

ORIGINAL

## Evaluación de la vacuna pandémica antigripal A/H1N1 adyuvada MF59. Revisión sistemática de la literatura

J. Ruiz-Aragón<sup>a,\*</sup>, A.M. Grande Tejada<sup>b</sup>, S. Márquez-Peláez<sup>c</sup>, J.M. Molina Linde<sup>c</sup>  
y R. Yang<sup>d</sup>

<sup>a</sup> Grupo de Investigación Enfermedades Infecciosas Pediátricas, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla, España

<sup>b</sup> Servicio de Pediatría, Hospital Universitario Infanta Cristina, Badajoz, España

<sup>c</sup> Universidad Pablo Olavide, Sevilla, España

<sup>d</sup> Centro de Salud Mairena del Aljarafe, Sevilla, España

Recibido el 13 de agosto de 2012; aceptado el 27 de enero de 2013

Disponible en Internet el 13 de marzo de 2013

### PALABRAS CLAVE

Vacuna pandémica  
A/H1N1;  
Eficacia;  
Seguridad;  
Revisión sistemática

### Resumen

**Objetivo:** Evaluar la eficacia y la seguridad de la vacuna adyuvada MF59 en la gripe pandémica en población infantil.

**Métodos:** Se ha elaborado una revisión sistemática de la literatura médica (2005-2012). Para ello se realizó una búsqueda bibliográfica en fuentes de datos electrónicas como MedLine o Embase y búsqueda manual en revistas especializadas, utilizando descriptores MeSH y términos de búsqueda libre. Los criterios de inclusión fueron ensayos clínicos que incluyeran a niños vacunados frente a la gripe A/H1N1 con la vacuna adyuvada MF59 y se comparaba frente a otras dosis vacunales con o sin adyuvante MF59, registrando resultados de seguridad e inmunogenicidad. La calidad de los ensayos clínicos se evaluó utilizando los criterios del cuestionario CASPe.

**Resultados:** Se seleccionaron 4 ensayos clínicos de calidad moderada. Los efectos adversos locales y sistémicos fueron de carácter leve o moderado, sin diferencias entre los grupos vacunados. Los porcentajes de seroconversión y seroprotección alcanzados fueron superiores con las vacunas que utilizaron el adyuvante MF59. Los títulos de anticuerpos alcanzados también fueron mayores en las vacunas adyuvadas.

**Conclusiones:** La vacuna pandémica antigripal adyuvada con MF59 presenta un buen perfil de eficacia y seguridad. Los efectos adversos que puede ocasionar son comunes y se presentan de manera similar a los que acontecen al utilizar vacunas no adyuvadas.

© 2012 Asociación Española de Pediatría. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [jesusm.ruiz.ext@juntadeandalucia.es](mailto:jesusm.ruiz.ext@juntadeandalucia.es) (J. Ruiz-Aragón).

**KEYWORDS**

Influenza A virus  
H1N1 subtype;  
Efficacy;  
Safety;  
Systematic review

**Assessment of the MF59-adjuvanted pandemic influenza A/H1N1 vaccine. Systematic review of literature****Abstract**

*Objective:* To assess the efficacy and safety of MF59-adjuvanted pandemic influenza A/H1N1 vaccine in children.

*Methods:* A systematic review of the literature was performed after searching the MedLine and Embase electronic databases, and manual search in specialties journals, with MeSH terms and and free terms. Inclusion criteria were clinical trials with children vaccinated with MF59-adjuvanted influenza A/H1N1 vaccine, compared with other vaccines doses with/without MF59-adjuvanted. The immunogenicity and safety of the vaccine was recorded. The quality of the studies included was assessed by CASPe checklist.

*Results:* Four clinical trials with moderate quality were selected. The local and systemic adverse effects were rare and mild, with no differences between groups. Seroconversion and seroprotection levels were higher with MF59-adjuvanted vaccines. Antibody titres were also higher with the adjuvant vaccines.

*Conclusions:* The adjuvant vaccine has a good efficacy and safety profile. The adverse effects that may occur are common and appear similarly in both vaccination groups.

© 2012 Asociación Española de Pediatría. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

**Introducción**

El virus de la gripe es una causa importante de infecciones respiratorias agudas en todo el mundo y está asociado a una morbilidad, riesgo de hospitalización y mortalidad anual significativa en niños<sup>1-3</sup>. Varias características de la biología del virus influenza permiten que nuevas cepas emerjan en la población humana, causando pandemias como la de 1918. En abril del 2009 se detectaron los primeros casos de gripe pandémica A/H1N1 en México y EE. UU., extendiéndose la enfermedad rápidamente a nivel mundial, de manera que el 11 de junio del 2009 la Organización Mundial de la Salud elevó el nivel de alerta de pandemia hasta la fase 6<sup>1,2</sup>.

La gripe pandémica A/H1N1 del 2009 afectó predominantemente a niños y adolescentes, como sucede con la estacional<sup>1</sup>. La mayoría de los casos publicados de gripe A/H1N1, incluyendo casos severos, son individuos menores de 65 años (rango de edad 5-24 años), con series publicadas de casi la mitad de casos en niños menores de 18 años<sup>2</sup>.

A su vez, los datos disponibles señalan que la transmisión del virus de la gripe A/H1N1 en 2009 ha sido más elevada en niños en edad escolar y en adultos jóvenes, al igual que sucede con la gripe estacional<sup>1,4</sup>.

La vacunación de los niños frente al virus de la gripe conlleva importantes beneficios para la salud, directamente a ellos e indirectamente a las personas de otras edades, ayudando al control de la difusión de la enfermedad, y son, por tanto, considerados un grupo prioritario para la vacunación contra la gripe pandémica. Diversos modelos sugieren que la inmunización en masa de los niños es esencial para el óptimo control de la enfermedad<sup>3,5</sup>.

No obstante, varios estudios revelan que la respuesta inmunitaria conferida por las vacunas convencionales no adyuvadas, como la vacuna trivalente inactivada frente a la gripe, no parece inducir eficazmente anticuerpos protectores en niños pequeños, consiguiendo solamente una eficacia moderada<sup>3,6,7</sup>. Sin embargo, la respuesta inmunitaria en niños pequeños puede ser mejorada con el uso de adyuvantes de emulsión de aceite en agua, como es el MF59<sup>3</sup>.

El uso de MF59 en humanos fue aprobado en 1997. Estudios clínicos previos habían demostrado que la vacuna frente a la gripe estacional adyuvada con MF59 induce una mayor producción de anticuerpos, que las vacunas no adyuvadas, especialmente en aquellos sujetos con un título bajo de anticuerpos previo a la vacunación, como son poblaciones con mayor vulnerabilidad (ancianos, pacientes con afección crónica de base y niños pequeños)<sup>3,8</sup>. La alta inmunogenicidad de las vacunas adyuvadas con MF59 adquiere gran relevancia frente a la gripe en niños prematuros (mayor riesgo de complicaciones). Hasta la fecha no se ha encontrado en la literatura estudios comparativos de vacunas adyuvadas con MF59 frente a no adyuvadas en este grupo de pacientes<sup>9</sup>.

El uso de vacunas frente a la gripe, adyuvadas con MF59, tiene establecido un buen perfil de seguridad, apoyado por datos de seguridad clínica y poscomercialización en menores de 13 años, con más de 158 millones de dosis de vacuna adyuvada con MF59<sup>3,8,10</sup>, mostrando los estudios que comparan vacunas frente a la gripe no adyuvadas con las que contienen MF59 un aumento mínimo de reatogenicidad local y sistémica de estas últimas<sup>10,11</sup>.

El objetivo fundamental de este trabajo ha sido evaluar la eficacia y la seguridad de la vacuna adyuvada MF59 en la gripe pandémica en población infantil.

**Material y métodos**

Se ha desarrollado una revisión sistemática (2005-2012) para la evaluación de la eficacia y la seguridad de la vacuna antigripal pandémica A/H1N1 adyuvada MF59 en población infantil.

**Bases de datos**

Se realizó una búsqueda inicial exploratoria de documentos, para la localización de revisiones sistemáticas, utilizando los descriptores «pandemic influenza A/H1N1» y «adjuvanted vaccine». Tras la búsqueda inicial, se elaboró una estrategia de búsqueda para desarrollar la búsqueda sistemática

definitiva en las bases de datos MedLine, Embase, Coch-rane Library, *Center for Review Dissemination*, Lilacs, ECRI y el registro de ensayos norteamericano *ClinicalTrials.gov*. También se realizó una búsqueda manual en revistas especializadas de Pediatría, Enfermedades Infecciosas y Vacunas.

### Estrategia de búsqueda

La estrategia de búsqueda se confeccionó utilizando los descriptores «influenza A virus. H1N1 subtype», «influenza vaccines», «infant», «child», «efficacy» y «safety», y los términos de búsqueda libre «pandemic influenza», «pandemic H1N1», «pandemic vaccine», «adjuvant vaccine», «influenza A-H1N1», «Rexibel», «Fluvirin», «Focetria» y «MF59». No se realizó ninguna restricción de idioma. El periodo de búsqueda fue de enero del 2005 a junio del 2012.

### Criterios de inclusión de estudios

#### Diseño

Ensayos clínicos aleatorizados.

#### Población

Estudios que incluyeran población infantil menor de 18 años. Se excluyeron estudios con población adulta y estudios con animales de experimentación.

#### Intervención

Estudios en el que se realizaba la vacunación frente a la gripe pandémica A/H1N1 con vacuna adyuvada MF59. Se excluyeron artículos que evaluaban vacunas adyuvadas en gripe estacional, pre-pandémica, combinación con otras vacunas, resultados *in vitro* y estudios que no mostrasen resultados de eficacia y seguridad.

#### Comparación

Estudios que utilizaban la vacuna de gripe pandémica, adyuvada o no, y también estudios que comparasen la vacunación con diferentes formulaciones (dosis de carga antigénica y adyuvante).

#### Medidas de resultado

Los resultados a determinar en los estudios eran datos de eficacia (inmunogenicidad, seroconversión, seroprotección, títulos de anticuerpos) y seguridad (reacciones locales y sistémicas, muertes). Los criterios de seroconversión y seroprotección de las vacunas se definieron en los estudios según las pautas establecidas por el *Center for Biologics Evaluation and Research Criteria*<sup>12</sup>.

### Selección de estudios y calidad metodológica

Las referencias localizadas eran analizadas por 2 investigadores de forma individual, mediante lectura de título y resumen, y si cumplían los criterios de inclusión, se leía el artículo a texto completo, valorando de nuevo su inclusión de manera independiente. En caso de discordancia, se consultó a un tercer investigador. La calidad de los estudios se evaluó mediante el cuestionario CASPe<sup>13</sup> adaptado para ensayos clínicos.

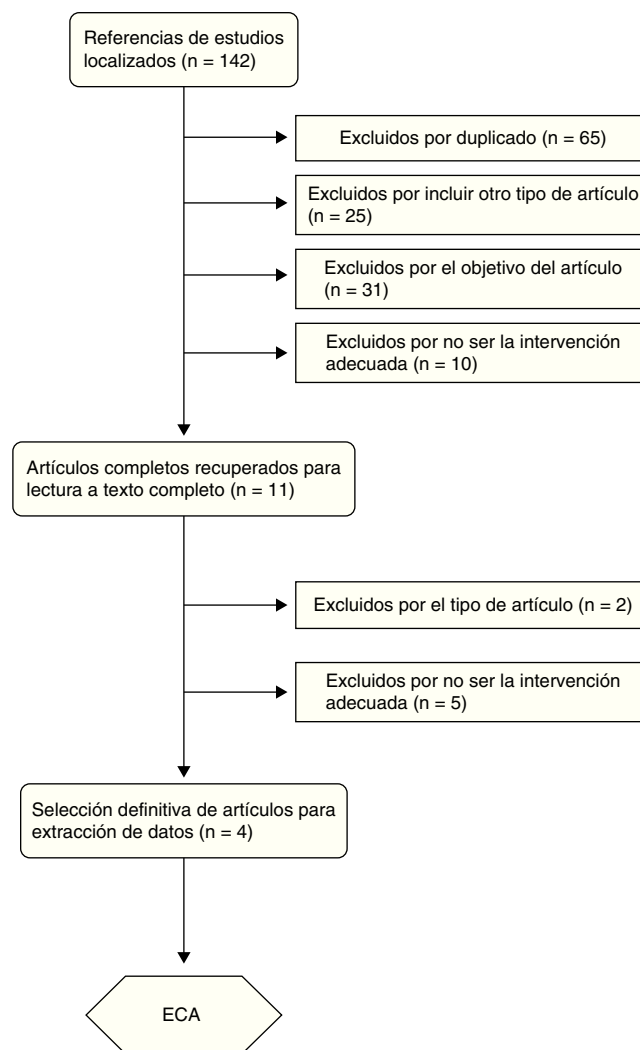


Figura 1 Diagrama flujo de los estudios seleccionados.

### Análisis estadístico

La comprobación de los resultados descritos en los estudios de valores absolutos y porcentajes, así como la elaboración de tablas y los rangos de resultados se realizó mediante la utilización del programa estadístico SPSS (v18.0). Debido a la heterogeneidad de los estudios, los resultados de eficacia y seguridad no se pudieron sintetizar cuantitativamente mediante la elaboración de metaanálisis.

### Resultados

La búsqueda sistemática, encaminada a localizar artículos originales, proporcionó un total de 142 referencias. Tras eliminar duplicados (65) y lectura de título y abstract, se seleccionaron 11 artículos que cumplieran los criterios de inclusión para lectura a texto completo. Al aplicar nuevamente los criterios de inclusión, se seleccionaron finalmente 4 ensayos clínicos aleatorizados para elaborar la revisión sistemática (fig. 1). Los motivos de exclusión de 7 estudios tras lecturas a texto completo fueron por no ser ensayos clínicos<sup>14,15</sup>, utilizar otro adyuvante<sup>16,17</sup>, intervención no adecuada<sup>18,19</sup> o incluir mismos datos de otro estudio<sup>20</sup>.

### Calidad de los estudios

La calidad de los 4 estudios incluidos<sup>10,11,21,22</sup> ha sido moderada (tabla 1). Todos los trabajos describieron el contexto, las fechas de reclutamiento y los criterios de elegibilidad de los pacientes. La aleatorización se realizó en todos los ensayos, pero solo uno<sup>21</sup> explicó el método empleado. El enmascaramiento de la intervención se realizó en 2 estudios<sup>10,21</sup> y fue simple ciego. Los grupos fueron comparables al comienzo y se trataron de forma similar a lo largo del estudio. El seguimiento de los pacientes y las pérdidas se explicaron en solo 2<sup>10,21</sup> de los ensayos. Dos estudios<sup>10,21</sup> presentaron en los resultados el intervalo de confianza como los parámetros de significación estadística.

### Características de los estudios incluidos

La tabla 2 describe las principales características de los estudios seleccionados en la revisión. Los 4 ensayos clínicos analizados incluyeron a un total de 2.526 niños, con edades comprendidas entre 6 meses y los 19 años. De ellos, 1.408 recibieron una dosis de la vacuna H1N1 adyuvada con MF59 y 1.118 recibieron la misma cepa vacunal sin adyuvante. Dos de los ensayos se realizaron en Estados Unidos, uno en Japón y otro en Costa Rica. Los 4 trabajos se realizaron entre agosto del 2009 y noviembre del 2010 (reclutamiento). La intervención consistió en todos los estudios en la vacunación con la vacuna H1N1 con dosis distintas (3,75; 7,5; 15, y 30 µg) y con adyuvante MF59 al 50 y al 100%. Las cepas de gripe A/H1N1 utilizadas en la composición de la vacuna en todos los estudios fue la California/7/2009. En todos los trabajos, la intervención se comparó frente a la misma vacuna a distinta dosis sin adyuvante. Todos los estudios registraron resultados de inmunogenicidad y de efectos adversos locales y/o sistémicos en todos los grupos de sujetos.

### Resultados de seguridad de las vacunas

En la tabla 3 se exponen los efectos adversos locales informados de los 4 estudios. Las reacciones locales fueron leves. El ensayo de Nassim et al.<sup>21</sup> registraba el total de efectos adversos, oscilando entre el 31 y el 47% para las vacunas no adyuvadas frente al 39-67% para las vacunas adyuvadas con MF59.

En 3 estudios<sup>10,11,22</sup> se detallaron los efectos adversos locales, siendo el dolor el síntoma registrado con más frecuencia en ambos grupos de vacunas y en cualquiera de las presentaciones, oscilando entre el 26 y el 44% para las vacunas no adyuvadas y el 30 y el 82% para las formulaciones que utilizaban adyuvante. Otros síntomas que aparecieron con frecuencia fueron induración (2-5% no adyuvada frente al 0-20% adyuvada) e hinchazón (3-5% frente a 3-28%). La frecuencia de aparición de equimosis y eritema fue baja.

En los estudios que compararon distintos grupos de edad<sup>11,22</sup>, el incremento de reactogenicidad local con la vacuna adyuvada fue más evidente en los grupos de mayor edad en cada estudio.

La tabla 4 muestra los datos de los efectos adversos sistémicos. Nassim et al.<sup>21</sup> notificó el total de reacciones sistémicas, que presentaba un rango 15-27% para las

**Tabla 1** Calidad metodológica de los estudios incluidos según el listado de comprobación CASPe

Escala CASPe	Validez de la intervención						Resultados	
	Definición clara pregunta	Aleatorización asignación pacientes	Seguimiento completo pacientes	Enmascaramiento	Grupos similares al comienzo	Tratamiento igual de los grupos	Magnitud intervención	Precisión estimación efecto
Nassim et al. <sup>21</sup> , 2012	Sí	Sí	Sí	Simple	Sí	Sí	Sí	Sí
Block et al. <sup>10</sup> , 2012	Sí	Sí	Sí	Simple	Sí	Sí	Sí	Sí
Arguedas et al. <sup>11</sup> , 2011	Sí	Sí	nd	No	Sí	Sí	Sí	Sí
Yasuda et al. <sup>22</sup> , 2010	Sí	Sí	nd	No	Sí	Sí	Sí	Sí

nd: no descrito.

**Tabla 2** Principales características de los cuatro estudios analizados

Estudio, año	Población	País estudio	Cepas utilizadas	Tipos de vacunas	Resultados determinados
	Edad media (rango)	Periodo de reclutamiento		Nombre (laboratorio)	
Nassim et al. <sup>21</sup> , 2012	1.357 niños 5,5 años (5,2-5,9 años)	Estados Unidos Sep 09-nov 10	A/H1N1 California/7/2009	Vacuna H1N1 sin o con adyuvante MF59 a 8 diferentes dosis Rexibel® (Novartis Vaccines)	Seroconversión Seroprotección GMR Efectos adversos
Block et al. <sup>10</sup> , 2012	654 niños 21,3 meses (6-36 meses)	Estados Unidos, México Oct 09-dic 10	A/H1N1 California/7/2009	Vacuna H1N1 sin o con adyuvante MF59 a 4 diferentes dosis Rexibel® (Novartis Vaccines)	Seroconversión Seroprotección GMR Efectos adversos
Arguedas et al. <sup>11</sup> , 2011	392 niños 9,3 años (3-17 años)	Costa Rica 18-30 Ago 2009	A/H1N1 California/7/2009	Vacuna H1N1 sin o con adyuvante MF59 a 3 diferentes dosis Fluvirin® (Novartis Vaccines)	Seroconversión GMR GMT Efectos adversos
Yasuda et al. <sup>22</sup> , 2010	123 niños 8,3 años (6 meses-19 años)	Japón Oct-dic 2009	A/H1N1 California/7/2009	Vacuna H1N1 con MF59 a 2 diferentes dosis A/H1N1v virus (Colegio Médico NY)	Seroconversión GMR GMT Efectos adversos

formulaciones que utilizaron vacuna no adyuvada frente a 20-39% para las vacunas adyuvadas con MF59.

El dolor de cabeza fue el efecto sistémico más prevalente en ambos grupos de vacunas y en cualquiera de las presentaciones (13-22% con vacuna adyuvada frente a 14-34% con la vacuna no adyuvada). Otra reacción frecuente fue la somnolencia, con porcentajes del 30% con la vacuna adyuvada al 16% con la no adyuvada y la dosis antigénica mayor. En menor proporción se registraron vómitos (0-10% de la vacuna adyuvada frente al 1-5% con la no adyuvada) y escalofríos (1% con la vacuna no adyuvada con una presentación de 15 en niños de 3 a 8 años, frente al 8% con la vacuna adyuvada de dosis de 7,5 en niños de 3 a 19 años).

Los efectos adversos graves fueron escasos, registrándose una convulsión febril en el ensayo de Nassim et al.<sup>21</sup>, en el trabajo de Block et al.<sup>10</sup> 3 (ninguno de ellos fue relacionado con la vacuna), en el estudio de Arguedas et al. un caso de apendicitis (no se relacionó con la administración de la vacuna) y en el ensayo de Yasuda et al.<sup>22</sup> 5 (4 casos de gripes y una fractura de húmero, ninguno relacionado con la vacuna). No se registraron fallecimientos en ninguno de los estudios.

## Resultados de eficacia de los estudios incluidos

### Seroconversión

La mayoría de los estudios exponen los resultados para 3, 4 y 6 semanas tras la administración de la vacuna (tabla 5). Las formulaciones administradas sin adyuvante (7,5, 15 y 30 µg de H1N1) presentaron porcentajes de seroconversión a las 3 semanas que oscilaron entre el 32 y el 46% para 7,5 µg, el 44 y el 88% para dosis de 15 µg, y el 60 y el 94% para dosis de 30 µg. Estos porcentajes subieron a las 4 semanas al 78, el

92 y el 94%, respectivamente, y descendieron ligeramente a las 6 semanas.

Las formulaciones administradas con adyuvante MF59 a diferentes porcentajes (50% y 100%) mostraron los siguientes resultados: 3 estudios<sup>10,21,22</sup> emplearon la formulación 3,75 µg H1N1-50%MF59, obteniendo una seroconversión a las 3 semanas que osciló entre el 56 y el 82%, aumentando a las 4 semanas al 99%<sup>21</sup>. Dos estudios<sup>10,21</sup> utilizaron la dosis 7,5 µg H1N1-50%MF59, obteniendo porcentajes a las 3 semanas del 78-80%, aumentando a las 4 semanas al 99%<sup>21</sup>. En 3 ensayos<sup>11,21,22</sup> usaron también la formulación 7,5 µg H1N1-100%MF59, obteniendo porcentajes en 3 semanas del 78-91%. Los porcentajes se elevaron en la cuarta semana al 89-99%. Un solo trabajo<sup>21</sup> utilizó dosis de 15 µg H1N1 adyuvada al 50 y 100%. A las 3 semanas los resultados fueron del 82 y el 92%, respectivamente, ascendiendo a la cuarta semana en ambos casos al 100%.

### Seroconversión

Los resultados de seroconversión se notificaron en 3 estudios<sup>10,21,22</sup> a las 3 semanas (tabla 6). Las formulaciones administradas sin adyuvante (7,5, 15 y 30 µg de H1N1) presentaron porcentajes del 37-40, el 50-60 y el 66%, respectivamente. Las formulaciones administradas con adyuvante MF59 mostraron porcentajes para 3,75 µg H1N1-50%MF59 del 56-84%, para 7,5 µg H1N1-50%MF59 del 81-86% y para 7,5 µg H1N1-100%MF59 del 78-91%. Los resultados que se registraron a las 6 semanas<sup>10,22</sup> notificaron una seroconversión del 100% para las vacunas adyuvadas.

### Proporción de media geométrica (geometric mean ratio)

Las formulaciones administradas sin adyuvante (7,5, 15 y 30 µg de H1N1) registraron rangos de títulos a las 3 semanas

**Tabla 3** Porcentajes de efectos adversos locales registrados en los diferentes grupos de vacunación

Autor	Reacción	Vacunas adyuvadas		Vacunas no adyuvadas	
Nassim et al. <sup>21</sup>	Cualquiera	39-67%		31-47%	Total (sin diferenciar)
	Eritema	-		-	94-99%
	Hinchazón	-		-	91-97%
	Induración	-		-	90-99%
Block et al. <sup>10</sup>		3,75 H1N1-50% MF59	7,5 H1N1-50%MF59	7,5 H1N1	15 H1N1
	Equimosis	0%	0%	0%	0%
	Eritema	1%	1%	0%	1%
	Hinchazón	3%	1%	5%	3%
	Induración	5%	8%	4%	5%
	Dolor	30%	33%	26%	26%
Arguedas et al. <sup>11</sup>		7,5 H1N1-100%MF59		15 H1N1	30 H1N1
	<b>Edad 3-8 años:</b>				
	Eritema	2%		0%	0%
	Induración	0%		4%	2%
	Hinchazón	5%		5%	6%
	Dolor	38%		30%	31%
	<b>Edad 9-17 años:</b>				
	Eritema	2%		1%	0%
	Induración	2%		7%	2%
	Hinchazón	2%		5%	5%
Dolor	60%		36%	44%	
Yasuda et al. <sup>22</sup>		3,75 H1N1-50% MF59	7,5 H1N1-100%MF59		
	<b>Edad 6-35 meses:</b>				
	Equimosis	20%	9%		
	Eritema	30%	27%		
	Induración	20%	0%		
	Hinchazón	10%	0%		
	Sensibilidad	0%	18%		
	<b>Edad 3-19 años:</b>				
	Equimosis	6%	8%		
	Eritema	32%	41%		
Induración Hinchazón	18%	24%			
Dolor	28%	35%			
		64%	82%		

de 2,8-3,7 para 7,5 µg, 3,4-51 para 15 µg y 6,7-66 para 30 µg. Los rangos ascendieron a las 6 semanas a 11-16, 14-46 y 24-59, respectivamente. Las formulaciones administradas con adyuvante MF59 mostraron rangos de títulos para 3,75 µg H1N1-50%MF59 de 6,4-13, para 7,5 µg H1N1-50%MF59 de 10 y para 7,5 µg H1N1-100%MF59 de 13-42. A las 6 semanas los rangos de títulos fueron de 62-68, 55-67 y 78-130, respectivamente (tabla 7).

## Discusión

Aunque la mayoría de los niños infectados por el virus de la gripe pandémica A/H1N1 presentan cuadros clínicos leves (fiebre, tos, rinorrea, dolor de garganta y síntomas gastrointestinales, siendo la presencia de estos últimos más frecuentes que en adultos), se han notificado casos de enfermedad severa, ya que las complicaciones de la enfermedad pueden ser graves, desde fracaso respiratorio hasta complicaciones neurológicas, shock e incluso la muerte<sup>2</sup>.

Con la finalidad de actualizar el conocimiento para evitar estas complicaciones que la enfermedad pueda ocasionar

en futuras pandemias de gripe, esta revisión sistemática ha sintetizado la información existente de varios ensayos clínicos aleatorizados sobre la eficacia y la seguridad de la vacuna adyuvada-MF59 en niños frente a la gripe pandémica estacional.

Los datos registrados en los estudios presentan a la vacuna pandémica adyuvada con MF59 como segura, siendo el riesgo de reacciones locales y sistémicas similares o levemente superiores a las de las vacunas antigripales pandémicas no adyuvadas. La vacuna tiene un buen perfil de seguridad, ocasionando algunas reacciones locales como dolor local, induración de la zona y calor, y algunas reacciones sistémicas, poco frecuentes, como escalofríos, fiebre y mialgia. Todas ellas fueron registradas como de carácter leve-moderado y de resolución espontánea.

En relación con la inmunogenicidad, los niveles de seroconversión y seroprotección alcanzados fueron aceptables con las vacunas no adyuvadas a las 3 semanas de estudio y se elevaron o mantuvieron constante las 4 o 6 semanas. Con las vacunas adyuvadas con MF59, los niveles fueron superiores a la no adyuvada en todas las formulaciones y alcanzaron niveles superiores al 90% a las 4 o 6 semanas, lo que

**Tabla 4** Efectos adversos sistémicos (%) notificados en los diferentes grupos de vacunación

Autor	Reacción	Vacunas adyuvadas		Vacunas no adyuvadas	
Nassim et al. <sup>21</sup>	Cualquiera	20-39%		15-27%	Total (sin diferenciar)
	Dolor cabeza	-		-	5-22%
	Fatiga	-		-	4-17%
	Mialgia	-		-	2-16%
	Fiebre	-		-	4-10%
Block et al. <sup>10</sup>		3,75 H1N1-50% MF59	7,5 H1N1-50%MF59	7,5 H1N1	15 H1N1
	Somnolencia	22%	23%	17%	16%
	Diarrea	19%	22%	16%	15%
	Vómito	8%	7%	6%	5%
	Irritabilidad	24%	28%	23%	25%
	Alteración apetito	13%	12%	9%	10%
	Lloro persistente	21%	21%	22%	20%
	Fiebre	3%	5%	3%	4%
Arguedas et al. <sup>11</sup>		7,5 H1N1-100%MF59		15 H1N1	30 H1N1
	<b>Edad 3-8: años:</b>				
	Dolor cabeza	13%		14%	17%
	Fatiga	11%		10%	9%
	Mialgia	7%		10%	11%
	Artralgia	0%		2%	4%
	Escalofríos	5%		1%	4%
	Náuseas	9%		8%	7%
	Vómitos	0%		1%	4%
	Diarrea	0%		0%	2%
	<b>Edad 9-17 años:</b>				
	Dolor cabeza	32%		34%	14%
	Fatiga	17%		15%	19%
	Mialgia	21%		18%	19%
	Artralgia	4%		2%	0%
	Escalofríos	2%		2%	2%
	Nauseas	6%		8%	9%
	Vómitos	0%		1%	0%
	Diarrea	4%		0%	0%
	Yasuda et al. <sup>22</sup>		3,75 H1N1-50% MF59	7,5 H1N1-100%MF59	
<b>Edad 6-35 meses:</b>					
Somnolencia		30%	9%		
Diarrea		0%	9%		
Vómito		10%	9%		
Irritabilidad		10%	0%		
Alteración apetito		20%	0%		
Temblor		0%	0%		
Lloro persistente		10%	0%		
Fiebre		10%	18%		
<b>Edad 3-19 años</b>					
Escalofríos		4%	8%		
Malestar general		14%	16%		
Mialgia		8%	18%		
Artralgia		2%	8%		
Dolor de cabeza		22%	22%		
Sudoración		2%	2%		
Fatiga		16%	22%		
Náuseas		2%	8%		
Fiebre		8%	10%		

**Tabla 5** Resultados de porcentajes de seroconversión según las diferentes formulaciones vacunales utilizadas

Autor	Grupos	Semanas determinación		
		3	4	6
Nassim et al. <sup>21</sup>	3,75 H1N1-50% MF59	82% (74-87)	99% (95-100)	98% (94-100)
	7,5 H1N1	46% (38-54)	78% (70-84)	77% (70-83)
	7,5 H1N1-50%MF59	78% (70-84)	99% (95-100)	97% (93-99)
	7,5 H1N1-100%MF59	88% (82-93)	99% (95-100)	97% (94-99)
	15 H1N1	58% (50-66)	87% (81-92)	84% (77-89)
	15 H1N1-50%MF59	82% (74-87)	100% (98-100)	99% (95-100)
	15 H1N1-100%MF59	92% (86-95)	100% (97-100)	99% (97-100)
	30 H1N1	60% (52-68)	94% (89-97)	88% (82-93)
Block et al. <sup>10</sup>	3,75 H1N1-50% MF59	74% (65-81)	-	98% (93-100)
	7,5 H1N1	32% (24-41)	-	68% (59-76)
	7,5 H1N1-50%MF59	80% (72-87)	-	98% (94-100)
	15 H1N1	44% (35-53)	-	76% (68-93)
Arguedas et al. <sup>11</sup>	3 a 8 años 1: 7,5 H1N1-100%MF59	91% (79-88)	98% (88-100)	96% (85-99)
	2: 15 H1N1	69% (58-79)	92% (83-97)	84% (74-91)
	3: 30 H1N1	75% (60-86)	94% (83-99)	92% (80-98)
	9 a 17 años 1: 7,5 H1N1-100%MF59	87% (73-95)	89% (76-96)	84% (71-94)
	2: 15 H1N1	88% (79-95)	91% (82-96)	91% (82-94)
	3: 30 H1N1	94% (84-99)	94% (84-99)	92% (81-98)
	3: 30 H1N1	-	-	-
Yasuda et al. <sup>22</sup>	3,75 H1N1-50% MF59	56% (42-69)	-	100% (94-100)
	7,5 H1N1-100%MF59	78% (65-88)	-	100% (94-100)

manifiesta que el adyuvante ejerce un papel fundamental para alcanzar niveles adecuados de protección, sin la necesidad de aumentar la dosis antigénica de cepa vacunal.

Los ensayos clínicos incluidos en este trabajo han sido clasificados como de calidad moderada, ya que están limitados por una serie de factores y presentan algunos problemas metodológicos tanto de validez interna como externa. Algunas de estas limitaciones han sido la selección de pacientes en los estudios, pues no siempre los

niños tenían las mismas características ni rangos de edades, la falta de cegamiento en los estudios y no explicación de pérdidas acontecidas durante la investigación en varios ensayos. En la interpretación de resultados se debe tener en cuenta la posible heterogeneidad provocada por las diferentes dosis de vacunas y adyuvantes utilizadas, ya que según el estudio no siempre se han usado las mismas cargas antigénicas de cepas vacunales, ni porcentajes de adyuvante utilizado, y las medidas de resultado se han registrado a diferentes intervalos de tiempo.

**Tabla 6** Resultados de porcentaje de seroprotección según las diferentes formulaciones vacunales utilizadas

Autor	Grupos	Semanas determinación	
		3	6
Nassim et al. <sup>21</sup>	3,75 H1N1-50% MF59	84%	-
	7,5 H1N1	40%	-
	7,5 H1N1-50%MF59	81%	-
	7,5 H1N1-100%MF59	91%	-
	15 H1N1	60%	-
	15 H1N1-50%MF59	82%	-
	15 H1N1-100%MF59	94%	-
	30 H1N1	66%	-
Block et al. <sup>10</sup>	3,75 H1N1-50% MF59	79 (71-86)%	100 (97-100)%
	7,5 H1N1	37 (29-46)%	70 (61-78)%
	7,5 H1N1-50%MF59	86 (79-91)%	100 (92-100)%
	15 H1N1	50 (41-59)%	81 (74-88)%
Yasuda et al. <sup>22</sup>	3,75 H1N1-50% MF59	56 (42-69)%	100 (94-100)%
	7,5 H1N1-100%MF59	78 (65-88)%	100 (94-100)%



**Tabla 7** Resultados de proporción geométrica de títulos según las diferentes formulaciones vacunales utilizadas

Autor	Grupos	Semanas determinación		
		3	4	6
Nassim et al. <sup>21</sup>	3,75 H1N1-50% MF59	13 (9,6-17)	89 (69-115)	66 (52-84)
	7,5 H1N1	3,7 (2,8-4,9)	19 (15-25)	16 (12-20)
	7,5 H1N1-50%MF59	10 (7,7-13)	79 (61-101)	55 (44-70)
	7,5 H1N1-100%MF59	20 (15-26)	120 (93-154)	78 (62-99)
	15 H1N1	5,4 (4,1-7,1)	24 (19-31)	19 (15-24)
	15 H1N1-50%MF59	14 (11-19)	102 (79-132)	70 (55-88)
	15 H1N1-100%MF59	23 (17-30)	159 (123-205)	112 (88-141)
	30 H1N1	6,75 (5,1-8,9)	32 (25-42)	24 (19-31)
Block et al. <sup>10</sup>	3,75 H1N1-50% MF59	8,0 (5,9-11)	-	62 (45-85)
	7,5 H1N1	2,8 (2,1-3,8)	-	11 (8-15)
	7,5 H1N1-50%MF59	10 (7,4-13)	-	67 (49-92)
	15 H1N1	3,4 (2,6-4,6)	-	14 (10-19)
Arguedas et al. <sup>11</sup>	3 a 8 años 1: 7,5	31 (19-50)	-	130 (74-192)
	H1N1-100%MF59	12 (8,4-18)	-	22 (15-32)
	2: 15 H1N1	13 (8,4-22)	-	38 (24-60)
	3: 30 H1N1	42 (24-74)	-	44 (25-77)
	9 a 17 años 1: 7,5	51 (33-79)	-	46 (30-72)
	H1N1-100%MF59	66 (39-111)	-	59 (35-100)
	2: 15 H1N1			
	3: 30 H1N1			
Yasuda et al. <sup>22</sup>	3,75 H1N1-50% MF59	6,4 (4,1-10)	-	68 (52-88)
	7,5 H1N1-100%MF59	13 (,7-21)	-	96 (75-123)

Como se ha descrito en otro trabajo previo<sup>23</sup>, la vacuna adyuvada induce más efectos adversos que la vacuna no adyuvada, pero estas reacciones son normalmente de carácter leve o moderado, transitorias y no suelen requerir de ninguna intervención médica. Nuestros resultados coinciden con otros estudios previos que han evaluado vacunas adyuvadas con MF59 en la gripe estacional y/o pandémica, otros adyuvantes o intervenciones, pacientes adultos y niños, de manera más generalizada<sup>7,8,23,24</sup>. Un reciente metanálisis de Manzoli et al.<sup>25</sup> analiza las vacunas antigripales estacionales y pandémicas en todas las edades, pero nuestro trabajo es la única revisión sistemática que evalúa ensayos clínicos aleatorizados que utilizan el adyuvante MF59 para la gripe pandémica en población infantil.

La elaboración de este trabajo de revisión ha presentado una serie de limitaciones. En primer lugar, se ha visto influenciada por el número de estudios y la heterogeneidad de estos, que abordan la pregunta de investigación planteada al principio de diferente manera. Otra limitación de esta revisión es el potencial sesgo de publicación, ya que se excluyeron trabajos aún no publicados, literatura gris e informes de la industria. Este sesgo se ha tratado de evitar al extender la búsqueda en varias bases de datos y realizarla sin restricción de idiomas. Con el fin de evitar un posible sesgo en la aplicación de los criterios de selección, estos se definieron *a priori*. Así, se intentaron reducir las posibles fuentes de heterogeneidad mediante la aplicación estricta de los criterios de inclusión de pacientes, seleccionando únicamente estudios con niños y que la vacunación fuera con la vacuna A/H1N1 adyuvada-MF59 para la gripe pandémica, excluyendo gripe pre-pandémica y gripe estacional.

La aplicación en la práctica clínica de la vacunación con esta vacuna adyuvada-MF59, según los resultados discutidos, estaría justificada, ya que ha demostrado tener un buen perfil de seguridad y, como se ha descrito en otros estudios, es altamente inmunógena siendo este un hecho fundamental por las características inmunológicas específicas de la población pediátrica<sup>9</sup>.

Por último, se evidencia la necesidad de realizar futuros ensayos clínicos para evaluar a niños que, por sus condiciones inmunológicas deficitarias (prematuros, inmunodeprimidos), podrían beneficiarse sustancialmente de la mayor inmunogenicidad de las vacunas antigripales pandémicas adyuvadas.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## Bibliografía

- Buñuel Álvarez JC, González de Dios J. Grupo de Trabajo de Pediatría Basada en la Evidencia (GT-PBE). Evidencias de la pandemia por virus influenza A (H1N1). *An Pediatr (Barc)*. 2009;71:379-82.
- Halasa NB. Update on the 2009 pandemic influenza A H1N1 in children. *Curr Opin Pediatr*. 2010;22:83-7.
- Della Cioppa G, Vesikari T, Sokal E, Lindert K, Nicolay U. Trivalent and quadrivalent MF59<sup>®</sup>-adjuvanted influenza vaccine in young children: a dose- and schedule-finding study. *Vaccine*. 2011;29:8696-704.

4. Marès J, Rodrigo C, Moreno-Pérez D, Cilleruelo MJ, Barrio F, Buñuel JC, et al. Recomendaciones sobre el tratamiento de la gripe en pediatría (2009-2010). *An Pediatr (Barc)*. 2010;72:144.e1-12.
5. Jordan M, Connock M, Albon E, Fry-Smith A, Olowokure B, Hawker J, et al. Universal vaccination of children against influenza: are there indirect benefits to the community? A systematic review of the evidence. *Vaccine*. 2006;24:1047-62.
6. Vesikari T, Knuf M, Wutzler P, Karvonen A, Kieninger-Baum D, Schmitt HJ, et al. Oil-in-water emulsion adjuvant with influenza vaccine in young children. *N Engl J Med*. 2011;365:1406-16.
7. Jefferson T, Rivetti A, Di Pietrantonj C, Demicheli V, Ferroni E. Vaccines for preventing influenza in healthy children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;8:CD004879.
8. Vesikari T, Pellegrini M, Karvonen A, Groth N, Borkowski A, O'Hagan DT, et al. Enhanced immunogenicity of seasonal influenza vaccines in young children using MF59 adjuvant. *Pediatr Infect Dis J*. 2009;28:563-71.
9. Esposito S, Pugni L, Daleno C, Ronchi A, Valzano A, Serra D, et al. Influenza A/H1N1 MF59-adjuvanted vaccine in preterm and term children aged 6 to 23 months. *Pediatrics*. 2011;127:e1161-8.
10. Block SL, Ruiz-Palacios GM, Guerrero ML, Beygo J, Sales V, Holmes SJ. Dose-range study of MF59-adjuvanted versus nonadjuvanted monovalent A/H1N1 pandemic influenza vaccine in six- to less than thirty-six-month-old children. *Pediatr Infect Dis J*. 2012;31:e92-8.
11. Arguedas A, Soley C, Abdelnour A, Sales V, Lindert K, Della Cioppa G, et al. Assessment of the safety, tolerability and kinetics of the immune response to A/H1N1 v vaccine formulations with and without adjuvant in healthy pediatric subjects from 3 through 17 years of age. *Hum Vaccin*. 2011;7:58-66.
12. U.S. Food and Drug Administration [Internet]. Centre for Biologics Evaluation and Research. Guidance for industry: clinical data needed to support the licensure of pandemic influenza vaccines [consultado 15 Jun 2012]. Disponible en: <http://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/Vaccines/ucm074786.htm>
13. Programa de lectura crítica CASPe [Internet]. Entendiendo la evidencia sobre la eficacia clínica. 11 preguntas para entender un ensayo clínico [consultado 12 Jun 2012]. Disponible en: <http://www.redcaspe.org/herramientas/lectura/11ensayo.pdf>
14. Candela S, Pergolizzi S, Ragni P, Cavuto S, Nobile L, Di Mario S, et al. 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.
15. Oh CE, Lee J, Kang JH, Hong YJ, Kim YK, Cheong HJ, et al. Safety and immunogenicity of an inactivated split-virus influenza A/H1N1 vaccine in healthy children from 6 months to <18 years of age: a prospective, open-label, multi-center trial. *Vaccine*. 2010;28:5857-63.
16. Liang XF, Wang HQ, Wang JZ, Fang HH, Wu J, Zhu FC, et al. Safety and immunogenicity of 2009 pandemic influenza A H1N1 vaccines in China: a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2010;375:56-66.
17. Zhu FC, Wang H, Fang HH, Yang JG, Lin XJ, Liang XF, et al. A novel influenza A (H1N1) vaccine in various age groups. *N Engl J Med*. 2009;361:2414-23.
18. Zuccotti GV, Pariani E, Scaramuzza A, Santoro L, Giani E, Macedoni M, et al. Long-lasting immunogenicity and safety of a 2009 pandemic influenza A(H1N1) MF59-adjuvanted vaccine when co-administered with a 2009-2010 seasonal influenza vaccine in young patients with type 1 diabetes mellitus. *Diabet Med*. 2011;28:1530-6.
19. Esposito S, Merregalli E, Daleno C, Ghio L, Tagliabue C, Valzano A, et al. An open-label, randomized clinical trial assessing immunogenicity, safety and tolerability of pandemic influenza A/H1N1 MF59-adjuvanted vaccine administered sequentially or simultaneously with seasonal virosomal-adjuvanted influenza vaccine to paediatric kidney transplant recipients. *Nephrol Dial Transplant*. 2011;26:2018-24.
20. Fukase H, Furuie H, Yasuda Y, Komatsu R, Matsushita K, Minami T, et al. Assessment of the immunogenicity and safety of varying doses of an MF59®-adjuvanted cell culture-derived A/H1N1 pandemic influenza vaccine in Japanese paediatric, adult and elderly subjects. *Vaccine*. 2012;30:5030-7.
21. Nassim C, Christensen S, Henry D, Holmes S, Hohenboken M, Kanasa-Thanan N. Identification of antigen and adjuvant doses resulting in optimal immunogenicity and antibody persistence up to 1 year after immunization with a pandemic A/H1N1 influenza vaccine in children 3 to < 9 years of age. *Pediatr Infect Dis J*. 2012;31:e59-65.
22. Yasuda Y, Komatsu R, Matsushita K, Minami T, Suehiro Y, Sawata H, et al. Comparison of half and full doses of an MF59-adjuvanted cell culture-derived A/H1N1 v vaccine in Japanese children. *Adv Ther*. 2010;27:444-57.
23. Cheong HJ, Song JY, Heo JY, Noh JY, Choi WS, Park DW, et al. Immunogenicity and safety of the influenza A/H1N1 2009 inactivated split-virus vaccine in young and older adults: MF59-adjuvanted vaccine versus non-adjuvanted vaccine. *Clin Vaccine Immunol*. 2011;18:1358-64.
24. Tsai TF. MF59 Adjuvanted seasonal and pandemic influenza vaccines. *Yakugazu Zasshi*. 2011;131:1733-41.
25. Manzoli L, Ioannidis JP, Flacco ME, De Vito C, Villari P. Effectiveness and harms of seasonal and pandemic influenza vaccines in children, adults and elderly: A critical review and re-analysis of 15 meta-analyses. *Hum Vaccin Immunother*. 2012;8:851-62.