



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIO DE POSGRADO
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ**

**Efectos Secundarios Asociados a la Vacuna de Influenza
en el personal de Salud del Hospital Infantil de México
Federico Gómez**

TESIS

PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN:

PEDIATRÍA

PRESENTA:

DRA. SOFIA FORTES GUTIÉRREZ

TUTORES

DRA. ANA ESTELA GAMIÑO ARROYO

DR. LUIS MENDOZA GARCES

DR. SARBELIO MORENO ESPINOZA

Ciudad de México, Febrero 2017





Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

HOJA DE FIRMAS

DRA. REBECA GÓMEZ CHICO VELASCO
DIRECTORA DE ESEÑANZA Y DESARROLLO ACADÉMICO

A handwritten signature in black ink, appearing to be 'Ana Estela Gamiño Arroyo', written over a horizontal line.

DRA. ANA ESTELA GAMIÑO ARROYO
DR. LUIS MENDOZA GARCÉS
DR. SARBELIO MORENO ESPINOZA

HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ

Dedicatorias

Con todo mi cariño dedico este trabajo a mis padres que han sido mi motor y mi fuerza en estos 2 años.

A mi papá por siempre apoyarme, y llevarme a las 5:00 am sin importar el cansancio.

A mi mamá que no me dejó desistir, rogándole que pasara por mí a las 3:00 am después de mi primera guardia, porque no iba a poder, con su inolvidable frase “Aguantate ya mañana vemos si te sales” .

A mi abuela Adriana que siempre me motivó con su ejemplo de mujer trabajadora, con sus bromas y su sonrisa que me alientan a seguir adelante.

A todos mis maestros , quienes tuvieron paciencia , y que gracias a sus enseñanzas y mano dura, ayudaron a mi formación como pediatra y persona.

A todos los niños que a pesar del dolor y la enfermedad siempre me motivaron con su ejemplo de fortaleza y una sonrisa.

ÍNDICE

RESUMEN	5
INTRODUCCIÓN	6
MARCO TEÓRICO	7
1. VIRUS DE LA INFLUENZA.....	7
1.1 HISTORIA	7
1.2 PANDEMIAS A LO LARGO DE LA HISTORIA	7
1.3 EPIDEMIOLOGIA	8
1.4 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS	9
1.5 CLASIFICACIÓN DEL VIRUS	10
2.MEDICAMENTOS.....	11
2.1 INHIBIDORES DE LA M2.....	11
2.2 INHIBIDORES DE NEURAMINIDASA	11
3. VACUNA DE LA INFLUENZA	12
3.1 HISTORIA DE LA VACUNA DE LA INFLUENZA	12
3.2 COMPOSICIÓN DE LA VACUNA DE LA INFLUENZA.....	12
3.3 VACUNAS CONTRA LA INFLUENZA DISPONIBLES EN MÉXICO	13
3.4 VACUNAS QUE SE APLICAN EN HIMFG	14
4. ESAVI.....	15
4.1 HISTORIA DE LOS ESAVI	15
4.2 GENERALIDADES Y CLASIFICACIÓN.....	16
4.3 ESAVI _s ASOCIADOS A LA VACUNA DE LA INFLUENZA ESTACIONAL.....	16
ANTECEDENTES.....	17
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	18
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.....	18
JUSTIFICACIÓN	19
OBJETIVOS.....	19
PROCEDIMIENTO Y MÉTODO	20
PLAN DE ANÁLISIS ESTADÍSTICO	22
VARIABLES	22
CONSIDERACIONES ÉTICAS	25
LIMITACIONES DEL ESTUDIO	32
CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES	33
RESULTADOS	25
DISCUSIÓN	30
CONCLUSIÓN	32
BIBLIOGRAFIA	33
ANEXO 1.CUESTIONARIO	35

RESUMEN

Los Eventos Supuestamente Atribuidos a la Vacunación o Inmunización (ESAVIs) se definen como manifestaciones clínicas o evento médico que ocurre después de la vacunación y es supuestamente atribuido a la vacunación o inmunización³. Posterior a la aplicación de la vacuna de la influenza estacional se han reportado ESAVIs durante los siguientes 42 días, clasificándose como locales y sistémicos. Al igual se ha reportado que una de las principales causas en el personal de salud para no aplicarse la vacuna son los eventos adversos que se presentan posterior a la aplicación de la misma.

Se han publicado múltiples guías y artículos los cuales dan seguimiento a los eventos adversos que se presentan posterior a la vacunación contra la influenza estacional, con la finalidad de mejorar la farmacovigilancia y seguridad de las personas quienes la reciben.

Objetivo: Evaluar la frecuencia de los ESAVIs a nivel local y sistémico que se presentan posterior a la aplicación de la vacuna de la influenza estacional en el personal de salud incluyendo a médicos, residentes, enfermeras, personal administrativo y de apoyo, dentro del Hospital Infantil de México Federico Gómez (HIMFG) durante la temporada 2015-2016.

Material y método: Se realizó un estudio de diseño transversal, observacional y descriptivo mediante la aplicación de un cuestionario con 16 preguntas sobre eventos adversos atribuidos a la vacuna de la influenza estacional, a nivel local y sistémico. Se aplicó al personal de salud y administrativo del HIMFG (médicos, residentes, enfermeras, personal administrativo y de apoyo) de forma anónima, identificándolos únicamente por un número consecutivo y por el cargo que desempeñan en el hospital. Únicamente se aplicó en aquellos sujetos que recibieron la vacuna de influenza estacional dentro del HIMFG en la temporada noviembre 2015 marzo 2016, sin importar que ya la hubieran recibido en años previos.

Resultados: Durante el periodo del estudio se aplicaron un total de 200 cuestionarios de forma aleatoria en el personal de salud y administrativo del Hospital Infantil de México Federico Gómez; de los cuales se eliminaron 20 ya que no cumplían con los criterios de inclusión.

Dentro de los eventos adversos que se presentaron con mayor frecuencia posterior a la vacunación, fueron los locales: presentándose en 99 sujetos (55%) del total de la población del estudio (n=180). Predominó el dolor en el sitio de vacunación en un total de 51% seguido de inflamación 9%, eritema 4%, y nódulo 3%. Los síntomas sistémicos inespecíficos se presentaron en un total de 86 sujetos (48%), donde predominaron las mialgias 40%, seguido de artralgias 11%, fatiga 13%, fiebre 8%, y adenopatías 1%. Los eventos adversos sistémicos específicos se encontraron únicamente en 4% de los sujetos a quienes se aplicó el cuestionario, predominando los síntomas gastrointestinales, dentro de ellos 4 personas presentaron dolor abdominal y 1 persona evacuaciones disminuidas de consistencia. Dentro de los síntomas alérgicos 1 persona presentó urticaria. No se reportó sintomatología asociada al sistema nervioso central o periférico.

Conclusiones: Este estudio pretende demostrar la frecuencia y el tipo de eventos adversos que se presentan posterior a la aplicación de la vacuna de la influenza estacional en el personal de salud y administrativo del HIMFG.

Los eventos adversos reportados a nivel local y sistémico se consideraron como eventos relacionados directamente a la vacuna o a alguna asociación causal inconsistente, coinciden con lo que se reporta en la literatura a nivel internacional y nacional.

En cuanto a los eventos adversos sistémicos específicos se reportaron únicamente en el 1% de la población del estudio y no se consideraron graves en ningún momento; una limitante fue que no se determinó con exactitud el tiempo en el cual se presentaron por lo que se desconoce si estuvieron directamente relacionados con la vacuna o se trata de alguna asociación causal de la misma. Otro aspecto relevante que se encontró fue la baja incidencia de vacunación en el personal de salud y administrativo, no se determinó la causa o factor a lo que esta se deba.

Este estudio no se considera un estudio concluyente, pero abre las puertas a nuevos estudios, los cuales fomenten la farmacovigilancia, y aumenten la cobertura vacunal en la población que labora en el Hospital Infantil de México Federico Gómez.

INTRODUCCIÓN

El virus de la influenza es un virus ARN y pertenece a la familia *Orthomyxoviridae*. Las partículas virales o viriones, son esféricos y miden de 80-120nm, cuentan con una envoltura formada por la membrana plasmática de la célula del hospedero, que contiene proteínas virales (neuraminidasa, hemaglutininas, y proteínas de matriz), en el interior se encuentra la nucleocápside con diámetro de 9-15nm formada por la proteína viral M2 y el genoma viral¹.

Los virus de influenza se clasifican con base en características moleculares e inmunológicas, en tipos A, B, y C. El virus A se subtipifica con base en las diferentes variantes de hemaglutinina y neuraminidasa. No se realiza subtipificación de los tipos B y C.

A lo largo de la historia, la influenza ha provocado múltiples pandemias. Las más importantes: la Influenza española (1918-1919) en la cual murieron alrededor de 50 millones de personas causada por el subtipo H1N1; la influenza asiática la cual inició en China en 1957-1958 causada por el subtipo H2N2 murieron 2 millones de personas; la influenza de Hong Kong (1968-1969), causada por el subtipo H3N2; influenza aviar 1997, surgió en Asia, no fue una pandemia, se transmitía directamente de las aves a los humanos, causada por el subtipo H5N1 y la pandemia más reciente, la cual apareció en México en 2009 causada por el subtipo H1N1¹.

La vacunación se considera la piedra angular en la prevención de la influenza, dado que el virus muta constantemente, las vacunas se producen cada año, es una vacuna preventiva y su composición se basa en las cepas circulantes del virus del año previo, las cuales se identifican mediante el sistema de vigilancia mundial. La primera vacuna estuvo disponible en 1945, y a partir de ese momento se desarrolla cada año. En México inició la vacunación en el 2004, se vacuna a los niños a partir de los 6 meses de edad y se aplica una segunda dosis a los 7 meses de edad, posteriormente los refuerzos son cada año hasta los 59 meses de edad. También se administra una dosis anual a los adultos con factores de riesgo, a las embarazadas y a adultos mayores de 60 años de edad⁴.

Todas las vacunas sin excepción presentan efectos adversos, por lo cual existe un sistema encargado de estudiar y documentar los principales efectos adversos que se atribuyen a la vacunación. México cuenta con un sistema de vigilancia denominado "Eventos Temporalmente Asociados a la Vacunación" (ETAV) desde 1991. Este sistema en un inicio fue llamado "Sistema de Monitoreo de Eventos Adversos Asociados a la Vacunación" y en 1999 se cambia el nombre a ETAV. En el 2014 se cambia el nombre a "Eventos Supuestamente Atribuibles a la Vacunación y/o Inmunización" (ESAVI) con la finalidad de alinear los conceptos a las normas internacionales emitidas por la Organización Mundial de la Salud (OMS).

Los objetivos del sistema de vigilancia son: aumentar la notificación, detectar casos nuevos, inusuales o raros, monitorear el incremento de los ESAVIs conocidos, identificar factores de riesgo potenciales, identificar los lotes de vacunas que incrementen el número o tipo ESAVIs, tener seguimiento de nuevas vacunas autorizadas, permitir el retiro oportuno de vacunas no seguras y evaluar la seguridad en poblaciones especiales y grupos de riesgo³.

El objetivo de este estudio es documentar y analizar los “Eventos Supuestamente Atribuibles a la Vacunación y/o Inmunización” (ESAVI) los cuales se presentan posterior a la aplicación de la vacuna de la influenza estacional en el Hospital Infantil de México Federico Gómez. Se aplicara un cuestionario en donde se enlistan los principales ESAVIs a nivel local y sistémico durante la temporada de influenza a los trabajadores de dicha institución, incluyendo a médicos, residentes, enfermeras, y personal administrativo, esto con la finalidad de notificar los principales ESAVIs, mejorar la farmacovigilancia y cobertura vacunal en un futuro.

MARCO TEÓRICO

1. VIRUS DE LA INFLUENZA

1.1 HISTORIA

Las primeras descripciones datan de del año 400 a.C. La palabra influenza deriva del latín medieval “*influentia*” porque se creía que un fluido celestial maligno era causante de la enfermedad¹.

La familia de virus *Orthomixoviridae* fue descrita por primera vez en cerdos por Richard Schope en 1931. Este descubrimiento fue seguido en breve por el aislamiento del virus en humanos por un grupo de investigación dirigido por Patrick Laidlaw y el Medical Research Council del Reino Unido en 1933; sin embargo, fue hasta 1935 cuando Wendell Stanley estableció la verdadera naturaleza de los virus⁵.

1.2 PANDEMIAS A LO LARGO DE LA HISTORIA

Durante la historia ha habido epidemias importantes, brotes localizados así como pandemias. Las pandemias se produjeron en 1918 conocida como la gripe española, en 1957 la gripe asiática, en 1968 la gripe de Hong Kong, y en 1977 la gripe porcina. Las pandemias de la gripe aparecen cuando el virus de la influenza muta, provocando tasas de mortalidad y morbilidad elevadas.

1) La **Gripe Española 1918** : Causada por el subtipo de la influenza H1N1, mortalidad de 40-100 millones. Tomó 3 meses en expandirse a todo el mundo. Mató a un 2.5% de las personas infectadas, (normalmente 0.1% de los infectados mueren). Se conoce como gripe española porque España no censuró los informes de las noticias durante la primera guerra mundial, mientras que los otros países europeos lo hicieron. Comenzaba como un cuadro leve de resfriado, periodo de incubación de 2 días con tos seca, seguida de dolor retroocular, lumbar, y oídos, asociada a astenia, adinamia y fiebre de alto grado, agregándose un cuadro de bronconeumonía, y falla multiorgánica en una semana^{1,5}.

2) Gripe Asiática 1957: Se produjo por el subtipo de influenza H2N2 , con una mortalidad a nivel mundial 1-4 millones de personas. Se originó en febrero de 1957 en el norte de China y se diseminó en EUA en Junio de 1957. La cepa de la pandemia de gripe asiática se identificó y se dispuso de una vacuna en Agosto de 1957.

3) Pandemia de Hong Kong: inició en 1968 en el sur de China, llegó a EUA en septiembre, con tasa de mortalidad máxima en Diciembre de ese mismo año y enero de 1969. Mortalidad aproximada a nivel mundial de 1-4 millones de personas. Causada por el subtipo H3N2.

Otros brotes importantes :

- **Gripe porcina 1976:** Inició New Jersey, EUA, no se diseminó a otra parte del mundo. Se prepararon 150 millones de vacunas, 46 millones se aplicaron, de los cuales 532 vacunados desarrollaron el Síndrome de Guillan Barre en las primeras 2 semanas posteriores a la vacunación y 32 de ellos murieron.

- **Gripe Rusa 1977:** Se asiló en el Norte de China, se diseminó causando una epidemia en niños y adultos jóvenes de todo el mundo.

- **Gripe aviar 1997:** Se aisló la cepa A H5N1, no se conocía ningún subtipo H5 que fuera capaz de infectar a los humanos, únicamente se limitaba a las aves. Un aspecto importante de esta epidemia fue el salto de una cepa aviar directamente a los seres humanos (eludiendo el factor porcino) nunca antes se había diseminado de esta forma.

- **Influenza H1N1 México:** Considerada como una pandemia por la OMS. Con una mortalidad mayor o igual 8,768 de casos confirmados. Causada por el subtipo H1N1¹.

Inició a finales de febrero 2009 en México, notándose un incremento en el número de hospitalizaciones y defunciones por neumonía grave. El 17 de abril los Centros de Control y Prevención de Enfermedades (CDC) y el departamento de Salud Pública de California identificaron una nueva cepa de virus tipificado como A (H1N1) en dos pacientes pediátricos que habían mostrado síntomas febriles y respiratorios en marzo del 2009. El 23 de abril, la Secretaria de Salud de México recibió los resultados de laboratorio de Canadá, en donde se notificó que en casi la tercera parte de las muestras, se había encontrado un virus genéticamente idéntico al de California⁴.

1.3 EPIDEMIOLOGIA

En la regiones de clima templado o frío la influenza generalmente se presenta durante el invierno, pero en las regiones tropicales ocurre durante todo el año. Las epidemias de influenza pueden volverse incontrolables rápidamente por las siguientes razones:

- El periodo de incubación es muy corto 1-4 días.
- Cantidades copiosas de partículas virales infecciosas se excretan como microgotas durante el estornudo o la tos. Una microgota contiene 100.000 a 1.000.000 de partículas virales.
- La población al contraer la infección y encontrarse sintomática no permanece aislada y continua con sus actividades diarias, de tal modo se disemina la enfermedad a muchos contactos.

- En el momento de la epidemia los individuos no tienen inmunidad para la cepa del virus circulante en el área^{12,13}.

Históricamente la vigilancia de la influenza data de 1947 año en que se estableció la Red Mundial de Vigilancia Epidemiológica. Integrada actualmente por 125 instituciones de 96 países, recomienda cada año a la OMS el contenido de la vacuna contra la influenza estacional y actúa como mecanismo para vigilar la existencia de nuevos virus de influenza con potencial pandémico.

De acuerdo a los reportes de casos positivos de Influenza 2013-2014, la circulación de los subtipos A H3N2, e influenza B han predominado en la región del norte del continente. En la región centro se ha reportado principalmente la circulación de la influenza A H3N2, A H1N1 y B. En Sudamérica y el Caribe el predominio de los subtipos circulantes recae en A H1N1, H3N2, e influenza a A no tipificado. En el cono sur (Chile, Argentina, Uruguay, Paraguay), predominando A H1N1, y H3N2^{11,17}.

Panorama de la Influenza en México 2014

Se tiene un en la Vigilancia Epidemiológica de Influenza en México (SISVEFLU) de 18,085 casos sospechosos, confirmados 3,262, y se han registrado 399 defunciones, todas ellas confirmadas por laboratorios avalados por el Instituto de Diagnóstico y Referencia Epidemiológica (InDRE), con resultado positivo a influenza^{13, 20}.

El grupo de población en el que más se ha confirmado de influenza en el 2014 abarca de los 25 a los 59 años y el grupo etario comprendido de 65 años o más. Sin embargo, las defunciones que se han presentado en el 2014 son principalmente en el grupo etario de 55-59 años de edad, en donde más del 95% de los pacientes presentaba una o varias comorbilidades crónicas (obesidad, diabetes, HTA, tabaquismo), y no se vacunaron para prevención de la influenza estacional durante esta temporada invernal²⁰.

1.4 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

Puede ser difícil de diagnosticar ya que existen diferentes enfermedades similares. El diagnóstico clínico se basa en los antecedentes del paciente y en el examen físico del cuadro clínico. La infección no complicada por virus de la influenza, es una entidad clínica definida, la cual comienza después de un periodo de incubación de 2-3 días. La enfermedad se presenta como un conjunto de síntomas inespecíficos como es: cefalea, dolor en los miembros inferiores y la espalda, fiebre, malestar general, tos seca, odinofagia, mialgias.

La mayoría de los pacientes se sienten débiles y permanecen en reposo, presentando fiebre de forma constante 37.7-39.4°C, aproximadamente por tres días, la tos y la debilidad puede persistir durante una semana. Las conjuntivas se encuentran eritematosas, presentan ardor y dolor al mover el globo ocular. Se acompaña de rinorrea de tipo hialino.

Generalmente la enfermedad se resuelve en 7 días aunque pueden presentar astenia y adinamia durante varias semanas después de la infección. La infección complicada, se presenta generalmente en los grupos vulnerables o con comorbilidades.

Los cuales son susceptibles a sobreinfección bacteriana generalmente por *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*. Pueden exacerbarse estados crónicos preexistentes como la insuficiencia cardiaca congestiva, problemas respiratorios, renales, hepáticos, o endocrinológicos¹⁴.

1.5 CLASIFICACIÓN DEL VIRUS

El virus de la influenza es un virus ARN de la familia *Orthomyxoviridae*, que comprende cinco géneros: Solo los tres primeros son causantes de la influenza en humanos.

- Influenza virus A
- Influenza virus B
- Influenza virus C
- Isavirus
- Thogotovirus

La nomenclatura general de los virus de la influenza se basa en características antigénicas de la nucleoproteína (NP), y los antígenos proteicos de la matriz (M) para cada género².

Influenza A: Son los patógenos más agresivos de los tres géneros que pueden provocar enfermedad.

Los serotipos que han sido confirmados en humanos son:

H1N1: causante de la gripa española en 1918.

H2N2: causante de la gripa asiática en 1957.

H3N2: causante de la gripa en Hong Kong en 1968.

H5N1: responsable de la amenaza de pandemia en 2007-08

H7N7, H1N2, H9N2, H7N7, H7N3, H10N7.

El virus de la Influenza B, infecta casi exclusivamente a los humanos, es menos frecuente y agresivo que el tipo A. El único animal susceptible de ser infectado por este tipo de virus es la foca. Tiene una tasa de mutación de 2 a 3 veces más baja que el tipo A, por lo que es genéticamente menos diverso. A causa de esta carencia de variabilidad antigénica un cierto grado de inmunidad frente a este tipo se adquiere en la infancia^{2,18}.

El virus de la Influenza C, el cual infecta a humanos y cerdos solo puede causar cuadros graves y epidemias locales en animales. Es menos frecuente que los otros 2 tipos².

Diferencias entre los Virus de la Influenza.

CARACTERÍSTICAS	INFLUENZA A	INFLUENZA B	INFLUENZA C
Huésped	Humanos , porcinos, equinos, aves, mamíferos marinos. Murciélagos	Solo seres humanos.	Solo seres humanos.
Epidemiología	Cambio antigénico y deriva antigénica.	Solo deriva antigénica	Solo deriva antigénica
Genoma	8 segmentos de genes.	8 segmentos de genes.	7 segmentos de genes.
Estructura	10 proteínas virales, M2 única.	10 proteínas virales. Proteína NB única.	9 proteínas virales. Glicoproteína HEF única.

Tabla 1.Diferencias demograficas y estructurales entre los virus de la Influenza.

2.MEDICAMENTOS

2.1 INHIBIDORES DE LA M2

Los primeros fármacos efectivos contra la Influenza A, fueron los inhibidores M2. La Amantidina y la Rimantidina, bloquean el canal de iones M2 y ello impide el denudamiento del virus. Cuentan con la condición de que deben tomarse profilácticamente antes de que el individuo se infecte, no son efectivos contra la influenza B, y su efectividad para prevenir la infección por el virus de la gripa A es solo del 70% al 90%. Tiene efectos colaterales como dificultad para la concentración, insomnio, mareos convulsiones, alucinaciones y otros efectos del SNC además de disfunción renal y otros trastornos gastrointestinales. Se desarrolla rápidamente resistencia^{1,12}.

2.2 INHIBIDORES DE NEURAMINIDASA

Los inhibidores de la proteína N, como el Oseltamivir, Zanamivir, inhiben la neuraminidasa, que es la enzima que escinde los residuos de ácido siálico sobre la superficie de la célula huésped y las envolturas virales, y facilita de tal modo la liberación de la progenie viral. Son análogos del ácido siálico los cuales bloquean el sitio activo de la proteína N, que impide que esta escinda los residuos de ácido siálico en la superficie de la célula huésped y del virus. Se reduce de esta manera el número de partículas virales liberadas para infectar otras células. Para que sean efectivos deben de administrarse dentro de las primeras 48 horas del comienzo de los síntomas^{1,12}. Son efectivos contra los virus de la influenza A y B.

Presentan efectos colaterales como:

-Oseltamivir: náuseas, vómito, vértigo y bronquitis

-Zanamivir: irritación nasal y faríngeo, cefalea, malestares digestivos, bronquitis y tos.

3. VACUNA DE LA INFLUENZA

3.1 HISTORIA DE LA VACUNA DE LA INFLUENZA

La primera vacuna estuvo disponible en 1945, y a partir de este momento se desarrollan cada año una vacuna que contenga las variedades de virus que creen que circularán en la próxima temporada de influenza^{1,3}.

3.2 COMPOSICIÓN DE LA VACUNA DE LA INFLUENZA

La composición de la vacuna se basa en una predicción acerca de cuáles de las cepas circularán durante la estación de influenza. Esta recomendación se basa en los análisis antigénicos de los virus de la influenza de aislamiento reciente, en los datos epidemiológicos y en los estudios serológicos post-vacunación de los humanos.

Dependiendo del fabricante las vacunas pueden ser inactivadas o atenuadas. El principio activo de las vacunas son las proteínas hemaglutininas (HA), aisladas de la superficie del virus de la influenza. Los virus se cultivan en huevos de gallina, son inactivados mediante procesos químicos y luego son purificados¹².

Las vacunas pueden ser:

a) Virus fraccionados inactivados: son vacunas que contienen componentes del virus. Los virus completos son preparados mediante tratamiento con disolventes orgánicos o detergentes.

b) Antígeno de superficie inactivadas: son vacunas que contienen hemaglutinina (H) altamente purificada y antígenos de neuraminidasa (N) del virus. Preparado a partir de partículas de virus alterados.

c) Antígeno de superficie, inactivada, virosoma: contienen hemaglutinina altamente purificada y neuraminidasa preparados a partir de partículas de virus alterados reconstituidos en virosomas con fosfolípidos¹².

Las **vacunas trivalentes** contra la influenza en el mercado son:

- Vacunas trivalentes en dosis estándar fabricadas con virus cultivados en huevos. Se emplean en personas mayores de 6 meses de edad. Existen diferentes marcas de este tipo de vacuna, y cada una está aprobada para usarse en personas de diferentes edades.

- Vacuna trivalente con virus de cultivo celular, en dosis estándar, que se usa en personas mayores de 18 años de edad.

- Vacuna trivalente que no contiene huevo, en dosis estándar, empleada en personas de 18 a 49 años de edad.
- Vacuna trivalente en dosis alta, que se emplea en personas mayores de 65 años de edad.
- Vacuna trivalente que se inyecta vía intradérmica, se usa en personas de 18 a 64 años de edad³.

La **vacuna tetravalente** tiene dos presentaciones:

- Una vacuna trivalente en dosis estándar.
- Una vacuna tetravalente contra la influenza en dosis estándar, en atomizador nasal, que se usa en personas sanas entre 2 y 49 años de edad³.

3.3 VACUNAS CONTRA LA INFLUENZA DISPONIBLES EN MÉXICO³

Vacuna	Composición
Fluzone / Sanofi Pasteur Inc.	<p>Vacuna antiinfluenza A y B</p> <ul style="list-style-type: none"> - Virus tipo A/California/7/2009(H1N1)pdm09 - Virus A (H3N2) antigénicamente similar al virus A/Victoria/361/2011 propagado en cultivo celular. - Cepa análoga a B/Massachusetts/2/2012.
Vaxigrip/Sanofi Pasteur S.A	<p>Vacuna de virus de la influenza inactivados y fraccionados, dosis de 0.5mL:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Virus tipo A/California/7/2009(H1N1)pdm09 (NYMC X-179A) - Cepa similar A/Victoria/361/2011 (H3N2): (NYMC X-223^a) derivada de A/Texas/50/2012. - B/Massachusetts/2/2012.
Fluarix GlaxoSmithKline Biologicals	<p>Vacuna inactivada (virion fragmentado). Virus de la influenza fraccionados e inactivados.</p> <p>Cepa tipo A/California/7/2009(H1N1)pdm09, variante A/Christchurch/16/2010.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Cepa tipo A/Victoria/361/2011 (H3N2) variante A/Texas/50/2012. - Cepa tipo B/Massachusetts/2/2012.

Inflexal V Rehhagstrasse 79	<p>Cepa derivada A/California/7/2009(H1N1)pdm09, variante A/Christchurch/16/2010.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Cepa similar a A/Victoria/361/2011 (H3N2) derivado de A/Texas/50/2012. - Cepa tipo B/Massachusetts/2/2012.
Influvac/Solvay Biologicals B.V	<p>Virus de la influenza (antígenos de superficie) inactivados:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Cepa derivada A/California/7/2009(H1N1)pdm09, - Cepa similar a A/Victoria/361/2011 (H3N2) derivado de A/Texas/50/2012. - Cepa derivada de B/Massachusetts/2/2012.
Fluad/Novartis Vaccines and Diagnostics S.R.L	<ul style="list-style-type: none"> - Cepa similar A/California/7/2009(H1N1)pdm09, - Cepa similar a A/Victoria/361/2011 (H3N2) derivado de A/Texas/50/2012. - Cepa similar a B/Massachusetts/2/2012.
Fluvirin/Novartis Vaccines and Diagnostics Limited	<p>Vacuna trivalente de virus inactivados:</p> <p>Cepa A/Christchurch/16/2010, NIB-74 (H1N1)</p> <p>virus similar a la cepa A/California/7/2009.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Cepa A/Texas/50/2012 (H3N2) virus similar a la cepa A/Victoria/361/2011. -B/Massachusetts/2/2012.
Agrippal SI/Novartis Vaccines and Diagnostics S.R.L	<ul style="list-style-type: none"> - Cepa : - A/California/7/2009(H1N1)pdm09 - A/Victoria/361/2011 (H3N2) - B Wisconsin/1/2010

TABLA 2. Vacunas contra la influenza estacional disponibles en México.

3.4 VACUNAS QUE SE APLICAN EN HIMFG³

Vacuna	Composición
Fluzone / Sanofi Pasteur Inc.	<p>Vacuna antiinfluenza A y B</p> <ul style="list-style-type: none"> - Virus tipo A/California/7/2009(H1N1)pdm09 - Virus A (H3N2) antigénicamente similar al virus A/Victoria/361/2011 propagado en cultivo celular. - Cepa análoga a B/Massachusetts/2/2012.

Vaxigrip/Sanofi Pasteur S.A	<p>Vacuna de virus de la influenza inactivados y fraccionados, dosis de 0.5mL:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Virus tipo A/California/7/2009(H1N1)pdm09 (NYMC X-179A) - Cepa similar A/Victoria/361/2011 (H3N2): (NYMC X-223^a) derivada de A/Texas/50/2012. - B/Massachusetts/2/2012.

TABLA 3. Vacunas contra la influenza disponibles en el Hospital Infantil de México Federico Gómez.

4. ESAVI

Los eventos supuestamente atribuidos a la vacunación o inmunización (ESAVI), antes llamados Eventos Temporalmente Asociados a la Vacunación (ETAV) se define como manifestación clínica o evento médico que ocurre después de la vacunación y es supuestamente atribuido a la vacunación o la inmunización. La temporalidad dependerá de cada una de las vacunas.

4.1 HISTORIA DE LOS ESAVI

El Comité Consultivo Mundial sobre seguridad de las Vacunas fue creado en 1999 por la OMS con el fin de responder de manera rápida, eficiente y con rigor científico a cuestiones relacionadas con la seguridad de las vacunas.

En México la farmacovigilancia inicia oficialmente en 1995 como parte de las Reformas del Sector Salud 1995-2000. La secretaria de salud implementó el Programa Permanente de Farmacovigilancia como parte del programa de control y vigilancia de medicamentos y para dar cumplimiento a las actividades de farmacovigilancia, para ello institucionaliza la creación del Centro Nacional de Farmacovigilancia (CNFV) quien es coordinadora de Centros de Farmacovigilancia en cada Entidad Federativa. México cuenta con un sistema de vigilancia de Eventos Temporalmente Asociados a la Vacunación (ETAV) desde 1991. Este sistema en un inicio fue llamado “Sistema de Monitoreo de Eventos Adversos Asociados a la Vacunación” y en 1999 se cambia el nombre a “Eventos Temporalmente Asociado a la Vacunación” (ETAV). En el 2014 se cambia el nombre a “Eventos Supuestamente Atribuibles a la Vacunación y/o Inmunización” ESAVI con la finalidad de alinear los conceptos a las normas internacionales emitidas por la OMS³.

4.2 GENERALIDADES Y CLASIFICACIÓN

CLASIFICACIÓN

La clasificación por tipo de ESAVI es: Graves y No Graves.

a) ESAVI GRAVES: cualquier manifestación clínica importante que cumple con uno o más de los siguientes criterios:

- Causan la muerte del paciente.
- Ponen en peligro la vida del paciente en el momento que se presentan.
- Hacen necesario la hospitalización o prolongan la estancia hospitalaria.
- Son causa de invalidez o incapacidad persistente o significativa.
- Son causa de alteraciones o malformaciones en el recién nacido³.

b) ESAVI NO GRAVE: todos los eventos que no cumplan con los criterios de un evento grave.

TIPOS DE NOTIFICACIÓN

Cuando se trata de un ESAVI grave se debe notificar en las primeras 24hrs de que se tenga conocimiento, mientras que un ESAVI no grave se debe notificar dentro de los primeros 7 días hábiles posterior al caso. En caso de que se presenten tres o más casos semejantes del mismo lote de la vacuna y en el mismo lugar, se debe reportar en menos de 24 horas. Tras la evaluación de causalidad respecto a la vacunación los ESAVI se pueden clasificar en:

A) Asociación causal consistente con la vacunación.

A.1 Evento relacionado con la vacuna.

A.2 Evento relacionado con un defecto en la calidad de la vacuna .

A.3 Evento relacionado con un error programático.

B) Indeterminados: factores de clasificación dan como resultado tendencias contradictorias respecto a la consistencia e inconsistencia con la asociación causal con la inmunización.

C) Asociación causal inconsistente con la vacunación. Coincidente por la exposición a algo que no sea la vacuna.

D) Asociación causal con las condiciones inherentes al vacunado.

E) Inclasificable³.

4.3 ESAVI^s ASOCIADOS A LA VACUNA DE LA INFLUENZA ESTACIONAL

El tiempo en el cual se han reportado eventos asociados a la vacuna contra la influenza es durante los 42 días posteriores a la vacunación. Este estudio se enfocara en aquellos ESAVI^s que se presenten en los 42 días posteriores a la aplicación de la vacuna trivalente (VII3), la única vacuna aplicada durante dicha visita³.

Los eventos más comunes asociados a la VII3 inician en las primeras horas de aplicada la vacuna y desaparecen en uno o dos días sin tratamiento, son:

a) SÍNTOMAS LOCALES 15%-20% de las personas vacunadas, inician en las primeras horas posteriores a la aplicación:

- Dolor, enrojecimiento, sensibilidad o inflamación en el sitio de aplicación.
- Aparición de un nódulo pequeño (induración) en el sitio donde se aplicó.

b) SÍNTOMAS SISTEMICOS: Ocurren en 1% de los vacunados, generalmente a las 6-12hrs después de la aplicación, duración máxima de 48 horas (no son específicos):

- Febrícula, escalofríos, malestar general y mialgia, fatiga, dolor de cabeza y artralgias.

c) HIPERSENSIBILIDAD INMEDIATA O RETARDADA de origen probablemente alérgico. Son muy raros y la mayoría probablemente relacionados a un componente alérgico, como es la hipersensibilidad a la proteína residual del huevo, reacción inmediata. Se puede presentar Hipersensibilidad retardada, ya que contienen timerosal, el cual puede conducir a la inducción de tipo retardado, con aparición de eventos locales.

- Angioedema, broncoespasmo, anafilaxia sistémica.

d) GASTROINTESTINALES En niños de 24 a 59 meses de edad se pueden presentar síntomas de tracto gastrointestinal y trastornos gastrointestinales.

e) DIVERSOS: efectos adversos poco comunes.

- Neuralgia, parestesia, convulsiones, trombocitopenia transitoria.
- Vasculitis (afección renal transitoria y trastornos neurológicos tales como encefalomielitis y neuritis).

c) El Síndrome de Guillan Barré se ha comunicado muy raramente después de la inmunización con la vacuna contra la influenza: 1 caso por 1,000,000 de personas vacunadas. Las personas que han desarrollado este Síndrome dentro de las 6 semanas posteriores a la vacunación contra la influenza o lo han padecido por otras causas, deben evitar la vacunación posterior contra la influenza. Debido a que esta complicación puede presentarse durante los primeros 42 días no se incluye en este trabajo^{3,20}.

ANTECEDENTES

Los Eventos Supuestamente Atribuidos a la Vacunación o Inmunización (ESAVIs) se definen como manifestaciones clínicas o evento médico que ocurre después de la vacunación y es supuestamente atribuido a la vacunación o inmunización³.

Existen estudios farmacoepidemiológicos publicados a nivel nacional e internacional los cuales muestran los eventos adversos que se presentan posterior a la vacunación contra la influenza estacional, a nivel local y sistémico³.

Los principales efectos adversos documentados en un estudio internacional utilizando la vacuna trivalente Fluczone (n=1394), fueron los siguientes; dentro de los síntomas locales el principal fué dolor 50%, eritema 25%, nódulo 10%, inflamación 8.4% y prurito 9.3% En cuanto a los efectos sistémicos inespecíficos se documentó: fiebre 3%, mialgias 18%, fatiga 22% y temblor 6.2%. No se reportaron síntomas sistémicos específicos³.

Los síntomas sistémicos específicos que se han reportado en la literatura son los siguientes: alérgicos, los cuales son muy raros y en su mayoría se deben a hipersensibilidad a la proteína residual del huevo o timerosal; síntomas neurológicos como son las crisis convulsivas, neuralgias, parestesis y Guillan Barre el cual tiene una incidencia de 1 en 100,000; hematológicos como la trombocitopenia transitoria; y los síntomas gastrointestinales como es la diarrea, vomito, y dolor abdominal; los cuales se reportan con mayor frecuencia en la población pediátrica predominando en niños de 24 a 59 meses³.

El programa permanente de Farmacovigilancia sigue lineamientos establecidos por la OMS, y se integró en 1999 al Programa Internacional de Monitoreo de los Medicamentos con sede en Uppsala Suecia. Estos programas se realizan con el fin de notificar y detectar los ESAVIs , así como identificar los lotes de vacunas que incrementen el número o tipo de ESAVIs y tener seguimiento de nuevas vacunas autorizadas para el retiro oportuno en caso de que no sean seguras³.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En este trabajo se busca identificar los ESAVIs que se presentan posterior a la aplicación de la vacuna de la influenza en el personal de salud y administrativo del HIMFG mediante la aplicación de un cuestionario basado en el Manual de Eventos Supuestamente Atribuibles a la Vacunación e Inmunización 2014, en el cual se enlistan los eventos adversos a nivel local y sistémico que se presentan posterior a la vacunación contra la influenza. Esto con la finalidad de identificar cuales son los principales eventos adversos que se presentan posterior a la aplicación de la vacuna de la influenza estacional en el Hospital Infantil de México Federico Gómez, ya que no se ha explorado la situación actual sobre este tema, y dichos eventos no se reportan al departamento de epidemiología por parte del personal de salud, por lo que se desconoce cuales y con que frecuencia se presentan.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuál es la frecuencia de ESAVIs que se presenta del personal que labora en el HIMFG, posterior a la aplicación de la vacuna de la Influenza (Fluczone, Vaxigrip) durante la temporada de Influenza (noviembre, diciembre, enero, febrero y marzo)?

JUSTIFICACIÓN

Es importante mencionar que la vacunación no esta libre de controversias ya que a lo largo de la historia se han presenciado efectos adversos alterando la percepción y confianza de las mismas, en consecuencia el beneficio de ser vacunado debe ser mayor al riesgo de presentar una reacción; por este motivo se hace cada vez mas necesario realizar una vigilancia permanente de las posibles reacciones que se presentan tras administrar una vacuna³.

Se ha documentado en diferentes estudios a nivel internacional y nacional que las tasas de vacunación contra la influenza en personal de salud son bajas debido a diferentes factores; dentro de las mas mencionadas se encuentra el temor a la aparición de eventos adversos posterior a la aplicación de la vacuna, la aparición de la enfermedad causada por la misma vacuna, el precio o que no creen que sea efectiva^{6,7}.

El Hospital Infantil de México Federico Gómez es un instituto de tercer nivel de atención, cuenta con un total de 3,007 trabajadores de los cuales 356 son medicos, 264 residentes, 790 enfermeras, 1,597 personal administrativo y de apoyo.

Todos los años durante la temporada de influenza se aplica de forma voluntaria y gratuita la vacuna de la influenza estacional a dicho personal iniciando los primeros días del mes de noviembre y finalizando en marzo o abril dependiendo la temporada. Actualmente dentro del HIMFG no se cuenta con estadísticas o un seguimiento que muestre la frecuencia con la cual los ESAVIs posteriores a la vacunación de la influenza presentan, o si se trata de eventos graves o no graves.

OBJETIVOS

1)GENERAL

- Describir cuales son los ESAVIs más frecuentes relacionados a la aplicación de la vacuna de la Influenza en el personal de salud del Hospital Infantil de México Federico Gómez.

2)ESPECIFICOS

- Detectar los ESAVIs "GRAVES" (son aquellos que atentan contra la vida del paciente) en caso de que llegaran a presentarse en alguno en las personas a quien se aplicó la vacuna de la Influenza.

- Comparar la frecuencia y causalidad de los ESAVIs de la vacuna de la influenza estacional que se presentan en el personal medico del HIMFG, contra aquellos que se presentan en la población general.

-Clasificar los ESAVIs de acuerdo evaluación de causalidad respecto a la vacunación.

-Clasificar los ESAVIs de acuerdo al tipo: locales y sistémicos.

PROCEDIMIENTO Y MÉTODO

1. TIPO DE ESTUDIO

Diseño Transversal, Observacional y Descriptivo

2. Lugar y duración de estudio:

- Hospital infantil de México Federico Gómez
- Iniciando el mes de Noviembre del 2015, finalizando el mes de Abril del 2016.

3. Universo del estudio

Del total de la población del HIMFG (3,007 trabajadores), se vacunó un total de 845 trabajadores incluyendo medicos, residentes, enfermeras y personal administrativo y apoyo quienes laboran en el Hospital Infantil de México Federico Gomez durante el periodo comprendido de noviembre del 2015 - abril 2016.

- La muestra se calculó en base a la fórmula para poblaciones finitas:

En donde la N representa el tamaño del universo el cual corresponde al total de 845 trabajadores vacunados dentro del HIMFG, la P representa la probabilidad de ocurrencia de un evento, a la cual se le otorgo un valor de 0.1 ya que se tomó como referencia el evento que se presentó con menor frecuencia a nivel local para que la muestra fuera representativa. Tomando un nivel de confianza de 97%. Se obtuvo una tamaño de muestra de 141 ($n=141$) pero se le dió un valor de 180 con la finalidad de aumentar el nivel de confianza.

Matriz de Tamaños Muestrales para diversos margenes de error y niveles de confianza, al estimar una proporción en poblaciones Finitas

N [tamaño del universo]	845
-------------------------	-----

← Escriba aquí el tamaño del

p [probabilidad de ocurrencia]	0.1
--------------------------------	-----

← Escriba aquí el valor de

Nivel de Confianza (alfa)	1-alfa/2	z (1-alfa/2)
90%	0.05	1.64
95%	0.025	1.96
97%	0.015	2.17
99%	0.005	2.58

Fórmula empleada

$$n = \frac{n_0}{1 + \frac{n_0}{N}} \quad \text{donde: } n_0 = p^*(1-p)^* \left(\frac{z(1-\frac{\alpha}{2})}{d} \right)^2$$

Matriz de Tamaños muestrales para un universo de 845 con una p de 0.1

Nivel de Confianza	d [error máximo de estimación]									
	10.0%	9.0%	8.0%	7.0%	6.0%	5.0%	4.0%	3.0%	2.0%	1.0%
90%	24	29	36	47	62	87	128	204	353	626
95%	33	41	51	65	86	119	172	264	427	679
97%	40	49	61	78	103	141	202	302	470	705
99%	56	68	84	107	139	187	259	372	540	741

4. Criterios de inclusión y exclusión:

Criterios de Inclusión:

- Se incluye a todo el personal de salud médicos, residentes, enfermeras y personal administrativo a quienes se aplicó la vacuna de la Influenza estacional dentro del HIMFG, iniciando el mes de Noviembre del 2015 y finalizando el mes Abril 2016.

- La vacuna de la influenza debe de ser la única vacuna aplicada.

Criterios de Exclusión:

- Personas quienes presenten fiebre previo a la aplicación de la vacuna.

- Personas quienes presenten exantema o urticaria previo a la aplicación de la vacuna.

- Personas quienes presenten malestar general (mialgias, artralgias) previo a la aplicación de la vacuna.

- Personas quienes presenten adenopatías o adenomegalias previo a la aplicación de la vacuna.

- Aquellos a quienes se haya aplicado otra vacuna en los días previos (7 días previos).

5. Diseño del Estudio

El estudio se desarrolló en HIMFG, con los recursos propios de las unidades hospitalarias. En el departamento de vacunas y Clínica de Investigación de Enfermedades Infecciosas Emergentes, ubicado en el primer piso del Hospital Arturo Mundet.

Se desarrolló un cuestionario con 16 reactivos, basado en los efectos adversos que se presentan posterior a la aplicación de la vacuna de la influenza estacional, tomando como referencia el Manual de Eventos Adversos Supuestamente Atribuibles a la Vacunación o Inmunización en el cual se busca identificar y describir los ESAVIs que se presentan en el personal de salud (médicos, residentes, enfermeras, personal administrativo y de apoyo) del HIMFG, posterior a la aplicación de la vacuna de la influenza estacional (ANEXO 1),. Dentro de las opciones de respuesta se incluyeron las siguientes variables: edad, cargo, mes en cual se aplicó la vacuna y si padece alguna patología de base, en caso de ser positivo se debía especificar que tipo de patología, en cuanto a los ESAVIs unicamente se debía marcar la respuesta “sí”, “no” y en algunos dos reactivos “especifique” en donde se daba la oportunidad al encuestado de responder de forma abierta que es lo que presentó. Los cuestionarios fueron respondidos por la persona evaluada manteniendo el anonimato, identificandolos exclusivamente por un número consecutivo.

PLAN DE ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se llevara a cabo mediante una base de datos en SPSS versión 23 y Excel versión 2015, en donde se realizó un análisis de las variables dependientes, obteniendo las frecuencias y porcentajes. De este modo se podrá realizar un análisis descriptivo de los resultados. Los resultados se presentaran mediante tablas y graficas para su analisis.

VARIABLES

Variables dependientes:

ESAVIs, los cuales se presentan posteriores a la aplicación de la vacuna de la Influenza estacional, ya que el estudio se centra en la aparición de dichos eventos y frecuencia de aparición de los mismos.

1.SÍNTOMAS LOCALES: síntomas locales los cuales se presentan en un 15%-20% de las personas vacunadas, e inician en las primeras horas posteriores a la aplicación. Aparecen en el sitio donde se aplicó la vacuna.

ESAVIs LOCALES	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	ESCALA DE MEDICIÓN	TIPO
DOLOR en el sitio de la aplicación de la vacuna.	Sensación molesta y aflictiva de una parte del cuerpo por causa interior o exterior.	Identificar si el paciente se presenta dolor posterior a la aplicación de la vacuna, y día en el cual lo presentó.	Escala de dolor EVA	Cuantitativa
ENROJECIMIENTO en el sitio de la aplicación de la vacuna.	Presencia de eritema en el sitio de la aplicación de la vacuna horas o días posteriores a la aplicación.	Identificar si el paciente se presenta enrojecimiento en el área en donde se aplicó la vacuna.	Si lo presentó o No lo presentó	-Cualitativa -Nominal
INFLAMACIÓN	Alteración patológica en una parte cualquiera del organismo, caracterizada por trastornos de la circulación de la sangre y, frecuentemente, por aumento de calor, enrojecimiento, hinchazón y dolor.	Identificar si el paciente presenta aumento de volumen asociado a enrojecimiento en el área en donde se aplicó la vacuna.	Si lo presentó o No lo presentó	- Cualitativa - Nominal
APARICIÓN DE UN NODULO	Concreción de poco volumen.	Aparición de aumento de volumen en el área donde se aplicó la vacuna.	Si lo presentó o No lo presentó	- Cualitativa - Nominal

Tabla 4. ESAVIs locales y definición por variable.

2.SÍNTOMAS SISTÉMICOS: Síntomas sistémicos no específicos, ocurren en 1% de los vacunados, generalmente a las 6-12hrs después de la aplicación de la vacuna, duración máxima de 48 horas.

ESAVIs SISTEMICOS	DEFINICION CONCEPTUAL	DEFINICION OPERACIONAL	ESCALA DE MEDICIÓN	TIPO
Fiebre	Aumento de la temperatura igual o por encima de 38C	Aumento de la temperatura igual o mayor a 38C posterior a la aplicación de la vacuna.	Si lo presentó o No lo presentó.	Cualitativa
Mialgia	Dolor muscular que puede afectar uno o varios músculos del cuerpo y pueden estar producidos por causas diversas.	Dolor muscular posterior a la aplicación de la vacuna	Si lo presentó o No lo presentó.	- Cualitativa - Nominal
Artralgias	Dolor articular el cual puede afectar una o mas articulaciones del cuerpo, producido por causas diversas.	Dolor en las articulaciones posterior a la aplicación de la vacuna	Si lo presentó o No lo presentó.	- Cualitativa - Nominal
Malestar general	Sensación de decaimiento. Sensación generalizada de molestia.	Sensación de decaimiento o molestia posterior a la aplicación de la vacuna.	Si lo presentó o No lo presentó.	-Cualitativa -Nominal
Fatiga	Sensación de cansancio extremo, agotamiento o debilidad.	Sensación de cansancio extremo, agotamiento o debilidad posterior a la aplicación de la vacuna.	Si lo presentó o No lo presentó.	-Cualitativa -Nominal
Cefalea	Dolor de cabeza	Dolor de cabeza posterior a la aplicación de la vacuna.	Si lo presentó o No lo presentó.	-Cualitativa -Nominal
Dolor abdominal	Dolor de estomago	Dolor de estomago posterior a la aplicación de la vacuna.	Si lo presentó o No lo presentó.	-Cualitativa -Nominal
Nausea	Sensación de mareo, arqueos,	Arqueos , en días posteriores a la aplicación de la vacuna.	Si lo presentó o No lo presentó.	-Cualitativa -Nominal

Vomito	Arrojar violentamente el contenido de estomago.	Salida del contenido Gastrointestinal de forma súbita, horas o días posteriores a la aplicación de la vacuna.	Si lo presentó o No lo presentó.	Cualitativa Nominal
Adenopatías	Inflamación y dolor de los ganglios	Presencia de aumento de volumen o inflamación de los ganglios en cualquier parte del cuerpo.	Si lo presentó o No lo presentó.	-Cualitativa -Nominal

Tabla 5. ESAVIs sistemicos no especificos y definición por variable.

3.SÍNTOMAS DE HIPERSENSIBILIDAD: Síntomas de origen alérgico. Son muy raros y la mayoría probablemente relacionados a un componente alérgico (huevo o timerosal).

ESAVIs HIPERSENSIBILIDAD	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICION OPERACIONAL	ESCALA DE MEDICIÓN	TIPO
Anafilaxia	Sensibilidad exagerada del organismo debido a la acción de ciertas sustancias orgánicas.	Sensibilidad exagerada del organismo debido a la acción de componentes relacionados con la vacuna.	Si lo presentó o No lo presentó	-Cualitativa -Nominal
Urticaria	Enfermedad eruptiva de la piel , acompañada de prurito.	Presencia de lesiones eruptivas en la piel , posteriores a la aplicación de la vacuna.	Si lo presentó o No lo presentó	-Cualitativa - Nominal

Tabla 6. ESAVIs alérgicos y definición por variable.

4. NEUROLOGICOS: Se refiere a toda la sintomatología que tiene relación con sistema nervioso central, y cognitivo.

ESAVIs NEUROLOGICOS	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICION OPERACIONAL	ESCALA DE MEDICIÓN	TIPO
Trastornos del estado de conciencia.	Cambios en el estado de comportamiento habitual.	Alteración en el comportamiento habitual, días posteriores a la aplicación de la vacuna.	Si lo presentó o No lo presentó	Cualitativa Nominal

Tabla 7. ESAVIs neurológicos y definición de variable.

CONSIDERACIONES ÉTICAS

El presente estudio fue considerado sin riesgo (según el artículo 17 de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud), ya que la información se obtuvo a través de la aplicación de un cuestionario al personal de salud y administrativo, no se realizó ninguna intervención o modificación intencionada en las variables fisiológicas, psicológicas y sociales de los individuos que participaron en el estudio. Se solicitó un consentimiento verbal, manteniendo su anonimato

RESULTADOS

Se aplicó un total de 200 cuestionarios al personal que labora en el Hospital Infantil de México Federico Gómez, durante el mes de noviembre 2015 al mes de marzo 2016 (figura 1). Se eliminaron un total de 20 cuestionarios, de los cuales 8 personas presentaban un cuadro gripal previo a la aplicación de la vacuna, 2 se encontraban incompletos y 10 refirieron que se habían aplicado la vacuna cuadrivalente en otra institución de salud. Esto con el fin de evitar falsos positivos o falsos negativos en los resultados.

De el total de sujetos (n=180), 18 (10%) fueron médicos, 61 (34%) residentes, 33 (18%) enfermeras, y 68 (38%) personal administrativo y de apoyo (figura 2). Las edades se encontraron dentro del rango 20-68 años, predominando el grupo de 20-30 años (figura 3).

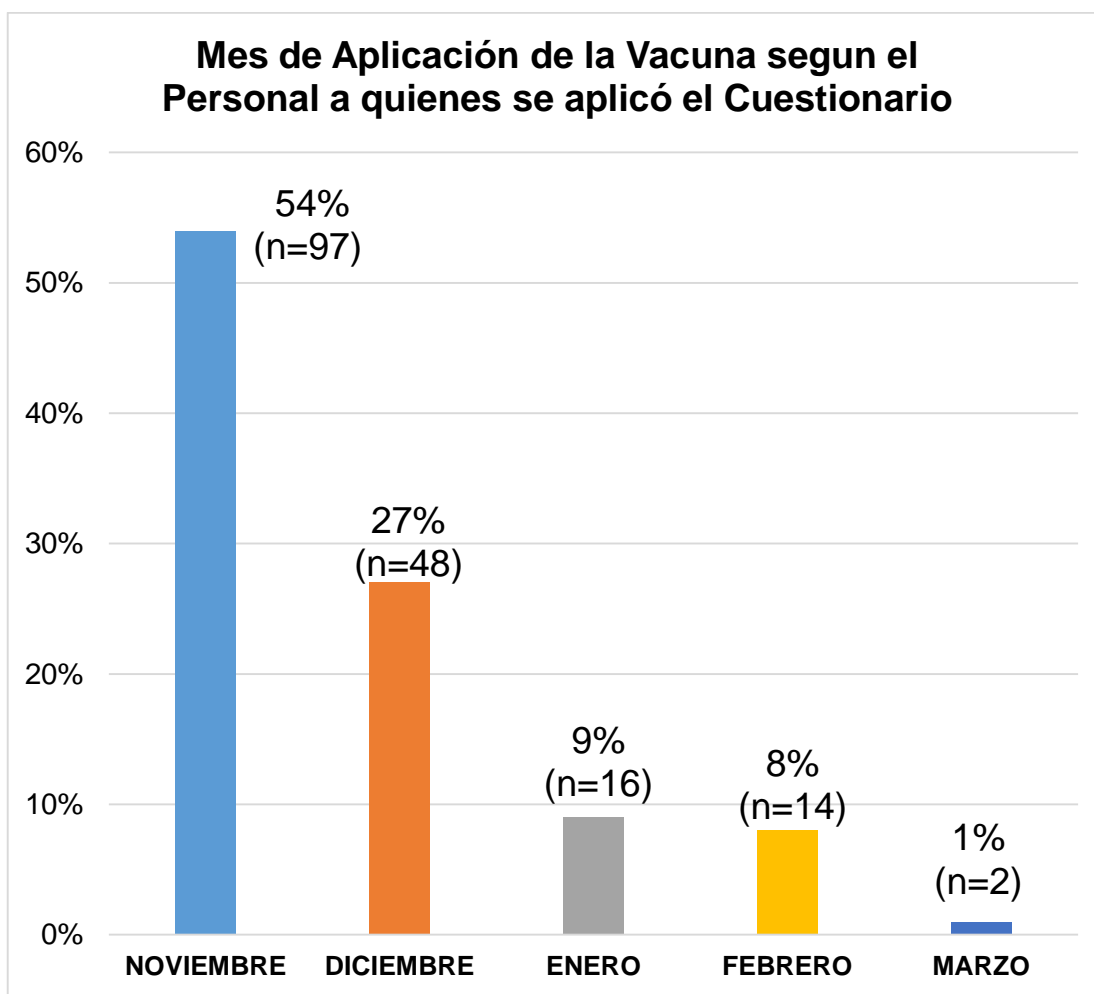


Figura 1. En este grafico se observan los meses en los cuales se aplicó la vacuna de la influenza estacional al personal de trabajo a quienes se aplicó el cuestionario en el HIMFG (n=180).

CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS DEL PERSONAL A QUIENES SE APLICÓ EL CUESTIONARIO SOBRE LOS ESAVIs

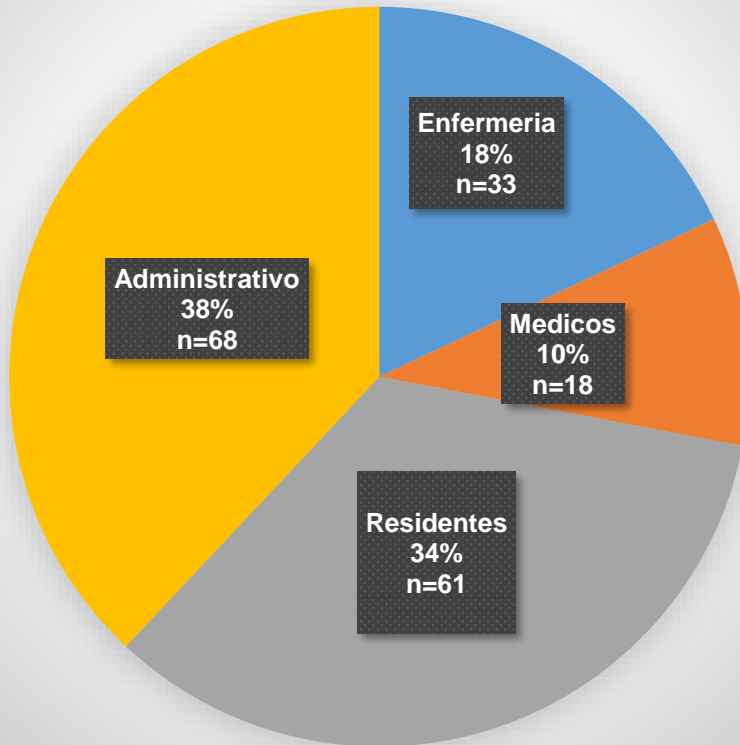


Figura 2. Características demográficas en 180 sujetos vacunados (n=180), a quienes se aplicó el cuestionario acerca ESAVIs posterior a la aplicación de la vacuna de la influenza estacional en el HIMFG.

RANGOS DE EDAD EN LA POBLACIÓN VACUNADA A QUIENES SE APLICÓ EL CUESTIONARIO EN EL HIMFG

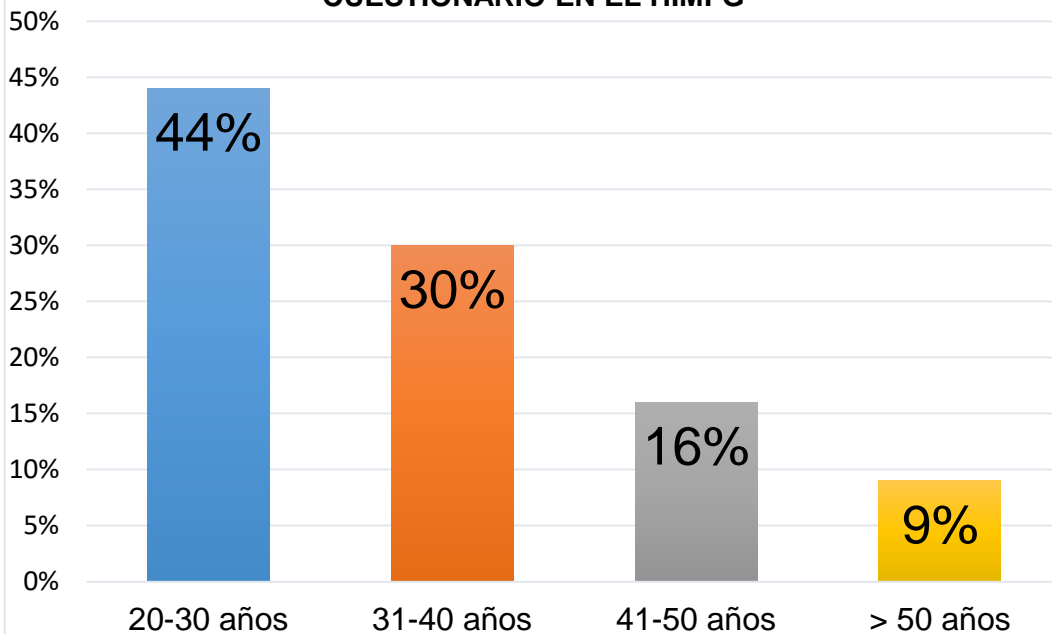


Figura 3. Rangos de edad por grupo de los sujetos a quienes se aplicó el cuestionario acerca ESAVIs posterior a la aplicación de la vacuna de la influenza estacional en el HIMFG.

Del total de la población a quienes se realizó el cuestionario (n=180), 25 sujetos (14%) padecía alguna enfermedad de base, las cuales se muestran en la figura 4. Se encontró que la HTA (24%) y la Diabetes Mellitus (24%) representaban la principal comorbilidad en la población a quienes se aplicó el cuestionario, seguido del asma (19%) e hipotiroidismo (14%).

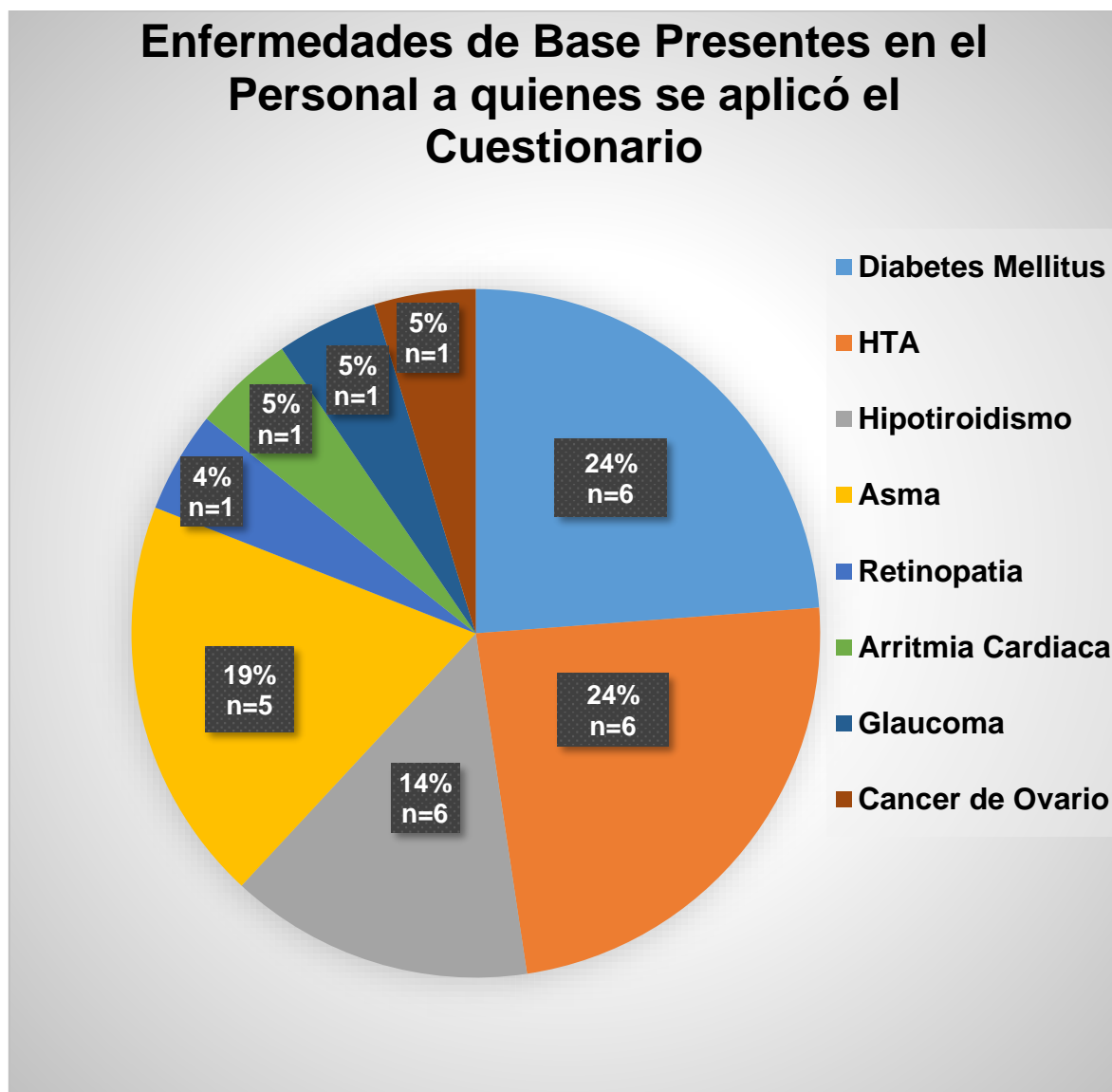


Figura 4. Patologías de base presente en la población en quienes se aplicó el cuestionario acerca de los efectos adversos que se presentan posterior a la aplicación de la vacuna de la influenza estacional (n=180).

EVENTOS ADVERSOS LOCALES REPORTADOS EN EL CUESTIONARIO POSTERIOR A LA VACUNACIÓN DE LA INFLUENZA ESTACIONAL EN EL HIMFG.

Con base en el cuestionario aplicado (N=180) se reportaron los siguientes eventos adversos a nivel local: dolor n=92 (51%), eritema n=7 (4%), hinchazon n=16 (9%), y la presencia de un nodule n=5 (3%).

Con base a los resultados reportados en el cuestionario se realizó un comparativo con los eventos adversos locales (ESAVIs) reportados en la literatura, tomando como referencia El Manual de Eventos Supuestamente Atribuibles a la Vacunación o Inmunización 2014 (resultados obtenidos de diversos estudios clínicos y posterior a la comercialización, no necesariamente corresponden al escenario en México (n=1394 sujetos), específicamente aquellos que se presentan en el rango de edad de 18 y 64 años utilizando la vacuna trivalente (Fluxone)³.

Los resultados se muestran en la figura 5.

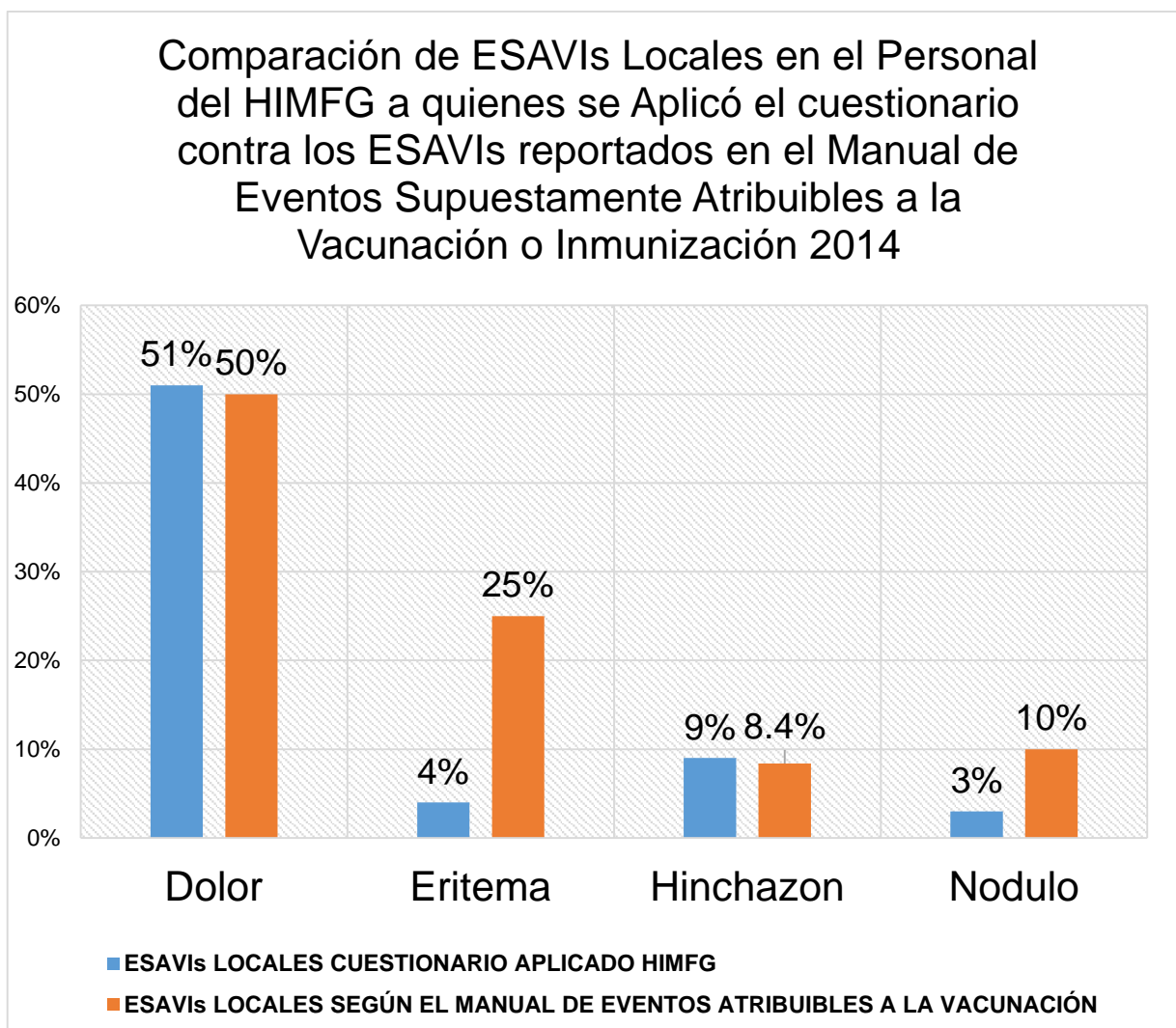


Figura 5. En este grafico podemos observar los ESAVIs locales presentes en la población a quienes se aplico el cuestionario con aquellos que se reportan en el Manual de Eventos Adversos Supuestamente Atribuibles a la Vacunación o Inmunización 2014.

EVENTOS ADVERSOS SISTÉMICOS REPORTADOS EN EL CUESTIONARIO POSTERIOR A LA VACUNACIÓN DE LA INFLUENZA ESTACIONAL EN EL HIMFG.

En base al cuestionario aplicado se reportaron los siguientes eventos adversos a nivel sistémico: fiebre n=14 (8%), mialgias n=72 (40%), atralgias n=20 (11%), y la presencia de adenopatias n=2 (1%).

Con base en los resultados reportados en el cuestionario se realizó al igual que con los eventos locales una comparación con los eventos adversos a nivel sistémico (ESAVIs) reportados en la literatura, tomando como referencia “El Manual de Eventos Supuestamente Atribuibles a la Vacunación o Inmunización 2014”, (resultados obtenidos de diversos estudios clínicos y posterior a la comercialización, no necesariamente corresponden al escenario en México (n=1394 sujetos), específicamente aquellos que se presentan en el rango de edad de 18 y 64 años, utilizando la vacuna trivalente Fluxone.

Los resultados se muestran en la figura 6.

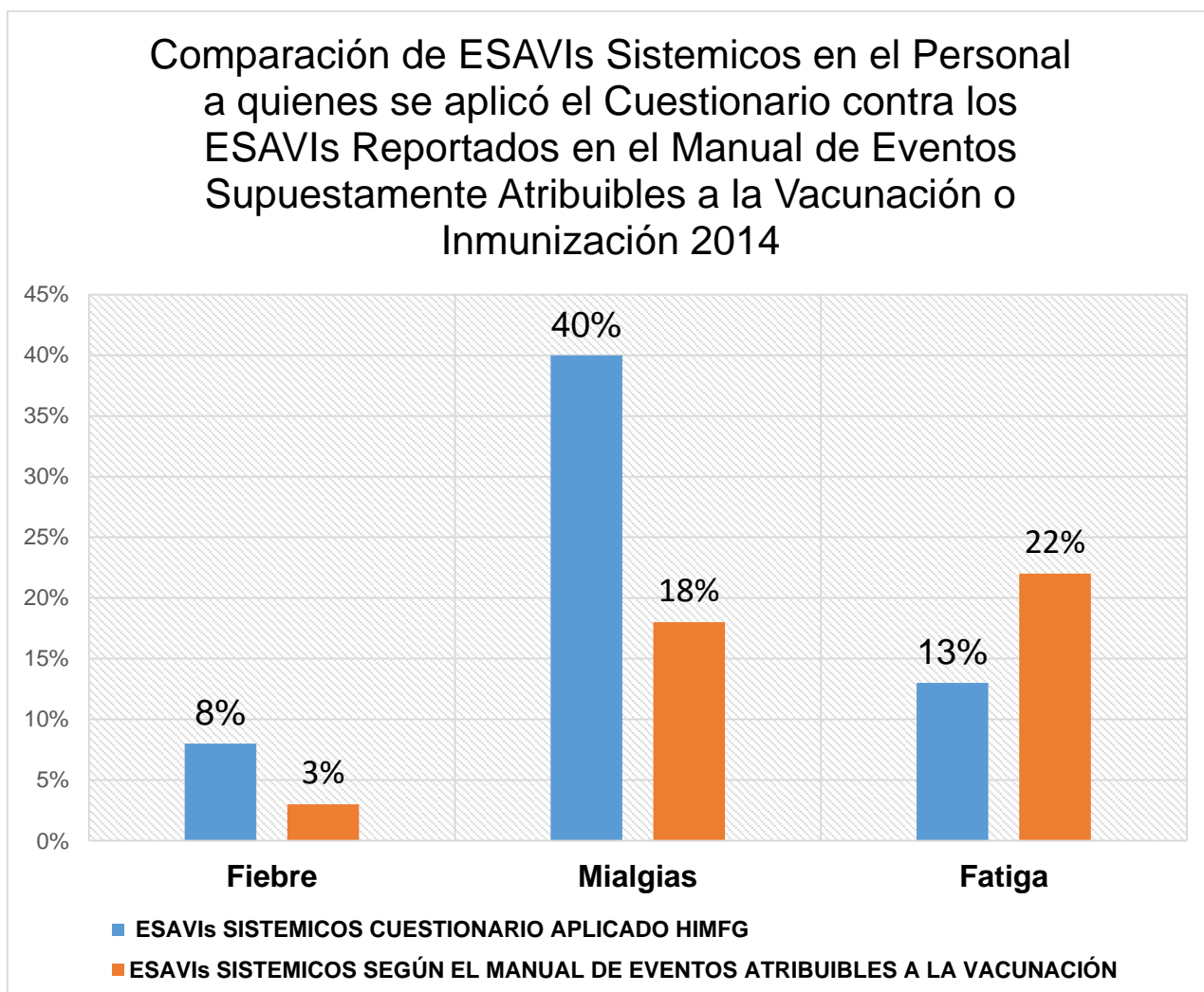


Figura 6. En este grafico podemos observar los ESAVIs sistémicos presentes en la población a quienes se aplicó el cuestionario con aquellos que se reportan en el Manual de Eventos Adversos Supuestamente Atribuibles a la Vacunación o Inmunización 2014.

EVENTOS ADVERSOS SISTÉMICOS ESPECIFICOS

Dentro de los síntomas gastrointestinales específicos se documentó que 5 sujetos (3%) presentaron sintomatología gastrointestinal, de los cuales 4 presentaron dolor abdominal, y 1 presentó diarrea posterior a la vacunación, se mencionó que dichos síntomas se presentaron en los primeros 3 días de aplicada la vacuna. Dentro de los síntomas alérgicos una persona reportó que presentó urticaria posterior a la aplicación a la misma, aunque en este caso no se cuenta con el tiempo en el cual se presentó, por lo que pudiera tratarse de un falso positivo, al igual se desconoce si padecía algún tipo de alergia a algún componente de la vacuna como puede ser el huevo o timerosal. No se reportaron alteraciones a nivel del estado de conciencia o a nivel neurológico. En la literatura dichos ESAVIs se presentan con un a frecuencia menor al 1%³.

Sintomas Adversos Sistemicos Especificos Variable	Porcentaje N=(%)
Sintomas Gastrointestinales	5 (3%)
Sintomas Alergicos	1 (0.5%)
Alteración a nivel del estado de conciencia	No se reportaron

Tabla 9. En esta tabla podemos observar los ESAVIs sistémicos específicos que se reportaron en el personal de salud y administrativo a quienes se aplicó la encuesta (n=180).

DISCUSIÓN

La vacuna de la influenza es por lo general es bien tolerada en la población. Los eventos adversos que se le atribuyen son por lo general inocuos y se presentan de forma pasajera. Generalmente se presentan eventos adversos locales siendo el principal de ellos dolor en el sitio donde se aplicó la vacuna, los cuales ceden aproximadamente a las 48 horas; dentro de los eventos sistémicos principalmente se presenta fiebre, fatiga y mialgias, aparecen a las 6-12 horas post-vacuna y desaparecen a los 2 días⁶.

En este estudio se realizó un cuestionario el cual reportó los principales efectos adversos que se atribuyen a la vacuna de la influenza estacional en el personal de salud y administrativo del HIMFG. Dentro de los ESAVIs locales se presentaron en un total de 99 sujetos lo que representa un 55% del total de la población del estudio (n=180). Predominó el dolor en el sitio de vacunación en un total de 51%, eritema 4%, inflamación 9% y nódulo 3%. Los síntomas sistémicos inespecíficos se presentaron en un total de 86 personas lo que representa un 48% de las personas a quienes se aplicó el cuestionario, encontrándose en el siguiente orden de frecuencia: mialgias 40%, artralgias 11%, fatiga 13%, fiebre 8%, y adenopatías 1%.

Los efectos adversos reportados en la literatura son muy similares a los ESAVIs que se presentaron en este estudio. En un estudio similar realizado en el Hospital Eskisehir Yunus en Turquía (2009), llevado acabo departamento de infectología, estudiaron los efectos adversos que se presentan posterior a la aplicación de la vacuna de la influenza estacional en el personal de salud (n=547) y encontrón que 197 sujetos (36%) presentaron algún tipo de efecto adverso, el principal fué dolor 197 sujetos (36%), fatiga en 95 sujetos (17.2%), cefalea en 14 (2.6%) , eritema en 8 (1.5%) y disnea en 1 sujeto (1.5%); sin importar la edad o genero unicamente se encontró que los efectos se presentaron de forma significativa en aquellos que recibieron por primera vez la vacuna⁶.

Al igual en un estudio realizado por el Hospital de Ankara en el 2007 se valoraron los ESAVIs a nivel local y sistémico posterior a la aplicación de la vacuna de la influenza en 80 residentes de pediatría en un rango de edad de 24-28 años donde se encontró que 29 de los residentes (37%) presentaron algún tipo de evento adverso; encontrándose síntomas locales en 17 (58%) residentes, donde el dolor fue el síntoma predominante encontrándose en 13 (16%), eritema en 3 (4%), y a nivel sistémico un total de 16 sujetos 20%, siendo fiebre el principal evento adverso en 13 sujetos (16%), mialgias 6% y cefalea 1%¹⁰.

Otros eventos que se han reportado posterior a la vacunación de los cuales no se ha estimado de manera confiable su frecuencia o no se ha establecido una relación causal con la exposición a la vacuna son: trombocitopenia, linfadenopatía, anafilaxia, eventos de hipersensibilidad como urticaria y angioedema, hiperemia ocular, síndrome de Guillan Barré, convulsiones, mielitis, parálisis facial, neuritis óptica o neuropatía, síncope, mareos, vasculitis o Síndrome de Steven Johnson³.

Los síntomas de hipersensibilidad inmediata de origen probablemente alérgico, como son angioedema, broncoespasmo, o anafilaxia sistémica, son muy raros y la mayoría están relacionados con la hipersensibilidad inmediata a la proteína residual del huevo, mientras que la alergia al timerosal puede conducir a hipersensibilidad retardada^{3,13}. En el estudio únicamente se presentó una persona con urticaria post vacunación, aunque no refiere haber presentado datos de anafilaxia o angioedema y se desconoce si tenía antecedente de alergia al huevo o timerosal en la encuesta.

Los síntomas gastrointestinales se presentan con mayor frecuencia en niños de 24 a 59 meses, generalmente no se presentan en población adulta³. En las encuestas realizadas se documentó que un 3% de los encuestados presentaron sintomatología gastrointestinal de los cuales de forma específica 4 personas presentaron dolor abdominal, y uno de ellos también presentó vómito, refieren que se presentó en los primeros 3 días posterior a la vacuna.

El síndrome de Guillan-Barré también se ha documentado, este es un trastorno neurológico autoinmune donde el cuerpo produce anticuerpos que atacan la mielina que rodea los axones del nervio periférico, es la principal causa de parálisis flácida adquirida. Se presenta posterior a una infección de vías respiratorias o gastrointestinal, siendo los principales agentes el *Campylobacter jejuni*, *citomegalovirus* o *virus de Epstein-Barr*². Se han reportado como detonantes en el 2-4% fármacos como son las penicilinas, estreptoquinasa, captopril, danazol y heroína. En enero del 2016 se asociaron con el virus del Zika. Se ha comunicado muy raramente después de la inmunización con la vacuna contra la influenza, reportándose un caso por cada millón de personas vacunadas²⁰. No se documentó ningún caso en las encuestas realizadas.

Una vez concluido el estudio se realizó junto con el departamento de epidemiología un recuento del total de trabajadores que se aplicaron la vacuna de la influenza estacional incluyendo a todos los médicos, residentes, enfermeras, personal administrativo y de apoyo. Los resultados fueron relevantes ya que menos de la mitad del personal que labora en el HIMFG se aplicó la vacuna. De un total de 3,007 trabajadores, únicamente se vacunaron 841 trabajadores lo que representa el 29% de la población que labora en esta institución; del total de vacunados (n=841) se obtuvieron los siguientes datos demográficos; de los médicos 302 (36%) se aplicaron la vacuna de la influenza estacional, de los residentes 361 (43%), enfermeras 285 (34%) y personal administrativo y de apoyo 168 (20%).

Estos resultados coinciden con lo que se reporta en la literatura, ya que el temor a presentar eventos adversos posterior a la vacunación de la influenza estacional es un obstaculo comun para el personal de salud en no aplicarse dicha vacuna. En un estudio realizado en Grecia y otro en España (Galicia), se reportó que uno de los principales factores que influyen en la no vacunación de los profesionales sanitarios es el temor a presentar efectos secundarios^{8,9}. Al igual en un estudio realizado en el 2007 a residentes de pediatría en Turquía se documentó que el mayor obstaculo para aplicar la vacuna de la influenza a los residentes fue el temor a presentar efectos adversos seguido de la falta de tiempo, creencia que la vacuna es inefectiva, y el costo de la misma^{10,11}.

CONCLUSIÓN

Este estudio pretende determinar frecuencia y el tipo de eventos adversos que se presentan posterior a la aplicación de la vacuna de la influenza estacional en el Hospital Infantil de México Federico Gómez.

Se concluyó que los eventos más comunes asociados a la vacuna de la influenza trivalente son los eventos locales como dolor, enrojecimiento, sensibilidad o inflamación en el sitio donde se aplicó la misma, los cuales se presentaron en un 50% de la muestra y se clasifican como ESAVIs o eventos relacionados con la vacuna, seguido de los síntomas sistémicos inespecificos los cuales se presentaron en un 48%, y tambien se relacionan con la aplicación de la vacuna, aunque debido a que no se determinó con exactitud el tiempo en el cual se presentaron pudiera tratarse de ESAVIs indeterminados categorizados como una asociación causal inconsistente con algun otro factor que no sea la vacuna, ya sea externo o propio del vacunado. Los síntomas sistemicos específicos como son los síntomas gastrointestinales, alérgicos y neurológicos se reportaron en 1% de la muestra, y como se menciona en la litetartura son poco especificos y no se ha comprobado que se asocien directamente con la aplicación de la vacuna. Consideramos que los resultados que se obtuvieron no son diferentes a los que se reportan en la literatura a nivel nacional e internacional.

Fué relevante la baja insidencia de vacunación en el personal del HIMFG, no se determinaron las causas dentro del cuestionario, pero de acuerdo a lo que se menciona en la literatura el temor a los eventos adversos postvacunación es la principal limitación para no aplicrarse la vacuna entre otras causas mencionadas en la discusion, por lo que seria interesante en un futuro que se realizaran estudios para determinar a que se debe, y asi mejorar la cobertura vacunal haciendo énfasis que esta es la piedra angular para evitar la enfermedad y contagio.

El trabajo realizado no es un estudio concluyente, pero abre las puertas a nuevos estudios donde se puede hacer una vigilancia estrecha de los eventos adversos que se presentan posterior a la vacunación contra la influenza estacional dentro del HIMFG.

LIMITACIONES DEL ESTUDIO

La principal limitación del estudio fué la falta de tiempo del el personal que labora en el HIMFG, sobre todo de residentes, médicos y personal de enfermeria, lo que impidió que no contestaran los cuestionarios o que los mismos se quedaran incompletos. Otra limitante fué que no se documentó el tiempo en el cual se presentaron los eventos advesos posterior a la aplicación de la vacuna de la influenza estacional, por lo que algunos de ellos pueden haber sido falsos positivos y que el causante fuera la presencia de algún factor extremo o proipio del vacunado y no la vacuna.

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

	Sept-enero 2014-15	Marzo-Abril 2015	Mayo- Julio 2015	Nov- enero 2015-16	Feb-abril 2016	Mayo- junio 2016
Revisión de Literatura y Antecedentes	X					
Construcción de cuestionario		X				
Primera Revisión			X			
Aplicación de cuestionario				X		
Análisis y resultados.					X	
Revisión Final						X

Tabla 8. Cronograma de actividades donde se especifica mes y año en el cual se elaboró y estructuró el estudio.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Shors, Estudio Molecular con Orientación Clínica, 1ed, Wisconsin-Oshkosh, Elsevier, 2009.
2. Murray P, Rosenthal K, Pfauer M, Murray Microbiología Médica, 5ed, Chicago, Elsevier, 2005.
3. Manual de Eventos Supuestamente Atribuibles a la Vacunación o Inmunización. México: Secretaría de Salud;2014.
4. Kuri Morales P, Betancourt Cravioto M, et al. Pandemia de Influenza la Respuesta en México. Rev. Salud Pública de México, 2006; vol.48 no.2, pags 172-79.
5. Acuna L, Influenza: Historia y Amenazas. Rev.Chil.Infect, 2004; vol.21 no.2 pags 162-164.
6. Naz H, Cevik F, Aykin N, Influenza Vaccination in healthcare workers. J Infect Developing Countries 2009; vol.3 no.2, pags 50-54.
7. Aguacil Ramos A, Garrigues-Pelufo T, et al. Seguridad de las Vacunas Antigripales en Grupos de Riesgo : Análisis de las Sospechas de Reacciones Adversas notificadas en Comunidad Valenciana entre 2005-2011; Rev Esp Quimoter, 2015; vol.28 no.4, pags 193-199.

8. Rachiotis G, Mouchtouri VA, et al. Low acceptance of vaccination against the 2009 pandemic influenza A(H1N1) among healthcare workers in Greece. *Euro Surveill.* 2010; vol.15 no.6: 19486
9. Galicia-García MD, González-Torga A, et al. Vacunación de gripe en trabajadores sanitarios. Por qué se vacunan y por qué no se vacunan. *Rev Enferm Infecc Microbiol Clin* 2006;vol.24 no.7, pag 413-416.
10. Kara A, Devrim I, Tolga C, Akca T, et al, Influenza Vaccine Adverse Event and Effect on Acceptability in Pediatric Residents. *J. Infect Dis* 2007, vol.60 pags 387-388.
11. Ropero-Alvarez A, Whittembury A, Bravo Alcantara P, Kurtis H et al, Events supposedly attributable to vaccination or immunization during pandemic influenza A (H1N1) vaccination campaigns in Latin America and the Caribbean. *J Vaccine* 2015, vol 33 pags 187-192.
12. Guías de la OMS para el uso de vacunas y antiviricos en las pandemias de influenza. Ginebra Suiza: Programa Mundial de Influenza de la OMS, Departamento de Vigilancia y Respuesta de Enfermedades Transmisibles; 2004.
13. Fajardo-Dolci G, Hernandez Torres F, Varela-SantaCruz E, Perfil Epidemiológico de la Mortalidad por Influenza A (H1N1) en México. *Rev. Salud Publica de México*, 2009, vol.51 no.5, 361-371.
14. McCullers J, The co-pathogenesis of Influenza viruses with bacteria in the lung. *J. Nature Reviews, Microbiology*, 2014, vol 12, pags 252-262.
15. Iwasaki A, Pillai P, Innate immunity to influenza virus infection. *Nat Rev Immunol*, 2014, vol.14 no.5 pag 315-328.
16. Martin-Moreno V, Molina M, Sotillo M.J et al, Efectos Adversos Asociados a la Vacunación Antigripal en Pediatría. *Rev Esp Salud Publica*, 1998, vol 72, pags 319-329.
17. Iglesias Laboreiro J, Rendon Macias E, Marin Romero M, et al, Hospitalización Pediátrica por Influenza A H1N1. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc*, 2013, vol.51, no.2, pags 130-135.
18. Thompson WW, Shay DK, Weintraub E, Brammer L, Cox N, Anderson LJ, *et al.* Mortality associated with influenza and respiratory syncytial virus in the United States. *Jama*, 2003, vol.289, no.2, pags 179-186.
19. Poland GA, Tosh P, Jacobson RM, Requiring influenza vaccination for health care workers: seven truths we must accept. *J. Vaccine*, 2005, vol.23 pags 2251-2255.
20. Willson H, Bart J, et al, Guillan-Barre syndrome, *Lancet*, 2016, vol.16 pags 1-11.

10. ¿Presento fatiga y falta de energía posterior a la aplicación de la vacuna?

SI

NO

11. Presentó dolor de estomago , diarrea o vomito posterior a la aplicación de la vacuna?

SI

NO

*En caso de haber respondido que si, especifique que fue lo que presentó:

12. ¿Presentó ronchas generalizadas, sensación falta de aire inmediata posterior a la aplicación de la vacuna?

SI

NO

*En caso de haber respondido que si, especifique que fue lo que presentó:

13. ¿Presento ganglios generalizados por todo el cuerpo, los cuales no tenia previamente?

SI

NO

14. ¿Presentó cambios en el estado de conciencia o cambios en la personalidad posterior a la aplicación de la vacuna?

SI

NO

15. ¿Presentó sensación de quemazón o dolor posterior a la aplicación de la vacuna?

SI

NO

16. ¿A pesar de que se aplicó la vacuna le dio influenza (afirmativo únicamente si presentó prueba laboratorio corroborada positiva)?

SI

NO