

Reacciones adversas de la vacuna de la gripe estacional y la vacuna de la gripe A H1N1 en personal sanitario

Joan Inglés Torruella^a, Rosa Gil Soto^a, Rosa Carreras Valls^b, Judith Valverde Lozano^b,
Dolors Benito Carreras^c, Arnau Besora Cunillera^a

Recibido: 20 de diciembre de 2011

Aceptado: 6 de noviembre de 2012

RESUMEN

Objetivos. Valorar y comparar los efectos indeseados de la vacuna de la gripe estacional (VGE) y vacuna de la gripe A H1N1 (VGA) en trabajadores sanitarios.

Métodos. Estudio transversal multicéntrico en trabajadores sanitarios de hospitales de agudos, centros de asistencia primaria, centros sociosanitarios, centros de salud mental y un hospital geriátrico participantes en la campaña de vacunación antigripal del 2009. Se enviaron encuestas autocumplimentadas a todos los vacunados con VGE y/o VGA.

Resultados. De los 1123 vacunados con VGE se obtienen 527 encuestas válidas (46,9%) y de 461 vacunados con VGA se obtienen 242 encuestas (52,5%). De los trabajadores participantes 527 estaban vacunados sólo con VGE, 117 vacunados previamente con VGE y después VGA (VGE+VGA) y 125 sólo vacunados sólo con VGA. El 18,4% (IC 95% 15,1-21,7) del grupo VGE presentaron algún efecto adverso a la vacuna VGE; en el grupo VGE+VGA el 45,3% (IC 95% 36,3-54,3) presentó una reacción adversa al recibir la VGA, y en el grupo VGA fue el 46,4% (IC 95% 37,7-55,1). En todos los participantes el problema más frecuente fue una reacción local. Las mujeres presentan mayor reacción a VGA y VGE que los hombres. Para todas las edades la VGE es menos reactógena que VGA y que la combinación de ambas vacunas, con la excepción de los trabajadores menores de 29 años.

Conclusiones. La VGA es más reactógena que la VGE, sin diferencias por orden de administración. Se observan variaciones por sexo y edad, pero siempre con mayor reactogenicidad para la VGA.

PALABRAS CLAVE: vacuna de la gripe; virus de la gripe A, subtipo H1N1; reacciones adversas; trabajadores sanitarios

ADVERSE EFFECTS OF SEASONAL FLU VACCINE AND NEW INFLUENZA A (H1N1) VACCINE IN HEALTH CARE WORKERS

ABSTRACT

Objectives. To assess and compare adverse effects of Seasonal Influenza Vaccine (SIV) and new Influenza A(H1N1) Vaccine (AIV) in health care workers.

Methods. Multicenter cross-sectional study in health care workers from acute care hospitals, primary health care centers, social centers, mental health centers and a geriatric hospital participating in the 2009 vaccination campaign. Self-administered questionnaires were sent to all workers vaccinated with SIV and/or AIV.

a Hospital Universitari Sant Joan. Reus (Tarragona).
GrupSagessa, España.

b Institut d'Assistència Sanitària. Salt (Girona), España.

c Serveis de Salut Integrats del Baix Empordà.
Palamós (Girona), España.

Correspondencia:

Joan Inglés Torruella
Hospital Universitari Sant Joan
Avda Josep Laporte, 1
43205 Reus (Tarragona)
Tf 629 087 783
jingles@grupsagessa.cat

Results. 527 valid questionnaires were collected out of 1123 sent to SIV vaccinated workers (46.9%), and 241 out of 461 sent to AIV vaccinated workers (52.5%). Participant workers include 527 vaccinated only with SIV, 117 first vaccinated with SIV and later with AIV (SIV+AIV), and 125 vaccinated only with AIV. Overall, 18.4% (95%CI 15.1-21.7) of workers vaccinated only with SIV reported adverse effects, as compared to 45.3% (95%CI 36.3-54.3) reporting adverse effects to AIV in the SIV+AIV group and 46.4% (95%CI 37.7-55.1) of workers vaccinated only with AIV. In all participants the most common adverse effect was a local reaction. Women were more reactive to both SIV and AIV than men. In all age groups SIV vaccination alone caused fewer reactions than either AIV only or the combination of SIV+AIV, with the exception of workers below 29 years of age.

Conclusions. AIV was associated with more reactions than SIV, with no differences observed in relation to administration sequence. There were differences by sex and age, but reactions always occurred more commonly with AIV.

KEYWORDS: influenza vaccine; influenza A Virus, H1N1 subtype; adverse effects; health care workers

INTRODUCCIÓN

La vacunación frente a la gripe estacional se ha demostrado como un método eficaz para prevenir la gripe y sus complicaciones^{1,2}. Desde 1981, el *Advisory Committee on Immunization Practices of the US Public Health Service* recomienda a los trabajadores sanitarios que se vacunen contra la gripe para reducir el riesgo de infección ocupacional^{3,4} y para prevenir la transmisión del virus de la gripe a los pacientes con riesgo de padecer complicaciones secundarias o incluso la muerte^{2,3,5,7}.

Las administraciones sanitarias han recomendado la vacuna frente al virus de la gripe para todos los trabajadores sanitarios, pero aun así las tasas de vacunación de estos profesionales son insuficientes^{5,8-10}. En la bibliografía se encuentran diferencias en la cobertura de vacunación desde el 2% al 82%^{4,7-9}, siendo esta cobertura mayor en EEUU y Canadá que en Europa⁸. En España la cobertura se cifra en torno al 31-33%^{7,11}. Entre el 8% y el 54% de los trabajadores sanitarios que no se vacunan con la vacuna de la gripe estacional argumentan miedo a los posibles efectos secundarios de esta vacuna^{3,8,9} y entre un 10% y un 45% opinan que la vacunación puede causar la gripe^{8,9}.

El año 2009 se ha convertido en un año excepcional en cuanto a la vacunación antigripal por la irrupción una nueva

cepa vacunal (gripe A H1N1)¹², por la eventualidad de tenerse que administrar dos vacunas (la vacuna de la gripe estacional y la vacuna de la gripe A H1N1) en un período breve de tiempo y por el uso de adyuvantes para potenciar la rapidez de la respuesta inmunitaria. Estas circunstancias hacían pensar en la posibilidad de efectos secundarios distintos a los descritos en la literatura hasta ese momento.

En el presente estudio se analizan y comparan los efectos adversos producidos por la nueva vacuna frente a la gripe A H1N1 (VGA) en relación con la vacuna estacional tradicional (VGE).

MÉTODOS

Estudio transversal en la población total de 4808 trabajadores sanitarios ubicados en hospitales de agudos, Áreas Básicas de Salud (ABS), centros sociosanitarios, centros de salud mental y un hospital geriátrico en Catalunya.

Los datos proceden de la campaña de vacunación de 2009, que se llevó a cabo siguiendo las recomendaciones de la Dirección General de Salud Pública de la Generalitat de Catalunya para la administración de la VGE^{10,13} y la VGA¹². Las características de las vacunas administradas se detallan en la Tabla 1.

Tabla 1. Características de las vacunas administradas. Campaña de vacunación antigripal en trabajadores sanitarios, Cataluña 2009.

	VGE 2009	VGA (PANDEMRIX®)
Tipo de vacuna	Vacuna trivalente de virus fraccionados e inactivados	Vacuna adyuvada de virus fraccionados e inactivados
Carga antigénica	15 mcg de cada cepa / dosis	3.75 mcg / dosis
Cepa antigénica	A/Brisbane/59/2007 (H1N1) A/Brisbane/10/2007 (H3N2) B/Brisbane/60/2008	A/California/7/2009/H1N1 (X-179A)
Adyuvante	No	AS03
Conservantes	No (monodosis)	5 mcg tiomersal
Aplicación	Dosis única de 0.5 mL intramuscular en deltoides	

VGE: vacuna de la gripe estacional

VGA: vacuna de la gripe A H1N1

Del total de la población de referencia (4808 trabajadores), 1123 trabajadores habían recibido la VGE (23,4%) y 461 la VGA (9,6%) durante la campaña 2009, incluyendo trabajadores vacunados sólo con VGE, trabajadores vacunados sólo con VGA y trabajadores que recibieron ambas vacunas, primero la VGE y posteriormente la VGA con un intervalo entre ambas vacunas de 3 semanas a 3 meses. A todos los trabajadores vacunados con VGE y/o VGA se les envió un cuestionario autoadministrado después de la vacunación con VGE y después de la vacunación con VGA. El cuestionario recogía datos demográficos (centro de trabajo, edad, sexo, categoría profesional), si había presentado alguna reacción adversa después de la vacuna, si ésta era local o sistémica, el tiempo transcurrido desde la vacunación al inicio de los síntomas, la duración de estos síntomas, el tipo de síntomas (reacción local: por ejemplo, dolor o eritema; reacción sistémica: incluyendo fiebre, malestar general, mareo, cefalea y otros síntomas) y si éstos habían limitado sus actividades diarias.

Se excluyeron del análisis los trabajadores que devolvieron cuestionarios incompletos y los que refirieron sin-

tomatología iniciada más allá de 6 días post-vacunación (n=6), siguiendo recomendaciones de la bibliografía al respecto¹⁴⁻¹⁷.

En el análisis se utilizaron la prueba Chi cuadrado de Pearson y se calcularon intervalos de confianza del 95% (IC95%).

RESULTADOS

En total se recibieron 769 cuestionarios válidos, de los que 527 (46,9% del total de cuestionarios remitidos) procedían del grupo de vacunados con VGE y 242 (52,5%) del grupo de vacunados con VGA; de este último grupo, 125 cuestionarios procedían de trabajadores que habían recibido exclusivamente vacuna VGA en la campaña 2009 y 117 de trabajadores que habían recibido en esa misma campaña con anterioridad la vacuna VGE. En la Tabla 2 se presentan características generales de los participantes en comparación con la población total objeto de estudio. La proporción de mujeres en el grupo que recibió ambas vacunas es sustancialmente inferior a la de los otros dos grupos de vacunados y también a la de la población

Tabla 2. Características demográficas de los encuestados y de la población. Campaña de vacunación antigripal en trabajadores sanitarios, Cataluña 2009.

	Encuestados vacunados sólo con VGE	Encuestados vacunados con VGA		POBLACIÓN
		Con VGE previa (VGE+VGA)	Sin VGE previa	
Número encuestas (n)	527	117	125	
Frecuencia de vacunación n (%)	1123 (23,35%)	461 (9,59%)		4808
Respuesta al cuestionario (%)	527 / 1123 (46,92%)	242 / 461 (52,49%)		
Distribución por sexo				
% hombres	26%	39%	28%	24,86%
% mujeres (IC 95%)	74% (70,3 - 77,7)	61% (51,8 - 69,5)	72% (64,1 - 79,9)	75,13%
Distribución por edad				
Edad media en años (IC 95%)	42,42 (32,8 - 52,0)	44,61 (25,45 - 63,77)	41,49 (22,21 - 60,77)	
Rango edad	19 - 73	23 - 65	22 - 62	16 - 73
< 29 años (n)	77	9	14	
30-39 años (n)	120	26	39	
40-49 años (n)	188	43	47	
> 49 años (n)	142	39	26	

VGE: vacuna de la gripe estacional

VGA: vacuna de la gripe A H1N1

total. No se observaron diferencias significativas en la edad media entre los tres grupos de vacunados.

La reacción adversa más frecuente, tanto para la vacuna VGE como para la vacuna VGA, fue una reacción local. El malestar general fue el segundo efecto adverso referido con mayor frecuencia. También se notificaron algunos casos de febrícula en los tres grupos de estudio; en muy pocos casos se declararon cefaleas para los vacunados con vacuna VGA. La reacción adversa se inicia, de promedio, a los 1,3 días después de la vacunación con la vacuna VGE mientras que para la vacuna VGA se inicia a las 15 horas post-vacunación. Para la VGE, el mismo día de la vacunación ya se habían iniciado el 24% de los efectos

adversos, al día siguiente de la vacunación el 64% de éstos y a los dos días el 91%. Para la VGA (tanto si habían recibido VGE previa como si no la recibieron), el mismo día de la vacunación ya se habían iniciado el 55% de los efectos adversos, al día siguiente el 89% de éstos y a los dos días el 95%. Sólo 9 casos (1,7%) de los vacunados con vacuna VGE manifiestan algún tipo de limitación en las actividades de la vida cotidiana a consecuencia de los efectos adversos de la vacunación. Los vacunados con vacuna VGE manifiestan una duración de los efectos adversos inferior a 24 horas.

En la Tabla 3 se cuantifican las reacciones adversas en cada grupo de vacunados en relación con el sexo, la edad y

Tabla 3. Frecuencia y características de los efectos adversos. Encuestados en la campaña de vacunación antigripal en trabajadores sanitarios (n=527). Cataluña 2009.

	Encuestados vacunados sólo con VGE	Encuestados vacunados con VGA	
		Con VGE previa (VGE+VGA)	Sin VGE previa
Hombres (IC95%)	8% (3,5 - 12,6)	37% (23,0 - 50,9)	37% (21,1 - 53,1)
Mujeres (IC95%)	22% (18,2 - 26,4)	51% (39,1 - 62,3)	50% (39,7 - 60,3)
< 29 años (IC95%)	18% (9,6 - 26,8)	33% (2,5 - 64,1)	57% (31,2 - 83,1)
30 - 39 años (IC95%)	17% (10,0 - 23,3)	54% (34,7 - 73)	39% (23,2 - 53,7)
40 - 49 años (IC95%)	21% (14,9 - 26,5)	47% (31,6 - 61,4)	49% (34,6 - 63,2)
> 49 años (IC95%)	17% (11,3 - 23,9)	41% (25,6 - 56,5)	50% (30,8 - 69,2)
Algún efecto adverso (IC 95%)	19% (15,3 - 21,9)	45% (36,3 - 54,3)	46% (37,7 - 55,1)
Reacción local n (%) (IC 95%)	71 (13%) (10,5 - 16,2)	47 (40%) (31,3 - 49,1)	54 (43%) (34,5 - 51,9)
Fiebre (> 37,5°) n (%) (IC 95%)	20 (4%) (2,1 - 5,4)	3 (3%) (-0,3 - 5,4)	11 (9%) (3,8 - 13,8)
Malestar general n (%) (IC 95%)	47 (9%) (6,4 - 11,2)	9 (8%) (2,9 - 12,5)	19 (15%) (8,9 - 21,5)
Cefalea n (%) (IC 95%)	0 (0%)	4 (3%) (0,1 - 6,7)	5 (4%) (0,6 - 7,4)
Tiempo promedio para el inicio de efecto adverso	1,3 días	15 horas	
Refieren limitación de las AVC por efecto adverso n (%)	9 (1,69%)		

VGE: vacuna de la gripe estacional

VGA: vacuna de la gripe A H1N1

AVC: Actividades de la vida cotidiana

el tipo de reacción adversa. Las mujeres presentaron mayor riesgo de reacción adversa que los hombres, tanto en el grupo de vacunadas con VGE (OR=3,3; IC95% 1,7-6,4) como en las vacunadas con VGA con o sin vacuna VGE previa (OR=1,7; IC95% 1,0-3,0). El riesgo de reacción adversa controlando por sexo fue también mayor en el grupo de los vacunados con VGA en comparación con los vacunados sólo con VGE, tanto si habían recibido previamente VGE (OR ajustada por sexo=4,6; IC95%: 3,0-7,1) como si no la habían recibido (OR ajustada por sexo=4,6; IC95% 3,3-6,4).

DISCUSIÓN

La frecuencia de cobertura vacunal frente a la gripe estacional en los trabajadores sanitarios de nuestra población de estudio son similares a las referidas en la bibliografía^{7,8}. En cuanto a la VGA, hay coincidencia con la cobertura global en Catalunya, estimada en 10%¹⁸. Al igual que en otros trabajos, el efecto adverso más frecuente observado ha sido también la reacción local^{3,4,8,14,19,20}. La frecuencia de efectos adversos observada en nuestro estudio a la vacuna VGE es también coincidente con otros trabajos similares y tampoco se aprecian diferencias en cuanto a tiempo que tarda en iniciarse el efecto adverso, su duración y su intensidad^{3,4,14,21}. En nuestros datos, el día siguiente a la vacunación es el que presenta mayor número de casos de inicio de reacción adversa y a los 2 días post-vacunación ya se han presentado el 90,8%. Sin embargo, no hemos encontrado en la bibliografía diferencias en cuanto a reactividad por sexo. En nuestros datos las mujeres son más reactivas a la vacuna que los hombres, siendo estas diferencias estadísticamente significativas; esta diferencia podría explicar las variaciones en cuanto a la vacuna observada entre los distintos estudios, que podría ser dependiente de la distribución de los participantes por sexo.

En cuanto a la proporción de sujetos que presentan algún tipo de efecto adverso a la vacuna VGA, los resultados de nuestro estudio no son diferentes a los hallados por otros autores. La reacción local es el efecto adverso a la vacuna VGA más frecuente²²⁻²⁴, pero su frecuencia de aparición es muy variable en los distintos estudios disponibles. En cuanto al tiempo que tarda en iniciarse el efecto adverso, su duración y su intensidad para los vacunados con VGA no existen grandes diferencias entre los distintos estudios^{15-17,22}, coincidiendo todos ellos en que las reacciones adversas se presentan desde el mismo día de la vacunación hasta dos días después de ésta. En nuestro estudio el mismo día de la vacunación es el que presenta mayor número de casos de inicio de reacción adversa y a los 2 días post-vacunación

ya se han presentado el 95,5% de las reacciones adversas.

En cuanto a la aparición de fiebre tras administración de la vacuna VGA, es un efecto adverso poco frecuente, obteniéndose una proporción del 8,8% en nuestro estudio, variando su frecuencia en la bibliografía consultada entre 0 y 9 %^{15,16,22}.

Según nuestros resultados, es claro que la vacuna VGE es menos reactiva que la vacuna VGA, y esto podría explicarse por la presencia de adyuvante en la vacuna VGA a diferencia de la vacuna VGE que no lo contiene. En un reciente metanálisis²⁵ se obtiene un riesgo de mayor reactividad en las vacunas que contienen adyuvante respecto a las que no lo poseen (odds ratio OR=2,12). También podría atribuirse al adyuvante esa cierta tendencia a presentar los efectos adversos en un período más breve de tiempo tras la vacunación en el grupo de vacunados con vacuna VGA respecto a los vacunados con vacuna VGE. Por otro lado, no parece que el hecho de haber recibido previamente la vacuna VGE haya condicionado una respuesta adversa diferente a la vacuna VGA respecto a los que no recibieron vacunación previa con vacuna VGE.

Tanto para vacuna VGE como para vacuna VGA, las mujeres son más reactivas a ambas vacunas sin que podamos proponer ninguna explicación fisiopatológica a éstos hallazgos. Éste fenómeno de mayor reactividad entre las mujeres también es observado en la vacunación de la campaña 2009 en un estudio de vigilancia farmacológica de China¹⁷. Por otro lado, parece que la edad (dentro del rango de edad adulta) no condiciona la respuesta reactiva en nuestro estudio a diferencia de otros estudios en los que parece que a medida que aumenta la edad disminuye la reactividad¹⁷. Como ya hemos comentado, en nuestros datos la vacuna VGA es más reactiva que la vacuna VGE para todos los rangos de edad estudiados, no obteniéndose diferencias significativas estadísticamente.

En definitiva, en nuestra población la vacuna VGA H1N1 ha sido más reactiva que la vacuna VGE, en ambos sexos y con independencia de si se ha recibido la vacuna VGE antes de la vacuna VGA o no, lo que probablemente se deba a la presencia de adyuvante en la vacuna VGA. La reactividad ha sido siempre mayor en las mujeres, lo que podría explicar las diferencias en la reactividad general observadas en estudios previos en función de la distribución por sexo en los participantes de estos estudios. La reacción adversa observada con mayor frecuencia, para ambas vacunas, ha sido la reacción local.

BIBLIOGRAFÍA

1. Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). Prevention and Control of Influenza. MMWR. 2000; 49:1-38.
2. Wilde JA, McMillan JA, Serwint J, Butta J, O'Riordan MA, Steinhoff MC. Effectiveness of Influenza Vaccine in Health Care Professionals. JAMA. 1999; 281:908-13.
3. Naz H, Cevik F, Aykin N. Influenza vaccination in healthcare workers. J Infect Developing Countries. 2009; 3: 50-4.
4. Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). Prevention and Control of Influenza. MMWR. 2007; 56:1-54.
5. Horcajada J, Pumarola T, Martínez J, Tapias G, Bayas J, de la Prada M, et al. A nosocomial outbreak of influenza during a period without influenza epidemic activity. Eur Respir J. 2009;21:303-7.
6. Stott D, Kerr G, Carman W. Nosocomial transmission of influenza. Occup Med. 2002;52:249-53.
7. Sánchez-Paya J, Hernandez-García I, Barrenengoa Sañudo J, Ronaldo Martínez H, Camargo Ángeles R, Cartagena Llopis L, et al. Determinantes de la vacunación antigripal en personal sanitario, temporada 2009-2010. Gac Sanit. 2011;25:29-34.
8. Hofmann F, Ferracin C, Marsh G, Dumas R. Influenza Vaccination of Healthcare Workers: a Literature Review of Attitudes and Beliefs. Infection. 2006;34:142-6.
9. Banks A, Shutter K, Byers K. Influenza Vaccination Rates and Motivators Among Healthcare Worker Groups. Inf Control Hosp Epid. 2007;28:171-7.
10. Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). Prevention and Control of Influenza. MMWR. 2000;49:1-38.
11. Sánchez-Paya J, Hernandez-García I, Barrenengoa Sañudo J, Ronaldo Martínez H, Camargo Ángeles R, Rincon A, et al. Frecuencia de reacciones adversas y factores asociados tras la administración de la vacuna de la gripe en personal sanitario durante la temporada 2009-2010. Rev Esp Salud Publica. 2010;84:851-9.
12. Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). Use of Influenza A (H1N1) 2009 Monovalent Vaccine. MMWR. 2009;58:1-8.
13. Direcció General de Salut Pública. Guia tècnica per a la campanya de vacunació antigripal estacional 2009. Barcelona: Generalitat de Catalunya; 2009.
14. Jackson LA, Gaglani MJ, Keyserling HL, Balsler J, Bouveret N, Fries L, et al. Safety, efficacy, and immunogenicity of an inactivated influenza vaccine in healthy adults: a randomized, placebo-controlled trial over two influenza seasons. BMC Infectious Diseases. 2010;10:1-14.
15. Plennevaux E, Sheldan E, Blatter M, Reevers-Haché M, Denis M. Immune response after a single vaccination against 2009 influenza A H1N1 in USA: a preliminary report of two randomised controlled phase 2 trials. Lancet. 2010;375:41-8.
16. Clark T, Pareek M, Hoschler K, Dillon H, Nicholson K, Groth N, et al. Trial of Influenza A (H1N1) 2009 Monovalent MF59 - Adjuvanted Vaccine-. Preliminary Report. N Eng J Med. 2009;361:1-11.
17. Liang X, Liu D, Li K, Wu W, Zhu B, Wang H, et al. Safety of Influenza A (H1N1) Vaccine in Postmarketing Surveillance in China. N Eng J Med. 2011;364:638-47.
18. Departament de Salut. Balanç de la primera onada de la pandèmia de grip A (H1N1). Generalitat de Catalunya, 2010 [consultado 10 nov 2012]. Disponible en: http://www20.gencat.cat/docs/canalsalut/Home%20Canal%20Salut/Professionals/Temes_de_salut/Grip_A/documents/balpandemia2010.pdf
19. Sánchez-Paya J, Hernandez-García I, Barrenengoa Sañudo J, Camargo Ángeles R, Rincon A, Romero Candeira S. Frecuencia de reacciones adversas y factores asociados tras la administración de la vacuna de la gripe en personal sanitario durante la temporada 2009-2010. Rev Esp Salud Pública. 2010;84:851-9.
20. Glaxo Smith Kline. Ficha Técnica FLULAVAL (R). 2009 [consultado 10 nov 2012]. Disponible en: http://us.gsk.com/products/assets/us_flulaval.pdf
21. Hernandez-García I, Sánchez-Paya J, Camargo R, Barrenengoa J, Martínez H, González-Torga A. Frequency of adverse reactions after influenza vaccination in health care personnel of a university hospital in Spain. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2010;28:435-8.
22. Vajo Z, Tamas F, Sinka L, Jancovics I. Safety and immunogenicity of a 2009 pandemic influenza A H1N1 vaccine when administered alone or simultaneously with the seasonal influenza vaccine for the 2009-10 influenza season: a multicentre, randomised controlled trial. Lancet. 2012;375:49-55.
23. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Update on Influenza A (H1N1) 2009 Monovalent Vaccines. MMWR. 2009;58:1100-1.
24. Vajo Z, Kosa L, Visontay I, Jankovics M, Jankovics I. Inactivated Whole Virus Influenza A (H5N1) Vaccine. Emerging Infectious Diseases. 2007;13:807-8.
25. We B, Nauta J, Palache A, Giezeman K, Osterhaus A. Immunogenicity and safety of inactivated influenza vaccines in primed populations: a systematic literature review and meta-analysis. Vaccine. 2011;29:5785-92.