



REFLEXIONES EN MEDICINA DE FAMILIA

Vacunación antigripal convencional frente a la vacuna de subunidades adyuvada con MF59

Conventional influenza vaccination compared to MF59 adjuvanted subunit vaccine

María Amparo Torrecilla Rojas^{a,*}, Miguel Pedregal González^b,
Fermín García Rodríguez^c y Josefa Ruiz Fernández^c

^aUnidad de Salud Pública, Distrito Sanitario Condado-Campiña, Huelva, España

^bUnidad Docente de Medicina Familiar y Comunitaria, Distrito Sanitario Huelva-Costa, Huelva, España

^cSecretaría General de Salud Pública y Participación, Consejería de Salud de la Junta de Andalucía, Sevilla, España

Disponible en Internet el 2 de octubre de 2009

Las infecciones virales del tracto respiratorio imponen una carga de enfermedad alta a la sociedad, de ahí que desde la segunda mitad del siglo xx se hayan centrado los esfuerzos en la vacuna frente a la influenza para minimizar o prevenir su impacto¹.

Pero la eficacia de las vacunas frente a la gripe no es siempre alta, lo que se debe no tanto a la propia vacuna, sino a los cambios antigénicos frecuentes del virus².

Por todo esto, se siguen investigando diferentes formas de aumentar la inmunogenicidad de la vacuna, como el uso de adyuvantes, concretamente el MF59, en la vacuna de la gripe.

El adyuvante MF59³ es una emulsión de aceite en agua, que contiene escualeno, metabolito natural del colesterol que se encuentra en el ser humano como componente normal de las membranas celulares, y que de por sí no es inmunógeno, pero añadido a algunas vacunas puede contribuir a aumentar la inmunogenicidad de éstas.

Actualmente disponemos de vacunas frente a la gripe de subunidades, virosomas, y fraccionada (las llamamos convencionales), y la nueva vacuna de subunidades adyuvada con MF59, desarrollada con el objetivo de aumentar la efectividad de las vacunas convencionales sin aumentar los efectos adversos.

Sin embargo, al revisar los estudios que comparan la vacuna adyuvada con las vacunas convencionales (tabla 1) encontramos que:

- Los ensayos clínicos tienen problemas metodológicos.
- Cuando se compara la eficacia inmunológica de la vacuna adyuvada frente a las vacunas convencionales, a los 28 días tras la vacunación, se obtienen resultados dispares sobre la eficacia, ya que mientras algunos estudios muestran resultados favorables a la vacuna adyuvada, como Baldo et al⁴, De Donato et al⁵ o Menegon et al⁶, otros muestran resultados favorables a las vacunas convencionales, como Squarcione et al⁷, Ruf et al⁸ o Bruijn et al⁹.
- En los estudios de eficacia inmunológica a más largo plazo, a los 84, a los 180 o a los 360 días tras la vacunación, Pregliasco et al¹⁰ y Gabutti et al¹¹ no reflejan superioridad inmunológica de la vacuna adyuvada frente a las vacunas convencionales. Incluso los que dieron resultados favorables a la vacuna adyuvada tras 28 días, no muestran diferencias significativas entre ambos tipos de vacuna a los 180 y a los 360 días, como Gasparini et al¹² y Minutello et al¹³.
- El estudio de efectividad clínica de Iob et al¹⁴ compara la vacuna adyuvada con las vacunas convencionales, pero al no tener asignación aleatorizada se invalidan en buena medida sus resultados y conclusiones. Los estudios de

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: amparotorrecilla@andaluciajunta.es
(M.A. Torrecilla Rojas).

Tabla 1 Principales estudios revisados de seguridad e inmunogenicidad

Estudio	Vacunas incluidas ^a	Aleatorizado/ciego	n; población	Tiempo (días)	Resultados de inmunidad	Efectos adversos superiores a aSuV
Baldo ⁵	aSuV/SuV/SpV	Sí/doble	195; institucionalizados > 65 años	28	aSuV > SuV (A3, A1) ^b aSuV > SpV (B)	NS
DeDonato ⁶	aSuV/SuV	Sí/no	211; > 65 años	28	aSuV > SuV (A3, A1, B)	P < 0,05
Squarcione ⁷	aSuV/SuV	Sí/no	2.150; edad media: 73,3 años	21	NS entre aSuV y SuV	P < 0,05
Menegon ⁸	aSuV/SpV	Sí/doble	194; rango: 23–97 años	30	aSuV > SpV(A3, A1)	P < 0,05
Ruf ⁹	aSuV/SpV/SuV	Sí/no	840; > 60 años	28	SpV > aSuV (A1) y vSuV (A1); aSuV > vSuV (B)	P < 0,05
Bruijn ¹⁰	aSuV/vSuV/SuV	Sí/simple	386; > 61 años	21	NS entre aSuV, SuV y vSuV	P < 0,05
Baldo ¹¹	aSuV/vSuV	¿?	¿?	¿?	aSuV > vSuV (A1, A3)	¿?
Gasparini ¹²	aSuV/SuV	Sí/doble	308; > 64 años	28	aSuV > SuV (¿?)	¿?
				180	NS entre aSuV y SuV	¿?
Pregliasco ¹³	aSuV/SuV	Sí/simple	111; institucionalizados > 64 años	28	NS entre aSuV y SuV	NS
				84	NS entre aSuV y SuV	NS
Minutello ¹⁴	aSuV/SuV	Sí/simple	92; > 65 años	1.º año 28 360	aSuV > SuV (B) NS entre aSuV y SuV	P < 0,05
			74 y 67; > 65 años	2.º y 3.º año 28 180	aSuV > SuV (A1) NS entre aSuV y SuV	
Gabutti ¹⁵	aSuV/SuV	Sí/no	37; VIH+, rango: 18–65 años	30 180	NS entre aSuV y SuV NS entre aSuV y SuV	NS
Dorio ¹⁹	aSuV/SuV	No/no	84; VIH+, edad media: 40 años	30	aSuV > SuV (¿?)	¿?
Baldo ²¹	aSuV/SuV	Sí/doble	238; con enfermedad crónica, rango: 18–60 años	28	aSuV > SuV (A3, B)	P < 0,05

NS: no significativo; VIH+: positivo para el virus de la inmunodeficiencia humana.

^aSubunidades adyuvada con MF59 (aSuV), subunidades convencional (SuV), virosoma (vSuV), fraccionada (SpV).^bA1: cepa A/H1N1, A3: cepa A/H3N2.

efectividad de Puig-Barberà et al^{15,16} no tienen el diseño adecuado para los objetivos que se proponen estudiar. Solamente mediante estimaciones de riesgo absoluto, reducción de riesgo absoluto y número necesario a tratar es posible tomar decisiones clínicas, y estos estudios no permiten calcularlas. Además ambos trabajos están hechos frente a la no vacunación.

- En pacientes con VIH+, el estudio de Dorio et al¹⁷, sin asignación aleatorizada y no ciego, compara la vacuna adyuvada con la de subunidades convencional, y a los 30 días tras la vacunación muestra incrementos del nivel de anticuerpos significativamente mayores para la vacuna adyuvada. Estos resultados contrastan con los presentados en el ensayo de Gabutti et al¹⁵, donde no se encuentra superioridad de la vacuna adyuvada frente a la de subunidades convencional, ni a los 28 ni a los 180 días, tras la vacunación.
- Baldo et al¹⁸ comparan la inmunogenicidad y la seguridad de la vacuna adyuvada con la de subunidades convencional, en un ensayo aleatorizado, doble ciego, en adultos con enfermedades crónicas como cáncer, diabetes mellitus, enfermedad cardíaca o enfermedad pulmonar, y obtienen en los vacunados con la vacuna adyuvada una significativa mayor respuesta de anticuerpos para la cepa A/H3N2 a las 4 semanas comparada con la vacuna convencional.
- La mayoría de los ensayos clínicos citados encuentran un significativo mayor número de reacciones adversas, tanto locales como sistémicas, de la vacuna adyuvada frente a las vacunas convencionales, aunque ninguno fue grave.
- Los datos de inmunogenicidad sobre las cepas heterovariantes^{19,20} son favorables a la vacuna adyuvada, aunque su relevancia clínica es actualmente desconocida.

En resumen, la circulación del virus de la gripe y sus modificaciones antigénicas continuas contribuyen a la baja efectividad de las vacunas antigripales^{1,2}. Es necesario seguir mejorando la efectividad de la vacunación contra la gripe dado que, hasta la fecha, las evidencias no muestran una ventaja clara de la vacuna adyuvada frente a las vacunas convencionales.

Bibliografía

1. Jefferson T. Influenza vaccination: Policy versus evidence. *BMJ*. 2006;333:912-5.
2. Horimoto T, Murakami S, Kawaoka Y. Influenza vaccine. *Nippon Rinsho*. 2008;66:2013-8.
3. Puig-Barberà J, González Vidal D. Vacuna antigripal de subunidades adyuvada con MF59: una vacuna antigripal inter-pandémica mejorada para poblaciones vulnerables. *Expert Rev Vaccines*. 2007;6:659-65.
4. Baldo V, Menegon T, Bonillo C, Florean A, Trivello R, Mariutto Collaborative Group. Comparison of three different influenza vaccines in institutionalized elderly. *Vaccine*. 2001;19:3472-5.
5. De Donato S, Granoff D, Minutillo M, Lecchi G, Faccini M, Agnello M, et al. Safety and immunogenicity of MF59-adjuvanted influenza vaccine in the elderly. *Vaccine*. 1999;17:3094-101.
6. Menegon T, Baldo V, Bonillo C, Dalla Costa D, Di Tommaso A, Trivello R. Influenza vaccines: Antibody responses to split virus and MF59-adjuvanted subunit virus in an adult population. *European J Epidemiology*. 1999;15:573-6.
7. 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.
8. 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.
9. Bruijn IA, Nauta J, Gerez L, Palache AM. The virisomal influenza vaccine Invivac[®]: Immunogenicity and tolerability compared to an adjuvanted influenza vaccine (Fluad[®]) in elderly subjects. *Vaccine*. 2006;24:6629-31.
10. Pregliasco F, Mensi C, Serpilla W, Speccher L, Masella P, Vellón A. Immunogenicity and safety of three commercial influenza vaccines in institutionalized elderly. *Aging Clin Exp Res*. 2001;13:38-43.
11. Gabutti G, Guido M, Durando P, De Donno A, Quattrocchi M, Bacilieri S, et al. Safety and immunogenicity of conventional subunit and MF59-adjuvanted influenza vaccines in human immunodeficiency virus-1-seropositive patients. *J Int Med Res*. 2005;33:16-40.
12. Gasparini R, Pozzi T, Montonoli E, Fragapane E, Senatore F, Minutello M, et al. Increased immunogenicity of the MF59-adjuvanted influenza vaccine compared to a conventional subunit vaccine in elderly subjects. *Eur J Epidemiol*. 2001;17:135-40.
13. Minutillo M, Senatore F, Cecchinelli G, Bianchi M, Andreani T, Podda A, et al. 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.
14. Iob A, Brianti G, Zamparo E, Gallo T. Evidence of increased clinical protection of an MF59-adjuvanted influenza vaccine compared to a non-adjuvant vaccine among elderly residents of long-term care facilities in Italy. *Epidemiol Infect*. 2005;133:687-93.
15. Puig-Barberà J, Díez-Domingo J, Pérez Hoyos S, Berenguer 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.
16. Puig-Barberà J, Díez-Domingo J, Berenguer Varea A, Schwarz Chavarri G, Lluch Rodrigo JA, Pérez Hoyos S, et al. Effectiveness of the MF59-adjuvanted influenza vaccine in preventing emergency admissions for cardiovascular disease, cerebrovascular disease and pneumonia in the elderly. *Vaccine*. 2007;25:7313-21.
17. Dorio AM, Francisci D, Camilloni B, Stagni G, De Martino M, Toneatto D, et al. Antibody responses and HIV-1 viral load in HIV-1-seropositive subjects immunized with either the MF59-adjuvanted influenza vaccine or a conventional non-adjuvanted subunit vaccine during highly active antiretroviral therapy. *Vaccine*. 2003;21:3629-37.
18. Baldo V, Baldovin T, Floreani A, Carraro AF, Trivello R. MF59-adjuvanted influenza vaccine confers superior immunogenicity in adults subjects (18-60 years of age) with chronic diseases who are at risk of post-influenza complications. *Vaccine*. 2007;25:3955-61.
19. Del Giudice G, Hilbert AK, Bugarini R, Minutillo A, Popota O, Toneatto D, 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;24:3063-5.
20. Ansaldi F, Bacilieri S, Durando P, Sticchi L, Valle L, Montomoli E, et al. Cross-protection by MF59-adjuvanted influenza vaccine: Neutralizing and hemagglutination-inhibiting antibody activity against A/H3N2 drifted influenza viruses. *Vaccine*. 2008;26:1525-9.