

Aceptabilidad de la vacunación contra el virus de influenza en pacientes oncológicos

Daniela Shveid Gerson,* Ramiro Tapia Sosa,* Patrick O'Neill González*, Alma Nelly Rodríguez Alcocer,* Juan Diego Lecona García,* Armelle Marveya Pérez Cortés*

RESUMEN

En el año 2016 se reportaron 104,500 muertes en todo el mundo por el virus de influenza, siendo los adultos más vulnerables los mayores de 65 años, hospitalizados, inmunocomprometidos, embarazadas y con enfermedades crónicas. Se ha observado que los enfermos oncológicos, específicamente aquéllos con cáncer de pulmón y neoplasias hematológicas, tienen mayor riesgo de muerte por dicha infección. La vacunación contra la influenza se considera una herramienta importante para la prevención de esta infección en personas con enfermedades crónicas; disminuye hasta 50-60% el riesgo de contraer el virus. Es esencial que los médicos estimulen a esta población a vacunarse anualmente, ya que se ha descrito que dicha estrategia únicamente se aplica en 5.3% de los pacientes oncológicos, quienes tienen mayor necesidad de protección y al mismo tiempo menor respuesta inmunitaria a la vacuna.

Palabras clave: Vacunación, influenza, cáncer, pacientes oncológicos.

Nivel de evidencia: III

Acceptability of the influenza virus vaccination in cancer patients

ABSTRACT

Globally in 2016, nearly one hundred and five thousand deaths were reported because of the influenza virus. The elderly and those with comorbidities were the most affected population. Oncologic patients, specifically those with lung cancer and hematologic neoplasms have a greater risk of death related to the infection of the virus. Immunization against influenza virus is considered an important tool in those with chronic conditions including patients with immunosuppression where it can reduce the risk of illness caused by influenza virus infection by 50- to 60 %. Due to the above it is important that the physicians encourage this population to receive annual influenza vaccination. However, this strategy is only applied in 5.3% of the oncologic patients who indeed have the major need to be protected but at the same time a lower immune response to the vaccine.

Key words: Vaccination, influenza, cancer, oncologic patients.

Level of evidence: III

* Medicina Interna. Centro Médico ABC.

Recibido para publicación: 15/01/2018. Aceptado: 16/05/2018.

Correspondencia: Daniela Shveid Gerson

Sur 136 Núm. 116, Col. Las Américas,
Del. Álvaro Obregón, 01120, Ciudad de México.
Tel: +52 1 55 1041 8200
E-mail: daniela.shveid.gerson@gmail.com

Abreviaturas:

CDC = Centers for disease control and prevention (por sus siglas en inglés).
H = Hemaglutinina.
SEIAN = Sociedad de Enfermedades Infecciosas de América del Norte.

Este artículo puede ser consultado en versión completa en:
<http://www.medigraphic.com/analesmedicos>

INTRODUCCIÓN

El cáncer es un conjunto de padecimientos que se caracterizan por un descontrol de la proliferación celular que, entre otras complicaciones, condicionan mayor susceptibilidad a procesos infecciosos, incluyendo los virales, como el virus de influenza. Por otra parte el tratamiento de las neoplasias implica mayor riesgo de contraer dicho microorganismo, por ello la aplicación anual de la vacuna en esta población de pacientes es importante para evitar complicaciones que impacten en la morbilidad y mortalidad del individuo; sin embargo, la difusión y aceptabilidad de este método de prevención actualmente no es el esperado.

IMPACTO EPIDEMIOLÓGICO DE LA INFLUENZA

De acuerdo con la información de *Global Burden of Disease* publicado en 2016, el virus de influenza fue responsable de 104,500 muertes en el mundo.¹ Con predominio de adultos mayores, pues son sujetos susceptibles a complicaciones asociadas a la infección por virus de influenza. Según los *Centers for disease control and prevention* (CDC por sus siglas en inglés), del año 2015 al 2016 el impacto de la vacunación contra el virus de influenza en Estados Unidos implicó la prevención aproximada de 5.1 millones de casos y se le atribuyeron 2.5 millones de visitas médicas, 71,000 hospitalizaciones y 3,000 muertes. Estos resultados con una cobertura de vacunación de 32.3 a 69.7% y una efectividad de la vacuna de 24 a 57%, según el grupo de edad y el tipo de virus.²

Del año 2015 al 2016 se confirmaron 870 casos de influenza en México, siendo las entidades con mayor proporción de casos confirmados: Ciudad de México, Nuevo León, Jalisco, Sinaloa y el Estado de México. Como lo reflejan las tendencias mundiales, el grupo etario con mayor número de casos de influenza fue el de personas mayores de 65 años. De las defunciones confirmadas, 79% tenía alguna comorbilidad (diabetes mellitus, hipertensión arterial sistémica, obesidad, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, asma, insuficiencia renal crónica, enfermedad cardíaca, inmunosupresión, etcétera).³

Los virus de influenza A están compuestos por ARN, dos de las proteínas que codifican su genoma son la hemaglutinina y la neuraminidasa, que se encuentran en la superficie del virus y que permiten una mejor adhesión y liberación del mismo. Tienen varios subtipos, de ahí el nombre de las distintas cepas del virus como H1N1 o H3N2,² esta última, según el reporte de 2015-2016 de los CDC, fue la de mayor circulación en ese periodo; sin embargo, la protección de la inmunización fue de 25%, a diferencia del H1N1 de 67%; aun así contribuye a la disminución de hospitalizaciones y muertes relacionadas con el microorganismo.²

Se ha demostrado que la gravedad del cuadro infeccioso varía año con año, aunque ha sido una constante la afección a la población mayor de 65 años e inmunocomprometidos, incluidos los pacientes con cáncer, ya que tienden a presentar mayor riesgo de complicaciones que requieren de hospitalización e incluso lleven al paciente a la muerte, por lo que se recomienda vacunar a todo sujeto mayor de seis meses con alguna neoplasia, maligna activa o no, contra el virus de influenza.⁴

SEVERIDAD DE INFLUENZA EN PACIENTES CON CÁNCER

La infección por el virus de influenza en pacientes con cáncer tiene un riesgo elevado de morbilidad y mortalidad de contraer esta infección. Es escasa la información sobre la efectividad de la vacuna en esta población.⁵ Se ha descrito como respuesta inmunitaria adecuada la presencia de 40% o más de anticuerpos en contra de la hemaglutinina (H) después de la inmunización.⁶ En un estudio de Mazza y cols.,⁷ en el que se evaluó una adecuada respuesta a la vacuna con la cuantificación de dichos anticuerpos, siendo efectiva en 31% de los pacientes con una neoplasia hematológica y en 48% de los controles, encontrando una diferencia significativa. Robertson y cols.⁸ evaluaron la respuesta inmunitaria a la vacuna en 52 pacientes con mieloma múltiple, en el que se consideró una respuesta protectora al virus con títulos de anticuerpos H de 1:40, sólo 19% de la población estudiada obtuvo ese resultado posterior a la vacunación, demostrando la baja respuesta en este tipo de pacientes.

Por los hallazgos previamente descritos se han formulado dos presentaciones de la vacuna contra el virus de influenza específicas para este grupo de pacientes:

- 1) La vacuna con alta dosis que contiene cuatro veces más la cantidad de antígeno dentro de una vacuna estándar.
- 2) La vacuna ajustada que está diseñada para crear una respuesta inmunitaria mayor. La primera presentación se utilizó en un estudio de Lo y cols.,⁹ en el que se comparó la respuesta protectora inmunitaria con anticuerpos contra la hemaglutinina ante una dosis o doble dosis de la vacuna en 41 pacientes con linfoma, demostrando una respuesta inmunitaria humoral mayor con la segunda aplicación.

De acuerdo con el Centro Nacional para Estadísticas de Salud de Estados Unidos, las personas con menores tasas de vacunación contra influenza son las de origen hispano (32.6%), en comparación con los caucásicos (45.5%). Dentro de este porcentaje, los mayores de 65 años son quienes más se aplican la vacuna (67.2% de todas las personas vacunadas).²

Según datos del Centro para Control de Enfermedades (CDC) de Estados Unidos, la aplicación de la vacuna de influenza disminuye entre 50 y 60% el riesgo de contraer la enfermedad en la población ge-

neral. Al valorar la respuesta inmunitaria posterior a la vacunación es importante tomar en consideración las características individuales de la persona que se vacuna: edad y presencia de comorbilidades.

Se ha atribuido al efecto de la vacuna una reducción en el número de hospitalizaciones en pacientes con diabetes mellitus (79%), enfermedad pulmonar obstructiva crónica (52%),¹⁰ así como de eventos cardiovasculares en pacientes con enfermedad cardíaca.

VACUNACIÓN CONTRA INFLUENZA EN EL PACIENTE CON CÁNCER

Actualmente, no se ha reportado la incidencia de la influenza en pacientes oncológicos en México, a pesar de que se ha descrito mayor morbilidad en este grupo de pacientes con cáncer de pulmón y neoplasias hematológicas.

Existen diversas recomendaciones para la aplicación de la vacuna, particularmente en pacientes con inmunocompromiso; hay recomendaciones por parte de centros especializados como el CDC, la Sociedad de Enfermedades Infecciosas de América del Norte (SEIAN) y el Comité sobre Prácticas de Inmunización. Es fundamental que los especialistas a cargo de los pacientes inmunocomprometidos estimulen a esta población a vacunarse anualmente contra el virus de influenza, por ser población de alto riesgo.¹¹

A los pacientes que van a recibir medicamentos inmunosupresores se recomienda administrar la vacuna previo a éstos, aunque aún no hay una recomendación sobre el momento ideal de vacunación en sujetos inmunocomprometidos. Específicamente se recomienda que los pacientes con neoplasias hematológicas o neoplasias sólidas (excepto aquéllos que reciben anticuerpos anticélulas B o quimioterapia intensiva, como sería la inducción o consolidación para leucemia aguda) se vacunen anualmente. Tres meses después de recibir quimioterapia para cáncer también es posible aplicar vacunas inactivadas a los pacientes.¹¹

En oncología existen términos dentro de los estadios del cáncer:

- Cáncer activo, periodo libre de enfermedad y cáncer en remisión. De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud, se habla de cáncer activo cuando existe un proceso de crecimiento y diseminación incontrolados de células.¹² El periodo libre de enfermedad es el tiempo que se mide después del tratamiento durante el que no se detecta nin-

gún signo del cáncer y se utiliza en tumores de tipo sólido.¹³

- Cáncer en remisión, usualmente aplica a cáncer hematológico y se refiere a la disminución o desaparición de los signos y síntomas de cáncer. Puede existir la remisión parcial, en la que algunos signos y síntomas de cáncer han desaparecido o la remisión completa, en la que todos los signos y síntomas de cáncer han desaparecido.¹⁴

Los pacientes con cáncer deben vacunarse contra el virus de influenza por tener alto riesgo de padecer esta infección, además de presentar cuadros de influenza severos, mayor tasa de hospitalización, falla respiratoria, ingreso a áreas de cuidados intensivos, uso de ventilación mecánica y muerte.

Desafortunadamente, los pacientes con cáncer son los que tienen mayor necesidad de protección y al mismo tiempo también tienen menor respuesta inmunitaria a la vacunación.¹⁵ Por lo tanto, se ha propuesto dentro de las Guías del SEIAN una definición para distintos niveles de inmunosupresión. Aquéllos con nivel alto de inmunosupresión se definen como quienes reciben 20 mg o más de prednisona al día por más de 14 días, inmunomoduladores como un bloqueador del factor de necrosis tumoral alfa, rituximab, pacientes o trasplantes de células hematopoyéticas. Los pacientes con nivel bajo de inmunosupresión reciben menor dosis que la previamente descrita, metotrexato < 0.4 mg/kg a la semana, azatioprina < 3 mg/kg/día o 6 mercaptopurina < 1.5 mg/kg/día.¹¹

ACEPTABILIDAD DE LA VACUNA CONTRA EL VIRUS DE INFLUENZA

Consideramos que existe una diferencia en la aceptabilidad de la vacunación contra el virus de influenza en pacientes con neoplasias activas en comparación con los oncológicos con enfermedad en remisión.

En un estudio publicado en 2015 por Poeppl¹⁶ se observó que son pocos los pacientes informados por sus médicos tratantes que deben vacunarse contra la influenza y que, a mayor información durante una consulta médica y posterior a recomendaciones claras, es más probable que un paciente oncológico se vacune contra el virus. En el estudio se informó a 5.3% de los pacientes oncológicos sobre la necesidad de vacunarse contra la influenza.

En otras poblaciones la no aceptabilidad de la vacuna de influenza se ha visto influenciada por varios factores, los que más afectan es la información que se tiene sobre ella. En un estudio publicado por

Worasathit¹⁷ se señaló que la educación en la salud tiene un impacto significativo en la aceptabilidad, conocimiento, actitud y voluntad para pagar la vacuna. De acuerdo con Jarrett et al.,¹⁸ debe existir un diálogo entre la persona que recibe la vacuna y el que la administra, un incentivo no financiero y un recordatorio.

En pacientes oncológicos no se ha estudiado a fondo la aceptabilidad de la vacuna de influenza, lo cual resulta interesante por la particularidad de nuestra población en el Centro Médico ABC, donde contamos con un amplio acceso a la vacuna y médicos que facilitan el seguimiento individual de cada caso.

LIMITACIONES EN LA ACEPTABILIDAD DE LA VACUNA

Existen algunas ideas o conceptos equivocados acerca de la vacuna en la población en general que afectan su aceptabilidad. Una de ellas es creer que puede provocar enfermedades como efecto secundario, situación que no es posible porque la sustancia que se aplica contiene virus atenuados, incapaces de producir infecciones. Como efectos secundarios comunes se encuentran el dolor e inflamación en el sitio de aplicación.

Algunos virus respiratorios causan síntomas similares a la influenza y pueden presentarse posteriores a la vacunación, confundiendo el cuadro gripal con efectos adversos.

La recomendación actual es que se vacune anualmente a toda la población mayor de seis meses de edad (con algunas excepciones), las mujeres embarazadas así como las personas con comorbilidades. No se recomienda vacunar a quienes padecen una enfermedad activa moderada o severa con o sin fiebre (debe esperarse la recuperación), a los que desarrollaron síndrome de Guillian-Barré posterior a la vacunación con bajo riesgo de infección severa, además de las personas con reacciones alérgicas graves a la vacuna. El estado óptimo de inmunización disminuye con el paso del tiempo, por lo que es necesaria la dosis de refuerzo anual de la vacuna, además de que la composición de la misma puede cambiar año con año.¹⁹

La indecisión de la población para vacunarse involucra también al gobierno y a las instituciones de salud. En un estudio realizado por Mesch y Schwirian evaluaron la aceptabilidad de la vacuna de influenza y cómo se relaciona con la confianza en el gobierno y las instituciones locales de salud, el riesgo percibido de infección y el partido político de Estados Unidos

en el contexto del periodo posterior a la epidemia de influenza del año 2009 (octubre 2009).²⁰

De los 968 encuestados, 36.1% de la población del estudio respondió estar dispuesto a vacunarse, con gran variabilidad según la confianza en el gobierno. Los que confiaban en el gobierno se vacunarían hasta en 43.4%, mientras las personas que desconfiaban del él, sólo en 15.8%.²⁰ La confianza en las instituciones locales de salud también aumenta el porcentaje de personas que se vacunan. También se observó que los grupos de hispanos, demócratas y los que tienen mayor percepción de contraer influenza son los que están más dispuestos a vacunarse.¹³

Los autores mencionan que al realizar sus encuestas después de una epidemia, deben repetirse estudios posteriores en otro contexto para seguir evaluando la aceptabilidad de la vacuna y las razones que motivan a la población a no vacunarse.²⁰

La vacilación o indecisión de los pacientes para vacunarse es un fenómeno complejo que varía con el tiempo, lugar y tipo de vacuna. En 2017 se publicó una revisión sistemática de 470 artículos con el objetivo de identificar las barreras u obstáculos que existen para la vacunación contra la influenza estacional y pandémica de la población en general y ciertos grupos específicos (embarazadas, personal de salud, adultos mayores, enfermos crónicos y población en general).²¹

Dividieron las barreras para la vacunación en psicológicas, físicas, contextuales y sociodemográficas. Mencionaremos los aspectos más importantes de algunas de ellas:

PSICOLÓGICAS

- Percepción del riesgo de infección: las personas con menor percepción de llegar a infectarse se correlacionaron con menores porcentajes de vacunación. En un estudio publicado en Australia se recogieron frases como «no estoy en riesgo» y «la situación no es tan seria».²¹
- Beneficio social: los que identificaron la vacunación como un beneficio para que los pacientes no se contagiaran tenían mayor tasa de vacunación. Éste es un argumento que el personal de salud utiliza a menudo para vacunarse.
- Norma subjetiva: la vacunación disminuye cuando las personas perciben menor presión por parte de gente cercana. Cuando la presión social es alta, la probabilidad aumenta.
- Actitud: tener una actitud negativa hacia la vacuna y no creer en su efectividad son barreras para vacunarse.

- Conductas previas: quienes se han vacunado previamente contra la influenza tienen mayor tendencia a seguir vacunándose en años posteriores.
- Experiencia: los que no se han contagiado de influenza tienen menor tasa de vacunación, mientras que quienes ya han padecido esta infección, tienen mayor probabilidad de vacunarse en años posteriores.
- Conocimiento: el desconocimiento en general de la infección de la influenza es una barrera considerable para la vacunación. En las embarazadas las falsas creencias de que la vacuna produce efectos adversos en los fetos y aumenta el riesgo de abortos contribuyen a que menos mujeres embarazadas se protejan contra la influenza a través de la inmunización.²¹

ESTILO DE VIDA

Éstos tuvieron efectos diversos en la vacunación: estilos de vida de riesgo como el tabaquismo, consumo de alcohol y sedentarismo tuvieron impacto negativo en la vacunación, aunque en otros estudios se mostraron como motivadores. Dentro de estos resultados existen factores de confusión como el estado de salud, entre otros.²¹ Por tal motivo, los resultados deben ser interpretados con cuidado.

CONTEXTUALES

- Acceso: la accesibilidad en general no se identificó como una barrera para la vacunación, aunque conseguir la vacuna se reportó como una barrera en seis estudios que evaluaron al personal de salud y en un estudio de los otros subgrupos.²¹
- Interacción con el sistema de salud: los individuos que visitan menos al médico o con menos hospitalizaciones tienen menor probabilidad de vacunarse al no tener contacto constante o directo con el sistema de salud.
- Indicaciones directas: a quienes el personal médico no les recomienda directamente vacunarse, tienen menor probabilidad de hacerlo.
- Factores del sistema: se observó que los pacientes y residentes se vacunan menos cuando su unidad médica es de mayor tamaño. La posición socioeconómica baja también se relaciona con escasa probabilidad de vacunación.

Ser soltero y vivir solo se asoció a menor probabilidad de recibir la vacuna de la influenza. Lo anterior se explicaría porque esta población puede tener

menor acceso al sistema de salud, consultas médicas preventivas irregulares y menor apoyo familiar.²¹

PROPUESTA

Con base en la literatura revisada, se propone realizar un protocolo en el que, por medio de un cuestionario, se evalúe la aceptabilidad de la vacunación contra el virus de influenza en pacientes oncológicos en el Centro Médico ABC, en el cual se incluirían pacientes mayores de 18 años que cumplan con la definición de neoplasias sólida o hematológicas activas o en remisión con cáncer libre de enfermedad y que reciban consulta o tratamiento en el Centro Médico ABC Observatorio y Santa Fe.

Se realizaría en un periodo de estudio de seis meses, de julio a diciembre de 2018. Se contemplaría reclutar a los pacientes al momento de su internamiento para recibir quimioterapia o en seguimiento en consulta externa. Se daría a conocer con antelación a los investigadores la programación de consultas en el Centro de Cáncer en el Centro Médico ABC y el calendario de aplicación de quimioterapia por semana. Serían excluidos pacientes hospitalizados por periodos mayores de cinco días o quienes no hayan sido hospitalizados con la finalidad de recibir quimioterapia y pacientes que tengan contraindicación a la vacuna de influenza.

CONCLUSIÓN

Los pacientes con cáncer deben vacunarse contra el virus de influenza por tener alto riesgo de padecer esta infección, además de la posibilidad de presentar cuadros de influenza severos. Se propone realizar un protocolo por medio de un cuestionario con el que se evalúe la aceptabilidad de la vacunación contra el virus de influenza en pacientes oncológicos en el Centro Médico ABC. Esto nos permitiría evaluar el conocimiento previo a la vacuna de la influenza en pacientes oncológicos en nuestro centro hospitalario, registrar el estado de vacunación contra la influenza de los pacientes oncológicos y, por ende, poder demostrar la importancia de vacunar a un paciente oncológico contra la influenza.

Agradecimientos

A la Dra. Armelle Pérez-Cortés Villalobos, infectóloga del Centro Médico ABC por su colaboración en la revisión de este artículo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Global Burden of Disease. Lancet. 2016. [Consulted 11 November 2017]. Available in: <http://www.thelancet.com/gbd/2016>.
2. Centers for Diseases Control and Prevention. Estimated Influenza Illnesses, Medical Visits, Hospitalizations, and Deaths Averted by Vaccination in the United States. Burden of Influenza. [Consulted 11 November 2018] Available in: <https://www.cdc.gov/flu/about/disease/2015-16.htm>
3. CONAVE: Comisión Nacional para la vigilancia Epidemiológica. Actualización de la situación de influenza durante la Temporada 2015-2016. [Consultada 26 Marzo 2018].
4. Centers for Diseases Control and Prevention. Cancer, the Flu, and You. [Consulted 18 November 2018] Available in: <https://www.cdc.gov/cancer/flu/index.htm>
5. Boehmer LM, Waqar SN, Govindan R. Influenza vaccination in patients with cancer: an overview. *Oncology (Williston Park)*. 2010; 24 (12): 1167-1170.
6. Flannery B, Chung JR, Belongia EA, McLean HQ, Gaglani M, Murthy K et al. Interim Estimates of 2017-18 Seasonal Influenza Vaccine Effectiveness-United States, February 2018. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2018; 67 (6): 180-185. doi: <http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.mm6706a2>.
7. Mazza JJ, Yale SH, Arrowood JR, Reynolds CE, Glurich I, Chyou PH et al. Efficacy of the influenza vaccine in patients with malignant lymphoma. *Clin Med Res*. 2005; 3 (4): 214-220.
8. Robertson JD, Nagesh K, Jowitt SN, Dougal M, Anderson H, Mutton K et al. Immunogenicity of vaccination against influenza, *Streptococcus pneumoniae* and *Haemophilus influenzae* type B in patients with multiple myeloma. *Br J Cancer*. 2000; 82 (7): 1261-1265.
9. Lo W, Whimbey E, Elting L, Couch R, Cabanillas F, Bodey G. Antibody response to a two-dose influenza vaccine regimen in adult lymphoma patients on chemotherapy. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 1993; 12: 778-782. Available in: https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/225143/AE_influenza_100216.pdf
10. Center for Disease Control and Prevention Vaccine Effectiveness. How well does the flu vaccine work? [Consulted 16 November 2017] Available in: <https://www.cdc.gov/flu/about/qa/vaccineeffect.htm>
11. Rubin L, Levin MJ, Jungman P, Davies EG, Avery R, Marcie T et al. IDSA Clinical Practice Guideline for Vaccination of the Immunocompromised Host. *CID* 2014: 58.
12. Organización Mundial de la Salud. Temas de Salud. Cáncer. [Consultada 12 Diciembre 2017] Disponible en: <http://www.who.int/topics/cancer/es/>
13. American Society of Clinical Oncology (ASCO) Cancer. Net: Términos relativos al cáncer: después del tratamiento. [Consultada 12 Noviembre 2017] Disponible en: <https://www.cancer.net/es/desplazarse-por-atenci%C3%B3n-del-c%C3%A1ncer/recursos-de-diccionarios-m%C3%A9dicos/t%C3%A9rminos-relativos-al-c%C3%A1ncer-despu%C3%A9s-del-tratamiento>
14. Instituto Nacional del Cáncer. Diccionario de cáncer. [Consultada 14 Noviembre 2017]. Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/publicaciones/diccionario?cdrid=45867>
15. Robin C, Beckerich F, Cordonnier C. Immunization in cancer patients: where we stand. *Pharmacol Res*. 2015; 92: 23-30.
16. Poepl W, Lagler H, Raderer M, Sperr WR, Zielinski C, Herkner H et al. Influenza vaccination perception and coverage among patients with malignant disease. *Vaccine*. 2015; 33 (14): 1682-1687.
17. Worasathit R, Wattana W, Okanurak K, Songthap A, Dhitavat J, Pitisuttithum P. Health education and factors influencing acceptance of and willingness to pay for influenza vaccination among older adults. *BMC Geriatr*. 2015; 15: 136.
18. Jarrett C, Wilson R, O'Leary M, Eckersberger E, Larson HJ. Strategies for addressing vaccine hesitancy. A systematic review. *Vaccine*. 2015; 33 (34): 4180-4190.
19. Center for Disease Control and Prevention. Misconceptions about seasonal flu and flu vaccines. [Consulted 26 April 2018] Available in: <https://www.cdc.gov/flu/about/qa/misconceptions.htm>
20. Mesch GS, Schwirian KP. Social and political determinants of vaccine hesitancy. *Am J Infect Control*. 2015; 43 (11): 1161-1165.
21. Schmid P, Rauber D, Betsch C, Lidolt G, Denker M. Barriers of Influenza vaccination intention and behavior: a systematic review of influenza vaccine hesitancy 2005-2016. *PLoS ONE*. 2017; 12 (1): 1-46.