

Raúl Ortiz de Lejarazu¹
Federico Martín Torres^{2,3}
Ángel Gil de Miguel⁴
Javier Díez Domingo⁵
Esther Redondo Marguello⁶

Vacuna antigripal trivalente de alta dosis: seguridad e inmunogenicidad

¹Centro Nacional de Gripe de Valladolid, Hospital Clínico Universitario de Valladolid. Valladolid (España).

²Servicio de Pediatría, Hospital Clínico Universitario de Santiago, Santiago de Compostela (España).

³Grupo de Genética, Infecciones y Vacunas en Pediatría (GENVIP), Instituto de Investigación Sanitaria de Santiago, Santiago de Compostela (España).

⁴Departamento de Medicina Preventiva y Salud Pública, Universidad Rey Juan Carlos, Madrid (España).

⁵Fundación para el Fomento de la Investigación Sanitaria y Biomédica de la Comunitat Valenciana (FISABIO), Valencia (España).

⁶Centro de Salud Internacional Madrid Salud, Ayuntamiento de Madrid, Madrid (España).

Article history

Received: 21 September 2020; Revision Requested: 13 October 2020; Revision Received: 15 October 2020; Accepted: 19 October 2020; Published: 19 November 2020

RESUMEN

Las personas mayores son uno de los colectivos que más sufren los efectos de la gripe estacional. Aunque la vacuna antigripal es efectiva a la hora de prevenir la infección por el virus de la gripe y sus complicaciones, no resulta tan efectiva en personas de edad avanzada debido al fenómeno de inmunosenescencia asociado a la edad. Desde 2009 existe en EE. UU. una vacuna antigripal trivalente de alta dosis aprobada para la inmunización de personas ≥ 65 años con una concentración de antígeno cuatro veces mayor que la vacuna estándar. Múltiples ensayos clínicos llevados a cabo a lo largo de distintas temporadas, y mediante diferentes metodologías, han demostrado que la vacuna antigripal trivalente de alta dosis no solo es más efectiva, sino que además presenta un perfil de seguridad similar y es más inmunogénica que la vacuna de dosis estándar en la prevención de la gripe y sus complicaciones en personas de avanzada edad. En este documento se hace una revisión de la evidencia científica actual sobre la seguridad e inmunogenicidad de la vacuna antigripal de alta dosis en personas ≥ 65 años, y se incluye información de ensayos clínicos aleatorizados, estudios observacionales con datos de práctica clínica real y revisiones sistemáticas y metaanálisis.

Palabras clave: vacuna de la gripe; alta dosis; seguridad; inmunogenicidad; ancianos

High-dose trivalent influenza vaccine: safety and immunogenicity

ABSTRACT

Adults aged 65 years or older suffer the most severe health effects of seasonal flu. Although the influenza vaccine is effective in preventing influenza virus infection and its complications, it is not as effective in the elderly due to age-associated immunosenescence phenomenon. Since 2009, a high-dose trivalent influenza vaccine has been approved in the United States for the immunization of people ≥ 65 years with an antigen concentration four times higher than the standard vaccine. Multiple clinical trials carried out over different seasons, and using different methodologies, have shown that the high-dose trivalent influenza vaccine is not only more effective, but it also has a similar safety profile and is more immunogenic than the standard dose vaccine in the prevention of flu and its complications in the elderly. This document reviews the current scientific evidence on the safety and immunogenicity of high-dose influenza vaccine in people aged 65 years and over, and includes information from randomized clinical trials, observational studies with data from real clinical practice, and systematic reviews, and meta-analysis.

Keywords: Influenza vaccine; High-dose influenza vaccine; Vaccine immunogenicity; Vaccine safety; Elderly population

INTRODUCCIÓN

La gripe afecta a personas de todas las edades y con mayor frecuencia a las poblaciones *naive* de niños y adolescentes, sin embargo el riesgo de sufrir complicaciones graves se sitúa en los extremos de la vida (niños menores de 5 años y ancianos), siendo la mortalidad notablemente más elevada en los de mayor edad y especialmente aquellos con comorbilidades [1-3]. Las tasas de morbilidad, hospitalización y mortalidad asociadas a la gripe en este grupo de riesgo sufren una tendencia

Correspondencia:
Raúl Ortiz de Lejarazu, MD
Centro Nacional de Gripe de Valladolid, Hospital Clínico Universitario de Valladolid, Av. Ramón y Cajal, 3, 47003. Valladolid (España)
Tel: +34 983420000
E-mail: lejarazu@gmail.com

al alza debido al envejecimiento de la población en los países desarrollados [4].

La inmunosenescencia que ocurre a partir de los 65-70 años de vida, hace que la inmunogenicidad de la vacuna de gripe sea distinta y menor, en general, en este grupo de población [5-8]. De hecho, se estima que la respuesta a la vacunación en las personas mayores es entre 2 y 4 veces menos intensa que en las personas más jóvenes [4, 9-12].

Por otra parte, la inmunogenicidad generada por las vacunas de gripe inactivadas es diferente para cada tipo y subtipo de virus incluidos en la vacuna. Existe, además, el fenómeno de la huella serológica de la primoinfección gripal, que condiciona la respuesta a futuras infecciones, y que hace que las personas nacidas antes del año 1957 respondan peor al H3N2, ya que que pudieron primoinfectarse con el subtipo H1N1 [13]. Estos datos ponen de manifiesto la necesidad de formulaciones vacunales más inmunogénicas para personas mayores. La capacidad inmunogénica de las vacunas se basa en unos parámetros definidos por distintos estamentos sanitarios que se resumen en la Tabla 1.

Existen distintas aproximaciones para incrementar la inmunogenicidad de las vacunas antigripales, como el uso de adyuvante o vías de administración alternativas (por ej., intradérmica). Una reciente alternativa para generar mayor inmunogenicidad y efectividad clínica en personas mayores o inmunodeprimidas ha sido la inclusión de cantidades notablemente mayores de antígeno gripal en la vacuna [14].

En 2009, la FDA aprobó de forma acelerada una vacuna antigripal trivalente inactivada de virus fraccionados de alta dosis (IIV3HD, Fluzone High-Dose®, SanofiPasteur, PA, USA) para la inmunización de personas ≥ 65 años de administración por vía intramuscular. Esta vacuna contiene 60 μg de hemaglutinina (HA) por cepa, lo que supone cuatro veces el contenido de cada virus comparado con las vacunas clásicas trivalentes de dosis estándar (IIV3-SD) [15, 16]. La FDA aprobó la vacuna IIV3-HD basándose en estudios que demostraron respuestas mayores de títulos inhibidores de la hemaglutinación (IHA,) en ≥ 65 años, en comparación con la vacuna de dosis estándar, para las cepas A/H1N1 y A/H3N2, y no inferiores para la cepa B [17-19].

Al menos cuatro ensayos clínicos aleatorizados han demostrado en ≥ 65 años que la vacuna IIV3HD es segura, más inmunogénica y más eficaz previniendo la gripe y sus complicaciones que la vacuna trivalente de dosis estándar (IIV3-SD) [14].

En este artículo de revisión se han analizado las publicaciones sobre inmunogenicidad y la seguridad de la vacuna antigripal IIV3-HD, incluyendo información sobre los principales ensayos clínicos aleatorizados realizados en mayores de 65 años con un tamaño muestral de al menos 1900 sujetos, así como estudios observacionales con datos de vida real y las revisiones sistemáticas o metaanálisis de mayor relevancia.

INMUNOGENICIDAD DE LA VACUNA ANTIGRI PAL TRIVALENTE DE ALTA DOSIS

La FDA aprobó unos criterios a cumplir por la nueva vacuna de alta dosis en comparación con la clásica trivalente con respecto a su inmunogenicidad en términos de tasas de seroconversión y razón de los títulos medios geométricos (GMT) para cada cepa viral en el ensayo clínico pivotal de inmunogenicidad (FIM05).

– Para cada cepa, se consideró que la vacuna IIV3HD sería no inferior a la IIV3SD si el límite inferior del intervalo de confianza [IC 95%] del ratio de las GMT postvacunales de IIV3-HD vs IIV3-SD era $> 0,67$, y se consideraría superior si fuera $> 1,5$.

– Respecto a las tasas de seroconversión, se consideró superioridad si el límite inferior del intervalo de confianza [IC 95%] para la diferencia en las tasas de seroconversión era $\geq 10\%$, y no inferioridad si superaba el -10% .

– Se consideró que la vacuna HD tenía una respuesta inmunogénica superior a la SD para el conjunto de todas las cepas incluidas en la vacuna, si se alcanzaba la superioridad para al menos dos cepas y la no inferioridad para la restante.

Ensayos clínicos de inmunogenicidad. Se han realizado diferentes estudios para demostrar la superioridad inmunogénica de la vacuna IIV3HD frente a la SD en personas mayores de 65 años. Los subanálisis de estos ensayos clínicos analizan la res-

Tabla 1		Criterios de inmunogenicidad para la vacuna IIV3HD frente a la gripe definidos por la FDA y definiciones utilizadas en el texto [18, 32]
Términos	Definiciones	
GMT prevacunal	Media geométrica de los títulos de anticuerpos en una población antes de la vacunación.	
GMT postvacunal	Media geométrica de los títulos de anticuerpos en una población después de la vacunación.	
Razón de incremento de GMT	Cociente entre la GMT postvacunal y la GMT prevacunal de una vacuna.	
GMT ratio	Cociente entre las GMT postvacunales de vacuna IIV3-HD y IIV3-SD.	
Tasa de seroconversión	Porcentaje de individuos con títulos HAI postvacunales 4 veces superiores a los prevacunales y superiores o iguales a 1:40.	
Tasa de seroprotección	Porcentaje de individuos con títulos HAI $\geq 1:40$.	

GMT: títulos medios geométricos; HAI: Inhibición de la hemaglutinación media geométrica.

Tabla 2		Ensayos clínicos en los que se ha analizado la inmunogenicidad de la vacuna IV3-HD. Se muestran los valores máximos y mínimos para los diferentes parámetros inmunogénicos en las tres cepas (H1N1, H3N2 y B).				
Autor / año	Tipo de estudio	Temporada	Cepa dominante	N	Immunogenicidad (IV3-HD vs. IV3-SD)	
				IV3-HD	IV3-SD	
Falsey et al. 2009 [18]	Ensayo clínico fase III	2006-07	A/H1N1	2.576	1.275	Ratio GMT títulos HIA postvacunación (HD/SD) para las tres cepas (A/H1N1, A/H3N2, B) De 1,3 a 1,8
						Diferencia tasas seroconversión (HD – SD) para las tres cepas De 11,8% a 25,4%
						Diferencia tasas seroprotección (HD – SD) para las tres cepas De 2,8% a 13,1%
						% Sujetos con títulos HIA postvacunación \geq 1:80 ($P < 0,001$ para todos los valores) 73% (HD) vs. 51% (SD) A/H1N1 97% vs. 89% A/H3N2 52% vs. 39% B
						% Sujetos con títulos HIA postvacunación \geq 1:160 ($P < 0,001$ para todos los valores) 45% vs. 26% A/H1N1 91% vs. 78% A/H3N2 22% vs. 16% B
Tsang et al. 2014 [21]	Ensayo clínico de fase II	2007-08	A/H1N1-A/H3N2	320	319	Ratio GMT títulos HIA postvacunación (HD/SD) para las tres cepas De 1,4 a 2,1
DiazGranados et al. 2013 [24]	Ensayo clínico fase IIIb	2009-10	A/H1N1 pdm09	2.000	991	Ratio GMT títulos HIA postvacunación (HD/SD) para las tres cepas De 1,6% a 1,7% Diferencia tasas seroprotección (HD – SD) para las tres cepas De 2,5% a 8,9%
DiazGranados et al. 2014 [25]	Ensayo clínico fase IIIb/IV (FIM12)	2011-12	A/H3N2	2.375	2.382	Ratio GMT títulos HIA postvacunación (HD/SD) para las tres cepas 1,4 a 2,0 Diferencia tasas seroprotección (HD – SD) para las tres cepas De 2,7% a 7,7%
		2012-13	A/H3N2	2.879	2.872	Ratio GMT títulos HIA postvacunación (HD/SD) para las tres cepas De 1,6 a 1,8 Diferencia tasas seroprotección (HD – SD) para las tres cepas De 3,6% a 13,4%

GMT: títulos medios geométricos; HAI: Inhibición de la hemaglutinación media geométrica; HD: alta dosis, SD: dosis estándar

Tabla 3 Subanálisis de ensayos clínicos aleatorizados en los que se ha analizado la inmunogenicidad de la vacuna IIV3-HD

Autor / año	Tipo de estudio	Temporada	Cepa dominante	N	Inmunogenicidad (IIV3-HD vs. IIV3-SD)	
DiazGranados et al. 2015 [20]	Subanálisis del ensayo FIM12: inmunogenicidad en función de la edad, la comorbilidad y la fragilidad	2011-12 2012-13	A/H3N2	15.990 15.993	A/California/7/2009 (H1N1) (Año 1/Año 2)	1,8 (1,7 - 1,9)
					A/Victoria/210/2009 (H3N2) (Año 1)	2,1 (1,9 - 2,3)
					A/Victoria/361/2011 (H3N2) (Año 2)	65 - 74 años 1,7 (1,6 - 1,9)
					B/Brisbane/60/2008 (Año 1)	1,5 (1,4 - 1,6)
					B/Texas/6/2011 (Año 2)	1,6 (1,5- 1,7)
					A/California/7/2009 (H1N1) (Año 1/Año 2)	1,8 (1,6 - 1,9)
					A/Victoria/210/2009 (H3N2) (Año 1)	1,7 (1,5 - 2,0)
					A/Victoria/361/2011 (H3N2) (Año 2)	≥ 75 años 2,0 (1,8 - 2,2)
					B/Brisbane/60/2008 (Año 1)	1,2 (1,1 - 1,4)
					B/Texas/6/2011 (Año 2)	1,6 (1,5 - 1,8)
					A/California/7/2009 (H1N1) (Año 1/Año 2)	1,8 (1,7 - 2,0)
					A/Victoria/210/2009 (H3N2) (Año 1)	≥ 1 comor- bilidad de alto riesgo 2,0 (1,8 - 2,2)
					A/Victoria/361/2011 (H3N2) (Año 2)	1,9 (1,8 - 2,0)
					B/Brisbane/60/2008 (Año 1)	1,4 (1,3 - 1,5)
					B/Texas/6/2011 (Año 2)	1,7 (1,6 - 1,8)
					A/California/7/2009 (H1N1) (Año 1/Año 2)	1,8 (1,7 - 2,0)
					A/Victoria/210/2009 (H3N2) (Año 1)	≥ 3 condi- ciones de fragilidad 1,9 (1,7 - 2,2)
					A/Victoria/361/2011 (H3N2) (Año 2)	1,9 (1,7 - 2,1)
					B/Brisbane/60/2008 (Año 1)	1,4 (1,2 - 1,5)
					B/Texas/6/2011 (Año 2)	1,6 (1,4 - 1,8)

Tabla 3 Subanálisis de ensayos clínicos aleatorizados en los que se ha analizado la inmunogenicidad de la vacuna IIV3-HD (cont.)

Autor / año	Tipo de estudio	Temporada	Cepa dominante	N		Inmunogenicidad (IIV3-HD vs. IIV3-SD)	
DiazGranados et al. 2016 [15]	Subanálisis del ensayo FIM12: inmunogenicidad en función de la vacuna recibida en el año anterior	2011-12 2012-13	A/H3N2	643	Ratio GMT títulos HIA postvacunación (HD/SD)	Año 1 HD	A/H1N1 1,6 (1,4 - 1,8)
						Año 2 HD	A/H3N2 1,6 (1,4 - 1,9)
							B 1,5 (1,4 - 1,7)
						Año 1 SD	A/H1N1 2,1 (1,8 - 2,4)
						Año 2 HD	A/H3N2 1,9 (1,7 - 2,2)
							B 1,6 (1,4 - 1,8)
				1.248	Año 1 HD o SD	A/H1N1 1,8 (1,6 - 2,1)	
					Año 2 HD	A/H3N2 1,8 (1,6 - 2,0)	
						B 1,6 (1,4 - 1,7)	
					Año 1 HD	A/H1N1 1,0 (0,9 - 1,2)	
					Año 2 SD	A/H3N2 1,0 (0,9 - 1,1)	
						B 0,9 (0,8 - 1,0)	

GMT: títulos medios geométricos; HAI: Inhibición de la hemaglutinación media geométrica; HD: alta dosis, SD: dosis estándar

puesta en distintas temporadas y en función de la edad, comorbilidad o fragilidad de los sujetos, así como el tipo de vacuna recibido en la temporada previa (Tabla 2 y Tabla 3). También se han llevado a cabo estudios para analizar la respuesta inmune de la HD frente a otras vacunas de inmunogenicidad potenciada como la intradérmica y la adyuvada [20, 21].

Temporada 2006-07: Un estudio de fase III multicéntrico aleatorizado (FIM05) comparó la inmunogenicidad y la seguridad de la vacuna IIV3HD frente a la vacuna IIV3SD en ≥ 65 años ($n = 3.837$, de los cuales 1.342 eran mayores de 75 años). Entre los meses de octubre y diciembre de 2006 en EE. UU, recibieron la vacuna de alta dosis un total de 2.576 personas. [18]. El estudio demostró que la inmunogenicidad (Razón de las GMT de la IHA) de la vacuna IIV3HD era superior (el límite inferior del IC 95% $> 1,5$ a los 28 días postvacunación para las cepas A/H1N1 (1,7; IC 95% 1,6-1,8) y A/H3N2 (1,8; IC 95% 1,7-1,8) y la inmunogenicidad fue no inferior y mayor para la cepa B (1,3; IC 95% 1,2-1,4) [18]; además, las GMT y las tasas de seroconversión fueron significativamente más altas para las tres cepas de la vacuna, con diferencias absolutas entre la vacuna IIV3HD y la IIV3SD del 25,4% (IC 95% 22,4-28,5) para la cepa A/H1N1, del 18,4% (IC 95% 15,1-21,7) para la cepa A/H3N2 y del 11,8% (IC 95% 8,6-15,0) para la cepa B [18].

Las tasas de seroprotección fueron más altas en los participantes que recibieron la vacuna IIV3HD que en los que recibieron la vacuna IIV3-SD, frente a todas las cepas (A/H1N1, 90% vs. 77%; A/H3N2, 99% vs. 77% y B, 79% vs. 68%, respectivamente) [18]. Lo mismo sucedió con los títulos HIA postvacunación $\geq 1:80$ frente a todas las cepas (A/H1N1, 73% vs. 51%; A/H3N2, 97% vs. 89% y B, 52% vs. 39%, respectivamente; $p < 0,001$) y $\geq 1:160$ (A/H1N1, 45% vs. 26%; A/H3N2, 91% vs. 78% y B, 22% vs. 16%, respectivamente; $p < 0,001$) [18].

Se demostró además que la superioridad inmunogénica de la vacuna IIV3HD se mantenía en los ≥ 75 años y en aque-

llos que presentaban enfermedad cardiopulmonar; dos grupos considerados de alto riesgo de sufrir complicaciones por gripe, que en general responden de forma subóptima a la vacuna antigripal estándar [22, 23]. También se observaron mejores respuestas inmunológicas en participantes con títulos muy bajos de anticuerpos previos a la vacunación ($< 1:10$); GMT IIV3HD vs. IIV3SD: 83 vs. 45 para la cepa A/H1N1, 283 vs. 124 para la cepa A/H3N2 y 42 vs. 27 para la cepa B ($p < 0,001$ para todas las comparaciones) [18].

Estos resultados demostraron la mayor inmunogenicidad de la vacuna de alta dosis respecto a la de dosis de estándar, según los criterios acordados con la FDA en el protocolo del estudio [18].

Temporada 2007-2008. Un ensayo aleatorizado de fase II llevado a cabo en EE. UU. proporcionó datos adicionales sobre la inmunogenicidad de la vacuna IIV3HD respecto a vacunas experimentales de administración intradérmica (IDIIV3). El ensayo incluyó vacunas que contenían 15 μg (IDIIV315, $n = 636$) y 21 μg (IDIIV321, $n = 634$) de antígeno HA por cepa de vacuna trivalente con dosis estándar ($n = 319$) y la vacuna IIV3HD ($n = 320$) en adultos ≥ 65 años. Las GMT de títulos HIA a los 28 días postvacunación fueron significativamente más altas con la vacuna IIV3HD que, con cualquiera de las dos vacunas intradérmicas, para las tres cepas [21]. La vacuna de alta dosis es más inmunogénica que la vacuna de administración intradérmica, incluso cuando se aumenta la cantidad de antígeno en esta última [21].

Temporada 2009-10. El estudio de fase IIIb aleatorizado (FIM07) en centros de EE. UU. [24], demostró también que, en ≥ 65 años, tanto las GMT de títulos IHA como las tasas de seroprotección a los 28 días postvacunación, evaluadas en un subgrupo aleatorio de participantes (2.000 vacunados con la vacuna IIV3-HD y 991 con la IIV3-SD), fueron significativamente más altas con la vacuna IIV3-HD que con la vacuna de

dosis estándar para las tres cepas: (i) las ratios de las GMT HIA (IIV3-HD/IIV3-SD) fueron 1,57 (IC 95% 1,44-1,71) para la cepa A/H1N1, 1,74 (IC 95% 1,57-1,94) para la cepa A/H3N2 y 1,61 (IC 95% 1,48-1,75) para la cepa B; (ii) las diferencias de los porcentajes de seroprotección (IIV3-HD – IIV3-SD) fueron 7,6% (IC 95% 5,4-9,9) para la cepa A/H1N1, 2,5% (IC 95% 1,1-4,2) para la cepa A/H3N2 y 8,9% (IC 95% 6,4-11,5) para la cepa B [24].

Temporadas 2011-12 y 2012-13: En el ensayo clínico aleatorizado de fase IIIb/IV FIM12, que se llevó a cabo durante dos temporadas consecutivas y en el que participaron 31.989 sujetos ≥ 65 años de EE.UU. y Canadá, se observó que las GMT de los títulos HIA las tasas de seroprotección 28 días después de la vacunación fueron significativamente más altas con la vacuna IIV3HD que con la vacuna IIV3SD, para las tres cepas incluidas en la vacuna y en las dos temporadas [25].

– Temporada 2011-12 (año 1): Tal y como se muestra en la Tabla 2, la ratio GMT (IIV3HD/IIV3SD) fue >1 para las cepas A/H1N1, A/H3N2 y B. La diferencia en el porcentaje de seroprotección (IIV3HD – IIV3SD) fue de 3,9, 2,7 y 7,7 puntos porcentuales para las cepas A/H1N1, A/H3N2 y B respectivamente, demostrando de nuevo la mayor inmunogenicidad de la vacuna IIV3HD [25].

– Temporada 2012-13 (año 2): La ratio de GMT (IIV3HD/IIV3SD) para la cepa A/H1N1 fue de 1,8 (IC 95% 1,7-1,9) y la diferencia en porcentaje de seroprotección de 5,5 (IC 95% 4,5-6,5). Se obtuvieron resultados similares para las cepas A/H3N2 y B (Tabla 2). Además, como en las temporadas 2011-12 y en la 2012-13 la cepa A/H1N1 vacunal fue la misma, se pudo estimar la GMT ratio combinada para ambas temporadas, que fue de 1,8 (IC 95% 1,7-1,9) y la diferencia en porcentaje de seroprotección en el conjunto de las dos temporadas, que fue de 4,8 (IC 95% 4,1-5,5) [25]. Todos estos datos demuestran una respuesta inmunogénica superior de la vacuna de alta dosis en comparación con la vacuna de dosis estándar a lo largo del tiempo o con la vacunación consecutiva.

Subanálisis de los ensayos clínicos de inmunogenicidad. El impacto de la edad, la fragilidad o la comorbilidad en la inmunogenicidad de la vacuna de alta dosis se evaluó en un subanálisis del estudio de fase IIIb/IV FIM12 [20]. Las GMT de los títulos HIA fueron significativamente mayores entre los participantes inmunizados con la vacuna IIVHD, para todas las cepas y en todos los subgrupos de interés (edad, comorbilidades de riesgo y fragilidad) (Tabla 3). En general, las GMT de los títulos HIA postvacunación tendieron a ser mayores frente al componente A/H3N2 de la vacuna en el primer año (A/Victoria/210/2009) y menores frente al componente B en el segundo año (B/Texas/6/2011). Las ratios de las GMT (IIVHD/IIVSD) oscilaron entre 1,24 y 2,09 (estando los límites inferiores del intervalo de confianza de todas las estimaciones por encima de 1) [20]. Por consiguiente, la superior inmunogenicidad proporcionada por la vacuna IIV3HD es independiente de la edad, la comorbilidad y la fragilidad del vacunado.

Resulta interesante señalar también el efecto inmune en individuos vacunados frente a la gripe en la estación previa. En el subanálisis del estudio aleatorizado FIM12 para evaluar este

parámetro, se observó que los títulos HIA postvacunación fueron también significativamente más altos (de 1,5 a 2 veces) en los participantes que recibieron IIV-HD en el segundo año en comparación con aquellos que recibieron IIV-SD, independientemente de la vacuna que recibieron durante el primer año [15].

Metaanálisis de inmunogenicidad: Inmunogenicidad comparativa de la vacuna de alta dosis frente a la vacuna de dosis estándar. Los resultados de varios metaanálisis en los que se ha evaluado la inmunogenicidad de la vacuna IIV3HD se resumen en la Tabla 4. En el metaanálisis de Samson et al. [26], que incluyó siete ensayos clínicos con más de 18.500 sujetos, las ratios de las GMT IIV3HD/IIV3SD combinadas, se estimaron en 1,74 (IC 95% 1,65-1,83) para la cepa A/H1N1, 1,84 (IC 95% 1,73-1,95) para la cepa A/H3N2 y 1,47 (IC 95% 1,36-1,58) para la cepa B. Este metaanálisis confirmó que la vacuna IIV3HD era más inmunogénica en ≥ 65 años independientemente de la edad, la comorbilidad, la fragilidad y los factores de riesgo de los vacunados. Se ha comprobado también una mejor respuesta inmune frente a la neuraminidasa, otro de los antígenos virales implicados en la enfermedad gripal. Múltiples ensayos clínicos aleatorizados incluidos en este metaanálisis [26-28] demostraron que, en general, las ratios de las GMT de los títulos IHA postvacunación y los de anticuerpos antineuraminidasa reportados fueron mayores entre los vacunados con IIV3-HD que en los vacunados con IIV3-SD, tanto en temporadas prepandémicas (2004-2005) [27] como en temporadas postpandémicas [17, 28]. La mayor respuesta inmune en temporadas pre y postpandémicas refuerzan la mayor eficacia observada con la vacuna de alta dosis en estudios aleatorizados frente a gripe confirmada por laboratorio y coincide con la mejor efectividad de la vacuna en la práctica clínica real.

En otro metaanálisis reciente en el que se evaluaron datos de 39 ensayos clínicos aleatorizados que analizaron la inmunogenicidad de vacunas de inmunidad reforzada (VIR), en ≥ 60 años, incluyendo la vacuna IIV3HD, la vacuna adyuvada con MF59 (aIIV3) y la vacuna intradérmica (IDIIV3), se observó que, en general, estas vacunas eran más inmunogénicas que las vacunas de dosis estándar [29]. Entre los participantes inmunizados con VIR se observaron mayores títulos IHA postvacunales frente a todas las cepas incluidas en la vacuna y un mayor porcentaje de individuos con títulos ≥ 40 frente a la mayoría de las cepas. La magnitud de la diferencia en las GMT de títulos HIA postvacunación frente a la cepa A/H3N2 entre las VIR y la vacuna IIV3SD fue más alta para la vacuna de alta dosis (60 μ g/cepa) (82%, IC 95% 73-91%), seguida de la vacuna adyuvada con MF59 (52%, IC 95% 35-72%) y de la vacuna intradérmica (32%, IC 95% 10-59%). En comparación con la vacuna de dosis estándar, la vacuna IIV3HD indujo una mayor GMT de títulos IHA postvacunación, frente a todas las cepas, que las vacunas aIIV3 y IDIIV3. Entre los sujetos inmunizados con las VIR, una mayor proporción de ellos presentaban títulos IHA postvacunales ≥ 40 que los vacunados con la vacuna de dosis estándar para la mayoría de las cepas A y B. En un análisis conjunto de los datos de todas las vacunas, el porcentaje de los participantes con títulos ≥ 40 entre los inmunizados con la vacuna de alta dosis (60 μ g/cepa) fue de un 10,4% adicional, en

Tabla 4 Metaanálisis en los que se ha analizado la inmunogenicidad de la vacuna IIV3-HD

Autor / año	Tipo de estudio	Temporada	N	Inmunogenicidad (IIV3-HD vs. IIV3-SD)		
Samson et al. 2019 [26]	Revisión sistemática y metaanálisis de inmunogenicidad: - 7 ensayos clínicos aleatorizados	2002	> 18.500	Ratio GMT títulos HIA postvacunación (HD/SD)	A/H1N1	1,7 (1,6 - 1,8)
		2004-05			A/H3N2	1,8 (1,7 - 2,0)
		2006-07			B	1,5 (1,4 - 1,6)
		2007-08				
		2009-10				
		2011-12				
2012-13						
Wilkinson et al. 2017 [14]	Metaanálisis con el principal objetivo principal de valorar la eficacia/efectividad y con el objetivo secundario de analizar la inmunogenicidad: - 8 ensayos clínicos	2001-02	18.215	Diferencia GMT títulos HIA (HD - SD)	A/H1N1	86,2 (47,6 - 124,8)
		2004-05			A/H3N2	183,2 (84,6 - 285,7)
		2006-07			B	24,7 (14,1 - 35,3)
		2007-08				
		2009-10				
2011-13						
Ng et al. 2019 [29]	Revisión sistemática y metaanálisis de inmunogenicidad: - 39 ensayos clínicos	1992-93	10.492	Ratio GMT títulos HIA postvacunación (HD/SD)	A(H1N1)	1,7 (1,6 - 1,8)
		a			A(H3N2)	1,8 (1,7 - 1,9)
		1994-95			B/Yamagata	1,5 (1,3 - 1,7)
					B/Victoria	1,4 (1,3 - 1,6)
		1998-99		Diferencia GMT títulos HIA (HD - SD)	A(H3N2)	82 (73 - 91)
		2001-02				
		2002-03				
		2004-05		Diferencia en % Sujetos con títulos HIA postvacunación \geq 1:40	A(H1N1)	8,1% (5,2 - 11,0)
		a			A(H3N2)	3,0% (2,2 - 3,8)
		2014-15			B/Yamagata	13,5% (11,4 - 15,5)
B/Victoria	10,4% (7,6 - 13,2)					

GMT: títulos medios geométricos; HAI: Inhibición de la hemaglutinación media geométrica; HD: alta dosis, SD: dosis estándar

comparación con los de la vacuna con dosis estándar, siendo del 4,1% tanto para la vacuna adyuvada con MF59 como para la vacuna intradérmica [29]. En este metaanálisis, las GMT con la vacuna de alta dosis mostraron unos valores significativamente mayores que con la vacuna intradérmica y la vacuna adyuvada.

Por último, un metaanálisis cuyo objetivo primario era el análisis de la eficacia/efectividad de la vacuna HD frente a la vacuna SD, incluía también, como objetivo secundario, el análisis comparativo de la inmunogenicidad de ambas vacunas [14]. Incluyó 8 ensayos clínicos realizados en 6 temporadas no consecutivas, pandémica y pre- y postpandémicas y un total de 18.215 sujetos. Los resultados muestran diferencias estadísticamente significativas en las GMT a favor de la vacuna HD, con una mayor diferencia para A/H3N2 (183,2; IC 95% 84,6 - 285,7) (Tabla 4) [14].

SEGURIDAD DE LA VACUNA ANTIGRI PAL TRIVALENTE DE ALTA DOSIS

La vacuna de alta dosis ha demostrado un buen perfil de

seguridad, comparable al de la vacuna de dosis estándar; demostrado en ensayos clínicos y en la práctica clínica real [18, 21, 24]. En ninguno de los estudios ni escenarios analizados, se ha observado un incremento desproporcionado en la tasa o la gravedad de las reacciones adversas clínicamente relevantes, respecto a la vacuna de dosis estándar (Tabla 5).

Un estudio de fase III de 2006 en EE. UU., comparando la inmunogenicidad y el perfil de seguridad de la vacuna IIV3HD (n = 2.575) frente a IIV3-SD (n = 1.262) en \geq 65 años demostró un buen perfil de seguridad de la vacuna IIV3-HD. A pesar de la mayor cantidad de antígeno, las reacciones en el sitio de la inyección fueron generalmente leves o moderadas y se resolvieron en las primeras 72 horas. Las tasas de acontecimientos adversos sistémicos registradas con la vacuna IIV3HD fueron comparables con las de la vacuna IIV3-SD [18]. La reacción observada con más frecuencia para ambas vacunas fue el dolor. Un 36% de los que recibieron IIV3HD reportó dolor de cualquier intensidad, frente al 24% de los que recibieron IIV3SD. La mayoría de los participantes experimentaron dolor de intensidad leve que se resolvió en 72 horas. Otras reacciones locales comunicadas, con incidencia comparable entre ambas vacunas, fueron eritema (15% vs. 11%) e hinchazón (6% vs. 4%),

Tabla 5		Estudios en los que se evalúa la seguridad de la vacuna IIV3-HD						
Autor / año	Tipo de estudio	Temporada	Cepa dominante	N		Síntoma moderado o grave (IIV3-HD vs. IIV3-SD)		
				IIV3-HD	IIV3-SD			
Ensayos clínicos aleatorizados								
Falsey et al. 2009 [18]	Ensayo clínico fase III	2006-07	A/H1N1	2.576	1.275	Malestar	6,3% vs. 4,2% (RR = 1,5)	
						Mialgia	5,8% vs. 3,4% (RR = 1,7)	
						Dolor de cabeza	4,2% vs. 2,8% (RR = 1,5)	
						Eritema	15% vs. 11% (RR = 1,4)	
						Hinchazón	6% vs. 4% (RR = 1,5)	
						Reacciones sistémicas	11% vs. 7% (RR = 1,5)	
						Fiebre	1,1% vs. 0,3% (RR = 3,6)	
						Efectos adversos no esperados	22% vs. 22% (RR = 1,0)	
Tsang et al. 2014 [21]	Ensayo clínico fase II	2007-08	A/H1N1 A/H3N2	320	319	Reacciones solicitadas	61% vs. 46% (RR = 1,3)	
						Reacciones no solicitadas	22% vs. 26% (RR = 0,85)	
						Reacciones no solicitadas relacionadas con el tratamiento	1,6% vs. 1,6% (RR = 1,0)	
						Reacciones en el sitio de inyección	49% vs. 34% (RR = 1,4)	
						Reacciones sistémicas	36% vs. 26% (RR = 1,4)	
DiazGranados et al. 2013 [24]	Ensayo clínico fase IIIb	2009-10	A/H1N1pdm09	6.108	3.050	≥ Evento adversos grave	6,7% vs 6,5%	
						Finalización del estudio debido a eventos graves (ninguno relacionado con la vacunación)	0,5% vs 2,5%	
Subanálisis de EC aleatorizados								
DiazGranados et al. 2016 [15]	Subanálisis del estudio FIM12: seguridad	2011-12 2012-13	A/H3N2	1.942	1.881	Cualquier evento adverso grave (180 días siguientes a la vacunación del segundo año)	Año 1 (HD)	6,6%
							Año 2 (HD)	6,5%
							Año 1 (SD)	6,5%
							Año 2 (SD)	6,5%
							Año 1 (HD o SD)	6,5%
							Año 2 (HD)	7,5%
							Año 1 (HD)	7,5%
							Año 2 (SD)	7,3%
							Año 1 (SD)	7,3%
							Año 2 (SD)	0,3%
							Año 1 (HD)	0,3%
							Año 2 (HD)	0,4%
							Año 1 (SD)	0,4%
							Año 2 (HD)	0,4%
							Año 1 (HD o SD)	0,4%
							Año 2 (HD)	0,8%
Año 1 (HD)	0,8%							
Año 2 (SD)	0,6%							
Año 1 (SD)	0,6%							
Año 2 (SD)	0,1%							
Año 1 (HD)	0,1%							
Año 2 (HD)	0,4%							
Año 1 (SD)	0,4%							
Año 2 (HD)	0,2%							
Año 1 (HD o SD)	0,2%							
Año 2 (HD)	0,2%							
Año 1 (HD)	0,3%							
Año 2 (SD)	0,3%							

HD: alta dosis, SD: dosis estándar

que generalmente también se resolvieron en 72 horas. Aunque las reacciones locales fueron significativamente más frecuentes con IIV3HD, la diferencia real del tamaño medio de la zona máxima de eritema o hinchazón fue ≤ 5 mm y la diferencia en la media de la puntuación máxima en la escala de dolor, muy modesta (1,12 vs. 1,08) [18].

Las reacciones sistémicas específicamente solicitadas a cada sujeto durante los 7 primeros días tras la vacunación (fiebre de cualquier grado, dolor de cabeza, malestar o mialgia) fueron de frecuencia comparable entre las dos vacunas (IIV3HD 34% vs. IIV3SD 29%). Aunque se observó un mayor riesgo relativo (RR) de fiebre moderada o grave con la vacuna de alta dosis (RR 3,6; IC 95% 1,25-10,08), el número de individuos afectados fue relativamente bajo con ambas vacunas (1,1% vs. 0,3%), siendo generalmente casos moderados. Solo se detectó un caso de fiebre grave en cada uno de los grupos de tratamiento. Asimismo, las tasas de reacciones adversas no solicitadas durante los 28 días posteriores a la vacunación fueron comparables en ambas vacunas; siendo un 23% en el grupo de IIV3HD y un 21% en el de IIV3SD. A lo largo del estudio no se registró ningún fallecimiento relacionado con la vacunación en ninguno de los dos grupos [18].

Un ensayo clínico de fase II, aleatorizado, en EE. UU proporcionó datos adicionales sobre la seguridad y tolerabilidad de la vacuna IIV3HD. Se aleatorizaron sujetos ≥ 65 años ($n=320$) que recibieron la vacuna IIV3HD y otros que recibieron la vacuna IIV3SD ($n = 319$) o una vacuna trivalente intradérmica inactivada (IID3) que contenía, o bien 15 μg (IID315) de antígeno HA por cepa ($n = 636$), o 21 μg (IID321, $n = 634$). Como comparador, se vacunaron adultos jóvenes (18-49 años), con la vacuna IID3-15. En general, las reacciones solicitadas fueron en su mayoría leves o moderadas y de resolución rápida con todas las vacunas. Sin embargo, fueron más frecuentes con cualquier vacuna intradérmica (79,1% con la vacuna IID3-15 y 79,9% con la IID3-21), que con la vacuna IIV3HD (60,8%) o la IIV3SD (45,8%). Las reacciones no solicitadas también fueron más frecuentes con vacuna intradérmica (2,7% con la vacuna IID315 y 2,4% con la IID321) que con la vacuna IIV3HD o la vacuna IIV3SD (1,6% para ambas). No se registraron reacciones adversas graves con ninguna de las vacunas. Este estudio confirmó los resultados anteriores de otros autores, demostrando la buena tolerabilidad de la vacuna trivalente de alta dosis y la ausencia de reacciones adversas graves [21].

Otro estudio de fase IIIb, en EE. UU, durante la temporada pandémica 200910, también demostró la seguridad y tolerabilidad de la vacuna IIV3HD en ≥ 65 años, en comparación con la vacuna IIV3-SD. Los acontecimientos adversos de especial interés fueron muy poco frecuentes y solo un 0,5% de los participantes en ambos grupos de vacunación abandonaron el estudio debido a acontecimientos adversos graves [24].

Tampoco se han detectado problemas de seguridad con IIV3HD en sujetos inmunizados durante temporadas consecutivas. En un subanálisis del estudio FIM12 (EE. UU y Canadá, dos temporadas de 2011 a 2013) [15] no se detectaron episodios relacionados con la seguridad en la reinmunización con

la vacuna IIV3HD en el grupo de sujetos ($n = 7.465$) que se revacunaron en el segundo año del estudio.

NUEVA VACUNA CUADRIVALENTE DE ALTA DOSIS

Ya está autorizada por la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios la formulación cuadrivalente de la vacuna de alta dosis [30]. La seguridad y la inmunogenicidad de la vacuna IIV4-HD en ≥ 65 años se evaluó en el estudio de fase III aleatorizado, QHD00013 [31]. Las GMT de los títulos IHA y las tasas de seroconversión inducidas por la vacuna IIV4-HD no fueron inferiores respecto a las cepas comunes contenidas en la vacuna IIV3-HD [31]. Sin embargo, las GMT de los títulos IHA y las tasas de seroconversión fueron mayores para las dos cepas B, con la vacuna IIV4-HD. Las GMT (IIV4HD/IIV3HD) fueron 2,03 (1,802-2,288) para la cepa B/Victoria y 2,04 (1,804-2,315) para la cepa B/Yamagata; las diferencias en la tasa de seroconversión entre ambas vacunas (IIV4-HD- IIV3-HD) fueron del 20,78% (16,5-24,61) para la cepa B/Victoria y del 29,27% (24,78-33,29) para la cepa B/Yamagata. Además, este estudio confirmó que la inclusión de dos cepas de gripe B no modificaba el perfil de seguridad de la vacuna IIV4-HD, que fue muy similar al de la vacuna IIV3-HD [31].

CONCLUSIONES

Los estudios de inmunogenicidad, llevados a cabo con la vacuna IIV3-HD en más de 17.000 personas ≥ 65 años, ponen de manifiesto una mayor respuesta inmune, en términos de anticuerpos, respecto a otros tipos de vacunas, como la vacuna de dosis estándar o la vacuna de administración intradérmica.

Los títulos de anticuerpos obtenidos con la vacuna de alta dosis son significativamente mayores para las cepas A/H1N1 y A/H3N2 respecto a los obtenidos con la vacuna adyuvada.

La mayor inmunogenicidad de la vacuna IIV3-HD se asocia a un perfil de seguridad similar al de la vacuna de dosis estándar.

AGRADECIMIENTOS

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

CONFLICTOS DE INTERESES

ROL ha percibido honorarios por ponencias y consultoría científica de Sanofi Pasteur, GlaxoSmithKline, y Seqirus. FMT ha percibido honorarios por ponencias y consultoría científica de GlaxoSmithKline, Pfizer, Sanofi Pasteur, Merck Sharp & Dohme, Seqirus y Janssen. Ha participado como investigador principal en ensayos clínicos patrocinados por GlaxoSmithKline, Pfizer, Sanofi Pasteur, Merck Sharp & Dohme, Seqirus, Janssen, Ablynx, Regeneron, Roche, Abbott, Novavax, y MedImmune, por los que su institución ha percibido honorarios.

Ha recibido financiación para proyectos de investigación del Instituto de Salud Carlos III (Proyecto de Investigación en Salud, Acción Estratégica en Salud PI1901090) del plan nacional de I+D+i y fondos FEDER. AGM ha percibido honorarios por ponencias y consultoría científica, ayudas para viajes y patrocinio de proyectos de investigación de Sanofi Pasteur, Merck Sharp and Dohme, GlaxoSmithKline, Seqirus y Pfizer. JDD ha percibido honorarios por consultoría científica de Sanofi Pasteur y GlaxoSmithKline. FISABIO recibe colaboración para proyectos de investigación de Sanofi Pasteur y GlaxoSmithKline. ERM ha percibido honorarios por ponencias y consultoría científica así como ayudas para viajes o asistencia a cursos de GlaxoSmithKline, Sanofi Pasteur, Merck Sharp & Dohme, Pfizer, Novartis y Faes Farma.

FINANCIACIÓN

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

BIBLIOGRAFÍA

- Organización Mundial de la Salud (OMS). Gripe (estacional)2018. Disponible en: [https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/influenza-\(seasonal\)](https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/influenza-(seasonal)).
- Thompson WW, Weintraub E, Dhankhar P, Cheng PY, Brammer L, Meltzer MI, et al. Estimates of US influenza-associated deaths made using four different methods. *Influenza Other Respir Viruses*. 2009;3(1):37-49. DOI: 10.1111/j.1750-2659.2009.00073.x
- Instituto de Salud Carlos III. Informe de vigilancia de la gripe en España. Temporada 2017-18. Sistema de vigilancia de la gripe en España.2018. Disponible en: http://www.isciii.es/ISCIII/es/contenidos/fd-servicios-cientifico-tecnicos/fd-vigilancias-alertas/fd-enfermedades/fd-gripe/fd-informes-semanales-vigilancia-gripe/pdfs_2017-2018/Informe_Vigilancia_GRIPE_2017-2018_27julio2018.pdf.
- McElhaney JE, Zhou X, Talbot HK, Soethout E, Bleackley RC, Granville DJ, et al. The unmet need in the elderly: how immunosenescence, CMV infection, co-morbidities and frailty are a challenge for the development of more effective influenza vaccines. *Vaccine*. 2012;30(12):2060-7. DOI: 10.1016/j.vaccine.2012.01.015
- Ciabattini A, Nardini C, Santoro F, Garagnani P, Franceschi C, Medagliani D. Vaccination in the elderly: The challenge of immune changes with aging. *Semin Immunol*. 2018;40:83-94. DOI: 10.1016/j.smim.2018.10.010
- Nakaya HI, Hagan T, Duraisingham SS, Lee EK, Kwissa M, Roupael N, et al. Systems Analysis of Immunity to Influenza Vaccination across Multiple Years and in Diverse Populations Reveals Shared Molecular Signatures. *Immunity*. 2015;43(6):1186-98. DOI: 10.1016/j.immuni.2015.11.012
- Giefing-Kroll C, Berger P, Lepperdinger G, Grubeck-Loebenstien B. How sex and age affect immune responses, susceptibility to infections, and response to vaccination. *Aging Cell*. 2015;14(3):309-21. DOI: 10.1111/accel.12326
- Nunez IA, Carlock MA, Allen JD, Owino SO, Moehling KK, Nowalk P, et al. Impact of age and pre-existing influenza immune responses in humans receiving split inactivated influenza vaccine on the induction of the breadth of antibodies to influenza A strains. *PLoS One*. 2017;12(11):e0185666. DOI: 10.1371/journal.pone.0185666
- Cao W, Kim JH, Chirkova T, Reber AJ, Biber R, Shay DK, et al. Improving immunogenicity and effectiveness of influenza vaccine in older adults. *Expert Rev Vaccines*. 2011;10(11):1529-37. DOI: 10.1586/erv.11.137
- Goodwin K, Viboud C, Simonsen L. Antibody response to influenza vaccination in the elderly: a quantitative review. *Vaccine*. 2006;24(8):1159-69. DOI: 10.1016/j.vaccine.2005.08.105
- Grubeck-Loebenstien B, Della Bella S, Iorio AM, Michel JP, Pawelec G, Solana R. Immunosenescence and vaccine failure in the elderly. *Aging Clin Exp Res*. 2009;21(3):201-9.
- Lang PO, Mendes A, Socquet J, Assir N, Govind S, Aspinall R. Effectiveness of influenza vaccine in aging and older adults: comprehensive analysis of the evidence. *Clin Interv Aging*. 2012;7:55-64. DOI: 10.2147/cia.s25215
- Mosterin Hopping A, McElhaney J, Fonville JM, Powers DC, Beyer WEP, Smith DJ. The confounded effects of age and exposure history in response to influenza vaccination. *Vaccine*. 2016;34(4):540-6. DOI: 10.1016/j.vaccine.2015.11.058
- Wilkinson K, Wei Y, Szwajcer A, Rabbani R, Zarychanski R, Abou-Setta AM, et al. Efficacy and safety of high-dose influenza vaccine in elderly adults: A systematic review and meta-analysis. *Vaccine*. 2017;35(21):2775-80. DOI: 10.1016/j.vaccine.2017.03.092
- DiazGranados CA, Dunning AJ, Robertson CA, Talbot HK, Landolfi V, Greenberg DP. Effect of Previous-Year Vaccination on the Efficacy, Immunogenicity, and Safety of High-Dose Inactivated Influenza Vaccine in Older Adults. *Clin Infect Dis*. 2016;62(9):1092-9. DOI: 10.1093/cid/ciw085
- Sullivan SJ, Jacobson R, Poland GA. Advances in the vaccination of the elderly against influenza: role of a high-dose vaccine. *Expert Rev Vaccines*. 2010;9(10):1127-33. DOI: 10.1586/erv.10.117
- Couch RB, Winokur P, Brady R, Belshe R, Chen WH, Cate TR, et al. Safety and immunogenicity of a high dosage trivalent influenza vaccine among elderly subjects. *Vaccine*. 2007;25(44):7656-63. DOI: 10.1016/j.vaccine.2007.08.042
- Falsey AR, Treanor JJ, Tornieporth N, Capellan J, Gorse GJ. Randomized, double-blind controlled phase 3 trial comparing the immunogenicity of high-dose and standard-dose influenza vaccine in adults 65 years of age and older. *J Infect Dis*. 2009;200(2):172-80. DOI: 10.1086/599790
- Keitel WA, Atmar RL, Cate TR, Petersen NJ, Greenberg SB, Ruben F, et al. Safety of high doses of influenza vaccine and effect on antibody responses in elderly persons. *Arch Intern Med*. 2006;166(10):1121-7. DOI: 10.1001/archinte.166.10.1121
- DiazGranados CA, Dunning AJ, Robertson CA, Talbot HK, Landolfi V,

- Greenberg DP. Efficacy and immunogenicity of high-dose influenza vaccine in older adults by age, comorbidities, and frailty. *Vaccine*. 2015;33(36):4565-71. DOI: 10.1016/j.vaccine.2015.07.003
21. Tsang P, Gorse GJ, Strout CB, Sperling M, Greenberg DP, Ozol-Godfrey A, et al. Immunogenicity and safety of Fluzone((R)) intradermal and high-dose influenza vaccines in older adults ≥ 65 years of age: a randomized, controlled, phase II trial. *Vaccine*. 2014;32(21):2507-17. DOI: 10.1016/j.vaccine.2013.09.074
 22. 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;272(21):1661-5.
 23. Ruben FL, Jackson GG. A new subunit influenza vaccine: acceptability compared with standard vaccines and effect of dose on antigenicity. *J Infect Dis*. 1972;125(6):656-64. DOI: 10.1093/infdis/125.6.656
 24. DiazGranados CA, Dunning AJ, Jordanov E, Landolfi V, Denis M, Talbot HK. High-dose trivalent influenza vaccine compared to standard dose vaccine in elderly adults: safety, immunogenicity and relative efficacy during the 2009-2010 season. *Vaccine*. 2013;31(6):861-6. DOI: 10.1016/j.vaccine.2012.12.013
 25. DiazGranados CA, Dunning AJ, Kimmel M, Kirby D, Treanor J, Collins A, et al. Efficacy of high-dose versus standard-dose influenza vaccine in older adults. *N Engl J Med*. 2014;371(7):635-45. DOI: 10.1056/NEJMoa1315727
 26. Samson SI, Leventhal PS, Salamand C, Meng Y, Seet BT, Landolfi V, et al. Immunogenicity of high-dose trivalent inactivated influenza vaccine: a systematic review and meta-analysis. *Expert Rev Vaccines*. 2019;18(3):295-308. DOI: 10.1080/14760584.2019.1575734
 27. Cate TR, Rayford Y, Nino D, Winokur P, Brady R, Belshe R, et al. A high dosage influenza vaccine induced significantly more neuraminidase antibody than standard vaccine among elderly subjects. *Vaccine*. 2010;28(9):2076-9. DOI: 10.1016/j.vaccine.2009.12.041
 28. Dunning AJ, DiazGranados CA, Voloshen T, Hu B, Landolfi VA, Talbot HK. Correlates of Protection against Influenza in the Elderly: Results from an Influenza Vaccine Efficacy Trial. *Clin Vaccine Immunol*. 2016;23(3):228-35. DOI: 10.1128/cvi.00604-15
 29. Ng TWY, Cowling BJ, Gao HZ, Thompson MG. Comparative Immunogenicity of Enhanced Seasonal Influenza Vaccines in Older Adults: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Infect Dis*. 2019;219(10):1525-35. DOI: 10.1093/infdis/jiy720
 30. Agencia Española de Medicamentos y Productos sanitarios (AEMPS). Eflueda suspensión inyectable en jeringa precargada 2020. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/85068/FT_85068.html.
 31. Chang LJ, Meng Y, Janoszyk H, Landolfi V, Talbot HK, Group QS. Safety and immunogenicity of high-dose quadrivalent influenza vaccine in adults ≥ 65 years of age: a phase 3 randomized clinical trial. *Vaccine*. 2019;37(39):5825-34.
 32. Food and Drug Agency. Guidance for Industry. Clinical Data Needed to Support the Licensure of Seasonal Inactivated Influenza Vaccines. 2007. Disponible en: <https://www.fda.gov/media/73706/download>.