

---

# Vacunas antigripales para la prevención del nuevo virus de Influenza A H1N1

CASTELLANO VANESA E; LUCIÓN MARÍA F; GIGLIO NORBERTO D; GENTILE ÁNGELA.

---

## RESUMEN:

El 11 de junio de 2009 la Organización Mundial de la Salud (OMS) declaró oficialmente un nuevo estado de pandemia debido a la diseminación del virus H1N1 en diversos lugares del mundo. Según datos del Ministerio de Salud de la Nación, en el año 2009 se notificaron 1.390.566 casos de Enfermedad Tipo Influenza (ETI) (tasa acumulada de 346,48/10.000 hab.) de los cuales 14.034 casos fueron reportados como Infección Respiratoria Aguda Grave (IRAG) que requirieron hospitalización. Las vacunas para H1N1 han sido licenciadas para niños mayores de 6 meses y se han establecido grupos de prioridad para la vacunación de acuerdo a las recomendaciones de la Comisión Nacional de Inmunizaciones. Con algunas diferencias en el tipo de vacunas anti H1N1 utilizadas, los reportes de seguridad no han mostrado un número de efectos adversos por encima de lo esperado. El artículo comunica la evidencia actual sobre eficacia, seguridad y esquemas de inmunización posible en Argentina.

*Palabras clave:* Vacuna Influenza (Influenza Vaccine); H1N1 virus (H1N1 Virus); Pandemia (Pandemics).

## Introducción

El riesgo de transmisión del virus de influenza desde animales a humanos constituye una amenaza de pandemia desde que se tomó conocimiento del mismo.

Si bien a lo largo del siglo 20 los virus de influenza han sido causa de enfermedad en distintas partes del mundo, la pandemia por influenza H1N1 de 1918-1919 fue el brote más devastador del último siglo, estimando unas 40-50 millones de muertes.

La reemergencia de esta nueva variante del virus Influenza A H1N1 de origen porcino se detectó en abril de 2009, con casos en Esta-

dos Unidos y México. El 11 de junio de 2009 la Organización Mundial de la Salud declaró oficialmente un nuevo estado de pandemia debido a la diseminación del virus H1N1 en diversos lugares del mundo. Debido a la falta de inmunidad de la población, las proyecciones iniciales de morbimortalidad fueron inciertas y los datos epidemiológicos actuales permiten inferir una tasa de mortalidad y complicaciones elevada principalmente en mujeres jóvenes entre 20 a 39 años y varones adultos entre 50 a 59 años.

Con los primeros reportes de caso se iniciaron los esfuerzos conjuntos entre la OMS, países y compañías farmacéuticas para el desarrollo de una nueva vacuna pandémica y en forma casi concomitante con la indicación, comenzaron a conocerse los reportes iniciales de eficacia y seguridad de la misma.

Es posible que la disponibilidad de vacunas sea insuficiente para cubrir las necesidades de toda la población mundial, condición que requiere iniciar esquemas de prevención en los grupos de mayor riesgo.

## Situación Epidemiológica

En Argentina la curva epidémica mostró el inicio de la circulación autóctona a partir del 17 de mayo de 2009 alcanzando el pico máximo de transmisión entre el 20 de junio y el 3 de julio, con transmisión generalizada en todo el país.

Según datos del Ministerio de Salud de la Nación, en el año 2009 se notificaron 1.390.566 casos de Enfermedad Tipo Influenza (ETI) (tasa acumulada de 346,48/10.000 hab.) de los cuales 14.034 casos fueron reportados como Infección Respiratoria Aguda Grave que requirieron hospitalización.

Del total de las ETI se confirmaron por laboratorio 11.746 casos de Influenza Pandémica (H1N1) siendo los casos más graves los menores de 5 años (76,03 por 100.000), seguido por el grupo de 45 a 64 años (con tasas de 25,9

casos por 100.000). El número de fallecidos de casos confirmados fue de 617 (hasta la semana 50), siendo el grupo de mayor mortalidad los adultos de 50 a 59 años. En algunos grupos edad la mortalidad ha sido particularmente diferente en la distribución por sexo. En el grupo de 20 a 29 años, las mujeres superan a los varones en un 80% ( $p < 0.001$ ) y esta relación se invierte a favor de los varones en los grupos entre 40 a 59 años.

Hasta la semana epidemiológica 51 del año 2009 los virus de Influenza pandémica (H1N1) e Influenza A sin subtipificar sumados, representaron el 93,05% del total de virus respiratorios notificados en pacientes de 5 años o más. Sin embargo, en los menores de 5 años estos mismos virus representaron el 22,1% del total de virus notificados, ya que se detectó una elevación de la proporción de Virus Sincicial Respiratorio, constituyendo un 66,2% del total de los virus aislados.<sup>1</sup>

#### SITUACIÓN EN EL HOSPITAL DE NIÑOS RICARDO GUTIÉRREZ

Mediante un relevamiento prospectivo de casos que cumplían criterios de caso sospechoso de infección por H1N1 en el período mayo-agosto de 2009, se pudo inferir que se atendieron 1613 pacientes, de los cuales

289(18%) requirieron hospitalización. La mediana de edad fue 16 meses (1-228), 58% fueron niños menores de 2 años, y 49% menores de 1 año siendo la manifestación clínica más frecuente la neumonía (46%).

Para el grupo de los pacientes hospitalizados se confirmó infección por H1N1 en 120 (41.5%) pacientes y para este grupo la letalidad fue 5.8% (7/120). Todos los pacientes fallecidos presentaban enfermedades concomitantes.<sup>2</sup>

Entre semanas 17 y 26 se atendieron 398 casos sospechosos, con enfermedad tipo influenza; se estudiaron 356 pacientes y fueron positivos para H1N1 149 niños. Las internaciones comenzaron en la semana 23, con un pico en la semana 25, coincidiendo con el período de mayor circulación de H1N1.

#### Vacuna para Influenza H1N1

La vacuna antigripal pandémica inactivada es una vacuna monovalente fabricada a partir de la cepa A/California/07/2009 (H1N1) seleccionada por la OMS que se multiplica en huevos o cultivos celulares.

Dos variantes se encuentran actualmente disponibles, a virus vivos y atenuado.

En Argentina solo estará disponible la vacuna a virus inactivos por lo que se detallará la misma a continuación.

**Tabla I: Formas de Presentación de las vacunas disponibles en Argentina.**

Vacuna	Monovalente (Focetria®)	Trivalente (Ver tabla 2)
Composición y Desarrollo	Virus inactivados (antígenos de superficie) Propagada en huevos embrionados	Virus inactivados (antígenos de superficie) Propagada en huevos embrionados
Preparados comerciales	Monodosis: jeringa precargada Multidosis: vial con 10 dosis.	Monodosis: jeringa precargada por dosis de 0.5 mL. En presentaciones pediátricas (Junior): jeringa precargada por dosis de 0.25 mL.
Adyuvante	MF59C.1 Escualeno: 9.75 mgr	No contiene
Timerosal	50pgr/ vial de 10 dosis_ No contiene en preparados unidos-	No contiene
Antígeno	-Cepas Virus Influenza Tipo A: A/California/7/2009 (H1N1)	-Cepas Virus Influenza Tipo A: A/California/7/2009 (H1N1)- cepa análoga A/Perth/16/2009 (H3N2)- cepa análoga -Cepas Virus Influenza Tipo B: B/Brisbane/60/2008- cepa análoga
Dosis equivalente de antígeno (HA)	7,5 µg	15ug de cada cepa. En presentaciones pediátricas: 7,5 µg de cada cepa
Volumen /dosis	0,5 ml (>6 meses)*	6-35 meses 0,25 ml ** ≥36 meses 0.5ml

\*En menores de 36 meses se debe aplicar una segunda dosis si no fueron vacunados previamente (con intervalo mínimo de 3 semanas).  
\*\* En menores de 9 años se debe aplicar una segunda dosis (con intervalo mínimo de 4 semanas).

### **Agente Inmunizante**

La vacuna antigripal pandémica inactivada es una vacuna monovalente fabricada a partir de la cepa A/California/07/2009 (H1N1) que se multiplica en huevos o cultivos celulares. La titulación se expresa en microgramos de hemaglutinina de la cepa por dosis.

La forma de presentación, dosis y composición varía en cada fabricante. Se presenta como vacuna monovalente o trivalente combinada con las cepas de Influenza estacional A/Perth/16/2009 (H3N2) y B/Brisbane/60/2008. Algunas utilizan adyuvantes, cuya función es aumentar la respuesta inmunológica frente al antígeno. Las presentaciones multidosis contienen Timerosal como conservante. (Ver Tabla I y II)

### **Indicaciones y edad de vacunación**

Las vacunas para H1N1 en Argentina, han sido licenciada para niños mayores de 6 meses y se han establecido grupos de prioridad para la vacunación de acuerdo a las recomendaciones Internacionales<sup>3</sup> y de la Comisión Nacional de Inmunizaciones.<sup>4</sup>

a- Personal de Salud: que asista o esté en contacto directo con pacientes o personal de laboratorio que maneje muestras respiratorias. Esta población representa un foco potencial de transmisión para pacientes vulnerables y además el aumento del ausentismo laboral podría reducir la capacidad del sistema de atención médica.

b- Embarazadas en cualquier trimestre de gestación y Puérperas hasta los 6 meses luego del parto. Este grupo presentó mayor mortalidad que la población general y además se brindaría protección a los menores de 6 meses que no pueden ser vacunados (grupo que presentó la mayor mortalidad en menores de 5 años).

c- Niños entre 6 meses y cuatro años (inclusive): independientemente de los factores de riesgo. Se priorizará a los menores de 2 años ya que presentan mayor morbilidad. Los menores de 5 años tienen un mayor riesgo de sufrir complicaciones y son una fuente de contagio tanto en su familia como en el ámbito escolar.

d- Niños y adultos de 5 a 64 años inclusive con condiciones especiales que incrementen el riesgo de padecer complicaciones por Influenza (ver Tabla III).

e- Adultos mayores de 65 años independientemente de los factores de riesgo.

### **Dosis y vías de administración**

A partir de los 6 meses de vida y hasta los 35 meses, y 29 días para la vacuna monovalente se deben administrar 2 dosis con un intervalo mínimo de 3 semanas. A partir de los 3 años y hasta los 64 años cumplidos es suficiente una sola dosis.

Para la vacuna trivalente se deben administrar dos dosis a los menores de 9 años.

La administración es IM o Subcutáneo profundo.

### **Conservación**

Debe conservarse entre 2°C y 8°C en la parte central de la heladera. No debe congelarse. El vial multidosis debe utilizarse preferentemente dentro de las 72 horas.

### **Inmunogenicidad - Eficacia clínica**

La respuesta inmunológica de la vacuna se expresa a través de un aumento de anticuerpos inhibidores de la hemaglutinación a las dos semanas de haberse administrado la vacuna y alcanzan su pico máximo a los 6 meses post-vacunación.<sup>4</sup>

Los trabajos realizados con vacuna monovalente adyuvantada con MF59 en adultos entre 18 y 50 años; donde se compararon esquemas de una y dos dosis, evidenciaron a las dos semanas que la media geométrica del título fue mayor en los que recibieron dos dosis, pero a los 21 días no había diferencia significativa con los que habían recibido una sola.<sup>5</sup>

La experiencia a la fecha en los ensayos clínicos pediátricos demostró que con una dosis de 15 ug de vacuna monovalente inactivada no adyuvantada en niños sanos de 6 meses a 9 años se alcanzaron títulos significativos de anticuerpos en más del 90% de esta población y una segunda dosis aplicada tres semanas después produjo un aumento considerable de los niveles de anticuerpos.<sup>6</sup>

### **Contraindicaciones**

La vacuna para Influenza H1N1 está contraindicada en aquellos con antecedente alergia a la proteína del huevo u otros componentes de la vacuna (proteínas de huevo y pollo, ovoalbúmina, kanamicina y sulfato de neomicina, formaldehído y bromuro de cetiltrimetilamonio (CTBA).

Se debe tener precaución en pacientes con enfermedad moderada o severa con o sin fiebre. Las enfermedades banales, con o sin fiebre no contraindican el uso de la vacuna contra la influenza, particularmente en aquellos con cuadros respiratorios de vía aérea superior o rinitis alérgica.

### **Embarazo**

Se puede considerar el uso de ambas vacunas (monovalente o trivalente) durante el embarazo si fuese necesario, teniendo en cuenta las recomendaciones oficiales.<sup>4</sup>

### **Lactancia**

Ambas vacunas pueden utilizarse durante la lactancia.

### **Advertencias**

La vacuna no debe ser administrada bajo ninguna circunstancia por vía intravascular o subcutánea.

La respuesta de anticuerpos en pacientes con inmunodeficiencia endógena o iatrogénica puede ser insuficiente.

### **Uso simultáneo de otras vacunas**

La vacuna inactivada se puede administrar simultáneamente con otras vacunas actualmente en uso, debiendo ser aplicadas en sitios diferentes.

### **Efectos Adversos asociados a la vacunación (ESAVI)**

#### **Vacuna antigripal pandémica H1N1 adyuvantada con MF59 (FOCETRIA)**

En nuestro país la vacuna utilizada en niños según la recomendación del Ministerio de Salud de la Nación es la vacuna monovalente FOCETRIA.

De acuerdo a los datos del Ministerio de Salud de la Nación en Argentina al 8 de abril de 2010<sup>7</sup> se distribuyeron 6.6 millones de dosis y se aplicaron 2.077.471 vacunas. Se han notificado 188 ESAVI al Programa Nacional de Inmunizaciones de los cuales 19 fueron errores programáticos, 2 de los ESAVI fueron en mujeres embarazadas, ambos fueron leves (1\*100.000 dosis aplicadas en embarazadas) (1 paciente presentó rash y malestar general y otra urticaria que cedió con antihistamínicos), no presentaron complicaciones y no requirieron internación.

Se denunciaron 19 ESAVI graves de los cuales 4 fueron descartados como asociados a la

vacuna, 5 ESAVI, se clasificaron como graves, asociados a la vacuna, 1 paciente que comenzó 24 horas posteriores a la vacunación con síndrome gripal y diarrea lo que le causó deshidratación, siendo esta la causa de internación, 1 paciente que presentó una lipotimia al momento de la vacunación, con recuperación completa, sin secuelas, 3 pacientes presentaron convulsiones. A la fecha de este reporte 9 ESAVI aun se encuentran en investigación la tasa de aparición de ESAVI (excluyendo los eventos coincidentes y los errores programáticos) fue de 7 por 100.000 dosis aplicadas y la tasa de aparición de ESAVI grave (confirmados) fue de 2 por millón de dosis aplicadas.

En los ensayos clínicos realizados con la vacuna en una población de adultos entre 18 y 50 años con vacuna H1N1 con y sin el agregado del adyuvante MF59 se reportan como efectos secundarios más frecuentes (observados en un paciente de cada 10): dolor de cabeza, mialgia, reacciones en el lugar de la inyección (enrojecimiento, hinchazón, dolor, endurecimiento y rubor), malestar general, sudoración, fatiga (cansancio) y escalofríos.

Los resultados de reactogenicidad fueron más frecuentes en los grupos tratados con el adyuvante MF59 que en el grupo tratado sin adyuvante.<sup>5</sup>

Los datos sobre el uso de MF59 en embarazadas son escasos. Los estudios en animales no han demostrado teratogenicidad, fototoxicidad ni trastornos postnatales. La base de datos de ensayos clínicos de los estudios realizados por Novartis, (el productor de Focetria) entre 1991 y 2009 con vacunas adyuvantadas con MF59, permiten inferir que la distribución de los efectos adversos en las mujeres embarazadas fue similar en el grupo con MF59 comparado con el grupo sin adyuvante.<sup>8</sup>

Aunque los datos de la base de datos clínicos son pocos para sacar conclusiones definitivas sobre los riesgos asociados con la exposición a vacunas contra la gripe con adyuvante MF59-durante el embarazo, las observaciones disponibles hasta ahora indican que no hay señales de riesgo.

Finalmente en la población pediátrica los resultados de eficacia y seguridad de las vacunas adyuvantadas con MF59 muestran un perfil de seguridad comparable al observado en adulto a la fecha.<sup>9</sup>

El grupo de expertos de la Agencia Erupeoa de Medicamentos EMEA decidió, basándose

**Tabla III. Condiciones especiales en niños y adultos de 5 a 64 años.**

Obesidad mórbida	Índice de Masa Corporal $\geq 40$ en adultos; en adolescentes Puntaje Z $>3$ según sexo y edad; en niños de 5 años a prepúberes Peso Relativo $>200$ (Peso actual/ Peso Teórico x 100).
Retraso madurativo severo	
Síndromes genéticos, enfermedades neuromusculares con compromiso respiratorio y malformaciones congénitas severas	
Enfermedad respiratoria crónica	Hernia Diafragmática, Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica, Enfisema Congénito, Displasia Broncopulmonar, Enfisema, Pacientes traqueostomizados crónicos, Pacientes con Bronquiectasias, Fibrosis Quística del Páncreas, etc.
Asma severo	<p><u>En pediatría definido por:</u> un episodio de internación en el último año por asma o el uso de 2 o más medicaciones preventivas diferentes al salbutamol (ej corticoides inhalatorios+salmeterol) o utilización de corticoides orales en 3 o mas oportunidades los últimos 6 meses.</p> <p><u>En adultos definido por</u> (consenso ATS)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Empleo de Corticoides oral mas del 50% del año o</li> <li>▪ Tratamiento con corticoides inhalados a dosis elevadas (mas de 1200 <math>\mu\text{g}</math> de beclometasona diario o equivalente, asociados a agonistas beta 2 de larga acción) o</li> <li>▪ Episodio de asma potencialmete fatal en el pasado.</li> </ul>
Cardiopatías congénitas	excepto CIA aislada o prolapso de válvula mitral sin insuficiencia
Trasplantados de órganos sólidos o tejido hematopoyético	
Enfermedad Oncohematológica	hasta 6 meses posteriores a la remisión completa.
Tumor de órgano sólido en tratamiento.	
Insuficiencia Renal Crónica	en diálisis o con expectativas de ingresar en diálisis en los siguientes 6 meses.
Inmunodeficiencia congénita o adquirida.	
Utilización de medicación inmunosupresora o corticoides a altas dosis	metilprednisona o su equivalente mayor a 2 mg/kg/día de o más de 20 mg/día por más de 14 días.
Diabéticos.	
Insuficiencia cardíaca, enfermedad coronaria o reemplazo valvular o valvulopatía.	

---

en la información obtenida con la misma vacuna con el antígeno H5N1 y la información sobre el cambio de cepa, que los beneficios de Focetria son mayores que los riesgos para la profilaxis de la gripe en las condiciones de pandemia de H1N1 declarada oficialmente y continua monitoreando al igual que nuestro país la seguridad de la misma.<sup>10</sup>

Vacuna antigripal pandémica H1N1 en otros países.

Con algunas diferencias en el tipo de vacunas anti H1N1 utilizadas, los reportes de seguridad en el resto del mundo no han mostrado un número de efectos adversos por encima de lo esperado.

Los reportes del CDC al 26 de marzo de 2010 sobre la base de 127 millones de dosis suministradas a los centros de vacunación, comunican 10.772 ESAVIS siendo el 93% categorizados como "no serios". Los mismos se describen como dolor, edema o eritema en el sitio de aplicación; 7% han sido clasificados como serios y a la fecha los mismos no superan la incidencia conocida de ESAVIS reportados en años anteriores para la vacuna de gripe estacional.<sup>11</sup>

La Agencia de Salud Pública de Canadá (ASPC) y *Health Canadá*, con la colaboración de las provincias, territorios y la Sociedad Canadiense de Pediatría comunican al 6 de marzo de 2010 un total de 25.143 dosis administradas y se reportaron 6,518 eventos adversos de los cuales 269 cumplen con los criterios para ser considerados como serios.

Más de 100.000 mujeres embarazadas recibieron vacuna H1N1 y en este grupo se reportaron 28 de eventos adversos de los cuales veintidós de estos no fueron graves. Para el resto se informaron cinco informes de pérdida fetal y un caso de disminución de los movimientos fetales. De todos modos a la fecha no hay evidencia que sugiera que la vacuna condujo a la pérdida fetal y el número de casos observados no supera el número de casos

esperados para las mujeres embarazadas no vacunadas.<sup>12</sup>

### **Vacunas antigripales y Guillain Barré**

Entre octubre de 1976 y enero de 1977 cuarenta millones de ciudadanos en EEUU fueron vacunados contra la gripe H1N1, como respuesta a un programa nacional de inmunización lanzado en función de la predicción de una inminente epidemia; durante el mismo período se diagnosticaron más de 500 casos del síndrome de Guillain-Barré (SGB) en sujetos inmunizados que originaron 25 muertes. La anticipada pandemia nunca llegó a producirse y el programa se suspendió.<sup>13</sup>

Una estimación precisa del riesgo es difícil de determinar para una condición rara, como GBS, que tiene una incidencia de base anual de sólo uno o dos casos por 100.000 adultos. Cabe mencionar que no se ha podido demostrar la asociación entre el SGB y la vacuna antigripal, además se cree que el riesgo de SGB sería más alto por la gripe en sí que por la vacuna.<sup>14-15</sup>

Sin embargo dado este antecedente y si bien las vacunas pandémicas actuales son otras diferentes a las usadas en la década del 70, el país ha organizado bajo protocolos internacionales (OPS/OMS) un seguimiento de los ESAVIS post vacunación.

El Sistema Norteamericano de seguridad para vacunas (VAERS) ha recibido 132 reportes de SGB, durante el seguimiento de vacuna pandémica en Estados Unidos condición que no se encuentra por encima del número de casos esperados.<sup>11</sup>

Estudios realizados a la fecha parecen indicar que la vacuna pandémica es tan segura como la estacional<sup>5</sup>. El CDC considera poco probable que haya efectos secundarios tras la vacunación contra Influenza H1N1 y en caso de haberlos serían de naturaleza leve y a corto plazo, similares a aquellos que tiene la vacuna de la Influenza estacional.<sup>3</sup>

**Tabla II: N6mina de vacunas Trivalentes de la ANMAT. Temporada 2010.** <sup>16</sup>

NOMBRE DE LA VACUNA	TITULAR DEL REGISTRO	PRODUCTOR ORIGEN
INFLUVAC	LABORATORIOS RAFFO S.A.	Solvay Biologicals B.V. Países Bajos
BEGRIVAC	NOVARTIS ARGENTINA	Novartis Bacines and Diagnostics S.R.L. Italia
VAXIGRIP Y VAXIGRIP JUNIOR	SANOFI PASTEUR SA	Sanofi Pasteur Francia
ISTIVAC E ISTIVAC JUNIOR	SANOFI PASTEUR SA	Sanofi Pasteur Francia
MUTAGRIP	SANOFI PASTEUR SA	Sanofi Pasteur Francia
IMOVAX	SANOFI PASTEUR SA	Sanofi Pasteur Francia
NILGRIP Y NILGRIP JUNIOR	Instituto Biol6gico Argentino SA	CLS Australia
VAXIGRIP Y VAXIGRIP JUNIOR	SANOFI PASTEUR SA	Sanofi Pasteur Francia
MUTAGRIP	SANOFI PASTEUR SA	Sanofi Pasteur Francia
IMOVAX GRIPE	SANOFI PASTEUR SA	Sanofi Pasteur Francia

#### BIBLIOGRAFÍA

- 1- Ministerio de Salud de la Naci6n. Influenza Pand6mica (H1N1) 2009. Rep6blica Argentina. Informe del 30/12/09. Disponible en: [http://www.msal.gov.ar/archivos/Informe%20SE%2051-%20ARG\\_COM.pdf](http://www.msal.gov.ar/archivos/Informe%20SE%2051-%20ARG_COM.pdf)
- 2- Gentile A, Lucion MF, Castellano V, et al. Winter Season Influenza A H1N1 Virus Epidemiological pattern in a Pediatric Hospital. 47th Annual Meeting of the Infectious Diseases Society of America. October 2009.
- 3-Centers for Disease Control and Prevention. 2009 H1N1 Vaccination recommendations. Disponible en: <http://www.cdc.gov/h1n1flu/vaccination/acip.htm>
- 4- Campa1a Nacional de vacunaci6n para el nuevo virus de Influenza A H1N1 en Argentina. A1o 2010. Lineamientos T6cnicos. Ministerio de salud de la Naci6n. Disponible en: [http://municipios.msal.gov.ar/h1n1/camp\\_2010/lineamientos\\_2010.pdf](http://municipios.msal.gov.ar/h1n1/camp_2010/lineamientos_2010.pdf)
- 5- Clark TW, Pareek M, Hoschler K, et al. Trial of 2009 influenza A (H1N1) monovalent MF59-adjuvanted vaccine. *N Engl J Med*. 2009 Dec 17;361(25):2424-35. Epub 2009 Sep 10.
- 6- Nolan T, McVernon J, Skeljo M, et al. Immunogenicity of a monovalent 2009 influenza A(H1N1) vaccine in infants and children: a randomized trial [published online December 21, 2009]. *JAMA*. 2010;303(1):37-46.
- 7- Programa nacional de Inmunizaciones. Ministerio de Salud de la Naci6n. Actualizaci6n de notificaci6n de ESAVI Influenza H1N1 (eventos supuestamente atribuidos a vacunaci6n e inmunizaci6n). Argentina. 23 de abril de 2010. Disponible en: [http://www.sometracomahue.org.ar/sitio/index.php?option=com\\_content&view=article&id=74:actualizacion-de-notificacion-de-esavi-influenza-h1n1-eventos-supuestamente-atribuidos-a-vacunacion-e-inmunizacion-argentina&catid=12:informacion-para-medicos&Itemid=58](http://www.sometracomahue.org.ar/sitio/index.php?option=com_content&view=article&id=74:actualizacion-de-notificacion-de-esavi-influenza-h1n1-eventos-supuestamente-atribuidos-a-vacunacion-e-inmunizacion-argentina&catid=12:informacion-para-medicos&Itemid=58)
- 8- Tsai T, Kyaw MH, Novicki D, et al. Exposure to MF59-adjuvanted influenza vaccines during pregnancy—a retrospective analysis. *Vaccine*. 2010 Feb 17;28(7):1877-80. Epub 2009 Dec.
- 9- Vesikari T, Groth N, Karvonen A, et al. MF59-adjuvanted influenza vaccine (FLUAD) in children: safety and immunogenicity following a second year seasonal vaccination. *Vaccine*. 2009 Oct 23;27(45):6291-5.
- 10- Focetria Vacuna para la pandemia gripal (antigeno superficial, desactivados, coadyuvantes) A/California/7/2009 (H1N1). European Medicines Agency. Ref. doc.: EMEA/681665/2009 EMEA/H/C/710.
- 11- Summary of 2009 Monovalent H1N1 Influenza Vaccine Data – Vaccine Adverse Event Reporting System. Centers for Disease Control and Prevention. Acceso 4 de mayo 2010. Disponible en: <http://vaers.hhs.gov/resources/h1n1update#top>
- 12- Vaccine Surveillance Report - Adverse Events following Immunization. Public health agency of Canad6. Acceso 27 de Abril 2010. Disponible en: <http://www.phac-aspc.gc.ca/alert-alerte/h1n1/vacc/addeve-eng.php> acceso 5 de mayo 2010
- 13- Tuells J. La gripe del cerdo (1976): cuando el p6nico y la pol6tica toman las decisiones *Vacunas*. 2007;8(2):119-125.
- 14- Stowe J, Andrews N, Wise L, et al. Investigation of the temporal association of Guillain-Barr6 syndrome with influenza vaccine and influenza like illness using the United Kingdom General Practice Research Database. *Am J Epidemiol*. 2009; 169(3):382-388.
- 15- Tam CC, O'Brien SJ, Petersen I, et al. Guillain-Barr6 syndrome and preceding infection with *Campylobacter*, influenza and Epstein-Barr virus in the general practice research database. *PLoS ONE*. 2007;2(4):e344.
- 16- Administraci6n Nacional de medicamentos, alimentos y Tecnologa M6dica (ANMAT). *N6mina de vacunas Trivalentes de Gripe estacional. Temporada 2010*. Disponible en: <http://www.anmat.gov.ar/vacunas/Vacunas.asp>