:2060–7.
76. Soema, P.C., et al., Current and next generation influenza vaccines: Formulation and production strategies. *Eur J Pharm Biopharm*, 2015. **94**: p. 251-63.
77. Wong, S.S. and R.J. Webby, Traditional and new influenza vaccines. *Clin Microbiol Rev*, 2013. **26**(3): 476-92.
78. Reina J, Taboada C. Las vacunas antigripales con adyuvantes estimuladores de la inmunidad innata. *Vacunas* 2016; 17(1): 1-3.
79. Or, O., et al., Adjuvanted influenza vaccines. *Expert Rev Vaccines*, 2013. **12**(9):1095-108.
80. McKee, A.S., M.W. Munks, P. Marrack, How do adjuvants work? Important considerations for new generation adjuvants. *Immunity*, 2007. **27**(5): 687-90.
81. O.Aiyer Harini P, Ashok Kumar HG, Praveen Kumar G, et al. An Overview of Immunologic Adjuvants - Review. *J Vaccines Vaccin*. 2013;4:167.
82. Awate S, Babiuk, LA, Mutwiri G. Mechanisms of Action of Adjuvants. *Frontiers in Immunology* 2013;4:114.39.
83. Coffman RL, Sher A, Seder RA. Vaccine Adjuvants: Putting Innate Immunity to Work. *Immunity*, 2010;33(4):492–503.
84. Salleras L. Adyuvantes potentes y seguros: una necesidad para las nuevas vacunas antigripales. *Vacunas* 2012;.12 (2): 47-48.
85. O'Hagan DT, De Gregorio E. The path to a successful vaccine adjuvant — the long and winding road. *Drug Discov Today*.2009;14:541-51.
86. Petrovsky N. Comparative safety of vaccine adjuvants: a summary of current evidence and future needs. *Drug Saf*. 2015;38(11):1059–74.
87. Mohan T, Verma P, Nageswara Rao D. Novel adjuvants & delivery vehicles for vaccines development: A road ahead. *Ind. J. Med. Res*. 2013;138:779-95
88. O'Hagan D, Ott G, 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(1):13-30.
89. Ott, G., et al., MF59. Design and evaluation of a safe and potent adjuvant for human vaccines. *Pharm Biotechnol*, 1995; **6**:277-96.
90. Tsai TF. Flud-MF59-adjuvanted influenza vaccine in older adults. *Infect Chemother* 2013;45:159–74.
91. Del Giudice G, Fragapane E, Bugarini R, Hora M, Henriksson T, Palla E, et al. Vaccines with the MF59 adjuvant do not stimulate antibody responses against squalene. *Clin Vaccine Immunol* 2006; 13:1010-69.
92. O'Hagan DT, Tsai T, Reed S. Emulsion-based adjuvants for improved influenza vaccines. In: Del Giudice G, Rappuoli R, editors. *Influenza vaccines for the future*. Springer; 2011. 327–57.
93. O'Hagan DT, Ott GS, De Gregorio E, Seubert A. The mechanism of action of MF59 - an innately attractive adjuvant formulation. *Vaccine* 2012;30:4341-8.
94. Squalene-based adjuvants in vaccines. World Health Organization website. http://www.who.int/vaccine_safety/committee/topics/adjuvants/squalene/questions_and_answers/en/. Updated 2015..
95. O'Hagan, D.T. and N.M. Valiante, Recent advances in the discovery and delivery of vaccine adjuvants. *Nat Rev Drug Discov*, 2003. **2**(9): 727-35.

96. Dupuis, M., D.M. McDonald, G. Ott, *Distribution of adjuvant MF59 and antigen gD2 after intramuscular injection in mice*. *Vaccine*, 1999. **18**(5-6): 434-9.
97. Dupuis M, Murphy TJ, Higgins D et al. Dendritic cells internalize vaccine adjuvant after intramuscular injection. *Cell. Immunol* 1998. 186, 18–27.
98. Calabro, S., et al., The adjuvant effect of MF59 is due to the oil-in-water emulsion formulation, none of the individual components induce a comparable adjuvant effect. *Vaccine*, 2013. **31**(33): 3363-9.
99. Khurana S, Verma N, Yewdell JW, et al. MF59 adjuvant enhances diversity and affinity of antibody-mediated immune response to pandemic influenza vaccines. *Sci Transl Med*. 2011;3(85):85ra48.
100. Khurana S, Coyle EM, Dimitrova M, et al. Heterologous prime-boost vaccination with MF59- adjuvanted H5 vaccines promotes antibody affinity maturation towards the hemagglutinin HA1 domain and broad H5N1 cross-clade neutralization. *PLoS One*. 2014;9(4):e95496.
101. Dupuis, M., et al., Immunization with the adjuvant MF59 induces macrophage trafficking and apoptosis. *Eur J Immunol*, 2001. **31**(10): 2910-8.
102. Mosca F, Tritto E, Muzzi A, Monaci E, Bagnoli F, Iavarone C, et al. Molecular and cellular signatures of human vaccine adjuvants. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2008;105(30):10501- 06.
103. Calabro S, Tortoli M, Baudner B, Pacitto A, Cortese M, O'Hagan D, et al. Vaccine adjuvants alum and MF59 induce rapid recruitment of neutrophils and monocytes that participate in antigen transport to draining lymph nodes. *Vaccine*. 2011;29(9):1812-23..
104. Vono, M., et al., The adjuvant MF59 induces ATP release from muscle that potentiates response to vaccination. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2013. **110**(52): 21095-100.
105. Grupo de Trabajo Criterios 2011, de la Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones. Criterios de evaluación para fundamentar modificaciones en el Programa de Vacunación en España. Comisión de Salud Pública del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud. Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad. 2011.
106. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Guideline on clinical evaluation of new vaccines 2005. DHHS/FDA/CBER. Guidance for industry, clinical data needed to support the licensure of pandemic influenza vaccines, draft guidance 2006. 2013.
107. Podda A. The adjuvanted influenza vaccines with novel adjuvants: experience with the MF59-adjuvanted vaccine. *Vaccine* 2001; 19:2673-80.
108. Banzhoff A, Nacci P, Podda A. A new MF59-adjuvanted influenza vaccine enhances the immune response in the elderly with chronic diseases: results from an immunogenicity meta-analysis. *Gerontology* 2003; 49:177-84.
109. Van Damme P, Arnou R, Kafaja F, Fiquet A, Richard P, Thomas S, Meghlaoui G, Samson SI, Ledesma E. Evaluation of non-inferiority of intradermal versus adjuvanted seasonal influenza vaccine using two serological techniques: a randomised comparative study. *BMC Infect Dis* 2010; 10:134-45.
110. Scheifele DW, McNeil SA, Ward BJ, Dionne M, Cooper C, Coleman B, Loeb M, Rubinstein E, McElhaney J, Hachette T, et al. Safety, immunogenicity, and tolerability of three influenza vaccines in older adults: Results of a randomized, controlled comparison. *Hum Vaccin Immunother*. 2013 Nov;9(11):2460-73.
111. Camilloni B, Basileo M, Valente S, Nunzi E, Iorio AM. Immunogenicity of intramuscular MF59-adjuvanted and intradermal administered influenza enhanced vaccines in subjects aged over 60: A literature review. *Hum Vaccin Immunother* 2015. 11:3, 553-563.
112. Gasparini R, Pozzi T, Montomoli E, Fracapane E, Senatore F, Minutello M, Podda A. Increased immunogenicity of the MF59-adjuvanted influenza vaccine compared to a conventional subunit vaccine in elderly subjects. *Eur J Epidemiol* 2001; 17:135-40.

113. De Donato S, Granoff D, Minutello M, Lecchi G, Facchini M, Agnello M, Senatore F, Verweij P, Fritzell B, Podda A. Safety and immunogenicity of MF59-adjuvanted influenza vaccine in the elderly. *Vaccine* 1999; 17:3094-101.
114. Li R, Fang H, Li Y, Liu Y, Pellegrini M, Podda A. Safety and immunogenicity of an MF59-adjuvanted subunit influenza vaccine in elderly Chinese subjects. *Immun Ageing* 2008; 5:2-10.
115. Minutello M, Senatore F, Cecchinelli G, Bianchi M, Andreani T, Podda A, Crovari P. Safety and immunogenicity of an inactivated subunit influenza virus vaccine combined with MF59 adjuvant emulsion in elderly subjects, immunized for three consecutive influenza seasons. *Vaccine* 1999; 17:99-104.
116. Ansaldi F, Zancolli M, Durando P, Montomoli E, Sticchi L, Del Giudice G, Icardi G. Antibody response against heterogeneous circulating influenza virus strains elicited by MF59- and non-adjuvanted vaccines during seasons with good or partial matching between vaccine strain and clinical isolates. *Vaccine* 2010; 28:4123-9.
117. Ansaldi F, Bacilieri S, Durando P, Sticchi L, Valle L, Montomoli E, Icardi G, Gasparini R, Crovari P. Cross-protection by MF59-adjuvanted influenza vaccine: neutralizing and haemagglutination-inhibiting antibody activity against A(H3N2) drifted influenza viruses. *Vaccine* 2008; 26:1525-9.
118. Giammanco G, Coniglio M, Pignato S, et al. Immunogenicity and tolerability of two subunit influenza vaccines in patients with chronic obstructive bronchopneumopathy. *J Prev Med Hyg.* 2005;46(3):85-7.
119. Sindoni D, La Fauci V, Squeri R, Cannavo G, Bacilieri S, Panatto D, Gasparini R, Amicizia D. Comparison between a conventional subunit vaccine and the MF59-adjuvanted subunit influenza vaccine in the elderly: an evaluation of the safety, tolerability and immunogenicity. *J Prev Med Hyg* 2009; 50:121-6.
120. de Bruijn I, Meyer I, Gerez L, Nauta J, Giezenan K, Palache B. Antibody induction by virosomal, MF59-adjuvanted, or conventional influenza vaccines in the elderly. *Vaccine* 2007; 26:119-27.
121. Seo YB, Choi WS, Lee J, Song JY, Cheong HJ, Kim WJ. Comparison of the immunogenicity and safety of the conventional subunit, MF59-adjuvanted, and intradermal influenza vaccines in the elderly. *Clinical and vaccine immunology : CVI.* 2014 Jul;21(7):989-996.
122. Frey SE, Reyes MR, 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(39):5027-34.
123. Baldo V, Menegon T, Bonello C, Floreani A, Trivello R. Comparison of three different influenza vaccines in institutionalised elderly. *Vaccine* 2001; 19:3472-5.
124. Baldo V, Baldovin T, Floreani A, Minuzzo M, Trivello R. Response to influenza vaccine in people with non-protective HI antibody titers. *Eur J Epidemiol* 2006; 21:843-5.
125. Baldo V, Baldovin T, Pellegrini M, Angiolelli G, Majori S, Floreani A, Busana MC, Bertoncello C, Trivello R. Immunogenicity of three different influenza vaccines against homologous and heterologous strains in nursing home elderly residents. *Clin Dev Immunol* 2010; 2010:517198.
126. Ruf BR, Colberg K, Frick M, Preusche A. Open, randomized study to compare the immunogenicity and reactogenicity of an influenza split vaccine with an MF59-adjuvanted subunit vaccine and a virosome-based subunit vaccine in elderly. *Infection* 2004; 32:191-8.
127. Squarcione S, Sgricia S, Biasio LR, Perinetti E. Comparison of the reactogenicity and immunogenicity of a split and a subunit-adjuvanted influenza vaccine in elderly subjects. *Vaccine* 2003; 21:1268-74.
128. Menegon T, Baldo V, Bonello C, et al. Influenza vaccines: antibody responses to split virus and MF59-adjuvanted subunit virus in an adult population. *Eur J Epidemiol.* 1999;15(6):573-6.
129. Basileo M, Iorio A, Bartolini G, Bianchini C, Menculini G, Tozzi P, Camilloni B. Comparative study of immunogenicity of split, intradermal and MF59-adjuvanted influenza vaccines in elderly institutionalized subjects. *Procedia Vaccinol* 2014; 18-23.

130. Iorio AM, Camilloni B, Basileo M, Guercini F, Conti S, Ferrante F, Paccamiccio E, Iaboni S, Vecchioli M, Iorio A. Influenza vaccination in patients on long-term anticoagulant therapy. *Vaccine* 2006; 24:6624-8.
131. Iorio AM, Neri M, Lepri E, Camilloni B, Basileo M, Sigismondi N, Fabiani C, Calzoletti L, Puzelli S, Donatelli I. An influenza A/H3 outbreak during the 2004/2005 winter in elderly vaccinated people living in a nursing home. *Vaccine* 2006; 24:6615-9.
132. Camilloni B, Neri M, Lepri E, Basileo M, Sigismondi N, Puzelli S, Donatelli I, Iorio AM. An influenza B outbreak during the 2007/2008 winter among appropriately immunized elderly people living in a nursing home. *Vaccine* 2010; 28:7536-41.
133. Song JY, Cheong HJ, Noh JY, Seo YB, Choi WS, Cho GJ, Hwang TG, Kim WJ. Long-term and cross-reactive immunogenicity of inactivated trivalent influenza vaccine in the elderly: MF59-adjuvanted vaccine versus unadjuvanted vaccine. *J Med Virol* 2013; 85:1591-7;
134. Camilloni B, Basileo M, Di Martino A, Donatelli I, Iorio AM. Antibody responses to intradermal or intramuscular MF59-adjuvanted influenza vaccines as evaluated in elderly institutionalized volunteers during a season of partial mismatching between vaccine and circulating A(H3N2) strains. *Immun Ageing* 2014; 11:10.
135. Camilloni B, Neri M, Lepri E, Iorio AM. Cross-reactive antibodies in middle-aged and elderly volunteers after MF59-adjuvanted subunit trivalent influenza vaccine against B viruses of the B/Victoria or B/Yamagata lineages. *Vaccine* 2009; 27:4099-103.
136. Iorio AM, Camilloni B, Basileo M, Neri M, Lepri E, Spighi M. Effects of repeated annual influenza vaccination on antibody responses against unchanged vaccine antigens in elderly frail institutionalized volunteers. *Gerontology* 2007; 53:411-8.
137. Keitel WA, Cate TR, Couch RB. Efficacy of sequential annual vaccination with inactivated influenza virus vaccine. *Am J Epidemiol* 1988; 127:353-64.
138. Torrecilla MA, Pedregal M, García F, Ruiz J. Vacunación antigripal convencional frente a la vacuna de subunidades adyuvada con MF59. *Aten Primaria* 2009;41(12): 695-697.
139. Pregliasco F, Mensi C, Serpilli W, et al. Immunogenicity and safety of three commercial influenza vaccines in institutionalized elderly. *Aging (Milano)*. 2001;13(1):38-43.
140. Ansaldi F, Orsi A, de Florentiis D, Parodi V, Rappazzo E, Coppelli M, Durando P, Icardi G. Head-to-head comparison of an intradermal and a virosome influenza vaccine in patients over the age of 60: Evaluation of immunogenicity, cross-protection, safety and tolerability. *Hum Vaccin Immunother* 2013; 9:591-8.
141. Del Giudice G, Hilbert AK, Bugarini R, et al. An MF59-adjuvanted inactivated influenza vaccine containing A/Panama/1999 (H3N2) induced broader serological protection against heterovariant influenza virus strain A/Fujian/2002 than a subunit and a split influenza vaccine. *Vaccine*. 2006;24(16):3063-5.
142. Iorio AM, Neri M, Lepri E, Camilloni B, Basileo M, Sigismondi N, Fabiani C, Calzoletti L, Puzelli S, Donatelli I. An influenza A/H3 outbreak during the 2004/ 2005 winter in elderly vaccinated people living in a nursing home. *Vaccine* 2006; 24:6615-9.
143. Della Cioppa G, Nicolay U, Lindert K, Leroux-Roels G, Clement F, Castellino F, et al. Superior immunogenicity of seasonal influenza vaccines containing full dose of MF59® adjuvant: Results from a dose-finding clinical trial in older adults. *Hum Vaccin Immunother*. 2012;8:216–27.
144. Gross PA, Hermogenes AW, Sacks HS, Lau J, Levandowski RA. The efficacy of influenza vaccine in elderly persons. A meta-analysis and review of the literature. *Ann Intern Med* 1995;123:518–27.
145. Domnich A, Arata L, Amicizia D, Puig-Barberá J, Gasparini R. Effectiveness of MF-adjuvanted seasonal influenza vaccine in the elderly: a systematic review and meta-analysis *Vaccine* 2017;35:513-520.
146. Vu T, Farish S, Jenkins M, Kelly H. A meta-analysis of effectiveness of influenza vaccine in persons aged 65 years and over living in the community. *Vaccine* 2002;20:1831–6.

147. Puig-Barberà J, Díez-Domingo J, Pérez Hoyos S, Belenguier Varea A, González Vidal D. Effectiveness of the MF59-adjuvanted influenza vaccine in preventing emergency admissions for pneumonia in the elderly over 64 years of age. *Vaccine* 2004;23:283–9.
148. Puig-Barberà J, Díez-Domingo J, Varea AB, Chavarri GS, Rodrigo JA, Hoyos SP, et al. Effectiveness of MF59-adjuvanted subunit influenza vaccine in preventing hospitalisations for cardiovascular disease, cerebrovascular disease and pneumonia in the elderly. *Vaccine* 2007;25:7313–21.
149. Gasparini R, Amicizia D, Lai PL, Rossi S, Panatto D. Effectiveness of adjuvanted seasonal influenza vaccines (Inflexal V and Fluad) in preventing hospitalization for influenza and pneumonia in the elderly: a matched case-control study. *Hum Vaccin Immunother* 2013;9:144–52.
150. Spadea A, Unim B, Colamesta V, Meneghini A, D'Amici AM, Giudiceandrea B, et al. Is the adjuvanted influenza vaccine more effective than the trivalent inactivated vaccine in the elderly population? Results of a case-control study. *Vaccine* 2014;32:5290–4.
151. Van Buynder PG, Konrad S, Van Buynder JL, Brodtkin E, Krajden M, Ramler G, et al. The comparative effectiveness of adjuvanted and unadjuvanted trivalent inactivated influenza vaccine (TIV) in the elderly. *Vaccine* 2013;31:6122–8.
152. Puig-Barberà J, Díez-Domingo J, Arnedo-Pena A, Ruiz-García M, Pérez-Vilar S, Micó-Esparza JL, et al. Effectiveness of the 2010–2011 seasonal influenza vaccine in preventing confirmed influenza hospitalizations in adults: a case- case comparison, case-control study. *Vaccine* 2012;30:5714–20.
153. Iob A, Brianti G, Zamparo E, Gallo T. Evidence of increased clinical protection of an MF59-adjuvant influenza vaccine compared to a non-adjuvant vaccine among elderly residents of long-term care facilities in Italy. *Epidemiol Infect* 2005;133:687–93.
154. Mannino S, Villa M, Apolone G, Weiss NS, Groth N, Aquino I, et al. Effectiveness of adjuvanted influenza vaccination in elderly subjects in northern Italy. *Am J Epidemiol* 2012;176:527-33.
155. Puig-Barberà J, Natividad-Sancho A, Calabuig-Pérez J, Lluich-Rodrigo JA, Pastor- Villalba E, Martínez-Úbeda S, et al. MF59-adjuvanted and virosomal influenza vaccines for preventing influenza hospitalization in older people: comparative effectiveness using the Valencia health care information system. *Vaccine* 2013;31:3995-4002.
156. Villa M, Black S, Groth N, Rothman KJ, Apolone G, Weiss NS et al, Safety of MF59-Adjuvanted Influenza Vaccination in the Elderly: Results of a Comparative Study of MF59-Adjuvanted Vaccine Versus Nonadjuvanted Influenza Vaccine in Northern Italy. *Am J Epidemiol* 2013; 178 (7): 1139-1145.
157. Schultze V, D'Agosto V, Wack A, Novicki D, Zorn J, Hennig R. Safety of MF59 adjuvant. *Vaccine* 2008;26:3209-22.
158. 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.
159. Dell'Era L, Corona F, Daleno C, Scala A, Principi N, Esposito S. Immunogenicity, safety and tolerability of MF59- adjuvanted seasonal influenza vaccine in children with juvenile idiopathic arthritis. *Vaccine* 2012;30:936-40.
160. Cheong HJ, Song JY, Heo JY, Noh JY, Choi WS, Park DW, Wie SH, Kim WJ. Immunogenicity and safety of the influenza A/H1N1 2009 inactivated split-virus vaccine in young and older adults: MF59-adjuvanted vaccine versus nonadjuvanted vaccine. *Clin Vaccine Immunol* 2011;18:1358-64.
161. Banzhoff A, Haertel S, Praus M. Passive surveillance of adverse events of an MF59-adjuvanted H1N1v vaccine during the pandemic mass vaccinations. *Hum Vaccin* 2011;7:539-
162. Moro ML, Nobilio L, Voci C, Di Mario S, Candela S, Magri- ni N; SaFoH1N1 working group. A population based co- hort study to assess the safety of pandemic influenza vaccine Focetria in Emilia-Romagna region, Italy. Part two. *Vaccine* 2013;31:1438-46.

163. Candela S, Pergolizzi S, Ragni P, Cavuto S, Nobilio L, Di Mario S, Dragosevic V, Groth N, Magrini N; SaFoH1N1 working group. An early (3-6 weeks) active surveillance study to assess the safety of pandemic influenza vaccine Focetria[®] in a province of Emilia-Romagna region, Italy. Part one. *Vaccine* 2013;31:1431-7.
164. Isai A, Durand J, Le Meur S, Hidalgo-Simon A, Kurz X. Autoimmune disorders after immunisation with Influenza A/H1N1 vaccines with and without adjuvant: EudraVigilance data and literature review. *Vaccine* 2012;30:7123-9.
165. Nohynek H, Jokinen J, Partinen M, Vaarala O, Kirjavainen T, Sundman J, Himanen SL, Hublin C, Julkunen I, Olsén P, Saarenpää-Heikkilä O, Kilpi T. AS03 adjuvanted AH1N1 vaccine associated with an abrupt increase in the incidence of childhood narcolepsy in Finland. *PLoS One* <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0033536>
166. Miller E, Andrews N, Stellitano L, Stowe J, Winstone AM, Shneerson J, Verity C. Risk of narcolepsy in children and young people receiving AS03 adjuvanted pandemic A/ H1N1 2009 influenza vaccine: retrospective analysis. *BMJ* 2013;346:f794.
167. Tsai TF, Crucitti A, Nacci P, Nicolay U, Della Cioppa G, Ferguson J, Clemens R. Explorations of clinical trials and pharmacovigilance databases of MF59[®]-adjuvanted influenza vaccines for associated cases of narcolepsy. *Scand J Infect Dis* 2011;43:702-6.
168. Tsai TF, Del Giudice G, Crucitti A, Weil J, Narasimhan V. Is the adjuvant solely to blame? *BMJ* 2013;346:f2375.
169. Han, F., Lin, L., Warby, S. C., Faraco, J., Li, J., Dong, S. X., An, P., Zhao, L., Wang, L. H., Li, Q. Y., Yan, H., Gao, Z. C., Yuan, Y., Strohl, K. P. and Mignot, E. (2011), Narcolepsy onset is seasonal and increased following the 2009 H1N1 pandemic in china. *Ann Neurol*, 70: 410–417.
170. Choe YJ, Bae GR, Lee DH. No association between influenza A(H1N1)pdm09 vaccination and narcolepsy in South Korea: an ecological study. *Vaccine* 2012;30:7439-42.
171. Ultsch B, Damm O, Beutels P, Bilcke J, Brügggenjürgen B, Gerber-Grote A et al, Methods for Health Economic Evaluation of Vaccines and Immunization Decision Frameworks: A Consensus Framework from a European Vaccine Economics Community. *Pharmacoeconomics*. 2016 Mar;34(3):227-44.
172. Jit M1,2, Hutubessy R3. Methodological Challenges to Economic Evaluations of Vaccines: Is a Common Approach Still Possible? *Appl Health Econ Health Policy*. 2016 Jun;14(3):245-52.
173. Piercy J, Ryan J, Megas F. Economic evaluation of MF59 adjuvanted vaccine against influenza in the high-risk elderly population in France. *J Med Econ*. 2004;7:1–18
174. Lee BY, Ercius AK, Smith KJ. A predictive model of the economic effects of an influenza vaccine adjuvant for the older adult (age 65 and over) population. *Vaccine* 2009; 27(16): 2251-2257
175. Fisman DN, Tuite AR. Estimation of the Health Impact and Cost-Effectiveness of Influenza Vaccination with Enhanced Effectiveness in Canada. *PLoS ONE* 2011. 6(11)
176. Garlapati S. Decision analytic modeling for cost-effectiveness evaluation of adjuvanted and non-Adjuvanted flu vaccines in the elderly 65+. *Int J Vaccines* 2016; 2(2): 28.
177. Iannazzo S. Pharmacoeconomic evaluation of the MF59-adjuvanted influenza vaccine in the elderly population in Italy. *J Prev Med Hyg*. 2011;52:1–8.
178. Mullikin M, Tan L, JP. Jansen JP, Van Ranst M, Farkas N . Petri E. A novel dynamic model for health economic analysis of influenza vaccination in the elderly. *Infect Dis Ther* (2015) 4:459–487.
179. Ruiz-Aragón J, Grande Tejada AM, Márquez-Peláez S, García-Cenoz M. Estimación del impacto de la vacunación antigripal con adyuvante MF59 en población mayor de 64 años para el Sistema Nacional de Salud: efectos y costes. *Vacunas*. 2015;16 (1):6–11.