



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA  
DE MÉXICO**

---

---

**FACULTAD DE CIENCIAS**

**VACUNACIÓN OPORTUNA EN NIÑOS MENORES  
DE 2 AÑOS EN MÉXICO, ANÁLISIS BASADO EN  
MODELOS DE DATOS DE SUPERVIVENCIA.**

**T E S I S**

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:**

**ACTUARIA**

**P R E S E N T A :**

**KARLA ITZEL SOTO MÉNDEZ**



**DIRECTORA DE TESIS:  
Dra. GLORIA MARÍA BELEM TREJO  
VALDIVIA**

**Ciudad Universitaria, CD. MX. 2018**



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 Datos del Jurado

Alumna:

Soto Méndez Karla Itzel

57 33 75 81

Universidad Nacional Autónoma de México

Actuaría

309302702

Tutora:

Dra.

Gloria María Belem Trejo Valdivia

Sinodal 1:

Dra.

Lizbeth Naranjo Albarrán

Sinodal 2:

M. en C.

José Salvador Zamora Muñoz

Sinodal 3:

Dra.

Sofía Villers Gómez

Sinodal 4:

Act.

Jaime Vázquez Alamilla

Tesis

Vacunación oportuna en niños menores de 2 años en México, análisis basado en modelos de datos de supervivencia.

102 p

2018

# Agradecimientos

*A mis padres que siempre me han apoyado en todos los aspectos de mi vida, sin ustedes no lo hubiera logrado. Gracias por estar siempre conmigo y por todo lo que me han dado.*

*A mi hermana y confidente Cristel por las risas y alegría.*

*A mis amigas que sin ellas no hubiera tenido tanta diversión y a todos los que compartieron momentos de felicidad conmigo.*

*A la Dra. Belem Trejo Valdivia con admiración por haberme orientado con dedicación y paciencia en la dirección de este trabajo.*

*A la UNAM por brindarme la mejor experiencia y ser la mejor casa de estudios.*

## Abreviaturas y acrónimos

|              |  |
|--------------|--|
| BCG          | Bacilo de Calm ette-Guerin, vacuna contra la tuberculosis  |
| DPT          | Vacuna contra difteria, tos ferina y tétanos  |
| DPT+HB+Hib   | Vacuna pentavalente de células enteras, contra difteria, tos ferina, tétanos, hepatitis B e infecciones por <i>Haemophilus influenzae</i> tipo b     |
| DPaT+VIP+Hib | Vacuna contra difteria, tos ferina (acelular), tétanos, poliomielitis e infecciones por <i>Haemophilus influenzae</i> tipo b; (Pentavalente Acelular) |
| HB           | Hepatitis B  |
| Sabin        | Vacuna oral antipoliomielítica, tipo Sabin   |
| SRP          | Vacuna triple viral contra sarampión, rubéola y parotiditis  |
| Td           | Toxoide tetánico diftérico   |
| VIP          | Vacuna inactivada de poliovirus, tipo Salk   |

# Índice general

|   |            |
|---|------------|
| <b>Introducción</b>   | <b>VII</b> |
| <b>1. Vacunación en niños menores de 2 años en México</b>                       | <b>1</b>   |
| 1.1. ¿Qué es una vacuna?  | 1          |
| 1.2. Historia de la vacunación en México  | 1          |
| 1.3. Plan de vacunación en México   | 3          |
| 1.4. Eficacia y efectividad de las vacunas                                      | 5          |
| 1.5. No vacunación y vacunación tardía  | 8          |
| <b>2. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2012</b>                           | <b>15</b>  |
| 2.1. Estructura de la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2012 (ENSANUT2012) | 15         |
| 2.2. Operativo de campo   | 17         |
| 2.3. Logística dentro del hogar   | 17         |
| 2.4. Muestra de niños menores de 2 años   | 18         |
| <b>3. Metodología Estadística (Datos de supervivencia)</b>                      | <b>20</b>  |
| 3.1. Introducción   | 20         |
| 3.2. Censura  | 21         |
| 3.3. Análisis de datos de supervivencia   | 25         |
| 3.4. Análisis de información  | 27         |
| 3.5. Estimación no paramétrica  | 27         |
| 3.5.1. Estimador “Tabla de vida” de la función de supervivencia                 | 28         |
| 3.5.2. El Estimador Kaplan-Meier de la función de supervivencia                 | 31         |
| 3.5.3. Estimación de la función de riesgo                                       | 37         |
| 3.5.4. Comparación no-paramétrica de curvas de supervivencia                    | 38         |
| 3.5.5. Modelo de Riesgos Proporcionales de Cox                                  | 41         |
| 3.5.6. Diagnóstico  | 43         |
| 3.5.6.1. Residuos <i>Cox-Snell</i>  | 43         |
| 3.5.6.2. Residuos Martingala  | 45         |
| 3.5.6.3. Residuos de Schoenfeld   | 45         |
| 3.5.6.4. Prueba general del modelo de riesgos proporcionales                    | 46         |
| <b>4. Análisis exploratorio de la información</b>                               | <b>47</b>  |
| 4.1. Descripción de la muestra analítica  | 47         |

|  |           |
|--|-----------|
| 4.2. Resultados generales del análisis exploratorio .....              | 51        |
| 4.3. Resultados específicos por vacuna del análisis exploratorio ..... | 54        |
| 4.3.1. Vacuna BCG (al nacer) .....                                     | 54        |
| 4.3.2. Vacuna Hepatitis B .....  | 56        |
| 4.3.3. Vacuna Pentavalente acelular .....                              | 58        |
| 4.3.4. Vacuna Rotavirus .....  | 61        |
| 4.3.5. Vacuna Neumocócica conjugada .....                              | 62        |
| 4.3.6. Vacuna SRP .....  | 64        |
| 4.3.7. Vacuna SABIN .....  | 64        |
| <b>5. Modelos de riesgos proporcionales .....</b>                      | <b>67</b> |
| 5.1. Resultados del ajuste .....                                       | 67        |
| <b>Conclusiones .....</b>  | <b>78</b> |
| <b>Anexo .....</b>   | <b>80</b> |
| <b>Referencias .....</b>   | <b>94</b> |

# Introducción

La protección de la salud es un derecho fundamental de los mexicanos para prolongar y mejorar la calidad de vida humana, las acciones que se tomen respecto a nuestra salud en los primeros años de vida repercutirán en buena medida en los años posteriores. Una manera de preservar la salud es controlando las enfermedades prevenibles mediante la vacunación oportuna, éstas nos proporcionan inmunidad que resulta fundamental e irremplazable si no se recibe en los tiempos establecidos por la Secretaría de Salud en la Cartilla Nacional de Salud. Dentro de los primeros dos años de vida se reciben las vacunas primordiales que deben protegernos a lo largo de nuestra vida, ser vacunado después de la fecha indicada atenúa la eficacia de la vacuna y pone en riesgo nuestra salud, al igual que no recibir la vacuna, pues las personas que no las reciben pueden enfermarse y posteriormente contagiar a otras que tampoco recibieron la protección pues su sistema inmune se encuentra débil para combatir esas enfermedades.

A pesar de que todo mexicano debe recibir una vacunación oportuna esto no siempre sucede, existen algunas situaciones que dificultan tener acceso a la vacunación como el desabasto de las vacunas, la falta de material para vacunación, dificultad para llegar a lugares remotos durante las Semanas Nacionales de Vacunación, aunque también existen factores familiares que influyen como la educación que recibieron los padres, conocimiento sobre la vacunación y su importancia, la responsabilidad y tiempo que dediquen a sus hijos, etc.

El objetivo principal de este trabajo de tesis es encontrar algunos de estos factores que afectan el tiempo en el que los menores reciben las vacunas primordiales de acuerdo a la edad que le corresponde a cada dosis, para que mediante los resultados obtenidos y teniendo en cuenta la importancia de la vacunación oportuna, poder realizar acciones que contrarresten esta situación tal como campañas de vacunación dirigidas a cierta parte de la población.

# Capítulo 1

## Vacunación en niños menores de 2 años en México

### 1.1 ¿Qué es una vacuna?

La Organización Mundial de la Salud define vacuna como cualquier preparación que ayude a generar inmunidad contra una enfermedad mediante la producción de anticuerpos. Dicha preparación puede ser una suspensión de microorganismos muertos o atenuados, o productos o derivados de microorganismos. La vía de administración puede ser oral, vaporización nasal o inyectable. (Organización Mundial de la Salud, s.f.)

Las vacunas sensibilizan el sistema inmunológico mediante la introducción de microorganismos atenuados, inactivados o sus fracciones, nos crean una memoria inmunológica similar a la que se hubiera adquirido con la enfermedad. (Richarson et al, 2008)

La vacunación es la estrategia más útil y segura para prevenir muertes por enfermedades infecciosas en todo el mundo, hacerlo a tiempo da una protección temprana contra cada una de las enfermedades y sus complicaciones.

### 1.2 Historia de la vacunación en México

A lo largo de la historia se ha ido innovando el desarrollo de las vacunas a través del mundo, creando nuevas y mejores. Las primeras inmunizaciones que surgieron en el mundo ocurrieron en China alrededor del año 1000 fue a través de la inoculación contra la viruela (variolización), es decir sensibilizaban el sistema inmunológico de las personas infectándolas con costras pulverizadas de viruela e introduciéndolas en las fosas nasales. Para 1721 se introduce la variolización a Gran Bretaña y en 1976 Edward

Jenner inocula a James Philips con la primera vacuna antiviruela. (The College of Physicians of Philadelphia, s.f.)

Conocer la historia de la vacunación nos permite comprender sus orígenes, y cómo ha evolucionado la prevención de enfermedades en nuestro país en los diferentes grupos de edad que conforman la línea de vida.

La historia de la vacunación en México se remonta a 1804 cuando el Dr. Francisco Balmis introduce la vacunación antivariolosa, aunque es hasta 1926, por decreto presidencial, que se hace obligatoria y se inician las campañas masivas para su aplicación.

En 1973 se crea el Programa Nacional de Inmunizaciones, con el que se organiza la vacunación masiva y se inicia la aplicación simultánea de 5 vacunas contra 7 enfermedades (BCG, Sabin, DPT, Antisarampión y Toxoide Tetánico). Como apoyo a este programa se crean en 1980 las jornadas intensivas de vacunación, al inicio se denominaron “Fases Intensivas de Vacunación”, después “Días Nacionales de Vacunación”, “Semanas Nacionales de Vacunación” y finalmente “Semanas Nacionales de Salud”.

El Consejo Nacional de Vacunación (CONAVA) es creado en 1991 con el objeto fundamental de coordinar las acciones en materia de vacunación, de las instituciones que integran el sector salud y de los sectores público, social y privado; es en ese mismo año cuando se origina del Programa de Vacunación Universal.

En 2009 se inicia la aplicación de la vacuna contra el Virus del Papiloma Humano (VPH) en población de 12 a 16 años de edad residentes en municipios de riesgo, así también llega al país en el mes de noviembre la 1ª remesa de vacuna anti-influenza AH1N1. (Secretaría de Salud del Estado de Veracruz, 2014)

La evolución de las vacunas en México se ha desarrollado a la par que el mundo entero en el mismo campo y cuenta con una de las coberturas más amplias en materia de vacunación.

### **1.3 Plan de vacunación en México**

La Constitución de los Estados Unidos Mexicanos en su artículo 4° sostiene que todo mexicano tiene derecho a la salud y el artículo 144 de la Ley General de Salud establece que las vacunaciones contra la Tosferina, la Difteria, el Tétanos, la Tuberculosis, la Poliomiélitis y el Sarampión, así como otras contra enfermedades transmisibles que en el futuro estimare necesarias la Secretaría de Salud, serán obligatorias en los términos que fije esta dependencia. La misma Secretaría determinaría los sectores de población que deban ser vacunados y las condiciones en que deberían suministrarse las vacunas, conforme a los programas que al efecto establezca, las que serán de observación obligatoria para las instituciones de salud.

Es por eso que se implementaron el Programa de Vacunación Universal, que brindan beneficio gratuito dirigido a la población, cuyo objetivo es proteger contra enfermedades que son prevenibles a través de la aplicación de vacunas; y el Programa de Vacunación Permanente, que mediante todas las instituciones de salud (SSA, IMSS, ISSSTE, PEMEX, SEDENA, SEMAR, etc.) brinda servicio de vacunación de manera permanente los 365 días del año en sus horarios de atención.

En ese sentido, el Esquema Nacional de Vacunación para la prevención y control de enfermedades provee las vacunas en cada etapa de la vida para evitar el padecimiento de algunas enfermedades infectocontagiosas, con consecuencias graves en la salud o la muerte.

Con el fin de garantizar la atención médica necesaria se dieron a conocer en 2007 cinco nuevas Cartillas Nacionales de Salud diseñadas por la Secretaría de Salud, el IMSS, ISSSTE, DIF y los servicios de salud de SEDENA, SEMAR y PEMEX

destinadas a toda la población: de Niñas y Niños de 0 a 9 años, del Adolescente de 10 a 19 años, de la Mujer de 20 a 59 años, del Hombre de 20 a 59 años y del Adulto Mayor de 60 años y más que contienen un esquema de vacunación específico acorde a los rangos de edad y/o género. Dichas cartillas están disponibles en todo el país desde 2009. (Secretaría de Salud, 2015)

En 2010 se registraron en el país 28 865 muertes en menores de cinco años, muchas de las cuales podrían haberse evitado a través del acceso efectivo a intervenciones de salud, como es la vacunación o con acciones sobre el medio ambiente y los determinantes sociales. (Gutiérrez JP, 2012)

La inmunización ofrece protección contra varias enfermedades peligrosas. Un niño que no esté vacunado tiene muchas más probabilidades de contraer enfermedades, de quedar permanentemente incapacitado o de sufrir desnutrición y morir. (Fondo de las Naciones Unidas para la Infancia (UNICEF), 2011)

La importancia de la vacunación en los niños radica en prevenir enfermedades mortales y el nuevo brote y propagación de enfermedades que ya han sido erradicadas en nuestro país. Recordemos que los niños son el futuro de México y por ende su sano desarrollo y crecimiento son prioridad.

Es en este sentido que es necesario promover los beneficios de la vacunación, incrementar la cobertura de vacunación de todos los niños y niñas, y en especial administrar las vacunas en los tiempos designados para cada una de ellas. Lo anterior es particularmente relevante durante los dos primeros años de vida.

La siguiente imagen muestra la conformación del actual Esquema Nacional de Vacunación de México para niños menores de 2 años y las edades en que deben ser administradas cada una de las correspondientes vacunas.

| Esquema Nacional de Vacunación 2012 |                          |             |           |                     |
|-------------------------------------|--------------------------|-------------|-----------|---------------------|
| Nacimiento                          | BCG                      | Hepatitis B |           |                     |
| 2 meses                             | Pentavalente acelular    | Hepatitis B | Rotavirus | Neumococo conjugada |
| 4 meses                             | Pentavalente acelular    |             | Rotavirus | Neumococo conjugada |
| 6 Meses                             | Pentavalente acelular    | Hepatitis B |           | Influenza           |
| 7 Meses                             | Influenza segunda dosis  |             |           |                     |
| 12 Meses                            | SRP                      |             |           | Neumococo conjugada |
| 18 Meses                            | Pentavalente acelarar    |             |           |                     |
| 24 meses (2 años)                   | Influenza refuerzo anual |             |           |                     |

Figura 1.1 Esquema de Vacunación en México 2012 para niños menores de dos años. De acuerdo a la Norma Oficial Mexicana NOM-036-SSA2-2012 y la ENSANUT2012.

Es de vital importancia que cada niño reciba la serie completa de vacunas, pues de lo contrario éstas podrían no surtir efecto. (Fondo de las Naciones Unidas para la Infancia (UNICEF), 2011)

Para proteger al niño durante sus primeros años de vida es necesario administrarle las vacunas en la fecha que indica la Figura 1. Las vacunaciones son más efectivas si se administran a las edades que se especifican en dicho calendario o lo más cerca posible de estas edades.

## 1.4 Eficacia y Efectividad de las Vacunas

Las vacunas se evalúan de acuerdo a su eficacia y su efectividad. La eficacia de una vacuna se refiere a la capacidad biológica para proteger a la persona en condiciones ideales, es decir, representa la reducción porcentual en la frecuencia de infecciones entre las personas vacunadas en comparación con la frecuencia entre las que no fueron vacunadas, suponiendo que la vacuna es la causa de esta reducción. Ésta se evalúa en forma experimental, en el laboratorio, y una vez la vacuna haya superado la evaluación de la eficacia se evalúa la efectividad (la vacuna se aplica en condiciones reales).

Por otro lado, la efectividad se define como la posibilidad de que una enfermedad inmunoprevenible se presente en un grupo de población vacunada frente al riesgo de que ocurra en un grupo no vacunado. La efectividad de una vacuna es una medida de cómo funcionan las vacunas contra enfermedades inmunoprevenibles que se utilizan en circunstancias habituales en la comunidad.

Cada una de las vacunas tiene un periodo de eficacia y efectividad distintos, los cuales dependen de la edad del menor y el momento en que haya recibido dicha vacuna o la dosis correspondiente. De acuerdo con la Norma Oficial Mexicana NOM-036-SSA2-2012 y el Manual de Vacunación 2008-2009 aún vigente, encontramos los siguientes aspectos y recomendaciones:

**Vacuna BCG liofilizada:** se debe asegurar la vacunación a todos los niños recién nacidos o en el primer contacto con los servicios de salud antes del año de edad. El periodo de mayor efectividad es dentro de los primeros 11 meses de vida del menor, aunque se le podrá vacunar hasta los 4 años de edad y, excepcionalmente, se puede vacunar a los menores de 14 años que no hayan sido vacunados o no se compruebe la vacunación. Se aplica una dosis única donde las tasas de eficacia protectora oscilan entre el 52% y el 100% para la meningitis tuberculosa y la tuberculosis miliar, y del 2% al 80% para la tuberculosis pulmonar (Richardson et al., 2008). Las personas vacunadas desarrollan una respuesta inmunitaria de 8 a 14 semanas después de la vacunación, al tiempo que su duración va disminuyendo gradualmente hasta niveles no significativos transcurridos entre 10 y 20 años (Organización Mundial de la Salud).

**Vacuna antihepatitis B recombinante:** se debe administrar a todos los recién nacidos en las primeras 12 horas de vida o antes del egreso hospitalario, máximo 7 días posteriores al nacimiento. La primera dosis se aplica durante las primeras 12 horas de nacimiento, la segunda a los 2 meses y la tercera a los 6 meses de edad. En niños menores de 2kg se debe aplicar la vacuna contra hepatitis B en las primeras 12 hrs., segunda a los 2 meses, tercera dosis a los 4 meses y la cuarta dosis a los 6 meses. Los

niños que por alguna razón no hayan recibido la vacuna dentro de los primeros 7 días del nacimiento, se utilizará el esquema de 2, 4 y 6 meses de edad.

La duración de la protección de la vacuna va alrededor de los 15 a 22 años después de la vacunación, induce una respuesta protectora de anticuerpos en 95 a 98% de los individuos vacunados, y los títulos protectores se empiezan a alcanzar a las dos semanas de la segunda dosis.

**Vacuna Pentavalente acelular (DPaT+VIP+ Hib):** se debe vacunar a niños menores de 5 años; cuatro dosis, las tres primeras con intervalo de 2 meses entre cada una; la primera, a los 2 meses de edad, la segunda a los 4, la tercera a los 6 y la cuarta a los 18 meses de edad. Para mayor efectividad se recomienda aplicar la vacuna hasta un mes después de la fecha exacta.

Después de la cuarta dosis la eficacia es cercana a 100% para los toxoides tetánico y diftérico; igual o superior a 80% para la fracción pertusis, y superior a 95% para el componente Hib.

**Vacuna Antipoliomelítica trivalente oral tipo Sabin:** se debe vacunar a niños menores de 5 años; cuatro dosis, al nacer, 2, 4 y 6 meses de edad. Tiene una eficacia mayor del 95% después de recibir tres o más dosis. Esta vacuna sólo se presentó en el esquema de la Cartilla Nacional de Vacunación.

**Vacuna Antirrotavirus:** se debe vacunar a todos los menores de 8 meses de edad; dos o tres dosis dependiendo del laboratorio fabricante. La primera dosis debe aplicarse a los dos meses de edad (puede iniciarse a las seis semanas de vida) y la última dosis antes de cumplir los 8 meses de edad. El intervalo sugerido es de 2 meses entre cada dosis, con un mínimo de cuatro semanas.

**Vacuna Antineumocócica conjugada:** se debe vacunar a los niños de 2 a 18 meses de edad, se aplican al menos tres dosis; a los 2, 4 y 12 meses de edad. En grupos

de riesgo debe evaluarse su aplicación en otros grupos de edad, si aún no han recibido la vacuna.

La eficacia de 3 dosis aplicadas en los primeros 12 meses de vida, contra enfermedad invasora por neumococo causada por los serotipos vacunales va del 87% hasta el 97%.

**Vacuna Antiinfluenza de virus completos, fraccionados y subunidades (de uso estacional):** se debe vacunar anualmente a población de 6 meses a 59 meses.

**Vacuna triple viral, Antisarampión, Antirrubéola y Antiparotiditis (SRP):** asegurar la aplicación a niños de 12 meses y 6 años de edad. Se administrarán dos dosis de vacuna; la primera a los 12 meses de edad; y la segunda, al cumplir los 6 años o ingresar a la escuela primaria.

Cuando la vacuna triple viral se aplica a partir de los 12 y hasta los 18 meses de vida, la eficacia contra el sarampión oscila entre 95% y 100 %, contra la rubéola entre 98% y 100% y contra la parotiditis entre 90% y 98%, dependiendo de la cepa y de la concentración de virus que contiene la vacuna.

## **1.5 No vacunación y vacunación tardía**

La vacunación es una de las mejores formas en que los padres pueden proteger a sus hijos, lamentablemente existen muchos mitos, miedos, desinformación e incluso situaciones ajenas a las responsabilidades de los padres que impiden que los infantes puedan recibir las vacunas que necesitan ya sea a tiempo o a lo largo de su vida.

Desde que existen las vacunas existe temor por los efectos secundarios que puedan tener en los niños, como el síndrome de muerte súbita del lactantes o incluso autismo, algunos piensan que las vacunas pueden contener mercurio o que no es necesaria la vacunación si se mantiene al menor en un ambiente limpio y saneado o que la inmunización por enfermedad es mejor. Otros mitos dicen que las enfermedades

de la infancia no se pueden prevenir, además la administración simultánea de más de una vacuna o de una vacuna combinada causa riesgos nocivos para la salud, inclusive que las vacunas contra enfermedades casi erradicadas no son necesarias. Todo esto, como ya se mencionó, son mitos, y aunado a la desinformación influyen en la no vacunación o la aplicación tardía de las vacunas.

Otro factor que influye en este hecho es la falta de vacunas suficientes para la demanda de niños que las necesitan, por ejemplo, en comunidades rurales muy remotas o en aquellas que no cuentan con un centro de salud cercano; también está el hecho de la desinformación acerca de la importancia de la vacunación ya que las enfermedades prevenibles mediante la vacunación pueden ser muy serias, requerir hospitalización o provocar la muerte. Lo más importante que se tiene que saber es que el sistema inmune de los infantes es más vulnerable cuando no se vacuna.

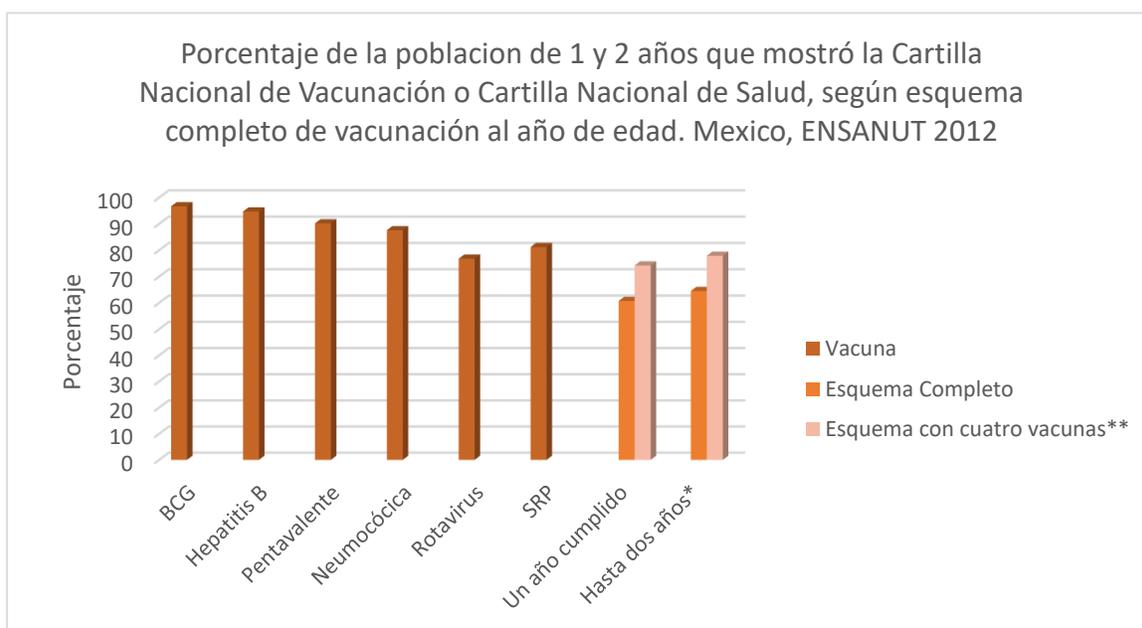
El hecho de no vacunar a los menores no sólo pone en riesgo su salud sino la de la sociedad, pues existe la posibilidad de que surjan de nuevo las enfermedades erradicadas y se contagien las personas que forman parte de su círculo social.

En referencia la vacunación tardía, una vez que el sistema inmunológico entra en contacto con el antígeno se elevan los niveles de inmunoglobulina hasta alcanzar una meseta, por lo que cuando no se concluye un esquema de vacunación, ya no es necesario reiniciar el esquema, sino que se puede continuar a partir de donde éste se haya suspendido. (Richarson et al., 2008)

Según la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición (ENSANUT2012) se estima que para 2012 un 77.9% de la población de niños de 1 y 2 años cumplidos a nivel nacional cuentan con un esquema de vacunación completo según su edad. Sin embargo, este dato sólo considera información sobre el tener o no cada una de las vacunas incluidas en el esquema, no así información sobre la oportunidad con que se administraron. Es decir, no toma en cuenta la edad del niño al momento de la

vacunación en relación a la edad en la que se debería vacunar según el esquema. (Gutiérrez JP, 2012)

Así pues, la ENSANUT2012 nos proporciona los porcentajes de la cobertura nacional del Esquema Nacional de Vacunación de donde podemos observar que al año de edad la cobertura nacional del esquema de vacunación alcanza un 60.7% y aumenta a 74.2% considerando sólo cuatro vacunas (BCG, HB, Pentavalente y SRP) y para el grupo de edad de 1 a 2 años cumplidos los porcentajes son 64.5% y 77.9% respectivamente, lo que corrobora que las bajas coberturas se deben a la misma baja cobertura de la vacuna SRP.



\* Incluye a niños de 12 a 35 meses y considera las vacunas que debe tener un niño al año de edad.

\*\* No incluye neumococo y rotavirus.

Figura 1.2. Fuente: ENSANUT 2012.

Se ha documentado que las consecuencias de la vacunación tardía o nula según cada vacuna son las siguientes:

### **BCG**

Esta enfermedad causa una infección generalizada con síntomas no específicos que pueden provocar incapacidad o muerte en un 10-20% de los niños, principalmente

menores de 5 años causando afecciones generalmente pulmonares. (Richarson et al., 2008)

## **Hepatitis B**

La Hepatitis B es una infección viral que ataca al hígado y puede causar enfermedad crónica o aguda. El virus es altamente contagioso y se transmite a través de la sangre u otros fluidos corporales de una persona infectada y puede sobrevivir hasta 7 días fuera del cuerpo.

Un reciente meta-análisis mostró que la inmunización a niños nacidos de una madre contagiada de hepatitis B reduce 3.5 veces la probabilidad de infectarse del virus. La vacuna también es efectiva en la reducción de la incidencia y muerte por Hepatocarcinoma.

Posponer la dosis de nacimiento incrementa el riesgo de infección de Hepatitis B. Un estudio muestra que niños nacidos de una madre infectada con HBsAg-positivo (Antígeno de Superficie de la Hepatitis B) incrementa significativamente cuando la primera dosis de la vacuna fue recibida después de 7 días de nacido comparado con los que recibieron la vacuna entre 1 y 3 días después del parto. (World Health Organization, 2009)

La respuesta inmune es mayor en menores de edad y adolescentes que en los adultos de más de 40 años.

## **Pentavalente acelular (DPaT/VIP+Hib)**

Esta vacuna protege a los infantes contra difteria, tosferina, tétanos, poliomiелitis e infecciones producidas por Haemophilus Influenzae Tipo b.

Difteria: Es una enfermedad que se presenta en los meses más fríos y afecta principalmente a niños menores de 5 años que no han sido vacunados. En México, desde 1991 no se han registrado casos de difteria faríngea. (Richarson et al., 2008)

Tétanos: Es una enfermedad infecciosa aguda producida por una exotoxina del bacilo tetánico que generalmente ataca en heridas. Se caracteriza por contracciones musculares dolorosas de los maseteros, músculos del cuello y posteriormente los del tronco, rigidez abdominal, y espasmos generalizados.

Las personas más susceptibles son los recién nacidos cuya madre no fue vacunada o no completó su vacunación antitetánica y durante el parto no fue atendida con los respectivos cuidados e higiene. (Richarson et al., 2008)

Tos ferina: La tos ferina inicia con síntomas leves como un catarro y puede progresar a ataques paroxísticos severos de tos. La infección es más severa en los menores de 1 año de vida, especialmente en los prematuros. Si el menor ha sido vacunado la infección suele ser leve. (Richarson et al., 2008)

Poliomielitis: La poliomiélitis es una enfermedad aguda viral que puede afectar el sistema nervioso central ocasionando parálisis flácida. Afecta sobre todo a los menores de cinco años. (Richarson et al., 2008)

Enfermedades invasivas por *Haemophilus influenzae* tipo b: *Haemophilus influenzae* causa otitis media, sinusitis, epiglotitis, artritis séptica, bacteremia oculta, celulitis, meningitis, neumonía, y empiema, entre otras. Antes de implementar la vacuna era la causa más frecuente de meningitis bacteriana en niños menores de 3 años de vida y de epiglotitis en niños de 2 a 4 años de vida. (Richarson et al., 2008)

### **Rotavirus**

La infección por rotavirus es la causa más común de enfermedad diarreica y deshidratación, haciendo susceptibles a los menores de cinco años, con mayor énfasis en los menores de un año. (Richarson et al., 2008)

## **Neumococo Conjugada**

El *Streptococcus pneumoniae* (neumococo) produce infecciones invasoras y no invasoras. Entre las infecciones invasoras se encuentran: sepsis, bacteriemia, meningitis y las neumonías bacteriémicas. Las no invasoras incluyen a la otitis media aguda (OMA), la neumonía no bacteriémica, la sinusitis, la conjuntivitis y las exacerbaciones de la bronquitis crónica. Es la principal causa de bacteriemia, meningitis bacteriana, neumonía bacteriana y otitis media aguda en menores de 2 años de edad (Richarson et al., 2008).

## **SRP**

Esta vacuna protege a los menores contra Sarampión, Rubeola y Parotiditis.

Sarampión: Es una enfermedad aguda causada por acción viral, con síntomas de fiebre, conjuntivitis, coriza, tos y eventualmente se pueden observar manchas de Koplik en la mucosa bucal. La enfermedad es más grave en lactantes, las consecuencias de esta complicación son permanentes y dañan el sistema nervioso central.

Rubéola y síndrome de rubéola congénita: los síntomas de la rubéola suelen ser fiebre leve, erupciones y enrojecimiento de la piel con manchas descoloridas y pequeñas protuberancias sólidas, inflamación generalizada de los ganglios linfáticos (más comúnmente retroauriculares, suboccipitales y cervicales).

Parotiditis: Infección vírica aguda, en donde se inflaman de una o más glándulas salivares, aunque pueden darse manifestaciones extraglandulares salivares. La tercera parte de la población es susceptible y no presentan síntomas, siendo invierno y primavera las estaciones cuando más se presenta. (Richarson et al., 2008)

Es en este sentido que es necesario hacer un estudio que evalúe el nivel de cumplimiento de la vacunación en cuanto al momento de su aplicación, en otras palabras, de la vacunación oportuna. El objetivo de esta tesis es llevar a cabo dicho estudio el cual tomará en cuenta la edad del infante, la edad designada para cada vacuna y el momento en que la recibe el menor, para que de este modo se pueda hacer una

mejor evaluación de los patrones y alcances de la cobertura de vacunación en niños menores de 2 años en México.

Reconocemos que la vacunación a tiempo no es común en la práctica, pero de acuerdo con todo lo mencionado anteriormente se debe estar consciente de que el tiempo de retraso en vacunarse a un menor puede poner en riesgo su salud, su vida e incluso la de los demás, dependiendo de la vacuna en cuestión. Este trabajo de tesis tiene como objetivo específico hacer un análisis estadístico de la vacunación oportuna definida a partir del tiempo que tarda en vacunarse un niño menor de dos años respecto a cada vacuna, utilizando para ello información proveniente de la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición (ENSANUT2012).

## **Capítulo 2**

### **Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2012**

Debido a la preocupación en México por conocer la salud de los mexicanos, desde 1987 se realizó la Encuesta Nacional de Salud y un año después la Encuesta Nacional de Nutrición, contando ahora con datos fidedignos acerca de las condiciones de salud de la población y sus posibles comportamientos es importante para poder tomar decisiones futuras a favor, precisamente, de la salud. En el año 2000, se llevó a cabo la Encuesta Nacional de Salud (ENSA2000) que incluyó los componentes de salud y nutrición. Posteriormente se conforma la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición que se levantó en 2006 y 2012 y cuyo objetivo fue generar información que permitiera analizar la evolución de las condiciones de salud y nutrición de la población y sus determinantes. (Gutiérrez JP, 2012)

#### **2.1 Estructura de la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2012 (ENSANUT2012)**

La Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2012<sup>1</sup> (ENSANUT2012), como instrumento del Sistema Nacional de Encuestas de Salud, mediante una muestra representativa del país, permitió recabar información actualizada y detallada de la salud y nutrición de la población mexicana.

El objetivo general de la ENSANUT2012 es cuantificar la frecuencia, distribución y tendencia de las condiciones y determinantes de salud y nutrición del país a todos niveles, además de determinar y examinar cómo responde la sociedad frente a los problemas de salud y nutrición, así como evaluar la calidad y cobertura de los servicios de salud y programas preventivos de salud en un panorama nacional, federal, por zona urbana y rural y por estrato socioeconómico. Igualmente, la

---

<sup>1</sup> Gutiérrez JP, Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2012. Resultados Nacionales.

ENSANUT 2012 nos permite conocer la cobertura de la protección en salud familiar de los mexicanos, comparando entre poblaciones y tipos de protección de salud. Es importante evaluar tanto la salud y nutrición de los mexicanos como al sistema de salud para poder actuar al respecto en el futuro.

Para lograr lo antes mencionado, se obtuvo información de 50 528 hogares distribuidos en las 32 entidades federativas del país, los cuales representan a los 29 429 252 hogares estimado en México para 2012. En promedio, en cada hogar habitan 3.89 individuos, la ENSANUT2012 reportó que 194 923 individuos habitan en los hogares encuestados, que en su conjunto representan a 115 170 278 habitantes de México para 2012. Se realizaron en total 96 031 encuestas individuales repartidas entre los diferentes grupos de edad, además de 14 104 encuestas de utilizadores de servicios de salud. Asimismo, la ENSANUT2012 incorporó la toma de mediciones antropométricas y de sangre capilar en individuos seleccionados, mediciones de tensión arterial en una submuestra de adolescentes y adultos y toma de sangre en una submuestra de cada grupo de edad, aparte de información de su dieta y actividad física.

Se definieron las siguientes unidades de análisis<sup>2</sup>:

- Hogar, como el conjunto de personas, con algún parentesco o no, que duermen en una vivienda bajo un mismo techo y con un ingreso común de uno o más miembros del hogar.
- Utilizadores de servicios de salud son las personas que recibieron atención médica en las dos semanas anteriores a la fecha de la entrevista.
- Niños preescolares son las personas del hogar entre 0 y 4 años cumplidos.
- Niños escolares son las personas del hogar entre 5 y 9 años cumplidos.
- Adolescentes son las personas del hogar entre 10 y 19 años cumplidos.
- Adultos son las personas del hogar con más de 20 años cumplidos.

---

<sup>2</sup> Romero-Martínez M, Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2012: diseño y cobertura.

## **2.2 Operativo de campo**

El operativo de campo que se llevó a cabo para la realización de la encuesta se compone de tres fases: a) selección e identificación de viviendas seleccionadas en campo, b) aplicación de los cuestionarios de hogar e individuales, y c) mediciones antropométricas, de tensión arterial y toma de muestras. (Gutiérrez JP, 2012)

Un grupo de cartógrafos identificó los lugares, previamente seleccionados, para poder actualizar croquis, listar las viviendas que parecían habitadas y seleccionar las viviendas a las que se les aplicaría la encuesta y la realización de procedimientos. Seguidamente los entrevistadores del equipo de salud visitaron todas las viviendas seleccionadas, aplicando los cuestionarios de hogar, utilizadores de servicios de salud, de niños de 0 a 4 años y de 5 a 9 años, de adolescentes de 10 a 19 años y de adultos de adultos de 20 años o más, según permitiera la conformación del hogar.

## **2.3 Logística dentro del hogar**

Una vez que el entrevistador visitó la vivienda, se seleccionó a un informante mayor de edad para cada hogar, éste proporcionó información socio-demográfica de cada uno de los integrantes del hogar. Además, dentro del hogar, si era posible, se selecciona mediante un muestreo simple a un menor de 5 años, a uno entre 5 a 9 años, a un adolescente, al menos un adulto y a uno o dos utilizadores de salud<sup>3</sup>.

Previo a la aplicación de cuestionarios, el entrevistador proporcionó información acerca del objetivo de la encuesta, sobre la participación voluntaria y la confidencialidad de los datos, igualmente se le solicitó al informante consentimiento para proporcionar la información sobre la vacunación de los menores o permitir a los adolescentes ser entrevistados; asimismo, se pidió consenso a los adolescentes y a quienes tenían mayoría de edad su consentimiento informado. Se proporcionó

---

<sup>3</sup> En 60% de los hogares se seleccionaron dos utilizadores de salud, si esto era posible, y en el 40% se seleccionó sólo un utilizador, si era posible.

información sobre los objetivos de la investigación, el carácter voluntario de la participación y la confidencialidad de la información.

## 2.4 Muestra de niños menores de 2 años

Del total de hogares, la ENSANUT2012 obtuvo información de 3 614 niños de 0 a 1 años, de los cuales se tiene que 1630 son hombres y 1644 mujeres, que representan a los cerca de 2 millones de menores mexicanos en ese rango de edad.

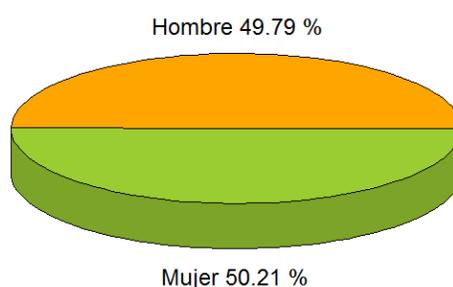


Figura 2.1. Proporción de niños menores de dos años por sexo a nivel nacional, según ENSANUT 2012. Fuente: Elaboración propia.

En el cuestionario para niños de 0 y 4 años, se capta información de diversos temas, uno de ellos sobre vacunación. Esta información se identifica y transcribe a los cuestionarios a partir de los registros de la Cartilla Nacional de Vacunación (CNV), la Cartilla Nacional de Salud (CNS) y/o en los comprobantes de vacunación del menor cuando al menos uno de estos 3 documentos está disponible o por reporte de la madre, padre o tutor en otro caso.

Para este trabajo de tesis se analizó la información de la sección de vacunación proveniente exclusivamente de alguna de las 2 cartillas arriba mencionadas, con lo cual la muestra analítica quedó conformada por 3 274 niños de 0 a 23 meses.

Cabe mencionar que en algunos casos no contaban con dichos documentos o bien se negaron a mostrarlo, por lo que no en todos los hogares se obtuvo la información de interés.

Por otro lado, también es importante mencionar que dado que hay vacunas que no forman parte del nuevo esquema de salud o algunas que aparecen en conjunto con otras vacunas, para fines del presente trabajo se decidió tomar la información complementaria de ambas cartillas, esto es, para la vacuna Hepatitis B a los 2 y 6 meses de la CNS se tomará también la información de la vacuna Pentavalente acelular para los mismos meses de la CNS, por su parte la vacuna SABIN que aparece como independiente en la CNS aparece incluida en la vacuna Pentavalente acelular de la CNS para las dosis de 2, 4 y 6 meses, por lo que se complementará la información correspondiente a esas edades.

Además, la primera dosis de la vacuna SABIN (al nacer) sólo se presenta como obligatoria en la Cartilla Nacional de Vacunación, se tiene apenas datos de 49 niños, de los cuales 21 sí recibieron la vacuna y 28 no lo hicieron, es decir, no se cuenta con información suficiente para poder obtener resultados importantes que nos permitan seguir analizando esta dosis de la vacuna SABIN, al igual que la cuarta dosis de la vacuna Pentavalente acelular aplicada a los 18 meses, que aunque sí es obligatoria en ambos esquemas de vacunación tampoco se tiene información suficiente para su análisis, de los 797 niños que debieron recibir la vacuna, 343 no lo hicieron, 454 sí la recibieron y adicionalmente 37 niños recibieron la dosis adelantada a su edad.

## Capítulo 3

# Metodología Estadística (Datos de supervivencia)

### 3.1 Introducción

Datos de supervivencia es una estructura de información que aparece en estudios longitudinales, en los cuales, el principal interés es estudiar el comportamiento de la variable tiempo, definida como el tiempo que transcurre entre la ocurrencia de dos eventos. El primer evento se conoce como “entrada” y define el inicio del estudio y seguimiento de los individuos. El segundo evento es conocido como “muerte” o “falla” y define el final del seguimiento de dichos individuos.

Observemos que la vacunación tardía puede evaluarse a través del análisis, modelaje e interpretación de datos de supervivencia, en donde la entrada al estudio es el momento en el que el niño cumple la edad requerida para recibir la vacuna y la falla ocurre cuando el niño recibe la mencionada vacuna. Definiendo así la variable  $T$  como el tiempo que tarda en administrársele la vacuna al niño, partiendo del momento en el que éste cumple la edad indicada en el esquema de vacunación. Se puede considerar entonces un tiempo de supervivencia para cada vacuna de interés.

La variable respuesta  $T$  es una variable aleatoria que toma valores reales no negativos y se define en un espacio de probabilidad  $(\Omega, \sigma, \mathbb{P})$  donde  $\Omega$  es el espacio muestral,  $\sigma$  es la  $\sigma$ -álgebra de eventos y  $\mathbb{P}$  es la medida de probabilidad.

Debido a que varias visitas o mantener vigilado a un individuo a través del tiempo resulta muy costoso en la práctica, la ENSANUT no hace un seguimiento de manera prospectiva, sino que con una única visita recaba información que recrea el seguimiento hacia atrás en el tiempo, así los datos de la ENSANUT tienen la estructura de datos de supervivencia, pues se identifica el tiempo en el que el niño cumple la edad determinada y el momento en el que recibe la vacuna. Esta recreación no cambia la

metodología del estudio ya que la información obtenida es exactamente igual si se captura al principio, es decir desde el nacimiento del menor y se fuera recolectando hasta una fecha determinada o si se captura hasta el final de dicha fecha, digamos el día de la aplicación de la encuesta.

Para cada niño participante de la encuesta, la ENSANUT2012 proporciona información de su fecha de nacimiento y para cada vacuna, la fecha en que fue administrada. Con dicha información es posible obtener la variable tiempo antes mencionada para cada una de las principales vacunas dentro del Esquema de Vacunación.

### **3.2 Censura**

En datos de supervivencia, por lo general, no todos los individuos entran al estudio al mismo tiempo y una vez que entran son observados hasta que presentan la falla o hasta que termina el estudio, es entonces cuando los datos son analizados. Además, ocurre que algunos individuos abandonan el estudio antes de presentar la falla y algunos otros no presentan la falla aun cuando el estudio ha terminado y es imposible darles un seguimiento a estos individuos ya que no necesariamente se cuenta con los recursos necesarios (diseño, tiempo, dinero, personal, material, etc.). Esta característica se denomina Censura y a los datos se les denomina datos censurados.

Existen varios tipos y característica de la censura “Censura Tipo I” que pone un límite de tiempo a la duración del estudio, “Censura Tipo II” que pone el límite al estudio cuando han ocurrido cierto número  $k$  de fallas ( $k \leq n$ ), estos dos tipos son casos particulares de la “Censura por la derecha” en la cual los individuos dejan el estudio sin haber presentado la falla, es decir, el tiempo de censura es menor al tiempo de supervivencia; “Censura por la Izquierda” que se presenta, por ejemplo, cuando el individuo presenta la falla antes de ingresar al estudio. Censura aleatoria se presenta cuando el individuo abandona el estudio por razones ajenas al objetivo del mismo.

De esta manera, los datos de supervivencia sujetos a censura por la derecha se pueden representar por la pareja  $(T, \delta)$ , definiendo:

$$\delta = \begin{cases} 1, & \text{si } Y \leq C_r \text{ (no censurado)} \\ 0, & \text{si } Y > C_r \text{ (censurado)} \end{cases}$$

$$T = \min(Y, C_r) = \begin{cases} Y & \text{Si } \delta = 1 \\ C_r & \text{Si } \delta = 0 \end{cases}$$

En donde  $Y$  es el tiempo de vida de un individuo,  $C_r$  el tiempo de censura fijo, siendo así  $T$  el tiempo de observación de un individuo.

Dada una muestra de la población, los datos disponibles para el análisis al menos serían  $(T_i, \delta_i)$ ,  $i = 1, 2, \dots, n$ . Posteriormente podremos incluir características individuales (covariables)  $X_i$ ,  $i = 1, 2, 3, \dots, n$ .

En nuestro estudio sólo será necesario considerar la censura por la derecha la cual se presenta cuando, al momento de la entrevista, un niño no ha recibido aún una vacuna que ya le correspondía haber sido administrada según su edad. Dado que no tendremos información sobre si posteriormente la recibe, pues la ENSANUT no regresa al hogar del niño, este dato lo consideramos censurado.

Cabe señalar que, en la base de datos disponible, existen casos en que la fecha registrada para la aplicación de alguna vacuna es anterior a la fecha indicada en el esquema de vacunación, la cual llega a ser hasta de dos meses o más. Para estas situaciones se decidió no incluir dichas observaciones, ya que no hay información suficiente para corroborar la fecha real de aplicación.

El cuadro 3.1 muestra el total de observaciones disponibles por vacuna según el momento de aplicación registrado en los documentos mostrados (Cartilla Nacional de Vacunación, Cartilla Nacional de Salud, etc.):

| <i>Vacuna'</i>                 | <i>Antes de tiempo</i> | <i>A tiempo</i> | <i>A destiempo</i> | <i>No recibieron la vacuna</i> |
|--------------------------------|------------------------|-----------------|--------------------|--------------------------------|
| <i>BCG (al nacer)</i>          | --                     | 671             | 2484               | 119                            |
| <i>Hepatitis B (al nacer)</i>  | --                     | 760             | 2315               | 152                            |
| <i>Hepatitis B (2 meses)</i>   | 780                    | 252             | 1886               | 178                            |
| <i>Hepatitis B (6 meses)</i>   | 881                    | 100             | 1380               | 236                            |
| <i>Pentavalente (2 meses)</i>  | 836                    | 268             | 1850               | 140                            |
| <i>Pentavalente (4 meses)</i>  | 760                    | 139             | 1715               | 220                            |
| <i>Pentavalente (6 meses)</i>  | 664                    | 99              | 1421               | 365                            |
| <i>Pentavalente (18 meses)</i> | 142                    | 33              | 316                | 343                            |
| <i>Rotavirus (2 meses)</i>     | 643                    | 232             | 1812               | 361                            |
| <i>Rotavirus (4 meses)</i>     | 575                    | 113             | 1423               | 665                            |
| <i>Neumococo (2 meses)</i>     | 732                    | 234             | 1917               | 165                            |
| <i>Neumococo (4 meses)</i>     | 669                    | 119             | 1711               | 293                            |
| <i>Neumococo (12 meses)</i>    | 209                    | 46              | 776                | 649                            |
| <i>SRP (12 meses)</i>          | 196                    | 92              | 1118               | 292                            |
| <i>Sabin (al nacer)</i>        | --                     | 1               | 20                 | 28                             |
| <i>Sabin (2 meses)</i>         | 831                    | 263             | 1839               | 161                            |
| <i>Sabin (4 meses)</i>         | 753                    | 137             | 1702               | 242                            |
| <i>Sabin (6 meses)</i>         | 658                    | 99              | 1400               | 389                            |

Cuadro 3.1. Tamaño de muestra disponible por vacuna en menores de 2 años. Fuente: Elaboración propia con datos de ENSANUT 2012.

De acuerdo a la efectividad de las vacunas se suele usar una ventana (tolerancia) de 15 días antes y 7 días después de la fecha exacta correspondiente para considerar que un individuo recibió la vacuna a tiempo, excepto la vacuna SRP, para la cual no se recomienda adelantar su aplicación. Para todos estos casos se tiene que el tiempo de partida es “0” y el conteo de días comenzará a partir del día 8.

| Vacuna                  | Más de 15 días de anticipación | A tiempo (tolerancia de 15 días antes y 7 posteriores a la fecha indicada) | A destiempo | No recibió la vacuna |
|-------------------------|--------------------------------|--|-------------|----------------------|
| BCG (al nacer)          | --                             | 2241   | 914         | 119                  |
| Hepatitis B (al nacer)  | --                             | 2322   | 753         | 152                  |
| Hepatitis B (2 meses)   | 263                            | 1432   | 1223        | 178                  |
| Hepatitis B (6 meses)   | 677                            | 611  | 1073        | 236                  |
| Pentavalente (2 meses)  | 248                            | 1549   | 1157        | 140                  |
| Pentavalente (4 meses)  | 498                            | 825  | 1291        | 220                  |
| Pentavalente (6 meses)  | 486                            | 541  | 1157        | 365                  |
| Pentavalente (18 meses) | 106                            | 147  | 238         | 343                  |
| Rotavirus (2 meses)     | 176                            | 1327   | 1184        | 361                  |
| Rotavirus (4 meses)     | 369                            | 660  | 1082        | 665                  |
| Neumococo (2 meses)     | 218                            | 1426   | 1239        | 165                  |
| Neumococo (4 meses)     | 435                            | 726  | 1338        | 293                  |
| Neumococo (12 meses)    | 135                            | 309  | 587         | 649                  |
| SRP (12 meses)          | --                             | *404   | 806         | 292                  |
| Sabin (al nacer)        | --                             | 15   | 6           | 28                   |
| Sabin (2 meses)         | 250                            | 1535   | 1148        | 161                  |
| Sabin (4 meses)         | 496                            | 814  | 1282        | 242                  |
| Sabin (6 meses)         | 480                            | 536  | 1141        | 389                  |

**Cuadro 3.2. Tamaño de muestra disponible por vacuna en menores de 2 años considerando una ventana de [-15,7] días. Fuente: Elaboración propia con datos de ENSANUT 2012.**

\*De 0 a 7 días posteriores a la fecha indicada.

### 3.3 Análisis de datos de Supervivencia

En enfoque básico de análisis se supone que se cuenta con una muestra aleatoria de individuos, los cuales son seguidos hasta la falla. El análisis se centra en el estudio de  $T$  a partir de funciones básicas, entre las cuales están: Función de supervivencia y Función de riesgo.

#### *Función de supervivencia*

La función de supervivencia se denota como  $S_T(t)$  y es definida de la siguiente manera

$$\begin{aligned} S_T(t) &= \Pr(T > t) \\ &= \Pr(\text{el individuo sobreviva después de } t) \\ &= \Pr(\text{no presenta la falla antes de } t) \end{aligned}$$

Esta función representa la probabilidad de que el individuo sobreviva, es decir que no presente falla, desde el origen y hasta un momento dado  $t$ . Por construcción,  $S_T(t)$  es una función no creciente que cumple las siguientes propiedades:

- $0 \leq S_T(t) \leq 1$
- $t_1 \leq t_2$  implica  $S_T(t_1) \geq S_T(t_2)$
- $S_T(0) = 1$  y  $\lim_{t \rightarrow \infty} S_T(t) = 0$ .

Si  $T$  es una variable aleatoria continua con función de densidad de probabilidad  $f_T(t)$  y con función de distribución acumulada  $F_T(t)$ , que representa la ocurrencia del evento antes del tiempo  $t$ , entonces su **función de supervivencia** es

$$S_T(t) = 1 - F_T(t) = 1 - \int_0^t f_U(u) du \quad (3.1)$$

#### *Función de Riesgo*

Por otro lado, la Función de Riesgo (Hazard function) nos da la tasa instantánea de falla, es decir, nos muestra cómo va cambiando la probabilidad de presentarse el

evento de interés en el instante inmediato siguiente, condicionado a que el evento no se haya presentado un instante antes. Formalmente la función de Riesgo para una variable aleatoria T se define como

$$h_T(t) = \lim_{\Delta t \rightarrow 0} \frac{\Pr[t < T < t + \Delta t | T > t]}{\Delta t} = \lim_{\Delta t \rightarrow 0} \frac{\Pr[\{t < T < t + \Delta t\} \cap \{T > t\}]}{\Delta t * \Pr[T > t]} =$$

$$\lim_{\Delta t \rightarrow 0} \frac{\Pr[t < T < t + \Delta t]}{\Delta t * \Pr[T > t]} = \lim_{\Delta t \rightarrow 0} \frac{F_T(t + \Delta t) - F_T(t)}{\Delta t} \left( \frac{1}{S_T(t)} \right) = \frac{F_T'(t)}{S_T(t)} = \frac{f_T(t)}{S_T(t)}$$

$$\forall t > 0 \quad (3.2)$$

También podemos expresar a la función de riesgo de la siguiente manera, en donde a partir de la función de supervivencia se puede obtener la función de riesgo

$$h_T(t) = \frac{f_T(t)}{S_T(t)} = \frac{-S_T'(t)}{S_T(t)} = -\frac{d}{dt} \log S_T(t). \quad (3.3)$$

Y utilizando el Teorema Fundamental del Cálculo en la ecuación (3.1) tenemos que

$$\frac{\partial S_T(t)}{\partial t} = -f_T(t) , \text{ es decir, } -\frac{\partial S_T(t)}{\partial t} = f_T(t) \quad (3.4)$$

### ***Función de Riesgo Acumulado***

Existe además la Función de Riesgo Acumulado denotada por  $H_T(t)$  para la variable aleatoria T, con función de riesgo asociada  $h_T(t)$ , se define como

$$H_T(t) = \int_0^t h_T(u) du = -\log S_T(t). \quad (3.5)$$

Así podemos tener otra forma de expresar a la función de supervivencia

$$S_T(t) = \exp[-H_T(t)] = \exp \int_0^t h_T(u) du. \quad (3.6)$$

La función de Riesgo puede ser creciente, decreciente o indicar procesos más complicados.

### 3.4 Análisis de la información

El análisis estadístico de información de muestras poblacionales con una estructura de datos de supervivencia considera dos etapas

- Análisis Exploratorio de Datos (EDA) cuya finalidad es tener un entendimiento básico de los datos y patrones simples (Análisis de supervivencia y riesgo) cuyos hallazgos se utilizan como insumo y justificación en la segunda etapa. Este análisis puede abordarse de forma paramétrica, en donde las familias de distribuciones consideradas son: exponencial, gamma, Weibull, log-normal, etc., pero el enfoque más común es el análisis no-paramétrico y semiparamétrico.
- Análisis inferencial, cuya finalidad es modelar la o las variables respuesta en función de las principales características individuales. En este análisis existen familias de modelos semiparamétricos para esta estructura de datos con diferentes abordajes como el modelo de Riesgos Proporcionales de Cox (más utilizado con seres vivos) o el modelo de vida acelerada (usualmente utilizado en la industria).

### 3.5 Estimación no paramétrica

Cuando queremos hacer inferencia estadística sobre una muestra aleatoria proveniente de una población en la que deseamos estimar alguna característica es muy importante la selección del método ya sea paramétrico o no paramétrico, pues una mala selección ocasionaría conclusiones erróneas. Es por eso que cuando hay incertidumbre para seleccionar cierto modelo paramétrico existen otros métodos no paramétricos que no requieren de supuestos sobre la distribución de probabilidad de la muestra.

### 3.5.1 Estimador “Tabla de vida” de la función de supervivencia

El estimador de *tabla de vida*<sup>4</sup> es el símil de un tabulado de frecuencias y es utilizado para, precisamente, estimar la función de supervivencia dividiendo el periodo de observación en una serie de  $k$  intervalos  $0 = t'_0 < t'_1 < \dots < t'_k$ , no necesariamente de la misma longitud. Suponemos que el  $j$ -ésimo intervalo se denota como  $I_j = [t'_j, t'_{j+1})$  y sea

$d_j$ : número de individuos que fallaron en  $I_j$

$c_j$ : número de individuos censurados en  $I_j$

$n_j$ : número de individuos en riesgo al inicio del intervalo  $I_j$ ,  
vivos y no censurados al tiempo  $t'_{j-1}$

También suponemos que las censuras ocurren de manera uniforme a través del intervalo  $I_j$ , entonces el promedio de individuos en riesgo es

$$n'_j = n_j - \frac{c_j}{2}$$

En el  $j$ -ésimo intervalo, la probabilidad de muerte puede ser estimada por  $\frac{d_j}{n'_j}$ , por lo que la correspondiente probabilidad de supervivencia es  $\frac{n'_j - d_j}{n'_j}$ . Ahora consideremos la probabilidad de que un individuo sobreviva más allá del tiempo  $t'_k$ ,  $k = 1, 2, \dots, n$ , es decir, que sobreviva en algún tiempo después de empezar el  $k$ -ésimo intervalo. Dicha probabilidad será el producto de que cada individuo sobreviva más allá del  $k$ -ésimo intervalo dado que ha sobrevivido a todos los  $k-1$  anteriores intervalos, es entonces que la función de supervivencia del estimador tabla de vida está dado por

$$S^*(t) = \prod_{j=1}^k \left( \frac{n'_j - d_j}{n'_j} \right), \quad (3.7)$$

Con  $t'_k \leq t \leq t'_{k+1}$ ,  $k = 1, 2, \dots, n$ . La probabilidad de supervivencia antes de empezar el primer intervalo  $t'_1$  es 1 y después del último intervalo  $t'_{n+1}$ .

<sup>4</sup> Collet, D. (1994). *Modelling Survival Data in Medical Research*. Chapman & Hall.

Ejemplo:

El cuadro 3.2 contiene la tabla de vida estimada de 3,274 niños menores de 2 años a los que debieron aplicarles la vacuna BCG según la ENSANUT2012.

| Intervalo | Periodo de tiempo (días) | $d_j$ | $c_j$ | $n_j$ | $n'_j$ | $\left(\frac{n'_j - d_j}{n'_j}\right)$ | $S^*(t)$ |
|-----------|--------------------------|-------|-------|-------|--------|--|----------|
| 0         | 0                        | 2241  | 3     | 3274  | 3272.5 | 0.32                                   | 0.32     |
| 1         | (0,30]                   | 618   | 8     | 1030  | 1026   | 0.4                                    | 0.13     |
| 2         | (30,60]                  | 129   | 8     | 404   | 400    | 0.68                                   | 0.08     |
| 3         | (60,90]                  | 60    | 10    | 267   | 262    | 0.77                                   | 0.07     |
| 4         | (90,120]                 | 30    | 6     | 197   | 194    | 0.85                                   | 0.06     |
| 5         | (120,150]                | 18    | 5     | 161   | 158.5  | 0.89                                   | 0.05     |
| 6         | (150,180]                | 14    | 8     | 138   | 134    | 0.9                                    | 0.04     |
| 7         | (180,200]                | 4     | 1     | 116   | 115.5  | 0.97                                   | 0.04     |
| 8         | (200,250]                | 6     | 3     | 111   | 109.5  | 0.95                                   | 0.04     |
| 9         | (250,300]                | 12    | 6     | 102   | 99     | 0.88                                   | 0.04     |
| 10        | (300,350]                | 6     | 9     | 84    | 79.5   | 0.92                                   | 0.03     |
| 11        | (350,400]                | 11    | 7     | 69    | 65.5   | 0.83                                   | 0.03     |
| 12        | (400,450]                | 2     | 10    | 51    | 46     | 0.96                                   | 0.03     |
| 13        | (450,500]                | 2     | 9     | 39    | 34.5   | 0.94                                   | 0.02     |
| 14        | (500,550]                | 2     | 10    | 28    | 23     | 0.91                                   | 0.02     |
| 15        | (550,730]                | 0     | 16    | 16    | 8      | 1                                      | 0.02     |

Cuadro 3.2. Tabla de vida estimada con datos de la ENSANUT2012. Fuente: Elaboración propia.

Se sabe que la forma de la función de supervivencia estimada a partir de una tabla de vida es sensible al tamaño del intervalo que se utilice, en este caso los intervalos son de 30 días y se puede observar que más de la mitad de los menores (2859) fueron vacunados en el primer mes y a partir de ahí los niños restantes tardan más en ser vacunados o simplemente no son vacunados, siendo la probabilidad de no recibir la vacuna el día del nacimiento relativamente baja (31.5%) y a partir del primer mes dicha probabilidad aumenta (68%), lo que nos dice que es más probable que el menor reciba la vacuna en los primeros 30 días de su nacimiento.

Se espera que la vacuna se aplique más cercana al nacimiento del menor, veamos qué pasa los primeros meses haciendo en el cuadro 3.3 un refinamiento en los intervalos, ahora con longitud de una semana y señalando sólo los primeros 70 días. Se observa que más de las tres cuartas partes de los menores (2522) reciben la vacuna en la primera semana después de su nacimiento. De igual manera podemos ver que el día

que nace el menor es cuando la probabilidad de recibir la vacuna BCG es mayor, aunque observando de cerca se tiene que a partir de la primera semana comienza a ser menos probable recibir la vacuna.

| Intervalo | Periodo de tiempo (días) | $d_j$ | $c_j$ | $n_j$ | $n'_j$ | $\left(\frac{n'_j - d_j}{n'_j}\right)$ | $S^*(t)$ |
|-----------|--------------------------|-------|-------|-------|--------|--|----------|
| 0         | 0                        | 2241  | 3     | 3274  | 3272.5 | 0.32                                   | 0.32     |
| 1         | (0,7]                    | 281   | 2     | 1030  | 1029   | 0.73                                   | 0.23     |
| 2         | (7,14]                   | 157   | 2     | 747   | 746    | 0.79                                   | 0.18     |
| 3         | (14,21]                  | 94    | 3     | 588   | 586.5  | 0.84                                   | 0.15     |
| 4         | (21,28]                  | 72    | 0     | 491   | 491    | 0.85                                   | 0.13     |
| 5         | (28,35]                  | 44    | 1     | 419   | 418.5  | 0.89                                   | 0.12     |
| 6         | (35,42]                  | 31    | 4     | 374   | 372    | 0.92                                   | 0.11     |
| 7         | (42,49]                  | 25    | 1     | 339   | 338.5  | 0.93                                   | 0.1      |
| 8         | (49,56]                  | 28    | 3     | 313   | 311.5  | 0.91                                   | 0.09     |
| 9         | (56,63]                  | 23    | 0     | 282   | 282    | 0.92                                   | 0.08     |
| 10        | (63,70]                  | 22    | 2     | 259   | 258    | 0.91                                   | 0.08     |

Cuadro 3.3 Tabla de vida estimada con datos de la ENSANUT2012. Fuente: Elaboración propia.

Gráficamente podemos observar lo que previamente nos mostró la Tabla de vida, en donde claramente el primer mes de vida casi el 88% de los niños son vacunados, de los cuales el casi 70% la recibe al nacer como lo indica el esquema de vacunación.

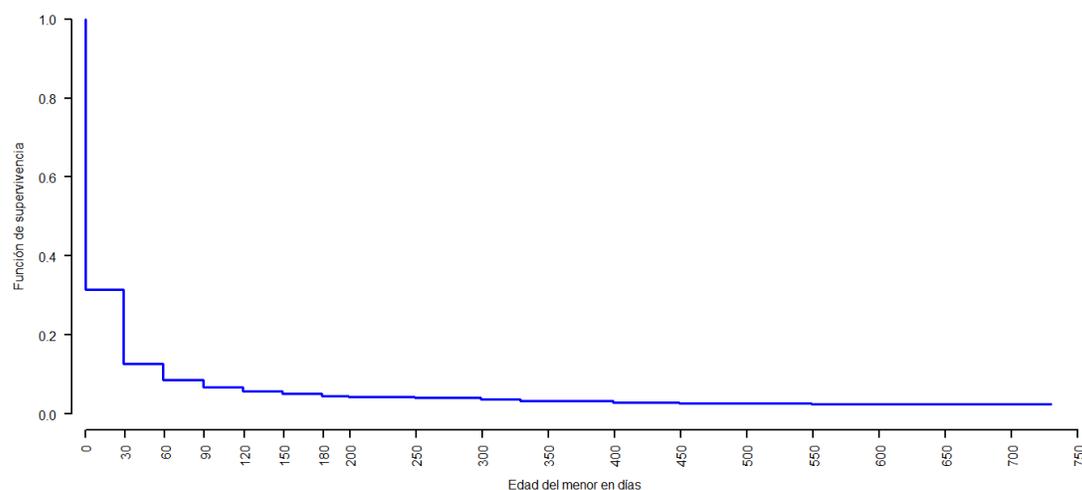


Figura 3.1. Función de supervivencia estimada por el estimados Tabla de vida para la vacuna BCG calculada a partir del cuadro 3.2. Fuente: Elaboración propia con datos de la ENSANUT2012.

En la siguiente gráfica podemos notar que después de la primera semana de vida el menor va teniendo una disminución considerable en las probabilidades de ser vacunado.

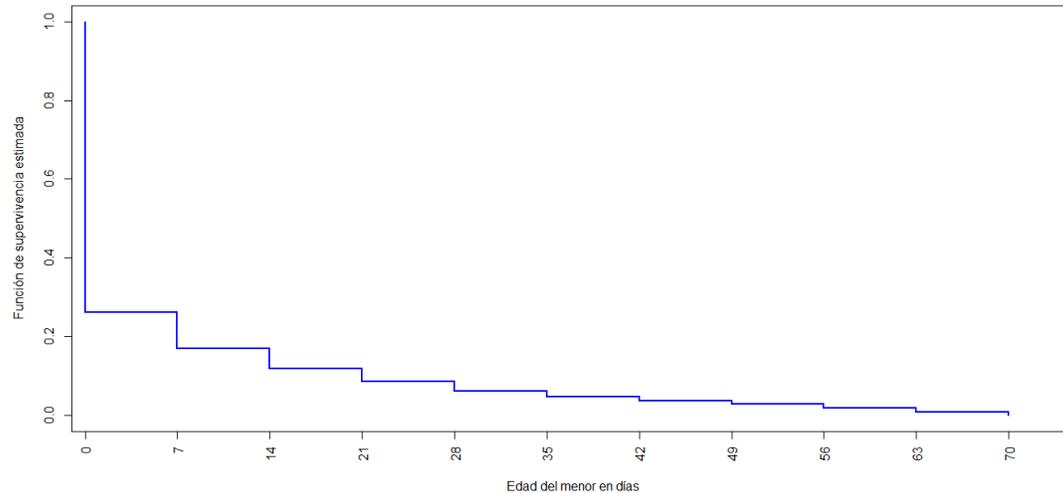


Figura 3.2. Función de supervivencia estimada por el estimador Tabla de vida para la vacuna BCG calculada a partir del cuadro 3.3. Fuente: Elaboración propia con datos de la ENSANUT2012.

Como este estimador depende del número de intervalos y tamaño de los mismos que se escoja, es un método que se ha dejado de utilizar, por lo que no será considerado en este trabajo de tesis para el resto de variables.

### 3.5.2 El Estimador Kaplan-Meier de la función de supervivencia

Para obtener el estimador Kaplan-Meier de una función de supervivencia de una muestra con datos censurados por la derecha es necesario formar intervalos de tiempo  $I_j = [t'_j, t'_{j+1})$ , al igual que en el estimador tabla de vida, sin embargo, estos son de longitud variable pues contienen un tiempo de falla en cada intervalo, la cual se considera que ocurrió al principio del mismo.

Supongamos que hay  $n$  observaciones con  $r$  tiempos de falla no censuradas, donde  $r \leq n$ , y  $n-r$  observaciones censuradas. Sean dichos tiempos de falla ordenados  $0 < t_{(1)} < t_{(2)} < \dots < t_{(r)} < \infty$ .

Utilizando estos  $r$  tiempos de falla podemos dividir a  $\mathbb{R}^+$  en una sucesión de intervalos disjuntos

$$I_0 = [t_0, t_{(1)}), I_1 = [t_{(1)}, t_{(2)}), \dots, I_r = [t_{(r)}, t_{(r+1)}) \quad \text{donde } t_0 = 0 \text{ y } t_{(r+1)} = \infty^+.$$

El conjunto de individuos en riesgo al tiempo  $t$  es el conjunto de índices de los sujetos que permanecen vivos y bajo observación, “justo antes” del tiempo  $t$ , incluyendo los que están por morir en ese tiempo.

Se define lo siguiente:

- $n$ : número de individuos en el estudio.
- $d_j$ : número de individuos que fallan al tiempo  $t_{(j)}$ .
- $n_j$ : número de elementos en riesgo al tiempo  $t_{(j)}$ .
- $p_j$ :  $\Pr(T > t_{(j)} | T \geq t_{(j-1)})$ , la probabilidad condicional de sobrevivir a lo largo del  $j$ -ésimo intervalo, dado que ha sobrevivido al inicio de éste.

Deseamos obtener el estimador de  $S_T(t) = \Pr[T > t]$ , mediante los estimadores  $p_j$ 's.

Sea  $\varepsilon > 0$  un tiempo infinitesimal y sea el intervalo  $I_j = [t_{(j)}, t_{(j+1)})$ , en donde el tiempo que va de  $t_{(j)} - \varepsilon$  a  $t_{(j)}$  contiene solo un tiempo de supervivencia y el intervalo de  $t_{(j)}$  a  $t_{(j+1)} - \varepsilon$  no contiene ninguna falla, pues ésta ocurre hasta  $t_{(j)} = t_{(j+1)}$ . La probabilidad de que ocurra una falla entre el intervalo de  $t_{(j)}$  a  $t_{(j+1)} - \varepsilon$  la podemos expresar como  $d_j/n_j$  ya que  $n_j$  son los individuos vivos poco antes de  $t_{(j)}$  y  $d_j$  son las fallas en dicho intervalo. Es entonces que la probabilidad de sobrevivir más allá de  $t_{(j)}$  dado que se ha sobrevivido a  $t_{(j)} - \varepsilon$  queda estimar por  $1 - d_j/n_j$  y la probabilidad de sobrevivir a tiempo de  $t_{(j)}$  a  $t_{(j+1)} - \varepsilon$  es uno. Así, la probabilidad conjunta de sobrevivir de  $t_{(j)} - \varepsilon$  a  $t_{(j)}$  y de  $t_{(j)}$  a  $t_{(j+1)} - \varepsilon$  puede ser estimada por  $\left(1 - \frac{d_j}{n_j}\right)$ .

Por lo tanto, cuando  $\varepsilon \rightarrow 0$ , el estimado de la probabilidad condicional  $p_j$  para el intervalo  $I_j$  es

$$1 - \frac{d_j}{n_j}.$$

Suponiendo que las fallas son independientes en cada individuo, el estimador para cualquier tiempo en los  $k$  intervalos desde  $t_{(k)}$  hasta  $t_{(k+1)}$ ,  $k = 1, 2, \dots, r$ , en donde  $t_{(r+1)}$  es definido como  $\infty$ , se puede estimar la probabilidad de sobrevivir más allá de  $t_{(k)}$ , siendo ésta la probabilidad de sobrevivir al intervalo  $I_k$  habiendo sobrevivido a todos los anteriores. Éste es el estimador de Kaplan-Meier para la función de supervivencia, definido por

$$\tilde{S}(t) = \prod_{j|t_j \leq t} \left( \frac{n_j - d_j}{n_j} \right). \quad (3.8)$$

Ejemplo: El estimador Kaplan-Meier para la aplicación de la vacuna BCG en menores de 2 años basados en la información de la ENSANUT2012.

| Días | Individuos en riesgo | Fallas | Supervivencia | Error estándar | IC inferior 95% | IC superior 95% |
|------|----------------------|--------|---------------|----------------|-----------------|-----------------|
| 0    | 3274                 | 2241   | 0.316         | 0.812          | 0.3             | 0.332           |
| 1    | 1030                 | 61     | 0.297         | 0.008          | 0.282           | 0.313           |
| 2    | 969                  | 62     | 0.278         | 0.008          | 0.263           | 0.294           |
| 3    | 907                  | 38     | 0.266         | 0.008          | 0.251           | 0.282           |
| 4    | 868                  | 35     | 0.255         | 0.008          | 0.241           | 0.271           |
| 5    | 833                  | 29     | 0.247         | 0.008          | 0.232           | 0.262           |
| 6    | 804                  | 26     | 0.239         | 0.007          | 0.224           | 0.254           |
| 7    | 777                  | 30     | 0.229         | 0.007          | 0.215           | 0.244           |
| ⋮    |                      |        |               |                |                 |                 |
| 29   | 419                  | 10     | 0.127         | 0.006          | 0.116           | 0.139           |
| 30   | 408                  | 4      | 0.125         | 0.006          | 0.115           | 0.137           |
| 31   | 404                  | 7      | 0.123         | 0.006          | 0.112           | 0.135           |
| ⋮    |                      |        |               |                |                 |                 |
| 59   | 274                  | 5      | 0.086         | 0.005          | 0.076           | 0.096           |
| 60   | 269                  | 2      | 0.085         | 0.005          | 0.076           | 0.095           |
| 61   | 267                  | 1      | 0.085         | 0.005          | 0.076           | 0.095           |
| ⋮    |                      |        |               |                |                 |                 |
| 89   | 202                  | 57     | 0.066         | 0.004          | 0.058           | 0.076           |
| 90   | 200                  | 2      | 0.066         | 0.004          | 0.058           | 0.075           |
| 91   | 197                  | 0      | 0.066         | 0.004          | 0.058           | 0.075           |
| ⋮    |                      |        |               |                |                 |                 |
| 149  | 138                  | 48     | 0.049         | 0.004          | 0.042           | 0.057           |
| 150  | 138                  | 0      | 0.049         | 0.004          | 0.042           | 0.057           |
| 151  | 138                  | 1      | 0.049         | 0.004          | 0.042           | 0.057           |
| ⋮    |                      |        |               |                |                 |                 |
| 200  | 111                  | 17     | 0.043         | 0.004          | 0.036           | 0.05            |
| ⋮    |                      |        |               |                |                 |                 |
| 300  | 86                   | 18     | 0.035         | 0.003          | 0.029           | 0.043           |
| ⋮    |                      |        |               |                |                 |                 |
| 350  | 69                   | 6      | 0.033         | 0.003          | 0.027           | 0.04            |
| ⋮    |                      |        |               |                |                 |                 |
| 400  | 52                   | 11     | 0.028         | 0.003          | 0.022           | 0.034           |
| ⋮    |                      |        |               |                |                 |                 |
| 450  | 39                   | 2      | 0.026         | 0.003          | 0.021           | 0.033           |
| ⋮    |                      |        |               |                |                 |                 |
| 500  | 28                   | 2      | 0.025         | 0.003          | 0.019           | 0.032           |
| ⋮    |                      |        |               |                |                 |                 |
| 550  | 17                   | 2      | 0.023         | 0.003          | 0.017           | 0.03            |
| ⋮    |                      |        |               |                |                 |                 |
| 600  | 12                   | 0      | 0.023         | 0.003          | 0.017           | 0.03            |
| ⋮    |                      |        |               |                |                 |                 |
| 650  | 7                    | 0      | 0.023         | 0.003          | 0.017           | 0.03            |
| ⋮    |                      |        |               |                |                 |                 |
| 700  | 1                    | 0      | 0.023         | 0.003          | 0.017           | 0.03            |

Cuadro 3.4 Estimación de la función de supervivencia por el estimador Kaplan-Meier, con datos de la ENSANUT2012. Fuente: Elaboración propia.

Veamos más de cerca lo que nos proporciona la estimación por Kaplan-Meier a lo largo del primer mes de vida.

| Días | Individuos en riesgo | Fallas | Supervivencia | Error estándar | IC inferior 95% | IC superior 95% |
|------|----------------------|--------|---------------|----------------|-----------------|-----------------|
| 0    | 3274                 | 2241   | 0.316         | 0.008          | 0.3             | 0.332           |
| 1    | 1033                 | 61     | 0.297         | 0.008          | 0.282           | 0.313           |
| 2    | 972                  | 62     | 0.278         | 0.008          | 0.263           | 0.294           |
| 3    | 910                  | 38     | 0.266         | 0.008          | 0.252           | 0.282           |
| 4    | 872                  | 35     | 0.256         | 0.008          | 0.241           | 0.271           |
| 5    | 837                  | 29     | 0.247         | 0.008          | 0.232           | 0.262           |
| 6    | 807                  | 26     | 0.239         | 0.007          | 0.225           | 0.254           |
| 7    | 780                  | 30     | 0.23          | 0.007          | 0.216           | 0.245           |
| 8    | 749                  | 29     | 0.221         | 0.007          | 0.207           | 0.235           |
| 9    | 720                  | 25     | 0.213         | 0.007          | 0.2             | 0.228           |
| 10   | 695                  | 19     | 0.207         | 0.007          | 0.194           | 0.222           |
| 11   | 675                  | 28     | 0.199         | 0.007          | 0.185           | 0.213           |
| 12   | 647                  | 15     | 0.194         | 0.007          | 0.181           | 0.208           |
| 13   | 632                  | 16     | 0.189         | 0.007          | 0.176           | 0.203           |
| 14   | 615                  | 25     | 0.181         | 0.007          | 0.169           | 0.195           |
| 15   | 590                  | 13     | 0.177         | 0.007          | 0.165           | 0.191           |
| 16   | 577                  | 11     | 0.174         | 0.007          | 0.162           | 0.188           |
| 17   | 566                  | 16     | 0.169         | 0.007          | 0.157           | 0.183           |
| 18   | 549                  | 17     | 0.164         | 0.006          | 0.152           | 0.177           |
| 19   | 532                  | 16     | 0.159         | 0.006          | 0.147           | 0.172           |
| 20   | 515                  | 14     | 0.155         | 0.006          | 0.143           | 0.168           |
| 21   | 501                  | 7      | 0.153         | 0.006          | 0.141           | 0.165           |
| 22   | 494                  | 9      | 0.15          | 0.006          | 0.138           | 0.162           |
| 23   | 484                  | 13     | 0.146         | 0.006          | 0.134           | 0.158           |
| 24   | 471                  | 18     | 0.14          | 0.006          | 0.129           | 0.153           |
| 25   | 452                  | 7      | 0.138         | 0.006          | 0.127           | 0.15            |
| 26   | 445                  | 9      | 0.135         | 0.006          | 0.124           | 0.147           |
| 27   | 435                  | 13     | 0.131         | 0.006          | 0.12            | 0.143           |
| 28   | 422                  | 3      | 0.13          | 0.006          | 0.119           | 0.142           |
| 29   | 419                  | 10     | 0.127         | 0.006          | 0.116           | 0.139           |
| 30   | 409                  | 4      | 0.126         | 0.006          | 0.115           | 0.138           |

Cuadro 3.5 Estimación de la función de supervivencia por el estimador Kaplan-Meier hasta 30 días, con datos de la ENSANUT2012. Fuente: Elaboración propia.

Cómo podemos ver, son muchos datos los que obtenemos con el estimador Kaplan-Meier, es por eso que es conveniente verlo en forma gráfica.

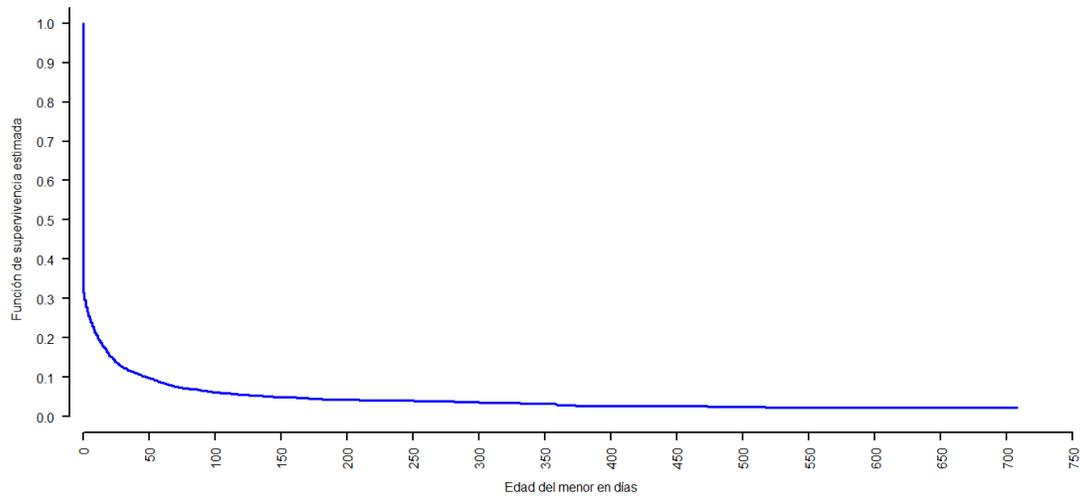


Figura 3.3. Función de supervivencia estimada por el estimador Kaplan-Meier para la vacuna BCG. Fuente. Elaboración propia.

Sabemos que lo ideal es administrar al menor la vacuna BCG el día de su nacimiento, pero sólo el 20.5% de los niños encuestados menores de 2 años recibió la vacuna en ese momento, porcentaje que se incrementa al 68% cuando consideramos la ventana de tolerancia. Casi el 77% de los niños reciben la vacuna BCG dentro de la primera semana de vida. La función de supervivencia a partir del nacimiento muestra el mayor descenso global dentro de los primeros 30 días, de tal manera que en un poco más del 87% de los niños reciben la vacuna en el primer mes de vida y en particular casi el 80% la recibe dentro de los primeros 10 días.

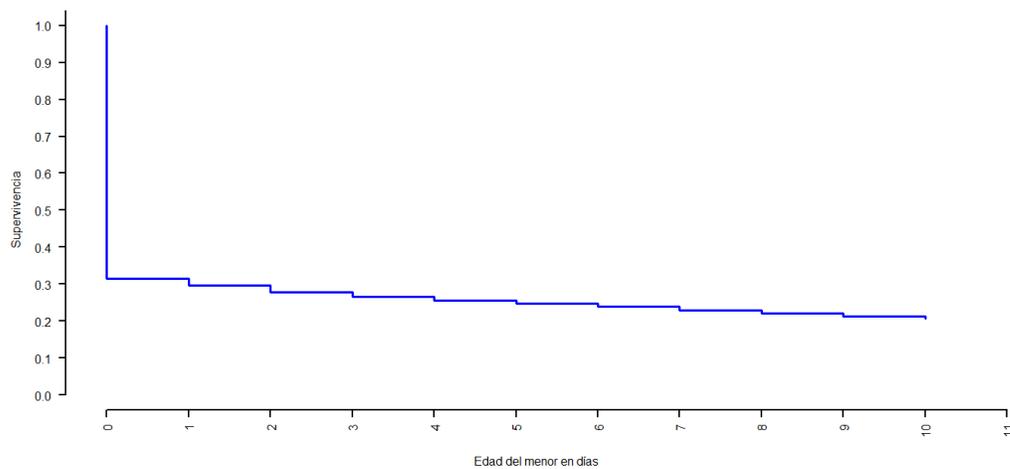


Figura 3.4. Función de supervivencia estimada por estimador Kaplan-Meier para la vacuna BCG acotada hasta 10 días. Fuente. Elaboración propia.

Esta vacuna puede suministrarse hasta el año de edad para que su eficiencia sea la óptima, teniendo entonces que un 96% de los menores de 2 años recibió la vacuna dentro de este rango de edad, verificando entonces que una gran proporción de los menores vacunados contra BCG dentro de lo recomendado.

### 3.5.3 Estimación de la función de riesgo

Con la información de la función de supervivencia obtenida por el estimador Kaplan-Meier y usando la relación 3.3 podemos encontrar un estimador no paramétrico para la función de riesgo, es decir,

$$\hat{h}_T(t) = -\frac{d}{dt} \log \hat{S}_T(t) \quad (3.9)$$

la cual podemos graficar para su evaluación y análisis.

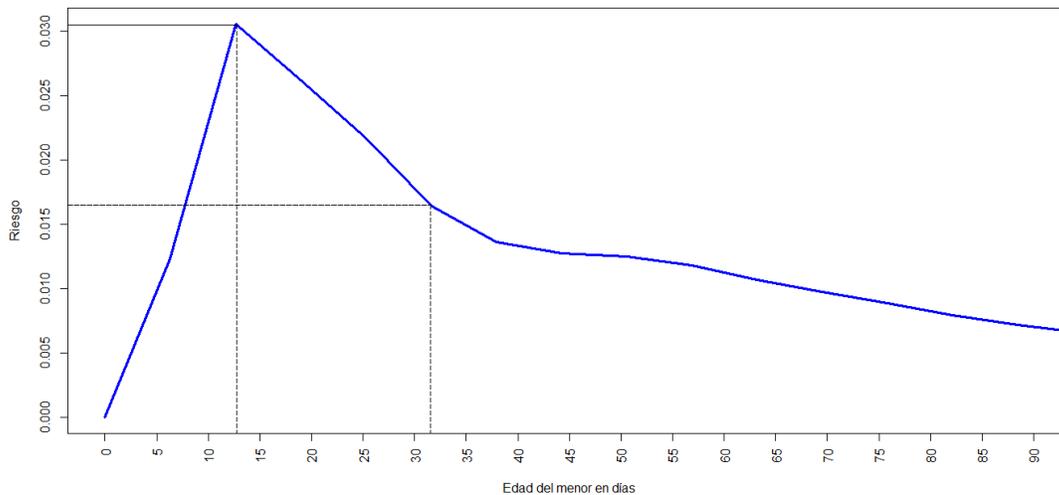


Figura 3.5. Función de riesgo estimada del tiempo de vacunación para la vacuna BCG. Fuente: Elaboración propia.

Podemos notar que el riesgo de que ocurra la falla es más alto dentro de las dos primeras semanas de vida y el descenso es muy rápido hasta las primeras 5 semanas, es decir, es más probable que el niño sea vacunado el día de su nacimiento y dicha probabilidad disminuye rápidamente mientras pasan los días hasta el día 37 aproximadamente, en donde la curva se vuelve convexa y va disminuyendo lentamente.

### 3.5.4 Comparación no-paramétrica de curvas de supervivencia

En análisis de supervivencia, a menudo no es suficiente estimar la probabilidad de supervivencia, más aún si se comparan dos o más grupos de individuos con una característica singular o si se comparan diferentes tratamientos. Debemos saber que no todos los individuos son homogéneos, existen características propias o del entorno que pueden afectar la supervivencia, además una comparación visual, sólo con las curvas de supervivencia no suele ser objetiva, por lo que es necesario hacer un análisis en el cual se crean subgrupos que pueden producir un cambio en la supervivencia como el sexo, la edad, la educación de los padres, etc. Entre las pruebas no-paramétricas más utilizadas está la prueba Mantel-Haenzel, comúnmente llamada prueba “log-rank”, que es considerada una de las pruebas más potentes.

Al comparar los tiempos de falla entre dos grupos se busca verificar que para ambos grupos se mantenga el mismo patrón de supervivencia, es entonces que se tiene la misma función de riesgo, por el contrario, si el patrón no es el mismo, las funciones de riesgo pueden cruzarse entre ellas o ser proporcionales.

Antes de poder considerar una variable como parte del modelo estructurado de datos de supervivencia, es recomendable identificar el efecto de la covariable sobre el comportamiento de las funciones de supervivencia en grupos generados a partir de dicha covariable. Esto puede ser evaluado mediante la prueba log-rank. De la muestra original ( $n$ ) se dividen dos grupos ( $n_A$  y  $n_B$ ) de acuerdo a alguna de las covariables o medidas. Los tiempos de falla que presentaron ambos grupos se consideran conjuntamente y se ordenan ascendentemente. Sean  $t_{(1)} < t_{(2)} < \dots < t_{(j)} < \dots < t_{(J)}$  los tiempos ordenados y  $d_j$  el número de fallas, que a su vez es un múltiplo de  $t_{(j)}$ , además sea  $n_j$  el conjunto de individuos en riesgo de fallar justo antes de  $t_{(j)}$ .

Para comparar el comportamiento de ambos grupos, en función de los patrones de riesgo, se plantean las siguientes hipótesis:

$$H_0: h_A(t) = h_B(t) \quad (3.10a)$$

$$H_1: h_A(t) = \theta h_B(t) \quad \theta > 0$$

En donde  $\theta$  es una constante desconocida de proporcionalidad de la tasa de mortalidad en dos grupos, lo que hace que los riesgos sean proporcionales, es decir que son riesgos de la misma forma, pero con diferente amplitud.

De manera equivalente tenemos que, utilizando la relación 3.3 las hipótesis anteriores pueden re-escribirse como

$$H_0: S_A(t) = S_B(t) \quad (3.10b)$$

$$H_1: S_A(t) = [S_B(t)]^\theta$$

o bien como

$$H_0: \log h_A(t) = \log h_B(t) \quad (3.10c)$$

$$H_1: \log h_A(t) = \log \theta + \log h_B(t)$$

La forma de la hipótesis alternativa implica que las curvas de supervivencia no se crucen.

Bajo la hipótesis nula está demostrado que  $d_{A_j}$  sigue una distribución hipergeométrica con esperanza (condicional)

$$E(d_{A_j}) = n_{A_j} \left( \frac{d_j}{n_j} \right) \quad (3.11)$$

La varianza (condicional) de  $d_{A_j}$  es

$$Var(d_{A_j}) = \left[ n_{A_j} \left( \frac{d_j}{n_j} \right) \left( 1 - \frac{d_j}{n_j} \right) \right] \left( \frac{n_j - n_{A_j}}{n_j - 1} \right) = \frac{n_{A_j} n_{B_j} d_j (n_j - d_j)}{n_j^2 (n_j - 1)} \quad (3.12)$$

La teoría estadística prueba que, bajo la hipótesis nula el cociente

$$X_j^2 = \frac{[d_{A_j} - E(d_{A_j})]^2}{Var(d_{A_j})}$$

sigue aproximadamente una distribución Ji-cuadrada de un grado de libertad, con  $n_{A_j}$  y  $n_{B_j}$  suficientemente grandes, donde  $d_{A_j}$  representa las fallas observadas para el grupo A al tiempo j,  $E(d_{A_j})$  representa las fallas esperadas y  $Var(d_{A_j})$  la varianza.

Al comparar por derechohabencia el patrón de vacunación de la BCG, según la prueba de log-rank tenemos lo siguiente:

|  | $N$  | $d_j$ | $E(d_j)$ | $\frac{(d_j - E(d_j))^2}{Var(d_j)}$ |
|--|------|-------|----------|-------------------------------------|
| IMSS   | 907  | 884   | 819.8    | 14.1423                             |
| Ninguna  | 514  | 485   | 543.0    | 14.0491                             |
| Otras instituciones  | 156  | 150   | 148.7    | 0.0221                              |
| Seguro Popular   | 1671 | 1613  | 1620.4   | 0.1393                              |
| Ji=0 para una $\chi^2$ de 1 grado de libertad, p-value=5.821e-05 |      |       |          |                                     |

Cuadro 3.6. Prueba log-rank para comparar la influencia del sexo de niños menores de 2 años sobre la aplicación de la vacuna BCG. Fuente. Elaboración propia.

Podemos ver, basándonos en el nivel de significancia descriptivo muy cerca de cero, que las funciones de supervivencia muestran diferencia. Gráficamente podemos observar en la figura 3.6 que los patrones de vacunación se distinguen claramente uno de otro, a excepción de la curva que representa a los derechohabientes del Seguro Popular. Esta figura representa otra función comúnmente utilizada en el análisis exploratorio de supervivencia y es conocida como la función doble logarítmica complementaria.

En este tipo de figuras, cuando no hay diferencia significativa entre diferentes grupos se esperan curvas similares y cuando se cumple el supuesto de proporcionalidad las curvas serán paralelas.

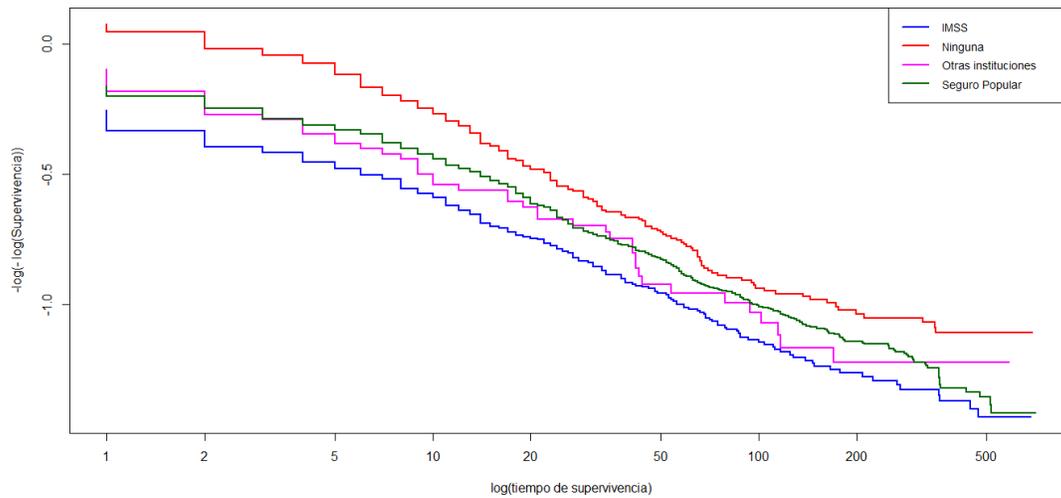


Figura 3.6 Curvas de doble logaritmo complementario de la escolaridad del padre para la vacuna BCG. Fuente: Elaboración propia.

En la figura anterior se puede notar que las curvas son aproximadamente paralelas, a excepción de curva que representa la derechohabiencia por parte de Otras instituciones que parece no tener una diferencia significativa con la curva de Seguro Popular, por lo que en este caso bastaría tomar en cuenta sólo tres categorías: “IMSS”, “Ninguna” y “Otras instituciones”, en donde el Seguro Popular debe incluirse en ésta última categoría.

### 3.5.5 Modelo de Riesgos Proporcionales de Cox

En muchos estudios se tiene información adicional para cada individuo que podría estar relacionada con el comportamiento del tiempo de supervivencia, por lo que se requiere considerar modelos que incluyan dicha información dentro del análisis. El Modelo de Riesgos Proporcionales de Cox (1972) suele ser el más utilizado en análisis de datos de supervivencia, permite estimar la relación que hay entre un conjunto de variables explicativas fijas  $X_1, X_2, \dots, X_p$  y con la función de riesgo  $h(t; \underline{x})$ , que es la tasa instantánea del suceso de interés.

Sea  $T$  v.a que depende de la covariable  $\underline{x}' = (x_1, x_2, \dots, x_p)$ . Entendemos como modelo de riesgos proporcionales al modelo (Cox, 1984)

$$h(t, x) = \psi(x; \beta)h_0(t) \quad 3.13$$

donde  $h(t, x)$  es la función de riesgo de T dado  $x$ ,  $\psi(\underline{x}; \beta)$  es una función no negativa en  $x$  tal que  $\psi(0; \beta) = 1$ , con  $\beta' = (\beta_1, \beta_2, \dots, \beta_r)$  un vector de parámetros,  $h_0(t)$  es la función de riesgo base, es decir, representa una función de riesgo en donde el vector de covariables es 0 ( $h(t, x = 0) = h_0(t)$ ). La elección más comúnmente utilizada de la función  $\psi$  es  $\psi(\underline{x}; \beta) = \exp\{\beta^T \underline{x}\}$  por lo que el modelo de riesgos proporcionales queda

$$h(t, \underline{x}) = \exp\{\beta' \underline{x}\} h_0(t) \quad 3.14$$

El modelo de Cox es un modelo semi-paramétrico dado que no se especifica la forma de  $h_0(t)$ . La razón de riesgo entre dos individuos con covariables  $\underline{x}$  y  $\underline{x}^*$  no depende de  $h_0(t)$  sino sólo de la diferencia  $\underline{x} - \underline{x}^*$ . De aquí viene el nombre de *riesgos proporcionales* (Marubini, 1994):

$$\frac{h(t, \underline{x})}{h(t, \underline{x}^*)} = \frac{\psi(\underline{x}; \beta)}{\psi(\underline{x}^*; \beta)} = \exp\{\beta'(\underline{x} - \underline{x}^*)\}, \quad 3.15$$

Para el modelo de riesgos proporcionales se tiene la siguiente expresión, obtenida a partir de la función de supervivencia del modelo

$$S(t|\underline{x}_i) = [S_0(t)]^{\psi(\underline{x}_i; \beta)} \quad i = 1, \dots, n \quad 3.16$$

que representa una familia Lehmann de funciones de supervivencia, cuya característica es que gráficamente dichas funciones no se cruzan.

Ajustando un modelo de Riesgos Proporcionales con solo la variable Sexo para el tiempo de vacunación a BCG, una vez más se encuentra que no hay efecto importante de dicha variable puesto que el nivel de significancia obtenido es de  $p=0.82$ . De lo anterior se concluye que no hay un motivo suficiente para creer que existe una diferencia al recibir la vacuna BCG dependiendo el sexo del menor.

### 3.5.6 Diagnóstico

Una vez que se ha ajustado un modelo de riesgos proporcionales hay que asegurarse que sea el correcto, tomar en cuenta qué tanto se parece el modelo ajustado a la realidad y si se cumplen los supuestos del modelo. Existen diferentes procedimientos para verificar este ajuste, todos ellos basados en valores llamados *residuos*, cuyo valor puede calcularse para cada individuo, cuyo comportamiento esperado es conocido cuando se tiene un buen ajuste.

A diferencia del modelo de regresión lineal, el modelo de riesgos proporcionales no cuenta con una forma explícita de términos de error que permita definir directamente la forma de los residuos, además, la variable respuesta en este caso, es una función desconocida de la variable central del estudio, es por eso que para el modelo de Cox es necesario especificar otro tipo de residuos, llamados residuos generalizados.

No existe una definición única para los residuos generalizados, en la literatura hay varias propuestas que examinan diferentes aspectos del modelo. Entre los más importantes están Residuos de Cox-Snell, Residuos de Martingala y Residuos de Schoenfeld.

#### 3.5.6.1 Residuos *Cox-Snell*

El residuo que se usa mayormente en el análisis de supervivencia es el Cox-Snell (Collet, 1994) dado por

$$r_{C_i} = \exp(\hat{\beta}' x_i) \hat{H}_0(t_i) \quad i = 1, 2, \dots, n \quad 3.17$$

en donde  $\hat{H}_0(t_i)$  es la función de riesgo acumulado estimada al tiempo  $t_i$ , es decir  $\hat{H}_0(t) = -\log \hat{S}_0(t)$ . Los residuos de Cox-Snell son estimaciones de la función de

riesgo acumulado de cada individuo al momento que sale del seguimiento (por muerte o por censura) de acuerdo al modelo.

Estos residuos pueden obtenerse mediante el siguiente resultado. Si  $T$  es la variable aleatoria asociada al tiempo de supervivencia de un individuo y  $S(t)$  es la correspondiente función de supervivencia, entonces  $Y = -\log S(t)$  sigue una distribución exponencial con parámetro uno, sin importar la forma de  $S(t)$ .

De esta manera tenemos que la función de densidad para la variable aleatoria  $Y = g(x)$ , con  $f_X(x)$  como la función de densidad de la variable aleatoria  $X$ , está dada por

$$f_Y(y) = \frac{f_X\{g^{-1}(y)\}}{\left|\frac{dy}{dx}\right|}$$

Utilizando el resultado anterior y siendo  $Y = -\log S(t)$ , su función de densidad es

$$f_Y(y) = \frac{f_T\{S^{-1}(e^{-y})\}}{\left|\frac{dy}{dt}\right|}$$

Donde  $f_T$  es la función de densidad de la variable aleatoria  $T$ . Además

$$\frac{dy}{dt} = \frac{d\{-\log S(t)\}}{dt} = \frac{f_T(t)}{S(t)}$$

Ahora

$$\frac{f_T(S^{-1}(e^{-y}))}{S(S^{-1}(e^{-y}))} = \frac{f_T(S^{-1}(e^{-y}))}{e^{-y}}$$

Por lo que finalmente tenemos la función de densidad de una variable aleatoria exponencial con media uno.

$$f_Y(y) = e^{-y}$$

Si el modelo ajusta satisfactoriamente, entonces la función de supervivencia estimada para un individuo  $i$  al tiempo  $t_i$ , estará muy cerca al valor real de la función de supervivencia  $S_i(t_i)$ , por lo que el valor de  $\hat{S}_i(t_i)$  tendrá propiedades similares a las de  $S_i(t_i)$ . Finalmente, al calcular  $-\log \hat{S}_i(t_i), i = 1, 2, \dots, n$  obtendremos  $n$  observaciones censuradas de la distribución exponencial con media uno, donde estas estimaciones son los residuos de Cox-Snell.

### 3.5.6.2 Residuos Martingala

Los residuos de martingala se denominan así ya que pueden ser derivados de la estructura de Procesos de Conteo y del método de Martingala asociado a los mismos y se definen de la siguiente manera

$$r_{M_i} = \delta_i - r_{C_i} \quad 3.18$$

En donde  $\delta_i$  es una indicadora que toma valores cero si el individuo  $i$  es observado y uno si es censurado.

Los residuos de martingala toman valores entre  $-\infty$  y 1 y si el modelo es correcto los residuos suman cero y en muestras muy grandes son no correlacionados y con media cero.

Otro modo de ver los residuos de martingala es que  $r_{M_i}$  es la diferencia entre el número observado de muertes en el intervalo  $(0, t_i)$  y el valor esperado de acuerdo al modelo ajustado.

### 3.5.6.3 Residuos de Schoenfeld

Los residuos de Schoenfeld difieren de los anteriores ya que no se define un solo valor para cada individuo, sino un conjunto de valores, uno por cada covariable del modelo, además que, en comparación con los residuos de Cox-Snell, este modelo

no depende en gran medida del tiempo observado de supervivencia ni requiere de una estimación de la función de riesgo acumulado.

El residuo para la covariable  $j$  del modelo y para el individuo  $i$ , está dado por

$$r_{P_{ji}} = \delta_i(x_{ji} - \hat{a}_{ji}) \quad 3.19$$

En donde  $\hat{a}_{ji}$  es el promedio ponderado (depende del modelo) de  $x_j$  calculado sólo sobre los individuos en riesgo justo antes de  $t_j$ .

Si la covariable  $j$  está correctamente especificada en el modelo (efecto log-lineal), los correspondientes residuos  $r_{sij}$  resultan ser valores no correlacionados y con media cero.

#### **3.5.6.4 Prueba general del modelo de riesgos proporcionales**

La característica de proporcionalidad del modelo de Cox se deriva de la forma del mismo, es decir, como un producto de una función básica de riesgo que cambia con el tiempo y un término que describe el efecto log-lineal de las covariables el cual no depende del tiempo. Se ha propuesto que una manera global de probar esta característica es considerar un modelo extendido en donde una de las covariables dependa directamente del tiempo y verificar estadísticamente que su aportación al modelo no es significativa. Esto es, el modelo básico que se plantea es el siguiente

$$h(t|\underline{x}) = h_0(t) \exp(\underline{\beta}'\underline{x} + \theta t)$$

junto con una prueba estadística  $H_0 : \theta = 0$

El abordaje es vía el cociente de verosimilitud, por lo que la estadística de prueba (no tiene forma cerrada) se compara con valores de tablas de una  $\chi^2$ .

## **Capítulo 4**

### **Análisis exploratorio de la información**

A continuación, se presenta los resultados del análisis del tiempo que tardan en vacunarse los niños (menores de 2 años) a partir de la información generada en la ENSANUT 2012 y utilizando un abordaje de supervivencia.

En la primera sección se describen las características principales de la muestra analítica utilizada en este ejercicio. Aun cuando se puede reconocer la posible existencia de patrones de asociación entre los diferentes vacunas y los tiempos de aplicación, en este trabajo se presentan los resultados de manera separada vacuna por vacuna según lo que establece el esquema de vacunación mexicana.

Para cada vacuna se describirán los principales hallazgos del análisis exploratorio correspondiente, así como los resultados del ajuste de un modelo de regresión de Cox junto con la información sobre la bondad de ajuste del mismo.

#### **4.1 Descripción de la muestra analítica**

En total se cuenta con información de 3274 niños, de los cuales 49.8% son hombres y 50.2% son mujeres. Un poco más de la mitad de los niños (51.9%) tienen un año cumplido y el resto son menores de un año. En esta encuesta se consideró una estratificación para las localidades de residencia de los participantes, definiendo tres estratos: estrato rural (localidades con menos de 2500 habitantes), estrato urbano (localidades entre 2500 y 100000 habitantes) y estrato metropolitano (localidades con más de 100000 habitantes). La distribución de la muestra de acuerdo a esta estratificación se presenta en la figura 4.1.1 El estrato rural y metropolitano están representados de forma similar dentro de la muestra, mientras que el estrato urbano está representado con una menor proporción.

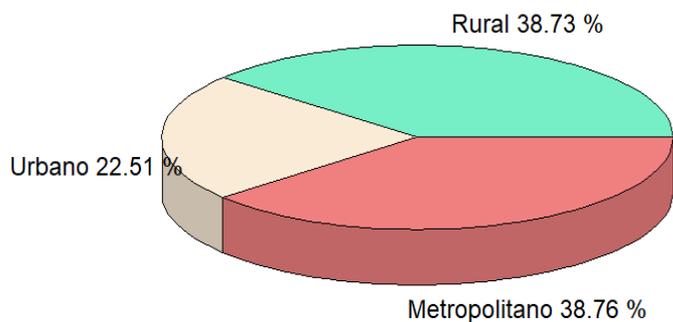


Figura 4.1.1 Proporción de niños menores de dos años por su estrato de residencia, según ENSANUT 2012. Fuente: Elaboración propia.

Se ha documentado (Díaz-Ortega JL, 2013) que la aceptación de la vacunación hacia los hijos podría estar asociada con los niveles de escolaridad, nivel socioeconómico, edad de los padres y otros factores del entorno familiar. Para este trabajo se cuenta con información de la escolaridad y edad de los padres (3224 datos de mamás y 2561 de papás). La distribución de escolaridad en diferentes niveles se muestra en la figura 4.1.2.

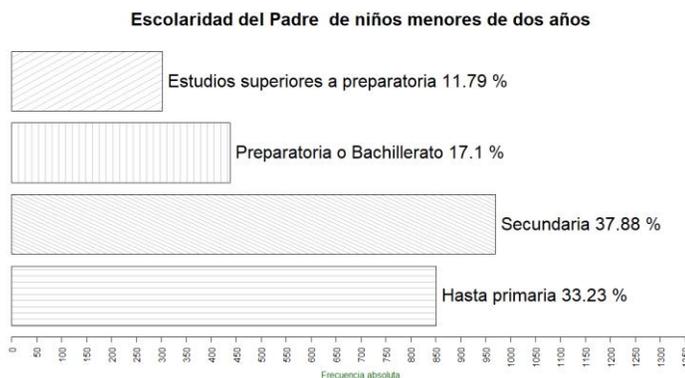
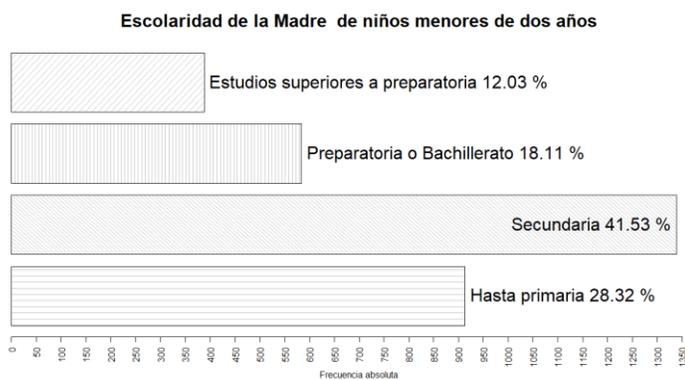


Figura 4.1.2. Escolaridad de los padres de la muestra. Fuente: Elaboración propia.

Más de dos terceras partes de las mamás y papás de los niños participantes tienen a lo más una escolaridad de nivel secundaria, mientras que este porcentaje en el caso de las mamás es casi un 70%, el de los papás alcanza el 71%. En cualquier caso, el nivel de escolaridad predominante es de secundaria en ambos padres.

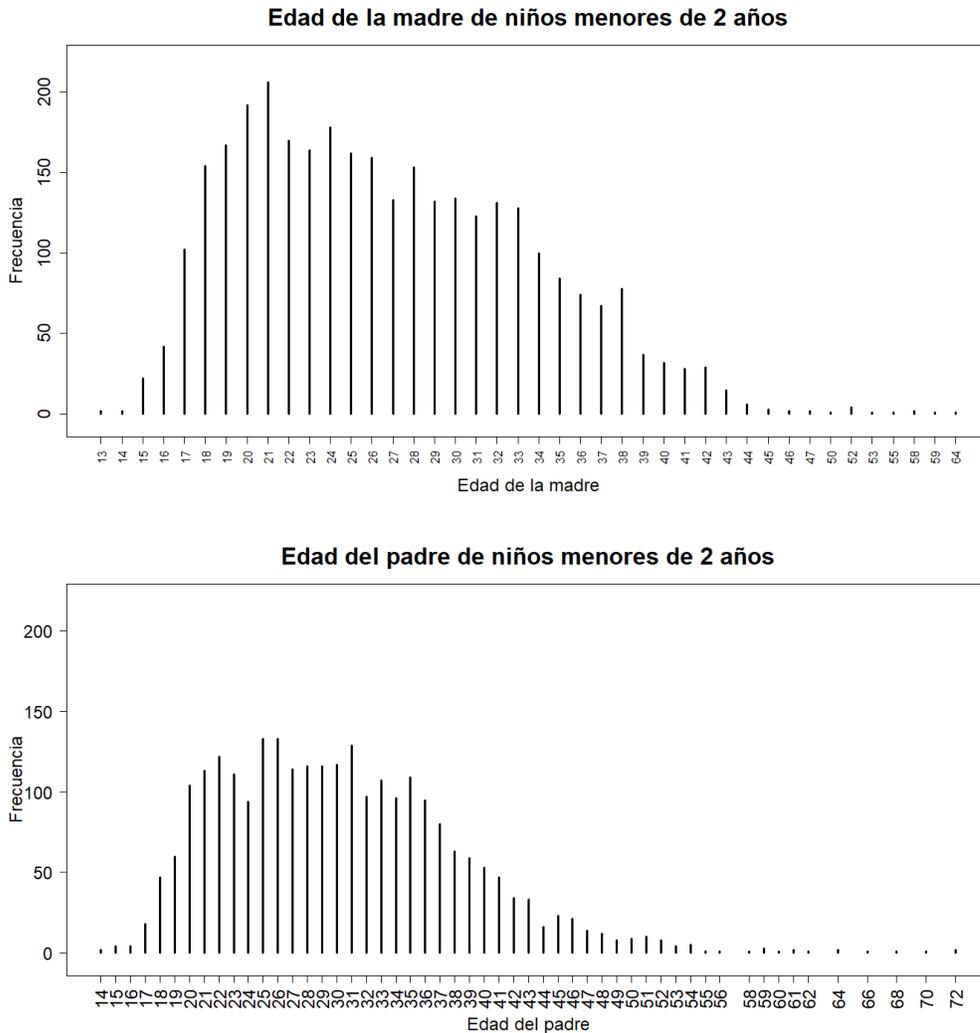


Figura 4.1.3. Edad de los padres de la muestra. Fuente: Elaboración propia.

Existe un mayor rango de edad en la paternidad entre hombres y mujeres, mientras que las mamás de los menores encuestados pueden llegar a tener hasta 64 años, los padres tienen una edad de hasta 72, aunque considerando que la edad fértil de una mujer según la OMS es hasta los 49 años y sólo el 0.31% de mujeres es mayor de

esa edad, se puede suponer que las mujeres después de esa edad son las abuelas de los niños fungiendo el papel de madre.

El 25% de las madres y padres de niños menores de 2 años de la muestra está por debajo de los 21 y 24 años respectivamente, mientras que el 75% está por debajo de los 32 y 35 años, siendo el promedio de edad de 26 años para el caso de las mamás y 29 de los papás.

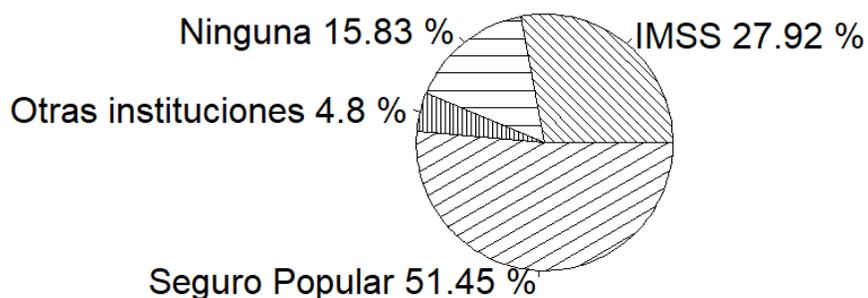


Figura 4.1.4. Derechohabiencia de los menores. Fuente: Elaboración propia.

Es interesante notar que la mayoría de los niños están adscritos al Seguro Popular, seguido del IMSS. Debe recalcar que la derechohabiencia no es una condición para recibir la vacuna, ésta puede ser solicitada y aplicada en forma gratuita en cualquier unidad de salud.

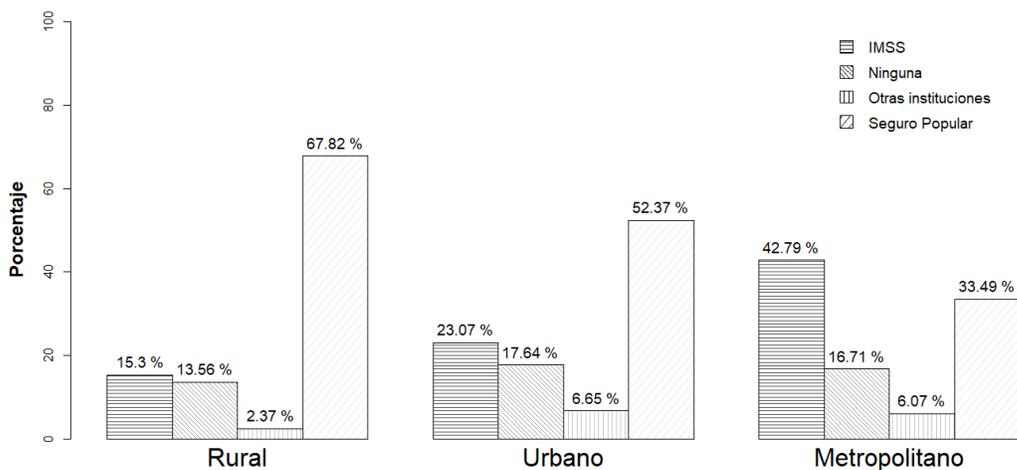


Figura 4.1.5. Derechohabiencia en los estratos de residencia de los menores. Fuente: Elaboración propia.

En este gráfico se ve reflejado que del estrato rural representado por el 38.73% de la población, más de dos terceras partes (67.82%) es derechohabiente del seguro popular, de igual manera el 22.51% de la población que pertenece al estrato urbano tiene poco más de la mitad (52.37%) de afiliados al seguro popular, mientras que en el estrato metropolitano (38.73% de la población) predomina la derechohabiencia por parte del IMSS con un 42.79% de afiliados.

## **4.2 Resultados generales del análisis exploratorio**

Se ha realizado un análisis exploratorio que nos permite tener un panorama general de la asociación entre cada covariable y la posible aplicación de cada vacuna, junto con la verificación de si las vacunas fueron aplicadas antes de tiempo, a destiempo o no recibieron la vacuna.

Para este análisis se hizo una categorización de edades en los padres del menor según los cuartiles obtenidos, en donde los rangos de edad son: menores de 21 años, entre 22 y 26 años, entre 27 y 31 años y mayores de 32 para el caso de las madres; y menores de 24 años, entre 25 y 29 años, entre 30 y 34 años y mayores de 35 años para los padres. También se hizo una categorización respecto a la escolaridad de los padres, agrupándolos en los que cuentan con escolaridad Hasta Primaria, Secundaria, Preparatoria o Bachillerato y Estudios mayores a preparatoria.

En la siguiente figura podemos observar que a medida que el niño crece existe menor probabilidad de ser vacunado según las vacunas que le corresponden. Las que deben aplicarse al nacer (BCG y HB) tienen alrededor del 70% de cumplimiento de aplicación oportuna, el porcentaje más alto comparado con las vacunas de aplicación subsecuente.

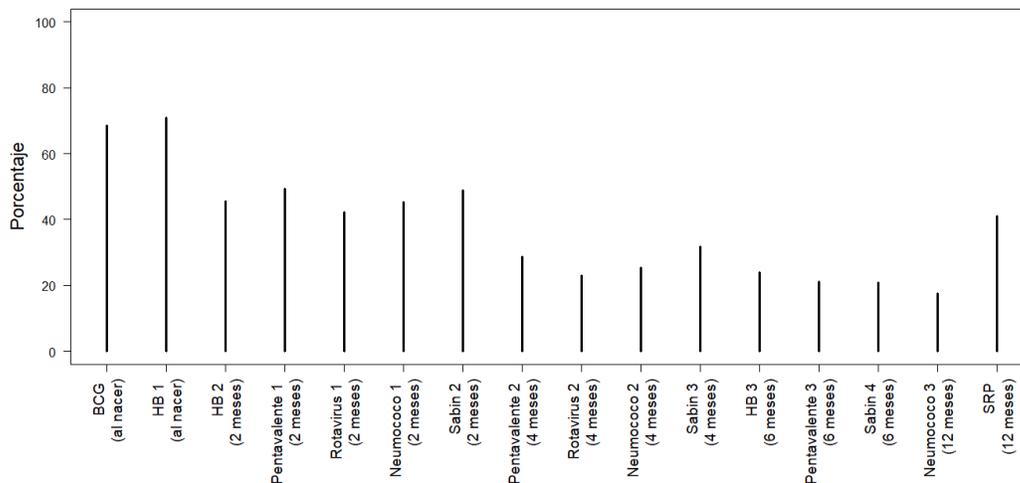


Figura 4.2.1. Proporción de niños menores de dos años vacunados a tiempo para cada vacuna. Fuente: Elaboración propia.

Como ya se mencionó, para las vacunas BCG y la primera dosis de HB casi dos terceras partes de los niños recibieron a tiempo las vacunas y esto fue sin importar la edad y el sexo de los padres. Por su parte, la mayor proporción de padres que llevaron a vacunar a sus hijos a tiempo son los que cuentan con una escolaridad de Preparatoria o Bachillerato.

Con dos meses de edad, la proporción de niños vacunados a tiempo disminuye y proporcionalmente aumenta los que son vacunados a destiempo con porcentajes similares arriba de 40%, también se hace notable que cuando los padres cuentan con mayor escolaridad es más probable que sus hijos reciban la vacuna.

En las vacunas que se aplican desde los 4 meses de edad es mayor la probabilidad de que el menor reciba las vacunas correspondientes a destiempo, e incluso en la vacuna Pentavalente cuya aplicación es a los 18 meses la probabilidad de no ser vacunado es de 38.76% y la de recibir la vacuna a tiempo es apenas del 16.61% y para la Neumocócica a los 12 meses se tiene 36.69% y 17.47% de probabilidad de no ser vacunado y recibir la vacuna a tiempo, respectivamente, por lo que en ambos casos es menor la probabilidad de que el niño no sea vacunado a tiempo.

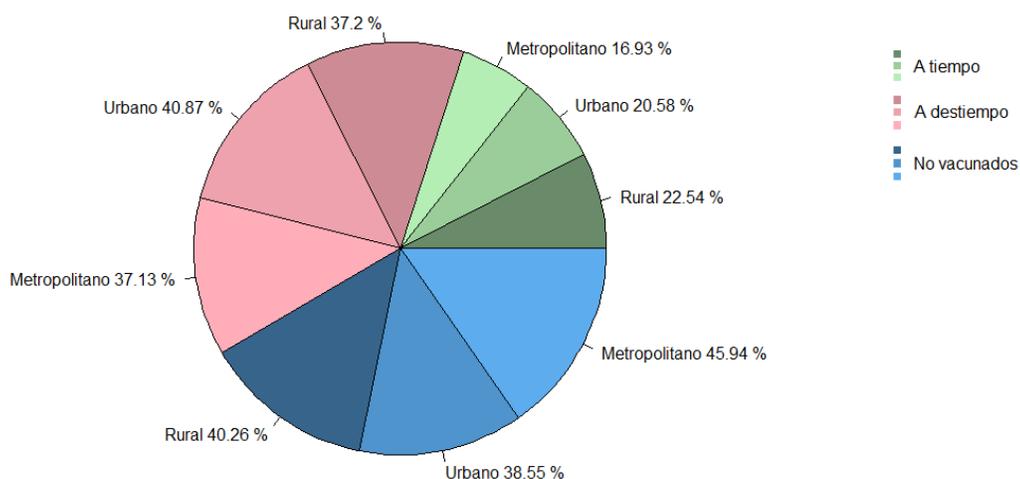


Figura 4.2.2 Tiempo de aplicación de la tercera dosis de la vacuna Neumococo conjugada según estrato de residencia. Fuente. Elaboración propia.

El patrón que se observa en la figura anterior también se encuentra en el resto de vacunas, es decir, por lo general en el estrato metropolitano encontramos las menores proporciones de vacunación a tiempo comparado con el estrato urbano o rural. Aunque para las vacunas aplicadas a los 4 meses Pentavalente acelular, Neumococo conjugada y SABIN, así como la tercera dosis de HB, no es significativo tomar en cuenta el estrato de residencia como influyente en el momento de vacunación.

Al año de edad, contrario a las vacunas anteriores a esa edad, la derechohabiencia del menor ni la escolaridad de los padres es de relevancia sobre el cumplimiento en tiempo de la aplicación de las 2 vacunas que corresponden, esto es, sólo para la tercera dosis de Neumococo y SRP (12 meses para ambas vacunas) la escolaridad de los padres al igual que la derechohabiencia no tienen influencia en el momento de aplicar la vacuna.

Por otro lado, para los niños menores de 1 año, la escolaridad de ambos padres, en general, es un factor significativo cuando se quiere hablar de vacunación oportuna, se puede apreciar que entre mayor sea la escolaridad de los padres es más probable que sus hijos sean vacunados a tiempo, en donde resulta más importante la escolaridad de

las madres para las vacunas que se aplican al nacer (BCG y primera dosis de HB) y a los dos meses de edad (segunda dosis de HB y SABIN y la primera dosis de Pentavalente acelular, Rotavirus y Neumococo conjugada).

En general la edad de los padres no es importante para el análisis de la mayoría de las vacunas, excepto para la tercera dosis de la Pentavalente acelular, las dos dosis de Rotavirus y la cuarta dosis de SABIN, también se tiene la vacuna HB a los 6 meses en donde sólo es importante la edad del padre y la primera dosis de la vacuna Neumococo en donde sólo es relevante la edad de la madre.

### **4.3 Resultados específicos por vacuna del análisis exploratorio**

Una vez realizado el análisis general se obtuvieron resultados particulares para cada vacuna al evaluar la posible asociación simple de algunas covariables con el tiempo de aplicación.

#### **4.3.1 Vacuna BCG (al nacer)**

La aplicación de esta vacuna tiene una moda de 0, es decir, el tiempo al que con mayor frecuencia se le aplica la vacuna al menor es al momento de nacer, con un 68.45% de aplicación oportuna. Dado que la vacuna BCG se aplica en el hospital al momento de nacer se espera que no haya niños no vacunados, entonces el porcentaje de niños no vacunados (3.63%) puede deberse a algún padecimiento que impida la vacunación, pero debido a que en la ENSANUT no se incluye una pregunta que explique por qué no se vacunó al menor, no es posible saber la razón.

Al momento de vacunar a sus hijos, la escolaridad de ambos padres muestra resultados similares, en donde los padres que tienen una escolaridad de Preparatoria o Bachillerato llevan a vacunar a sus hijos con mayor frecuencia (mamá 73.63% y papá 74.89%), en cambio los que tienen escolaridad Hasta Primaria son los que menos llevan a vacunar a sus hijos a tiempo (mamá 61.45% y papá 64.75%).

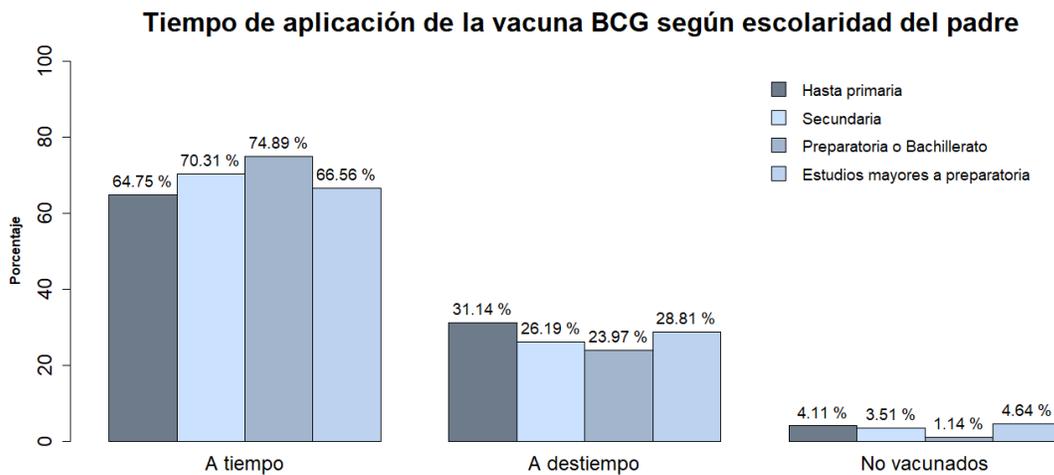
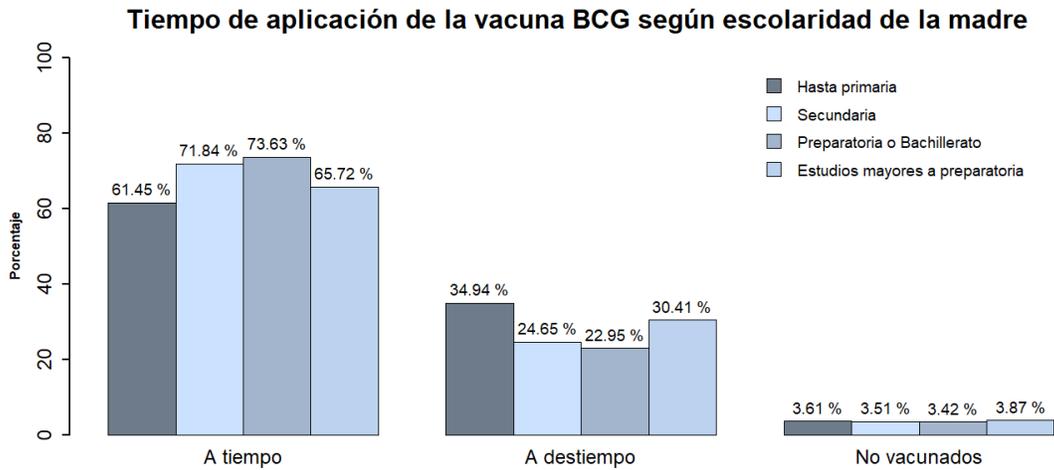


Figura 4.3.1. Escolaridad de los padres de los menores de 2 años. Fuente: Elaboración propia.

Los porcentajes de niños no vacunados son muy bajos, con casi 4% en todos los grados de escolaridad y se observa que los padres que cuentan con un grado mayor a preparatoria son los que menos llevan a aplicar la vacuna BCG a los menores.

La derechohabiencia del menor tiene asociado un nivel de significancia de  $p=0.04$  obtenido mediante la prueba log-rank, por lo que esta covariable es un factor importante que contribuye al tiempo en el que se aplica la vacuna BCG al menor.

### 4.3.2. Vacuna Hepatitis B

Esta vacuna cuenta con la mayor proporción de niños vacunados a tiempo (70.92%) para su primera dosis, incluso mayor que la BCG, aunque esta proporción disminuyen para las siguientes dosis hasta 45.53% a los dos meses y 23.88% a los 6 meses.

En las tres dosis correspondientes a Hepatitis B la escolaridad de los padres y la derechohabencia del menor son significativos en el momento en el que se vacuna al menor, donde para ambos padres, los que menos vacunan a tiempo a sus hijos son los que cuentan con escolaridad hasta primaria y en la institución que cuenta con más derechohabientes vacunados a tiempo es el Seguro Popular.

En la figura 4.3.2 se observa que para la dosis que se espera ser aplicada al nacer se encuentra una proporción de 6.81% de niños vacunados cuya aplicación se está traslapando con los niños vacunados a tiempo para la segunda dosis a los dos meses de edad.

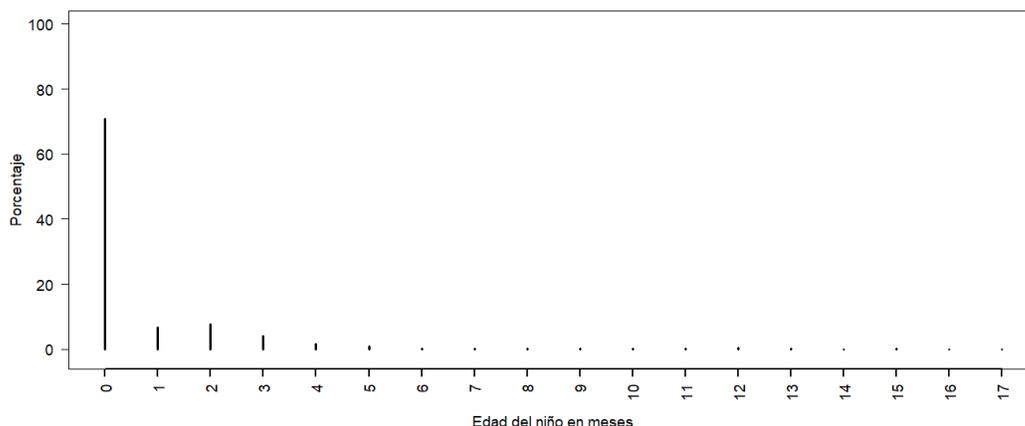


Figura 4.3.2. Proporción de niños que recibieron la primera dosis de la vacuna HB según su edad en meses. Fuente: Elaboración propia.

En la segunda aplicación de la vacuna HB, a comparación de las otras dosis se tiene que el estrato de residencia es relevante al momento de vacunar a los menores, en la figura 4.3.3 se puede apreciar que el estrato en el que proporcionalmente más niños

son vacunados a tiempo es el estrato Urbano, por el contrario, el estrato Metropolitano es en el que más niños son vacunados a destiempo.

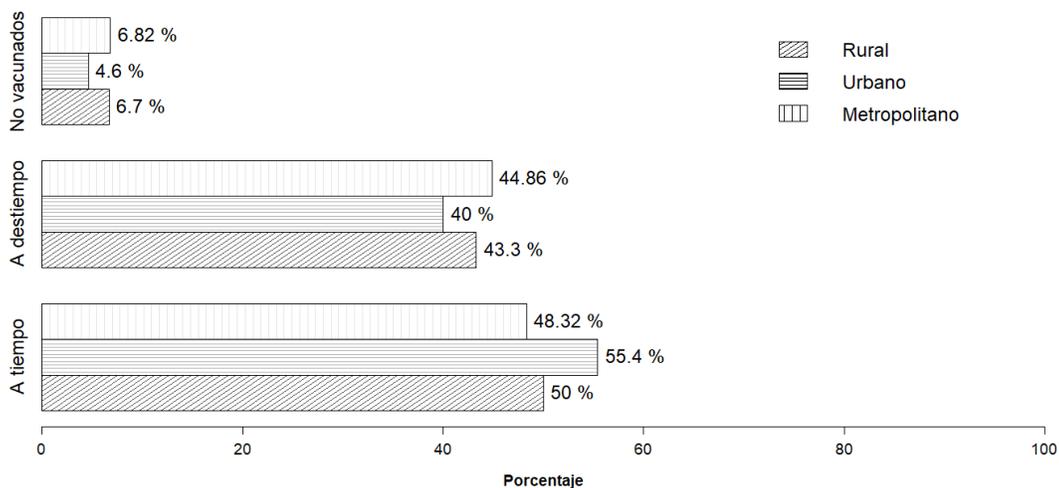


Figura 4.3.3. Tiempo de aplicación de la segunda dosis de la vacuna HB según su estrato de residencia. Fuente. Elaboración propia.

La tercera vacuna de HB es la única vacuna en la que la edad del padre parece estar asociada con el momento en que el niño recibe la vacuna, a mayor edad del papá mayor es la proporción de niños vacunados a tiempo y de manera opuesta los niños que menos reciben la vacuna son los que tienen padres menores de 24 años.

|                     | <i>A tiempo</i> | <i>A destiempo</i> | <i>No vacunados</i> |
|---------------------|-----------------|--------------------|---------------------|
| <i>≤ 24 años</i>    | 26.12%          | 55.41%             | 18.47%              |
| <i>[25,29] años</i> | 33.15%          | 53.59%             | 13.26%              |
| <i>[30,34] años</i> | 32.37%          | 57.37%             | 10.26%              |
| <i>≥ 35 años</i>    | 33.72%          | 56.67%             | 9.6%                |

Cuadro 4.3.1. Proporción de niños vacunados con la tercera dosis de HB por edad del padre. Fuente: Elaboración propia.

En el cuadro anterior (4.3.1) se muestra también que más de la mitad de los niños que debieron recibir la vacuna lo hicieron a destiempo y sólo alrededor de una tercera parte la recibió a tiempo, entonces, aunque los padres que cuentan con más de 35 años de edad son más responsables al momento de llevar a vacunar a sus hijos, la mayoría fallan en llevarlos a tiempo.

### **4.3.3. Vacuna Pentavalente acelular**

La vacuna Pentavalente acelular en sus dosis a los 2, 4 y 6 meses tiene como covariables significativas, obtenidas mediante la prueba log-rank, la escolaridad tanto de la madre como del padre y la derechohabiencia de los menores, en donde el Seguro Popular cuenta con mayor número de niños afiliados en comparación con las otras instituciones y es también en esta institución donde hay mayor proporción de niños vacunados de manera oportuna, con 24.55% para la primera dosis, 15.19% para la segunda y 11.18% para la tercera.

En la primera dosis de Pentavalente acelular la escolaridad de la madre es más significativa que la del padre, con un porcentaje mayor de niños vacunados a tiempo para las madres que cuentan con escolaridad de Preparatoria o Bachillerato y Estudios mayores a preparatoria (60.72% y 60.91% respectivamente), mientras las madres con escolaridad Hasta primaria y Secundaria son las que más llevan a vacunar a sus hijos a destiempo (47.62% y 39.76% respectivamente).

Como ya se mencionó anteriormente, para que exista una mayor eficacia de esta vacuna debe aplicarse antes de completar un mes después de la fecha indicada, es decir, la segunda dosis de Pentavalente acelular debe aplicarse a los 4 meses y antes de cumplir 5 meses de edad y 63.7% de los niños que debieron recibir la vacuna lo hicieron antes de cumplir dicha edad, pero sólo el 35.32% recibió la vacuna a tiempo.

El estrato de residencia deja de estar asociado con la de aplicar la segunda dosis de esta vacuna a tiempo, al contrario de la primer y tercer dosis.

A los 6 meses de edad los niños ya son más activos, comienzan a gatear, comunicarse, presentar sus primeros dientes, es entonces que los padres deben dedicar más tiempo en el cuidado y atención de sus hijos además de atender las necesidades de su hogar, una posible explicación para el no cumplimiento en tiempo de la tercera dosis

de la vacuna podría ser las dificultades para salir de casa ante la demanda de atención del menor. Apenas el 21.14% de los niños encuestados recibió esta vacuna a tiempo.

Esta dosis de Pentavalente tiene la particularidad de mostrar un nivel de significancia muy bajo para las edades de ambos papás, por lo que las variables edad del padre y edad de la madre debe tomarse en cuenta para su análisis inferencial.

|                     | <i>A tiempo</i> | <i>A destiempo</i> | <i>No vacunados</i> |
|---------------------|-----------------|--------------------|---------------------|
| <i>Mamás</i>        |                 |                    |                     |
| <i>≤ 21 años</i>    | 24.62%          | 53.63%             | 21.75%              |
| <i>[22,26] años</i> | 26.5%           | 56.48%             | 17.02%              |
| <i>[27,31] años</i> | 26.17%          | 55.48%             | 18.34%              |
| <i>≥ 32 años</i>    | 28.28%          | 58.99%             | 12.73%              |
| <i>Papás</i>        |                 |                    |                     |
| <i>≤24 años</i>     | 22.5%           | 54.25%             | 23.25%              |
| <i>[25,29] años</i> | 25.7%           | 55.98%             | 18.32%              |
| <i>[30,34] años</i> | 24.49%          | 58.89%             | 16.62%              |
| <i>≥ 35 años</i>    | 30.2%           | 56.46%             | 13.35%              |

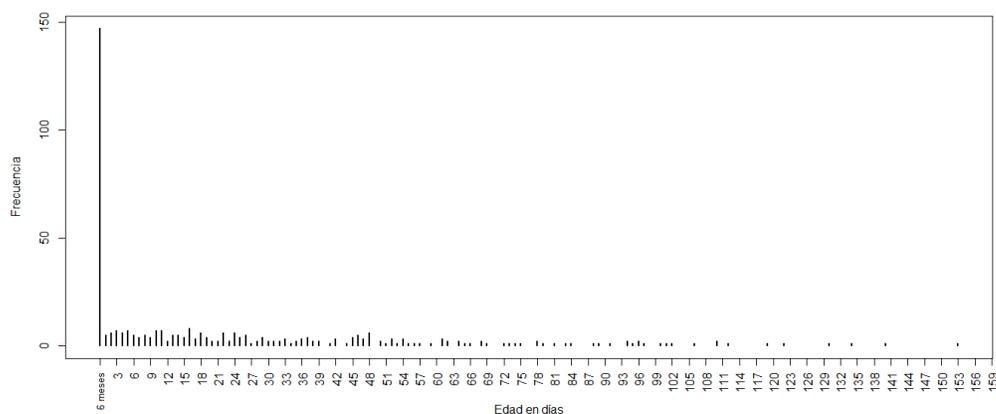
Cuadro 4.3.2. Proporción de niños vacunados con la tercera dosis de Pentavalente, según la edad de los padres. Fuente: Elaboración propia.

En el cuadro anterior se ve reflejado cómo muy pocos niños recibieron la tercera dosis de Pentavalente a tiempo, mientras que más de la mitad de los niños encuestados recibió la vacuna fuera de tiempo. Además, se observa que las mamás que tienen más de 32 años y padres mayores de 35 años son los que más llevan a vacunar a sus hijos, pero en su mayoría lo hacen de manera tardía, con un tiempo medio de tardanza de 14 días después de que el menor cumplió 6 meses de edad.

La cuarta dosis de esta vacuna, como ya se mencionó anteriormente, cuenta con muy poca información con apenas 385 niños que recibieron la vacuna de los 885 que debieron recibirla. Hacer un análisis como el de las demás vacunas no tendría el mismo nivel de precisión.

En el siguiente cuadro se presentan los rangos de días cuando la vacuna es más aplicada, en donde se observa que el primer mes es el de mayor incidencia de

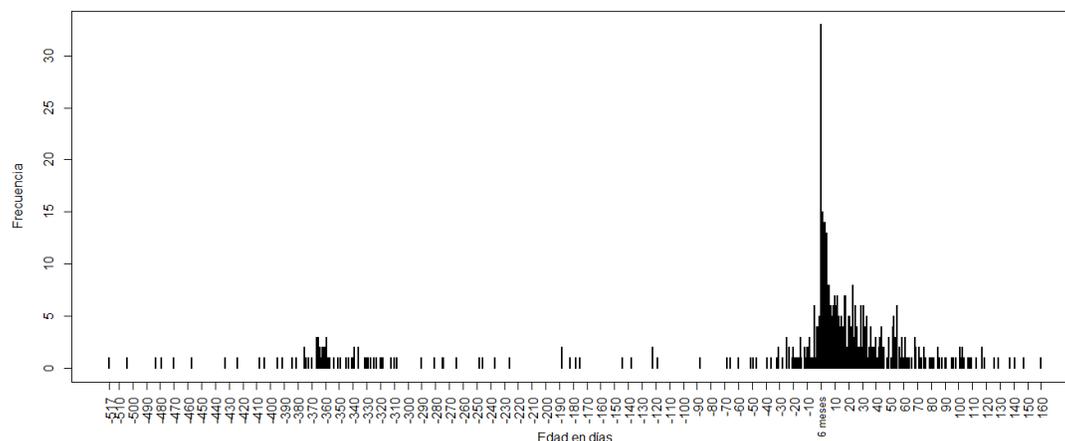
aplicación, lo que va de acuerdo con el tiempo de tolerancia que se recomienda para recibir esta vacuna para mayor eficacia.



|                          |        |         |         |         |
|--------------------------|--------|---------|---------|---------|
| Días de mayor aplicación | [0,29] | [42,54] | [62,68] | [94,96] |
| Niños vacunados          | 281    | 32      | 8       | 5       |

Cuadro 4.3.3. Niños vacunados contra la vacuna Pentavalente según el rango de días de mayor aplicación a partir de 18 meses. Fuente: Elaboración propia.

Por otro lado, si observamos los días de aplicación de la vacuna omitiendo el rango de tolerancia antes descrita se tiene la siguiente información.



|                          |             |          |
|--------------------------|-------------|----------|
| Días de mayor aplicación | [-375,-226] | [-31,68] |
| Niños vacunados          | 57          | 359      |

Cuadro 4.3.4. Niños vacunados contra la vacuna Pentavalente según el rango de días de mayor aplicación sin tomar en cuenta la tolerancia. Fuente: Elaboración propia.

Se puede observar que alrededor de un año antes de la fecha indicada existe una acumulación de casos que muestran niños vacunados cerca de los seis meses de edad, pero aplicar la vacuna con tanta antelación tampoco es recomendable, además de que

se traslapan la tercera y cuarta dosis. También se tiene que alrededor de un mes antes y hasta dos meses después de la fecha indicada es el rango de mayor aplicación de la cuarta dosis de Pentavalente acelular.

#### 4.3.4. Vacuna Rotavirus

Para ambas aplicaciones de la vacuna Rotavirus la edad tanto de los padres como de las madres es significativa al momento de vacunar a los menores, así como el estrato de residencia y derechohabiencia del menor.

En la primera dosis que debe ser aplicada a los 2 meses de edad se tiene que, aunque son mayores las proporciones de niños vacunados a tiempo, alrededor del 40% de los niños que debieron recibir la vacuna lo hicieron a destiempo.

|                     | <i>A tiempo</i> | <i>A destiempo</i> | <i>No vacunados</i> |
|---------------------|-----------------|--------------------|---------------------|
| <i>Mamás</i>        |                 |                    |                     |
| <i>≤ 21 años</i>    | 43.48%          | 41.11%             | 15.41%              |
| <i>[22,26] años</i> | 47.68%          | 40.33%             | 11.99%              |
| <i>[27,31] años</i> | 47.85%          | 38.78%             | 13.37%              |
| <i>≥ 32 años</i>    | 46.35%          | 44.43%             | 9.22%               |
| <i>Papás</i>        |                 |                    |                     |
| <i>≤ 24 años</i>    | 43.92%          | 40.28%             | 15.8%               |
| <i>[25,29] años</i> | 46.1%           | 41.26%             | 12.64%              |
| <i>[30,34] años</i> | 46.95%          | 40.04%             | 13.01%              |
| <i>≥ 35 años</i>    | 46.36%          | 43.99%             | 9.65%               |

Cuadro 4.3.5. Proporción de niños vacunados con la primera dosis de Rotavirus por edad de los padres. Fuente: Elaboración propia.

El cuadro anterior muestra que las mamás que tienen entre 27 y 31 años de edad y los papás que tienen entre 30 y 34 años son los que más vacunan a tiempo a sus hijos y en cambio las mamás mayores de 32 y los papás mayores de 35 años son lo que llevan en mayor proporción a sus hijos a vacunar a destiempo. Por otro lado, los niños que menos fueron vacunados son los que tienen mamás menores de 21 años y papás menores de 24 años.

La proporción de niños vacunados con la vacuna Rotavirus correspondiente a los 4 meses de edad, categorizado por las edades de los papás y mamás de los menores

muestra patrones similares a los de la dosis anterior, con la diferencia de que la proporción de niños vacunados a tiempo se reduce significativamente y a su vez incrementa la proporción de niños que no recibieron la vacuna. En esta dosis existen más niños vacunados a destiempo para todas las edades de ambos padres.

|                     | <i>A tiempo</i> | <i>A destiempo</i> | <i>No vacunados</i> |
|---------------------|-----------------|--------------------|---------------------|
| <i>Mamás</i>        |                 |                    |                     |
| <i>≤ 21 años</i>    | 26.14%          | 40.75%             | 33.12%              |
| <i>[22,26] años</i> | 27.47%          | 47.37%             | 25.16%              |
| <i>[27,31] años</i> | 27.36%          | 44.12%             | 28.52%              |
| <i>≥ 32 años</i>    | 28.85%          | 47.60%             | 23.56%              |
| <i>Papás</i>        |                 |                    |                     |
| <i>≤24 años</i>     | 26.33%          | 41.19%             | 32.48%              |
| <i>[25,29] años</i> | 26.15%          | 47.03%             | 26.81%              |
| <i>[30,34] años</i> | 29.28%          | 44.17%             | 26.55%              |
| <i>≥ 35 años</i>    | 27.95%          | 48.97%             | 23.08%              |

Cuadro 4.3.6. Proporción de niños vacunados con la segunda dosis de Rotavirus por edad de los padres. Fuente: Elaboración propia.

Los porcentajes de niños vacunados a tiempo son menores a un tercio de la muestra, siendo las mamás menores de 21 años y los papás entre 25 y 29 años los que menos llevan a sus hijos a tiempo a vacunar,

#### **4.3.5. Vacuna Neumocócica conjugada**

Esta vacuna, como ya se mencionó anteriormente tiene su máxima eficacia cuando se reciben las tres dosis antes del año de edad a los 2, 4 y 12 meses, pero sólo el 42.57% de los niños con posibilidad de recibir las tres dosis la recibieron y apenas el 6.05% recibió las tres dosis de manera oportuna.

Para la primera y segunda dosis las covariables que resultan significantes son la escolaridad de los padres y la derechohabencia del menor y para la primera y segunda dosis el estrato de residencia. Por lo que para la tercera dosis de esta vacuna sólo la variable que representa el estrato de residencia del menor es relevante.

De la figura 4.3.4 es evidente el incremento del porcentaje de niños vacunados cuando los padres tienen un grado de escolaridad cada vez más alto.

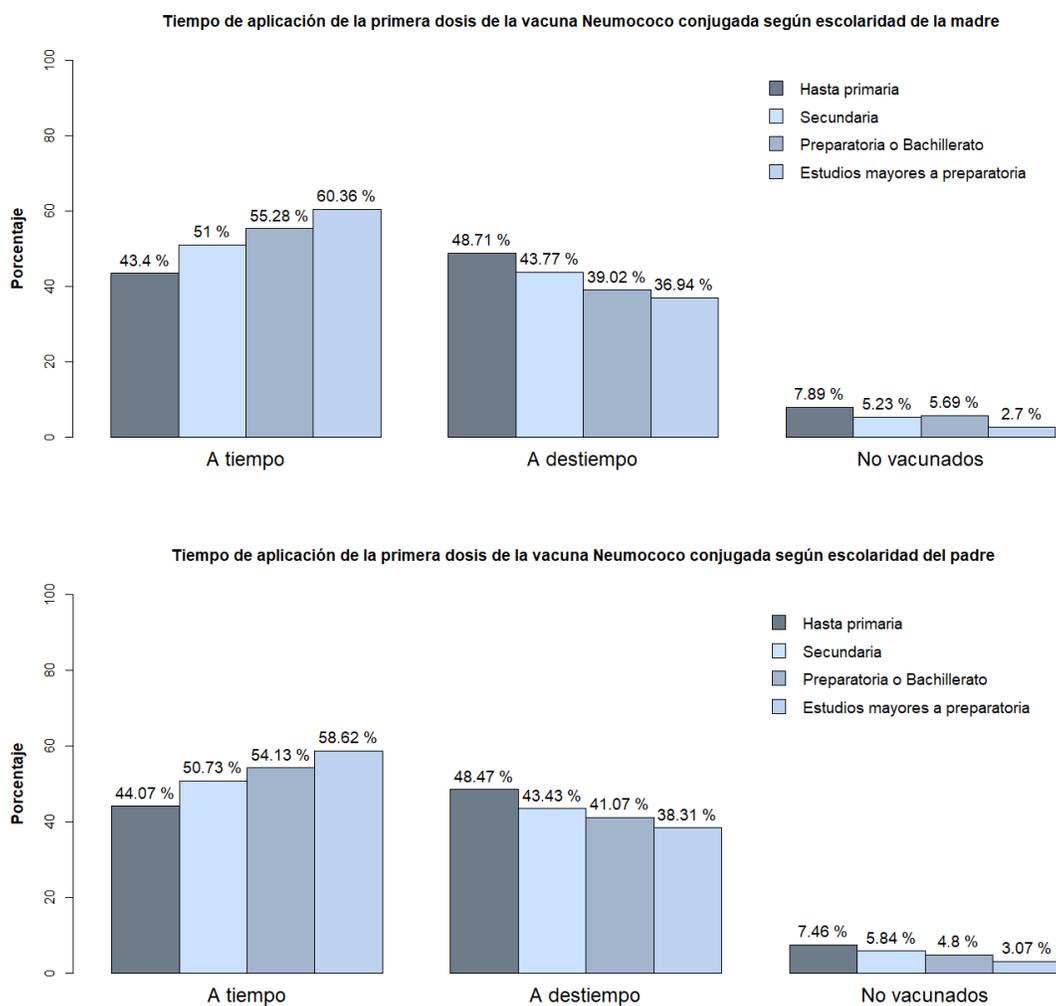


Figura 4.3.4. Tiempo de aplicación de la primera dosis de la vacuna Neumocócica conjugada según la escolaridad de los papás. Fuente: Elaboración propia.

Las madres y padres cuya escolaridad es “Hasta primaria” son los que mayormente llevan a destiempo a vacunar a sus hijos, siendo incluso mayor este porcentaje que el de los niños vacunados a tiempo por padres de la misma escolaridad.

La tercera dosis (12 meses) de Neumocócica conjugada es la vacuna que cuenta con menor proporción de niños vacunados a tiempo con apenas un 17.47% de los niños que debieron ser vacunados.

### 4.3.6. Vacuna SRP

La vacuna SRP tiene la particularidad de que bajo ninguna circunstancia debe aplicarse antes de tiempo y tomando en cuenta esta consideración se tiene que el 22.84% de niños fueron vacunados a tiempo, 45.56% a destiempo y 16.51% no fueron vacunados.

El estrato de residencia es la única covariable que muestra, mediante la prueba Peto & Peto, un nivel de significancia de  $p= 0.011$  por lo que es necesario incluirlo en el modelo correspondiente.

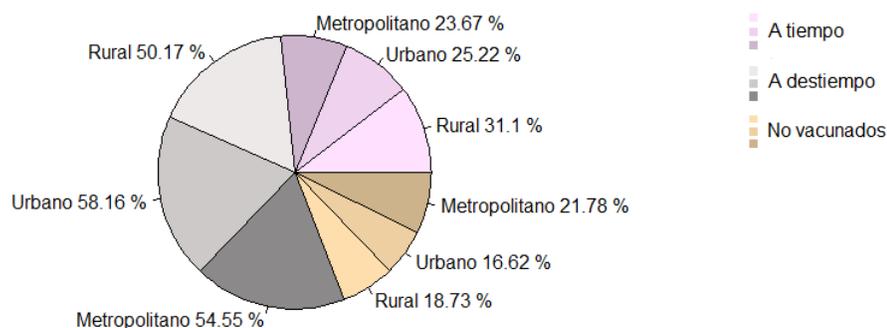


Figura 4.3.5. Tiempo de aplicación de la vacuna SRP según el estrato de residencia. Fuente: Elaboración propia.

En la figura anterior se observa que más de la mitad de los niños con posibilidad de recibir la vacuna la recibieron a destiempo, además el estrato Rural es el que cuenta con mayor proporción de niños vacunados a tiempo con 31.1%, mientras que el estrato Urbano cuenta con más niños vacunados a destiempo (58.16%) y el estrato con mayor proporción de niños no vacunados es el Metropolitano (21.78%).

### 4.3.7. Vacuna SABIN

Como se ha mencionado anteriormente, para la primera dosis de esta vacuna aplicada al nacer no se tiene información suficiente para general estadísticas del mismo nivel de precisión que otras vacunas, por lo que sólo se analizarán las dosis aplicadas a los 2, 4 y 6 meses

Para estas dosis se muestra que tanto la escolaridad de ambos padres como la derechohabiencia del menor son significativos.

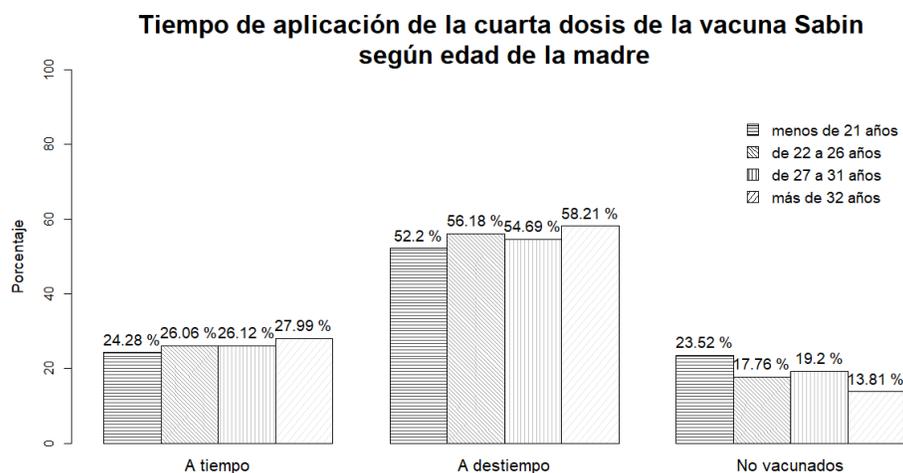
Solo para la tercera dosis a los 6 meses, el estrato de residencia no es de relevancia para vacunar a los niños a tiempo, a comparación con la segunda y cuarta dosis.

|                      | <i>A tiempo</i> | <i>A destiempo</i> | <i>No vacunados</i> |
|----------------------|-----------------|--------------------|---------------------|
| <i>Rural</i>         | 52.62%          | 41.42%             | 5.96%               |
| <i>Urbano</i>        | 61.63%          | 33.65%             | 4.72%               |
| <i>Metropolitano</i> | 50.91%          | 43.18%             | 5.91%               |

Cuadro. 4.3.7 Tiempo de aplicación de la segunda dosis de Sabin por estrato de residencia. Fuente: Elaboración propia.

Para la segunda dosis se tiene que el estrato con mayor proporción de niños vacunados a destiempo es el Metropolitano son 43.18% pero el que tiene más proporción de niños sin vacunar es el estrato Rural, lo que pudiera deberse no sólo a la determinación de los padres, sino a la lejanía de las instituciones de salud e incluso a la falta de vacunas o material médico.

La cuarta dosis de Sabin es de las pocas vacunas en que la edad de la madre y el padre muestran niveles de significancia de  $p=0.006$  y  $p=0.008$  respectivamente, es entonces que se sugiere su análisis para el momento de recibir la vacuna.



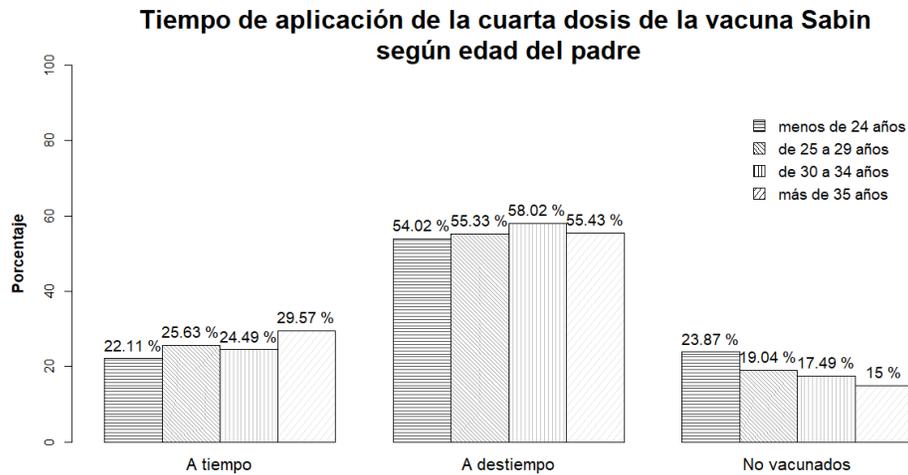


Figura 4.3.6. Tiempo de aplicación de la cuarta dosis de la vacuna Sabin según la edad de los padres. Fuente: Elaboración propia.

Existe mayor proporción de niños vacunados a destiempo para cualquier edad tanto de los padres como las madres, aunque los niños que más recibieron la vacuna son los que tienen mamás mayores de 32 años y papás mayores de 35 años. Por otro lado, la edad de los padres que han sido más responsables omitiendo la vacunación de sus hijos son los que cuentan con menos de 21 años para el caso de las mamás y los menores de 24 en el de los papás.

## Capítulo 5.

### Modelos de riesgos proporcionales

A partir del análisis exploratorio realizado se identificaron cuáles son las covariables que potencialmente están asociados al hecho de que un niño sea vacunado acorde con la edad que le corresponde según lo estipulado en nuestro esquema de vacunación. Para cada vacuna y/o para cada dosis de cada vacuna se propone un modelo que riesgos proporcionales con las variables identificadas.

Cabe recordar que dentro de esta estructura el tiempo se refiere al tiempo que se tarda en que un niño sea vacunado a partir del momento que le corresponde según el esquema de vacunación de México, es entonces que la variable tiempo debe ser mayor o igual a cero ( $t \geq 0$ ), también habrá un indicador de censura que tomará el valor de 1 si el niño ya recibió la vacuna al momento de la entrevista y 0 si no ha sido vacunado.

Las covariables (sexo, edad de la madre, edad del padre, escolaridad de la madre, escolaridad del padre, derechohabiencia del menor y estrato de residencia) estarán denotadas como  $x_1, x_2, \dots, x_p$ . Entonces la forma del modelo es como se describe en la siguiente ecuación

$$h(t, x) = \exp\{\beta' \underline{x}\} h_0(t)$$

#### 5.1 Resultados del ajuste.

Una vez realizado el ajuste para cada vacuna podemos notar que existen similitudes respecto a los factores que afectan el tiempo de vacunación en los menores. Al realizar un análisis de Cox y posteriormente un análisis de residuos se encontraron modelos que permitían asumir el supuesto de tener riesgos proporcionales en los cuales la mayoría toma en cuenta variables tal como la escolaridad del padre, la cual es

importante para todas las vacunas exceptuando la tercera dosis de Pentavalente y Neumocócica, SRP y la cuarta dosis de SABIN, y se plantea que la escolaridad del padre que permite una vacunación con menor retraso en la fecha indicada es Preparatoria o Bachillerato, y por otro lado, la derechohabiencia del menor también influye en el tiempo de vacunación para gran parte de las vacunas (BCG, primera y segunda dosis de HB, primera y tercera dosis de Pentavalente, ambas dosis de Rotavirus, primera y segunda dosis de Neumocócica y segunda y cuarta dosis de SABIN), siendo los derechohabientes del IMSS los que tienden a recibir la vacuna más cerca del día correspondiente.

La edad de la madre del menor sólo influye en la tercera dosis de Pentavalente y la cuarta dosis de SABIN, ambas aplicadas a los 6 meses de edad, mientras que la edad del padre tiene relevancia para las vacunas mencionadas anteriormente, la tercera dosis de HB y ambas dosis de Rotavirus. Por otro lado, el sexo del menor no muestra importancia al momento de recibir la vacuna.

En los siguientes cuadros se observa el riesgo relativo estimado para cada modelo según la vacuna considerada, lo que nos dice cuál es el riesgo de que el niño sea vacunado dependiendo de cambios en las covariables en donde se esperan cifras elevadas, entre más grande sea menor es el tiempo que pasa para que el niño sea vacunado.

Observando los resultados obtenidos en los siguientes cuadros, los riesgos relativos en conjunto con los valores de significancia nos muestran algunas generalidades para las vacunas, los niños que reciben las vacunas más cerca de la fecha indicada, según sea el caso, son los que cuentan con padres y madres de escolaridad Preparatoria o superiores, con derechohabiencia por parte del Seguro Popular u Otras instituciones y en su mayoría pertenecientes a la localidad Metropolitana.

|                         |                                 | BCG         |         | Hepatitis B |         |             |         |             |         |
|-------------------------|---------------------------------|-------------|---------|-------------|---------|-------------|---------|-------------|---------|
|                         |                                 | Al nacer    |         | Al nacer    |         | 2 meses     |         | 6 meses     |         |
|                         |                                 | $e^{\beta}$ | p-value | $e^{\beta}$ | p-value | $e^{\beta}$ | p-value | $e^{\beta}$ | p-value |
| Escolaridad de la madre | Secundaria                      | --          | --      | --          | --      | --          | --      | 1.13        | 0.1     |
|                         | Preparatoria o bachillerato     | --          | --      | --          | --      | --          | --      | 1.24        | 0.02    |
|                         | Estudios mayores a preparatoria | --          | --      | --          | --      | --          | --      | 1.08        | 0.51    |
| Escolaridad del padre   | Secundaria                      | 1.12        | 0.02    | 1.09        | 0.09    | 1.15        | 0.01    | 1.15        | 0.05    |
|                         | Preparatoria o bachillerato     | 1.29        | 0       | 1.24        | 0       | 1.29        | 0       | 1.26        | 0.01    |
|                         | Estudios mayores a preparatoria | 1.04        | 0.6     | 1.11        | 0.18    | 1.41        | 0       | 1.39        | 0       |
| Localidad               | Urbano                          | --          | --      | --          | --      | 1.09        | 0.13    | --          | --      |
|                         | Metropolitano                   | --          | --      | --          | --      | 0.94        | 0.28    | --          | --      |
| Derechohabiciencia      | Ninguna                         | 0.73        | 0       | 0.77        | 0       | 0.71        | 0       | --          | --      |
|                         | Otras instituciones             | 0.83        | 0.08    | 0.82        | 0.07    | 0.87        | 0.22    | --          | --      |
|                         | Seguro Popular                  | 0.92        | 0.09    | 0.9         | 0.04    | 0.85        | 0.01    | --          | --      |

Cuadro. 5.1.1 Riesgo relativo y nivel de significancia descriptivo para cada vacuna según las covariables de cada modelo correspondiente. Fuente: Elaboración propia.

|                         |                                 | Pentavalente |         |             |         |             |         | Rotavirus   |         |             |         |
|-------------------------|---------------------------------|--------------|---------|-------------|---------|-------------|---------|-------------|---------|-------------|---------|
|                         |                                 | 2 meses      |         | 4 meses     |         | 6 meses     |         | 2 meses     |         | 4 meses     |         |
|                         |                                 | $e^{\beta}$  | p-value | $e^{\beta}$ | p-value | $e^{\beta}$ | p-value | $e^{\beta}$ | p-value | $e^{\beta}$ | p-value |
| Escolaridad de la madre | Secundaria                      | --           | --      | 1.1         | 0.13    | 1.21        | 0.01    | 1.21        | 0       | 1.03        | 0.66    |
|                         | Preparatoria o bachillerato     | --           | --      | 1.14        | 0.14    | 1.32        | 0       | 1.32        | 0       | 1.23        | 0.03    |
|                         | Estudios mayores a preparatoria | --           | --      | 1.15        | 0.2     | 1.37        | 0       | 1.31        | 0       | 1.01        | 0.91    |
| Escolaridad del padre   | Secundaria                      | 1.08         | 0.16    | 1.06        | 0.35    | --          | --      | --          | --      | 1.17        | 0.03    |
|                         | Preparatoria o bachillerato     | 1.16         | 0.03    | 1.09        | 0.29    | --          | --      | --          | --      | 1.07        | 0.48    |
|                         | Estudios mayores a preparatoria | 1.17         | 0.04    | 1.23        | 0.04    | --          | --      | --          | --      | 1.36        | 0.01    |
| Localidad               | Urbano                          | --           | --      | --          | --      | --          | --      | 1.08        | 0.21    | --          | --      |
|                         | Metropolitano                   | --           | --      | --          | --      | --          | --      | 0.92        | 0.12    | --          | --      |
| Derechohabiencia        | Ninguna                         | 0.83         | 0.01    | --          | --      | 0.77        | 0       | 0.9         | 0.15    | 0.82        | 0.03    |
|                         | Otras instituciones             | 1.24         | 0.06    | --          | --      | 0.85        | 0.28    | 1.28        | 0.04    | 1.16        | 0.28    |
|                         | Seguro Popular                  | 0.94         | 0.29    | --          | --      | 0.88        | 0.05    | 1.03        | 0.61    | 1.11        | 0.14    |

Cuadro. 5.1.1 (Continuación) Riesgo relativo y nivel de significancia descriptivo para cada vacuna según las covariables de cada modelo correspondiente. Fuente: Elaboración propia.

|                         |                                 | SABIN       |         |             |         |             |         | Neumococcica |         |             |         |             |         | SRP         |         |
|-------------------------|---------------------------------|-------------|---------|-------------|---------|-------------|---------|--------------|---------|-------------|---------|-------------|---------|-------------|---------|
|                         |                                 | 2 meses     |         | 4 meses     |         | 6 meses     |         | 2 meses      |         | 4 meses     |         | 12 meses    |         | 12 meses    |         |
|                         |                                 | $e^{\beta}$ | p-value | $e^{\beta}$ | p-value | $e^{\beta}$ | p-value | $e^{\beta}$  | p-value | $e^{\beta}$ | p-value | $e^{\beta}$ | p-value | $e^{\beta}$ | p-value |
| Escolaridad de la madre | Secundaria                      | --          | --      | 1.11        | 0.12    | 1.21        | 0.01    | --           | --      | --          | --      | --          | --      | --          | --      |
|                         | Preparatoria o bachillerato     | --          | --      | 1.2         | 0.03    | 1.39        | 0       | --           | --      | --          | --      | --          | --      | --          | --      |
|                         | Estudios mayores a preparatoria | --          | --      | 1.18        | 0.13    | 1.39        | 0       | --           | --      | --          | --      | --          | --      | --          | --      |
| Escolaridad del padre   | Secundaria                      | 1.08        | 0.16    | 1.04        | 0.51    | --          | --      | 1.18         | 0       | 1.2         | 0       | --          | --      | --          | --      |
|                         | Preparatoria o bachillerato     | 1.13        | 0.08    | 1.05        | 0.53    | --          | --      | 1.2          | 0.01    | 1.34        | 0       | --          | --      | --          | --      |
|                         | Estudios mayores a preparatoria | 1.16        | 0.05    | 1.18        | 0.11    | --          | --      | 1.29         | 0       | 1.49        | 0       | --          | --      | --          | --      |
| Localidad               | Urbano                          | --          | --      | --          | --      | 1.01        | 0.86    | 1.19         | 0       | --          | --      | 1.06        | 0.5     | 1           | 0.95    |
|                         | Metropolitano                   | --          | --      | --          | --      | 0.8         | 0       | 1.01         | 0.15    | --          | --      | 0.86        | 0.04    | 0.85        | 0.02    |
| Derechohabiciencia      | Ninguna                         | 0.86        | 0.04    | --          | --      | 0.77        | 0       | 0.83         | 0.01    | 0.8         | 0.01    | --          | --      | --          | --      |
|                         | Otras instituciones             | 1.2         | 0.12    | --          | --      | 0.86        | 0.31    | 1.35         | 0.01    | 0.98        | 0.9     | --          | --      | --          | --      |
|                         | Seguro Popular                  | 0.94        | 0.26    | --          | --      | 0.82        | 0       | 1            | 0.97    | 1.02        | 0.78    | --          | --      | --          | --      |

Cuadro. 5.1.1 (Continuación) Riesgo relativo y nivel de significancia descriptivo para cada vacuna según las covariables de cada modelo correspondiente. Fuente: Elaboración propia.

También es importante señalar sobre el cumplimiento del supuesto de proporcionalidad de cada modelo ajustado por vacuna como parte del diagnóstico del mismo. Los niveles de significancia descriptivos obtenidos mediante una prueba que supone riesgos proporcionales para un modelo de Cox (cox.zph) son los siguientes

|                                   | <i>Nivel de significancia<br/>descriptivo</i> |
|-----------------------------------|---|
| <i>BCG</i>                        | 0.8270  |
| <i>Hepatitis B primera dosis</i>  | 0.5034  |
| <i>Hepatitis B segunda dosis</i>  | 0.4973  |
| <i>Hepatitis B tercera dosis</i>  | 0.4979  |
| <i>Pentavalente primera dosis</i> | 0.5384  |
| <i>Pentavalente segunda dosis</i> | 0.7739  |
| <i>Pentavalente tercera dosis</i> | 0.9219  |
| <i>Rotavirus primera dosis</i>    | 0.7366  |
| <i>Rotavirus segunda dosis</i>    | 0.8077  |
| <i>SABIN segunda dosis</i>        | 0.2931  |
| <i>SABIN tercera dosis</i>        | 0.6603  |
| <i>SABIN cuarta dosis</i>         | 0.8463  |
| <i>Neumocócica primera dosis</i>  | 0.8558  |
| <i>Neumocócica segunda dosis</i>  | 0.9678  |
| <i>Neumocócica tercera dosis</i>  | 0.4145  |
| <i>SRP</i>                        | 0.3395*                                       |

Cuadro. 5.1.2 Resultados de la prueba de proporcionalidad para cada modelo por vacuna.

Fuente: Elaboración propia.

\*Obtenido mediante el software STATA.

Como se puede observar, los modelos que se han escogido para cada vacuna cumplen con el supuesto de ser riesgos proporcionales.

## **BCG**

Esta vacuna, como ya se ha mencionado antes, cuenta con un gran número de menores que la recibieron a tiempo por ser aplicada al nacer, teniendo la cantidad de 2244 niños vacunados el mismo día del nacimiento por lo que en promedio se espera que los niños sean vacunados ese mismo día. El modelo de Cox para esta vacuna toma en cuenta las variables que denotan la escolaridad del padre y la derechohabiencia y se deduce que el tiempo para dicha aplicación se ve influenciado primordialmente por estas variables. Se obtuvo que los menores con padres de escolaridad Preparatoria o Bachillerato son vacunados con menor postergación, aunado a esto, los que cuentan con derechohabiencia de Otras instituciones son los que más fueron vacunados a tiempo, seguido de los que tienen derechohabiencia por parte del Seguro Popular y los que no cuentan con ninguna derechohabiencia.

Por otro lado, los menores con padres que cuentan con escolaridad Hasta primaria y Ninguna derechohabiencia y de Otras instituciones reciben en menor proporción la vacuna el mismo día de nacer y con mayor demora.

## **Hepatitis**

Al igual que la vacuna anterior, la primera dosis de HB se aplica el día del nacimiento del menor con 2325 niños vacunados puntualmente, en la segunda 1449 y en la tercera 625, además en promedio el menor recibió la vacuna el día correspondiente para las dos primeras dosis y hasta el 13° día después para la tercera dosis. El modelo de Cox que ajusta mejor y permite un análisis de riesgos proporcionales es el que incluye las variables Escolaridad del padre y Derechohabiencia del menor para la dosis al nacer, escolaridad del padre, localidad de residencia y derechohabiencia para la dosis a los 2 meses y la edad del padre y escolaridad de ambos papás para la dosis a los 6 meses.

En todas las dosis la escolaridad del padre que permite una vacunación de manera más oportuna es Preparatoria o superior, demás para las dos primeras dosis la derechohabiencia por parte de otras instituciones; y la escolaridad de los padres que tardan más en vacunar a sus hijos es Hasta primaria y ninguna derechohabiencia

Para la última dosis de esta vacuna los niños más vacunados son los menores que tienen papás mayores de 35 años con Estudios mayores a preparatoria y mamás con escolaridad Hasta primaria y Preparatoria. Por otro lado, los que recibieron la vacuna con mayor retraso son los de papás menores de 24 años y escolaridad Preparatoria o Bachillerato y mamás con escolaridad Hasta primaria.

### **Pentavalente**

En la primera dosis de Pentavalente hubo 1568 menores vacunados a tiempo y en promedio los niños que fueron vacunados la recibieron sin retraso, además mediante el modelo de riesgos proporcionales de Cox se obtuvo que la escolaridad del padre y la derechohabiencia del menor son los elementos que influyen en el momento de vacunación. Los menores que menos la recibieron son los que tienen padre de escolaridad Hasta primaria y ninguna derechohabiencia, por el contrario, los menores que más recibieron la vacuna y más cerca de los 2 meses son los que tienen padre con escolaridad de Estudios mayores a preparatoria y derechohabiencia de Otras instituciones, seguido de los menores que tienen padres de escolaridad Secundaria y derechohabiencia de Otras instituciones.

En la segunda dosis hubo 844 niños vacunados sin ningún retraso, pero en promedio los menores recibieron la vacuna hasta el día 12 después de lo indicado. Las variables que resultaron importantes en el tiempo de vacunación son la escolaridad de ambos padres, de aquí se puede decir que los menores que más fueron vacunados y con mayor puntualidad son los que tienen mamás de escolaridad de Estudios superiores a preparatoria y papás Hasta primaria. A su vez, los menores que menos recibieron a tiempo la vacuna son los que tienen ambos padres de escolaridad Hasta primaria.

Para la tercera dosis de pentavalente se tienen 556 niños vacunados sin ningún retardo y un tiempo medio de vacunación de hasta 26 días después de los 6 meses. para esta dosis fue de relevancia tomar en cuenta la edad de la madre y del padre, la escolaridad de la madre y la derechohabiencia del menor. Esta aplicación tiene mucho aplazamiento, la mayoría de los niños se vacunan mucho tiempo después del correspondiente y se observa que las escolaridades de la madre para los niños que nunca recibieron la vacuna son Hasta primaria y Estudios mayores a preparatoria, mientras que los menores que recibieron exactamente el día correspondiente son de madres mayores de 27 años y con escolaridades de Preparatoria y superiores.

### **Rotavirus**

Para ambas dosis de la vacuna contra Rotavirus es importante tomar en cuenta la edad del padre, escolaridad de la madre y la derechohabiencia del menor, adicionalmente para la primera dosis se debe considerar la localidad de residencia y para la segunda dosis la escolaridad del padre, en donde los menores con madres de escolaridad Preparatoria y superiores con derechohabiencia de otras instituciones resultaron importantes para la vacunación el día exacto señalado para la aplicación, con 1342 y 678 niños vacunados el día correspondiente, aunque cabe señalar que el tiempo medio para recibir la vacuna es hasta el día 3 y 30 para la primera y segunda dosis respectivamente.

Adicionalmente en la primera dosis, los menores que fueron vacunados a tiempo pertenecen a localidades rurales y se tiene que los padres que no vacunaron a sus hijos son los menores de 24 años, madres con escolaridad de Estudios mayores a preparatoria, en localidad rural y derechohabiencia del IMSS y Otras instituciones

En la segunda dosis los menores no vacunados tienen padres menores de 29 años y madres con escolaridad Secundaria y Estudios mayores a preparatoria.

## **SABIN**

En esta vacuna se tiene diferentes factores que afectan el tiempo de vacunación de los menores según la dosis, para la segunda es la escolaridad del padre y la derechohabencia del menor, para la tercera la escolaridad de ambos padres y para la cuarta es la edad de ambos padres, la escolaridad de la madre, la localidad de residencia y derechohabencia del menor. Se obtuvo que en promedio los menores son vacunados el día correspondiente en la segunda dosis y hasta el día 12 y 27 para la tercera y cuarta dosis respectivamente. De estos niños que fueron vacunados hubo 1554 en la segunda dosis, 833 en la tercera y 551 en la cuarta que la recibieron sin ningún retraso.

Para todas las dosis los menores que tienden a no ser vacunados o definitivamente no recibieron la vacuna tienen padres de escolaridad mayoritariamente hasta primaria. La segunda dosis incluye también a los menores sin derechohabencia y para la cuarta dosis la edad de la madre es menor de 21 años y el padre mayor a 35, en localidad Urbana y derechohabencia por parte del Seguro Popular.

## **Neumocócica**

En esta vacuna hubo 1445, 746 y 336 niños vacunados en la fecha exacta para su aplicación, pero en promedio los menores recibieron la vacuna el día 1, 19 y 78 después de lo correspondido para la primera, segunda y tercera dosis, respectivamente. La tercera dosis de esta vacuna es la que más tarda en aplicarse de todo el esquema hasta los años de edad. Se obtuvo que para las dos primeras dosis las variables a considerar en el tiempo de vacunación del menor son la escolaridad del padre y la derechohabencia, además de la localidad de residencia para la primera y la última dosis.

Las dosis a los 2 y 4 meses los menores que tardaron más en recibir las vacunas son los que tienen padres con escolaridad hasta primaria y Preparatoria o Bachillerato y que no cuentan con derechohabencia o es por parte de Otras instituciones. Los niños

más vacunados en la primera dosis son los que tienen derechohabencia de Otras instituciones con padres de escolaridad Secundaria y Preparatoria en localidad Metropolitana y Estudios mayores a preparatoria de localidad Urbana, mientras que en la segunda son los que tienen padres de escolaridad de Estudios mayores a preparatoria y derechohabencia por parte del Seguro Popular.

En la tercera dosis se aprecia que los niños que son más vacunados son los que pertenecen a la localidad Urbana, seguido de la comunidad Rural y por último la comunidad Metropolitana.

### **SRP**

La vacuna contra sarampión, rubéola y parotiditis contó con 409 menores vacunados el día correspondiente, con un tiempo promedio para vacunación de 18 días. Al cumplir 12 meses de edad y para determinar el tiempo de vacunación sólo es necesario tomar en cuenta la localidad de residencia del niño. Para esta vacuna no se tienen riesgos proporcionales ya que hasta el día 25 después de cumplir un año la localidad que más vacuna a sus niños es la Rural, pero a partir del día 26 es la localidad Urbana, es decir, las probabilidades de ser vacunados se cruzan. Los niños de localidad Metropolitana invariablemente siempre reciben la vacuna con más retraso que las otras localidades.

En este análisis pudimos conocer algunos de los factores que afectan el tiempo de vacunación en los niños con gran precisión sin tener conocimiento previo del comportamiento de los datos en conjunto, pero no nos es posible contar con todos factores o mayor información que pudiera ampliar el análisis ya que resulta muy costoso en tiempo y dinero recabar tanta información.

## Conclusiones

La vacunación es un hecho importante en los niños menores de dos años ya que de eso depende su salud para el resto de su vida y también la de los demás, una vacunación oportuna puede disminuir la mortalidad por enfermedades claramente prevenibles, evitar pandemias de enfermedades erradicadas y en general ayuda a ser una sociedad saludable en lo que a vacunación se refiere. En México contamos con un esquema de vacunación completo para nuestras necesidades y con estándares internacionales según lo recomendado por la OMS, pero lamentablemente no todos los niños son vacunados a pesar de ser obligatorias. El principal problema de la vacunación tardía o incluso muy anticipada es que si no se aplican en el momento justo que se indica o dentro de un periodo de tolerancia éstas ya no surten efecto o su efectividad se ve disminuida, por lo que la salud de los niños se ve afectada, si bien no en ese momento, en algún momento posterior en que el niño se pueda encontrar expuesto a las enfermedades. En este análisis se encontraron algunos factores familiares o del entorno que están retrasando el tiempo de vacunación en los menores y debería ser tomados en consideración para las estrategias de propaganda y difusión de la vacunación y las semanas de vacunación en México.

Para la mayoría de las vacunas, la aplicación a destiempo está asociada con el grado de escolaridad de los padres, la cual a su vez podría estar ligada al conocimiento respecto a la salud de los menores, aunque también los padres con estudios más allá de un nivel medio superior postergan la vacunación de sus hijos, esto puede deberse a que el tiempo que les dedican se ve reducido por sus ocupaciones.

La edad de las mamás que llevan tarde a vacunar a sus hijos son las menores de 26 años y mayores de 32, mientras que las edades de los papás son menores de 29 y mayores de 35 años, se puede suponer que estas edades están relacionadas con el sentido de responsabilidad y de nuevo el tiempo hacia sus hijos.

En algunas otras vacunas el no contar con derechohabiencia o pertenecer a una distinta de las instituciones IMSS, ISSSTE o Seguro Popular, también retarda el momento en que el menor recibe sus dosis, puede pensarse que los padres no saben que

las vacunas son gratuitas en todas las instituciones públicas de salud y en el caso de las otras instituciones pudieran no contar con las vacunas correspondientes.

Por otro lado, la localidad de residencia de los niños en donde se muestra mayor demora es en la Rural y Metropolitana, al parecer en las grandes ciudades a pesar de tener más recursos y clínicas también existe desidia, mientras que en la comunidad Rural puede deberse al desabasto o escasez de las vacunas. Tanto en la vacuna SRP como en la tercera dosis de Neumocócica los menores que viven en localidad metropolitana reciben después la vacuna en comparación con las otras localidades.

Hay que poner especial atención a los grupos antes descritos en donde quedan desprotegidos los niños que no reciben las vacunas de manera oportuna, en una etapa en que son más propensos a enfermedades fácilmente prevenibles mediante la vacunación. Si bien en muchos casos la vacunación tardía depende de la no disponibilidad de las vacunas, también depende de los padres, privar a los menores de este derecho representa una falta grave que deja en desventaja, en materia de salud, a los niños que no reciben sus vacunas, sin embargo, no se cuenta con información al respecto y que sugiere la necesidad de hacer más estudios con información complementaria y así disminuir el problema de vacunación tardía apoyando principalmente en campañas enfocándose en los aspectos antes mencionados.

Los reportes sobre esta problemática por lo general basan sus conclusiones y sugerencias en resultados generales sobre la cobertura de la vacunación sin considerar el tiempo en el que se lleva dicha aplicación, es decir, a partir de la proporción de niños que son vacunados en relación al total de niños. En este trabajo se utiliza una metodología estadística ad-hoc para la estructura de la información y que permite modelar el comportamiento del tiempo de retraso para cada vacuna, a saber, el análisis de datos de supervivencia. Hasta donde entendemos, esta tesis es el primer trabajo que analiza ese tiempo de retraso de vacunación y algunos factores asociados al mismo a partir de un análisis metodológico estructurado con información de una muestra nacional. Esto se identifica como la principal aportación de esta tesis.

# ANEXO

En este anexo se presentan los códigos y salidas del ajuste de modelos de Cox para algunas vacunas, las pruebas log-rank y pruebas de proporcionalidad correspondientes. Se utilizó el lenguaje R versión 3.4.3.

## BCG

```
>#Prueba log-rank para cada covariable
> survdiff(Surv(tiempo_BCG1,estatus_BCG1)~msexo, rho = 0)#log-rank test
              N Observed Expected (O-E)^2/E (O-E)^2/V
msexo=hombre 1630    1569    1571  0.002532  0.009975
msexo=mujer  1644    1586    1584  0.002511  0.009975

  Chisq= 0 on 1 degrees of freedom, p= 0.9204
> survdiff(Surv(tiempo_BCG1,estatus_BCG1)~edad_mama1, rho = 0)#log-rank test
              N Observed Expected (O-E)^2/E (O-E)^2/V
edad_mama1=Menos de 21  889     851   860.5  0.10588  0.2890
edad_mama1=Entre 22 y 26 833     798   808.5  0.13760  0.3664
edad_mama1=Entre 27 y 31 675     660   632.0  1.23776  3.1421
edad_mama1=Más de 32   827     800   807.9  0.07679  0.2037

  Chisq= 3.2 on 3 degrees of freedom, p= 0.3689
> survdiff(Surv(tiempo_BCG1,estatus_BCG1)~edad_papa1, rho = 0)#log-rank test
              N Observed Expected (O-E)^2/E (O-E)^2/V
edad_papa1=Menos de 24  679     655   658.5  0.01911  0.05183
edad_papa1=Entre 25 y 29 612     583   588.2  0.04533  0.11920
edad_papa1=Entre 30 y 34 546     532   516.5  0.46323  1.18759
edad_papa1=Más de 35   720     699   705.8  0.06470  0.17920

  Chisq= 1.2 on 3 degrees of freedom, p= 0.7529
> survdiff(Surv(tiempo_BCG1,estatus_BCG1)~escoll_m1, rho = 0)#log-rank test
              N Observed Expected (O-E)^2/E (O-E)^2/V
escoll_m1=Hasta primaria  913     880   968.3  8.0606  22.45593
escoll_m1=Secundaria    1339    1292  1237.7  2.3778  7.96485
escoll_m1=Preparatoria o Bachillerato  584     564   527.4  2.5466  6.41273
escoll_m1=Estudios mayores a preparatoria 388     373   375.5  0.0173  0.03881

  Chisq= 25.3 on 3 degrees of freedom, p= 1.319e-05
> survdiff(Surv(tiempo_BCG1,estatus_BCG1)~escoll_p1, rho = 0)#log-rank test
              N Observed Expected (O-E)^2/E (O-E)^2/V
escoll_p1=Hasta primaria  851     816   877.4  4.29900  13.0446
escoll_p1=Secundaria    970     936   922.5  0.19662  0.6287
escoll_p1=Preparatoria o Bachillerato  438     433   380.2  7.34512  19.1447
escoll_p1=Estudios mayores a preparatoria 302     288   292.9  0.08175  0.1841

  Chisq= 25.3 on 3 degrees of freedom, p= 1.323e-05
> survdiff(Surv(tiempo_BCG1,estatus_BCG1)~est_urb, rho = 0)#log-rank test
              N Observed Expected (O-E)^2/E (O-E)^2/V
est_urb=Rural  1268    1229  1243.9  0.1775  0.5766
est_urb=Urbano  737     709   681.6  1.1014  2.8716
est_urb=Metropolitano 1269    1217  1229.5  0.1279  0.4140

  Chisq= 2.9 on 2 degrees of freedom, p= 0.2375
> survdiff(Surv(tiempo_BCG1,estatus_BCG1)~derechohab1, rho = 0)#log-rank test
              N Observed Expected (O-E)^2/E (O-E)^2/V
derechohab1=IMSS  907     884   819.8  5.02895  14.14230
derechohab1=Ninguna 514     485   543.0  6.20420  14.04910
derechohab1=Otras instituciones 156     150   148.7  0.01055  0.02215
derechohab1=Seguro Popular 1671    1613  1620.4  0.03394  0.13933

  Chisq= 22.2 on 3 degrees of freedom, p= 5.821e-05
>#Exploración de las variables
> coxph(Surv(tiempo_BCG1,estatus_BCG1)~escoll_m1)
              coef exp(coef) se(coef) z p
escoll_m1Secundaria 0.2108  1.2347  0.0438 4.81 1.5e-06
escoll_m1Preparatoria o Bachillerato 0.2505  1.2847  0.0541 4.63 3.6e-06
escoll_m1Estudios mayores a preparatoria 0.1164  1.1234  0.0618 1.88 0.06
```

```

Likelihood ratio test=31.01 on 3 df, p=8.451e-07
> coxph(Surv(tiempo_BCG1,estatus_BCG1)~escoll_p1)
      coef exp(coef) se(coef)      z      p
escoll_p1Secundaria      0.1264      1.1348      0.0480      2.64      0.0084
escoll_p1Preparatoria o Bachillerato      0.2834      1.3276      0.0597      4.75      2.1e-06
escoll_p1Estudios mayores a preparatoria      0.0687      1.0711      0.0686      1.00      0.3162

Likelihood ratio test=22.9 on 3 df, p=4.239e-05
> coxph(Surv(tiempo_BCG1,estatus_BCG1)~derechohab1)
      coef exp(coef) se(coef)      z      p
derechohab1Ninguna      -0.2731      0.7610      0.0566      -4.82      1.4e-06
derechohab1Otras instituciones      -0.1110      0.8950      0.0883      -1.26      0.2090
derechohab1Seguro Popular      -0.1081      0.8976      0.0419      -2.58      0.0099

Likelihood ratio test=23.81 on 3 df, p=2.731e-05

> #Creación del modelo
> model2_BCG<-coxph(Surv(tiempo_BCG1,estatus_BCG1)~escoll_p1+derechohab1,na.action="n
a.exclude")
> summary(model2_BCG)
      coef      exp(coef) se(coef)      z      Pr(>|z|)
escoll_p1Secundaria      0.114120      1.120887      0.048608      2.3477      0.01889 *
escoll_p1Preparatoria o Bachillerato      0.256983      1.293023      0.062100      4.1382      3.501e-05 ***
escoll_p1Estudios mayores a preparatoria      0.041993      1.042888      0.073921      0.5681      0.56997
derechohab1Ninguna      -0.309109      0.734100      0.065663      -4.7075      2.507e-06 ***
derechohab1Otras instituciones      -0.189517      0.827359      0.106721      -1.7758      0.07576 .
derechohab1Seguro Popular      -0.083083      0.920275      0.049641      -1.6737      0.09419 .
---
Signif. codes:  0 '***' 0.001 '**' 0.01 '*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1

      coef      exp(coef) exp(-coef) lower .95 upper .95
escoll_p1Secundaria      0.114120      1.12089      0.89215      1.01903      1.23293
escoll_p1Preparatoria o Bachillerato      0.256983      1.29302      0.77338      1.14484      1.46038
escoll_p1Estudios mayores a preparatoria      0.041993      1.04289      0.95888      0.90223      1.20548
derechohab1Ninguna      -0.309109      0.73410      1.36221      0.64545      0.83493
derechohab1Otras instituciones      -0.189517      0.82736      1.20867      0.67120      1.01985
derechohab1Seguro Popular      -0.083083      0.92027      1.08663      0.83496      1.01431

Concordance= 0.568 (se = 0.018 )
Rsquare= 0.018 (max possible= 1 )
Likelihood ratio test= 47.64 on 6 df, p=1.3965e-08
Wald test = 47.29 on 6 df, p=1.6376e-08
Score (logrank) test = 47.54 on 6 df, p=1.459e-08

> coxph(Surv(tiempo_BCG1,estatus_BCG1)~escoll_p1+derechohab1)#Prueba de significancia
      coef exp(coef) se(coef)      z      p
escoll_p1Secundaria      0.1141      1.1209      0.0486      2.35      0.019
escoll_p1Preparatoria o Bachillerato      0.2570      1.2930      0.0621      4.14      3.5e-05
escoll_p1Estudios mayores a preparatoria      0.0420      1.0429      0.0739      0.57      0.570
derechohab1Ninguna      -0.3091      0.7341      0.0657      -4.71      2.5e-06
derechohab1Otras instituciones      -0.1895      0.8274      0.1067      -1.78      0.076
derechohab1Seguro Popular      -0.0831      0.9203      0.0496      -1.67      0.094

Likelihood ratio test=47.64 on 6 df, p=1.396e-08
n= 2560, number of events= 2472
(714 observations deleted due to missingness)

> cox.zph(model2_BCG) #Prueba de proporcionabilidad
      rho      chisq      p
escoll_p1Secundaria      -0.007618      0.14403      0.7043
escoll_p1Preparatoria o Bachillerato      0.019354      0.95136      0.3294
escoll_p1Estudios mayores a preparatoria      0.011595      0.33873      0.5606
derechohab1Ninguna      0.016066      0.65064      0.4199
derechohab1Otras instituciones      -0.004153      0.04276      0.8362
derechohab1Seguro Popular      0.020497      1.06608      0.3018
GLOBAL
NA      2.85372      0.8270

```

## HB primera dosis

```

#Prueba log-rank para cada covariable
> survdiff(Surv(tiempo_HB11,estatus_HB11)~msexo, rho = 0)#log-rank test
      N Observed Expected (O-E)^2/E (O-E)^2/V

```

```

msexo=hombre 1603    1525    1546    0.2725    1.213
msexo=mujer  1624    1550    1529    0.2753    1.213

Chisq= 1.2 on 1 degrees of freedom, p= 0.2707
> survdiff(Surv(tiempo_HB11,estatus_HB11)~edad_mama1, rho = 0)#log-rank test
      N Observed Expected (O-E)^2/E (O-E)^2/V
edad_mama1=Menos de 21  876      824   828.3   0.02185   0.06705
edad_mama1=Entre 22 y 26 820      778   785.8   0.07820   0.23309
edad_mama1=Entre 27 y 31 666      645   619.6   1.03861   2.95795
edad_mama1=Más de 32    816      782   795.3   0.22159   0.65504

Chisq= 3.1 on 3 degrees of freedom, p= 0.3808
> survdiff(Surv(tiempo_HB11,estatus_HB11)~edad_papa1, rho = 0)#log-rank test
      N Observed Expected (O-E)^2/E (O-E)^2/V
edad_papa1=Menos de 24  669      635   636.1   0.002078  0.006438
edad_papa1=Entre 25 y 29 606      569   574.5   0.051934  0.156208
edad_papa1=Entre 30 y 34 538      517   524.4   0.105066  0.299952
edad_papa1=Más de 35    708      684   670.0   0.294007  0.931964

Chisq= 1 on 3 degrees of freedom, p= 0.7937
> survdiff(Surv(tiempo_HB11,estatus_HB11)~escoll_m1, rho = 0)#log-rank test
      N Observed Expected (O-E)^2/E (O-E)^2/V
escoll_m1=Hasta primaria  898      855   920.1   4.60410  14.1624
escoll_m1=Secundaria     1319     1258  1221.0   1.11999   4.2199
escoll_m1=Preparatoria o Bachillerato  578      550   525.8   1.11372   3.1344
escoll_m1=Estudios mayores a preparatoria 383      366   362.1   0.04215   0.1071

Chisq= 14.8 on 3 degrees of freedom, p= 0.001961
> survdiff(Surv(tiempo_HB11,estatus_HB11)~escoll_p1, rho = 0)#log-rank test
      N Observed Expected (O-E)^2/E (O-E)^2/V
escoll_p1=Hasta primaria  838      797   839.0   2.102418  7.198297
escoll_p1=Secundaria     959      908   909.4   0.002219  0.008128
escoll_p1=Preparatoria o Bachillerato  431      419   383.0   3.378017  9.918899
escoll_p1=Estudios mayores a preparatoria 297      285   277.6   0.199934  0.526231

Chisq= 13.5 on 3 degrees of freedom, p= 0.003613
> survdiff(Surv(tiempo_HB11,estatus_HB11)~est_urb, rho = 0)#log-rank test
Call:
      N Observed Expected (O-E)^2/E (O-E)^2/V
est_urb=Rural 1250    1194  1200.7   0.03744   0.1356
est_urb=Urbano 727     696   671.5   0.89195   2.5976
est_urb=Metropolitano 1250    1185  1202.8   0.26252   0.9509

Chisq= 2.7 on 2 degrees of freedom, p= 0.2582
> survdiff(Surv(tiempo_HB11,estatus_HB11)~derechohab1, rho = 0)#log-rank test
      N Observed Expected (O-E)^2/E (O-E)^2/V
derechohab1=IMSS 894      864   796.4   5.73432  18.36622
derechohab1=Ninguna 511      478   526.3   4.43253  11.18271
derechohab1=Otras instituciones 153      146   147.6   0.01692   0.03897
derechohab1=Seguro Popular 1644     1564  1581.7   0.19806   0.91438

Chisq= 23.6 on 3 degrees of freedom, p= 3.023e-05
> #Exploración de las variables
> coxph(Surv(tiempo_HB11,estatus_HB11)~escoll_m1)
      coef exp(coef) se(coef) z p
escoll_m1Secundaria 0.1842 1.2022 0.0444 4.15 3.4e-05
escoll_m1Preparatoria o Bachillerato 0.2219 1.2485 0.0548 4.05 5.1e-05
escoll_m1Estudios mayores a preparatoria 0.1276 1.1361 0.0625 2.04 0.041

Likelihood ratio test=23.1 on 3 df, p=3.848e-05
> coxph(Surv(tiempo_HB11,estatus_HB11)~escoll_p1)
      coef exp(coef) se(coef) z p
escoll_p1Secundaria 0.0951 1.0998 0.0486 1.96 0.050
escoll_p1Preparatoria o Bachillerato 0.2373 1.2678 0.0605 3.92 8.7e-05
escoll_p1Estudios mayores a preparatoria 0.1295 1.1382 0.0691 1.87 0.061

Likelihood ratio test=15.7 on 3 df, p=0.001305
> coxph(Surv(tiempo_HB11,estatus_HB11)~derechohab1)
      coef exp(coef) se(coef) z p
derechohab1Ninguna -0.2739 0.7604 0.0572 -4.79 1.7e-06
derechohab1Otras instituciones -0.1418 0.8678 0.0895 -1.58 0.1132
derechohab1Seguro Popular -0.1390 0.8702 0.0425 -3.27 0.0011

Likelihood ratio test=24.3 on 3 df, p=2.159e-05

> #Creación del modelo
> model4_HB1<-
coxph(Surv(tiempo_HB11,estatus_HB11)~escoll_p1+derechohab1,na.action="na.exclude")

```

```

> summary(model4_HB1)
n= 2524, number of events= 2408
(750 observations deleted due to missingness)

              coef  exp(coef) se(coef)    z    Pr(>|z|)
escoll_p1Secundaria      0.084397  1.088061  0.049101  1.7188  0.0856444 .
escoll_p1Preparatoria o Bachillerato  0.211129  1.235072  0.062434  3.3816  0.0007206 ***
escoll_p1Estudios mayores a preparatoria  0.100889  1.106154  0.074701  1.3506  0.1768323
derechohab1Ninguna      -0.265021  0.767190  0.065877 -4.0230  5.747e-05 ***
derechohab1Otras instituciones  -0.195500  0.822423  0.108638 -1.7995  0.0719320 .
derechohab1Seguro Popular  -0.103979  0.901244  0.050087 -2.0760  0.0378975 *
---
Signif. codes:  0 '***' 0.001 '**' 0.01 '*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1

              exp(coef) exp(-coef) lower .95 upper .95
escoll_p1Secundaria      1.08806  0.91907  0.98823  1.19798
escoll_p1Preparatoria o Bachillerato  1.23507  0.80967  1.09282  1.39584
escoll_p1Estudios mayores a preparatoria  1.10615  0.90403  0.95550  1.28056
derechohab1Ninguna      0.76719  1.30346  0.67426  0.87293
derechohab1Otras instituciones  0.82242  1.21592  0.66469  1.01758
derechohab1Seguro Popular  0.90124  1.10958  0.81697  0.99421

Concordance= 0.569 (se = 0.021 )
Rsquare= 0.013 (max possible= 1 )
Likelihood ratio test= 33.32 on 6 df, p=9.1172e-06
Wald test = 33.41 on 6 df, p=8.7385e-06
Score (logrank) test = 33.54 on 6 df, p=8.2539e-06

> coxph(Surv(tiempo_HB11,estatus_HB11)~escoll_p1+derechohab1)#Prueba de significancia
              coef exp(coef) se(coef)    z    p
escoll_p1Secundaria      0.0844  1.0881  0.0491  1.72  0.08564
escoll_p1Preparatoria o Bachillerato  0.2111  1.2351  0.0624  3.38  0.00072
escoll_p1Estudios mayores a preparatoria  0.1009  1.1062  0.0747  1.35  0.17683
derechohab1Ninguna      -0.2650  0.7672  0.0659 -4.02  5.7e-05
derechohab1Otras instituciones  -0.1955  0.8224  0.1086 -1.80  0.07193
derechohab1Seguro Popular  -0.1040  0.9012  0.0501 -2.08  0.03790

Likelihood ratio test=33.32 on 6 df, p=9.117e-06
n= 2524, number of events= 2408
(750 observations deleted due to missingness)
> cox.zph(model4_HB1) #Prueba de proporcionabilidad
              rho  chisq  p
escoll_p1Secundaria      -0.032536  2.5389  0.1111
escoll_p1Preparatoria o Bachillerato  -0.016962  0.6963  0.4040
escoll_p1Estudios mayores a preparatoria  -0.006538  0.1047  0.7462
derechohab1Ninguna      0.014177  0.4879  0.4849
derechohab1Otras instituciones  -0.013256  0.4257  0.5141
derechohab1Seguro Popular  0.020350  1.0097  0.3150
GLOBAL                    NA  5.3203  0.5034

```

## Pentavalente tercera dosis

```

> #Prueba log-rank para cada covariable
> survdiff(Surv(tiempo_Penta31,estatus_Penta31)~msexo, rho = 0)#log-rank test
              N Observed Expected (O-E)^2/E (O-E)^2/V
msexo=hombre 1006      821    819.2  0.003934  0.00837
msexo=mujer   1057      877    878.8  0.003667  0.00837

Chisq= 0 on 1 degrees of freedom, p= 0.9271
> survdiff(Surv(tiempo_Penta31,estatus_Penta31)~edad_mama1, rho = 0)#log-rank test
              N Observed Expected (O-E)^2/E (O-E)^2/V
edad_mama1=Menos de 21  524      410    445.0  2.74828  4.13035
edad_mama1=Entre 22 y 26  517      429    423.9  0.06051  0.08946
edad_mama1=Entre 27 y 31  447      365    385.9  1.13373  1.62182
edad_mama1=Más de 32    534      466    415.2  6.22124  9.16946

Chisq= 11.2 on 3 degrees of freedom, p= 0.0105
> survdiff(Surv(tiempo_Penta31,estatus_Penta31)~edad_papa1, rho = 0)#log-rank test
              N Observed Expected (O-E)^2/E (O-E)^2/V
edad_papa1=Menos de 24  400      307    352.8  5.9380  8.9075

```

```

edad_papa1=Entre 25 y 29 393      321      336.1      0.6814      1.0059
edad_papa1=Entre 30 y 34 343      286      277.1      0.2850      0.3979
edad_papa1=Más de 35     457      396      344.0      7.8656      11.8026

Chisq= 16.3 on 3 degrees of freedom, p= 0.0009836
> survdiff(Surv(tiempo_Penta31,estatus_Penta31)~escoll_m1, rho = 0)#log-rank test
              N Observed Expected (O-E)^2/E (O-E)^2/V
escoll_m1=Hasta primaria          602          488          553.9          7.8333          12.9193
escoll_m1=Secundaria              834          687          671.4          0.3643          0.6725
escoll_m1=Preparatoria o Bachillerato 363          305          276.8          2.8827          3.8373
escoll_m1=Estudios mayores a preparatoria 223          190          168.0          2.8767          3.5546

Chisq= 15.4 on 3 degrees of freedom, p= 0.001486
> survdiff(Surv(tiempo_Penta31,estatus_Penta31)~escoll_p1, rho = 0)#log-rank test
              N Observed Expected (O-E)^2/E (O-E)^2/V
escoll_p1=Hasta primaria          553          437          496.8          7.2029          12.7355
escoll_p1=Secundaria              590          491          476.4          0.4459          0.7704
escoll_p1=Preparatoria o Bachillerato 272          225          202.5          2.4965          3.2751
escoll_p1=Estudios mayores a preparatoria 181          160          137.2          3.7749          4.6678

Chisq= 15.3 on 3 degrees of freedom, p= 0.001541
> survdiff(Surv(tiempo_Penta31,estatus_Penta31)~est_urb, rho = 0)#log-rank test
              N Observed Expected (O-E)^2/E (O-E)^2/V
est_urb=Rural                    805          684          636.0          3.6242          6.3911
est_urb=Urbano                    455          380          364.8          0.6339          0.8901
est_urb=Metropolitano             803          634          697.2          5.7318          10.6990

Chisq= 11 on 2 degrees of freedom, p= 0.0041
> survdiff(Surv(tiempo_Penta31,estatus_Penta31)~derechohab1, rho = 0)#log-rank test
              N Observed Expected (O-E)^2/E (O-E)^2/V
derechohab1=IMSS                  559          481          432.25          5.4988          8.197
derechohab1=Ninguna               312          251          290.94          5.4823          7.260
derechohab1=Otras instituciones   97           79           70.69          0.9777          1.137
derechohab1=Seguro Popular        1073         870          887.13          0.3307          0.771

Chisq= 13.6 on 3 degrees of freedom, p= 0.003554
> #Exploración de las variables
> coxph(Surv(tiempo_Penta31,estatus_Penta31)~edad_mama1)
              coef exp(coef) se(coef)      z      p
edad_mama1Entre 22 y 26 0.0980      1.1030      0.0691 1.42 0.1562
edad_mama1Entre 27 y 31 0.0291      1.0296      0.0720 0.40 0.6857
edad_mama1Más de 32     0.2058      1.2286      0.0678 3.04 0.0024

Likelihood ratio test=10.8 on 3 df, p=0.01283
> coxph(Surv(tiempo_Penta31,estatus_Penta31)~edad_papa1)
              coef exp(coef) se(coef)      z      p
edad_papa1Entre 25 y 29 0.0989      1.1039      0.0799 1.24 0.216
edad_papa1Entre 30 y 34 0.1752      1.1915      0.0822 2.13 0.033
edad_papa1Más de 35     0.2967      1.3454      0.0761 3.90 9.7e-05

Likelihood ratio test=16.36 on 3 df, p=0.0009566
> coxph(Surv(tiempo_Penta31,estatus_Penta31)~escoll_m1)
              coef exp(coef) se(coef)      z      p
escoll_m1Secundaria      0.1546      1.1672      0.0593 2.61 0.0091
escoll_m1Preparatoria o Bachillerato 0.2325      1.2618      0.0731 3.18 0.0015
escoll_m1Estudios mayores a preparatoria 0.2636      1.3016      0.0856 3.08 0.0021

Likelihood ratio test=15.3 on 3 df, p=0.001579
> coxph(Surv(tiempo_Penta31,estatus_Penta31)~escoll_p1)
              coef exp(coef) se(coef)      z      p
escoll_p1Secundaria      0.1690      1.1841      0.0658 2.57 0.0102
escoll_p1Preparatoria o Bachillerato 0.2570      1.2930      0.0822 3.13 0.0018
escoll_p1Estudios mayores a preparatoria 0.2992      1.3487      0.0925 3.23 0.0012

Likelihood ratio test=16.14 on 3 df, p=0.001059
> coxph(Surv(tiempo_Penta31,estatus_Penta31)~est_urb)
              coef exp(coef) se(coef)      z      p
est_urbUrbano            -0.0346      0.9660      0.0640 -0.54 0.5889
est_urbMetropolitano     -0.1804      0.8349      0.0552 -3.27 0.0011

Likelihood ratio test=11.63 on 2 df, p=0.00298
> coxph(Surv(tiempo_Penta31,estatus_Penta31)~derechohab1)
              coef exp(coef) se(coef)      z      p
derechohab1Ninguna       -0.27217      0.76173      0.07800 -3.49 0.00048
derechohab1Otras instituciones -0.00139      0.99861      0.12145 -0.01 0.99084
derechohab1Seguro Popular -0.13225      0.87612      0.05686 -2.33 0.02002

Likelihood ratio test=13.85 on 3 df, p=0.00312

```

```

> #Construcción del modelo
> model4_Penta3<-
coxph(Surv(tiempo_Penta31,estatus_Penta31)~edad_mama1+edad_papa1+esco11_m1+derechohab
1,na.action="na.exclude")#
> summary(model4_Penta3)
n= 1584, number of events= 1304
(1690 observations deleted due to missingness)

```

|  | coef        | exp(coef)  | se(coef)   | z       | Pr(> z )      |
|--|-------------|------------|------------|---------|---------------|
| edad_mama1Entre 22 y 26                  | 0.00026834  | 1.00026837 | 0.08852619 | 0.0030  | 0.997581      |
| edad_mama1Entre 27 y 31                  | -0.21243212 | 0.80861520 | 0.10217776 | -2.0790 | 0.037613 *    |
| edad_mama1Más de 32                      | -0.06640060 | 0.93575593 | 0.10901001 | -0.6091 | 0.542442      |
| edad_papa1Entre 25 y 29                  | 0.12530894  | 1.13349859 | 0.08900474 | 1.4079  | 0.159163      |
| edad_papa1Entre 30 y 34                  | 0.25387675  | 1.28901292 | 0.10414500 | 2.4377  | 0.014780 *    |
| edad_papa1Más de 35                      | 0.41513062  | 1.51456857 | 0.10667871 | 3.8914  | 9.966e-05 *** |
| esco11_m1Secundaria                      | 0.18959317  | 1.20875774 | 0.06939704 | 2.7320  | 0.006295 **   |
| esco11_m1Preparatoria o Bachillerato     | 0.27832919  | 1.32092096 | 0.08727209 | 3.1892  | 0.001427 **   |
| esco11_m1Estudios mayores a preparatoria | 0.31525883  | 1.37061402 | 0.10416367 | 3.0266  | 0.002473 **   |
| derechohab1Ninguna                       | -0.26199748 | 0.76951296 | 0.09054986 | -2.8934 | 0.003811 **   |
| derechohab1Otras instituciones           | -0.16183294 | 0.85058329 | 0.14962644 | -1.0816 | 0.279439      |
| derechohab1Seguro Popular                | -0.12763166 | 0.88017752 | 0.06641602 | -1.9217 | 0.054644 .    |

---  
Signif. codes: 0 '\*\*\*' 0.001 '\*\*' 0.01 '\*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1

|  | exp(coef) | exp(-coef) | lower .95 | upper .95 |
|--|-----------|------------|-----------|-----------|
| edad_mama1Entre 22 y 26                  | 1.00027   | 0.99973    | 0.84094   | 1.18979   |
| edad_mama1Entre 27 y 31                  | 0.80862   | 1.23668    | 0.66186   | 0.98791   |
| edad_mama1Más de 32                      | 0.93576   | 1.06865    | 0.75574   | 1.15865   |
| edad_papa1Entre 25 y 29                  | 1.13350   | 0.88222    | 0.95205   | 1.34953   |
| edad_papa1Entre 30 y 34                  | 1.28901   | 0.77579    | 1.05101   | 1.58090   |
| edad_papa1Más de 35                      | 1.51457   | 0.66025    | 1.22881   | 1.86678   |
| esco11_m1Secundaria                      | 1.20876   | 0.82730    | 1.05504   | 1.38487   |
| esco11_m1Preparatoria o Bachillerato     | 1.32092   | 0.75705    | 1.11324   | 1.56734   |
| esco11_m1Estudios mayores a preparatoria | 1.37061   | 0.72960    | 1.11751   | 1.68105   |
| derechohab1Ninguna                       | 0.76951   | 1.29952    | 0.64438   | 0.91895   |
| derechohab1Otras instituciones           | 0.85058   | 1.17566    | 0.63439   | 1.14046   |
| derechohab1Seguro Popular                | 0.88018   | 1.13613    | 0.77275   | 1.00254   |

Concordance= 0.561 (se = 0.011 )  
Rsquare= 0.033 (max possible= 1 )  
Likelihood ratio test= 53.35 on 12 df, p=3.5731e-07  
Wald test = 53.23 on 12 df, p=3.7507e-07  
Score (logrank) test = 53.42 on 12 df, p=3.4664e-07

```

>
coxph(Surv(tiempo_Penta31,estatus_Penta31)~edad_mama1+edad_papa1+esco11_m1+derechohab
1)#Prueba de significancia

```

|  | coef      | exp(coef) | se(coef) | z     | p      |
|--|-----------|-----------|----------|-------|--------|
| edad_mama1Entre 22 y 26                  | 0.000268  | 1.000268  | 0.088526 | 0.00  | 0.9976 |
| edad_mama1Entre 27 y 31                  | -0.212432 | 0.808615  | 0.102178 | -2.08 | 0.0376 |
| edad_mama1Más de 32                      | -0.066401 | 0.935756  | 0.109010 | -0.61 | 0.5424 |
| edad_papa1Entre 25 y 29                  | 0.125309  | 1.133499  | 0.089005 | 1.41  | 0.1592 |
| edad_papa1Entre 30 y 34                  | 0.253877  | 1.289013  | 0.104145 | 2.44  | 0.0148 |
| edad_papa1Más de 35                      | 0.415131  | 1.514569  | 0.106679 | 3.89  | 1e-04  |
| esco11_m1Secundaria                      | 0.189593  | 1.208758  | 0.069397 | 2.73  | 0.0063 |
| esco11_m1Preparatoria o Bachillerato     | 0.278329  | 1.320921  | 0.087272 | 3.19  | 0.0014 |
| esco11_m1Estudios mayores a preparatoria | 0.315259  | 1.370614  | 0.104164 | 3.03  | 0.0025 |
| derechohab1Ninguna                       | -0.261997 | 0.769513  | 0.090550 | -2.89 | 0.0038 |
| derechohab1Otras instituciones           | -0.161833 | 0.850583  | 0.149626 | -1.08 | 0.2794 |
| derechohab1Seguro Popular                | -0.127632 | 0.880178  | 0.066416 | -1.92 | 0.0546 |

Likelihood ratio test=53.35 on 12 df, p=3.573e-07  
n= 1584, number of events= 1304  
(1690 observations deleted due to missingness)

```

> cox.zph(model4_Penta3) #Prueba de proporcionabilidad

```

|  | rho       | chisq    | p      |
|--|-----------|----------|--------|
| edad_mama1Entre 22 y 26                  | -0.016082 | 0.328204 | 0.5667 |
| edad_mama1Entre 27 y 31                  | -0.018072 | 0.402474 | 0.5258 |
| edad_mama1Más de 32                      | -0.003899 | 0.018671 | 0.8913 |
| edad_papa1Entre 25 y 29                  | -0.002367 | 0.006917 | 0.9337 |
| edad_papa1Entre 30 y 34                  | 0.017738  | 0.402655 | 0.5257 |
| edad_papa1Más de 35                      | -0.001988 | 0.004666 | 0.9455 |
| esco11_m1Secundaria                      | 0.021085  | 0.583489 | 0.4449 |
| esco11_m1Preparatoria o Bachillerato     | 0.013578  | 0.234352 | 0.6283 |
| esco11_m1Estudios mayores a preparatoria | -0.025621 | 0.867455 | 0.3517 |

|                                |           |          |        |
|--------------------------------|-----------|----------|--------|
| derechohab1Ninguna             | 0.014760  | 0.284141 | 0.5940 |
| derechohab1Otras instituciones | -0.006280 | 0.052480 | 0.8188 |
| derechohab1Seguro Popular      | -0.019959 | 0.510304 | 0.4750 |
| GLOBAL                         | NA        | 5.882183 | 0.9219 |

## Rotavirus primera dosis

```
> survdiff(Surv(tiempo_Rota11,estatus_Rota11)~msexo, rho = 0)#log-rank test
      N Observed Expected (O-E)^2/E (O-E)^2/V
msexo=hombre 1430 1258 1244 0.1536 0.407
msexo=mujer 1442 1253 1267 0.1509 0.407

Chisq= 0.4 on 1 degrees of freedom, p= 0.5235
> survdiff(Surv(tiempo_Rota11,estatus_Rota11)~edad_mamal, rho = 0)#log-rank test
      N Observed Expected (O-E)^2/E (O-E)^2/V
edad_mamal=Menos de 21 759 642 691.8 3.5806 6.5992
edad_mamal=Entre 22 y 26 734 646 634.0 0.2274 0.4098
edad_mamal=Entre 27 y 31 606 525 535.1 0.1895 0.3228
edad_mamal=Más de 32 727 660 612.2 3.7375 6.7084

Chisq= 10.4 on 3 degrees of freedom, p= 0.01572
> survdiff(Surv(tiempo_Rota11,estatus_Rota11)~edad_papal, rho = 0)#log-rank test
      N Observed Expected (O-E)^2/E (O-E)^2/V
edad_papal=Menos de 24 576 485 525.6 3.13202 5.6551
edad_papal=Entre 25 y 29 538 470 481.6 0.27937 0.4906
edad_papal=Entre 30 y 34 492 428 422.1 0.08319 0.1417
edad_papal=Más de 35 632 571 524.8 4.07561 7.4986

Chisq= 10.1 on 3 degrees of freedom, p= 0.01755
> survdiff(Surv(tiempo_Rota11,estatus_Rota11)~escoll_m1, rho = 0)#log-rank test
      N Observed Expected (O-E)^2/E (O-E)^2/V
escoll_m1=Hasta primaria 813 693 766.5 7.0496 13.540
escoll_m1=Secundaria 1167 1027 1000.2 0.7191 1.619
escoll_m1=Preparatoria o Bachillerato 508 452 427.2 1.4391 2.351
escoll_m1=Estudios mayores a preparatoria 338 301 279.1 1.7176 2.633

Chisq= 14.5 on 3 degrees of freedom, p= 0.002273
> survdiff(Surv(tiempo_Rota11,estatus_Rota11)~escoll_p1, rho = 0)#log-rank test
      N Observed Expected (O-E)^2/E (O-E)^2/V
escoll_p1=Hasta primaria 757 645 699.2 4.2032 8.6599
escoll_p1=Secundaria 838 732 724.1 0.0868 0.1836
escoll_p1=Preparatoria o Bachillerato 381 339 317.5 1.4555 2.3408
escoll_p1=Estudios mayores a preparatoria 266 241 216.2 2.8417 4.3421

Chisq= 11.5 on 3 degrees of freedom, p= 0.009374
> survdiff(Surv(tiempo_Rota11,estatus_Rota11)~est_urb, rho = 0)#log-rank test
      N Observed Expected (O-E)^2/E (O-E)^2/V
est_urb=Rural 1115 980 967.0 0.1735 0.3774
est_urb=Urbano 645 584 533.5 4.7838 8.2364
est_urb=Metropolitano 1112 947 1010.5 3.9868 8.8903

Chisq= 12 on 2 degrees of freedom, p= 0.002447
> survdiff(Surv(tiempo_Rota11,estatus_Rota11)~derechohab1, rho = 0)#log-rank test
      N Observed Expected (O-E)^2/E (O-E)^2/V
derechohab1=IMSS 780 675 679.0 0.02306 0.04241
derechohab1=Ninguna 461 388 428.6 3.84649 6.12612
derechohab1=Otras instituciones 141 131 107.9 4.95142 7.23624
derechohab1=Seguro Popular 1465 1296 1274.6 0.36089 0.98793

Chisq= 12.5 on 3 degrees of freedom, p= 0.00582
> #Exploración de las variables
> coxph(Surv(tiempo_Rota11,estatus_Rota11)~edad_mamal)
      coef exp(coef) se(coef) z p
edad_mamalEntre 22 y 26 0.1099 1.1162 0.0557 1.97 0.0487
edad_mamalEntre 27 y 31 0.0724 1.0751 0.0589 1.23 0.2185
edad_mamalMás de 32 0.1619 1.1757 0.0555 2.92 0.0035

Likelihood ratio test=9.04 on 3 df, p=0.02875
> coxph(Surv(tiempo_Rota11,estatus_Rota11)~edad_papal)
      coef exp(coef) se(coef) z p
edad_papalEntre 25 y 29 0.0642 1.0663 0.0647 0.99 0.3215
edad_papalEntre 30 y 34 0.1062 1.1120 0.0664 1.60 0.1096
edad_papalMás de 35 0.1756 1.1920 0.0618 2.84 0.0045
```

```

Likelihood ratio test=8.52 on 3 df, p=0.03644
> coxph(Surv(tiempo_Rota11,estatus_Rota11)~escoll_m1)
      coef exp(coef) se(coef)      z      p
escoll_m1Secundaria      0.1507   1.1627   0.0492  3.06 0.0022
escoll_m1Preparatoria o Bachillerato 0.1881   1.2069   0.0605  3.11 0.0019
escoll_m1Estudios mayores a preparatoria 0.2233   1.2502   0.0691  3.23 0.0012

Likelihood ratio test=16.46 on 3 df, p=0.0009129
> coxph(Surv(tiempo_Rota11,estatus_Rota11)~escoll_p1)
      coef exp(coef) se(coef)      z      p
escoll_p1Secundaria      0.0987   1.1037   0.0540  1.83 0.0678
escoll_p1Preparatoria o Bachillerato 0.1716   1.1872   0.0671  2.56 0.0106
escoll_p1Estudios mayores a preparatoria 0.2258   1.2534   0.0756  2.99 0.0028

Likelihood ratio test=11.86 on 3 df, p=0.007894
> coxph(Surv(tiempo_Rota11,estatus_Rota11)~est_urb)
      coef exp(coef) se(coef)      z      p
est_urbUrbano      0.0989   1.1039   0.0523  1.89 0.059
est_urbMetropolitano -0.0938   0.9104   0.0456 -2.06 0.040

Likelihood ratio test=13.54 on 2 df, p=0.00115
> coxph(Surv(tiempo_Rota11,estatus_Rota11)~derechohab1)
      coef exp(coef) se(coef)      z      p
derechohab1Ninguna      -0.1063   0.8992   0.0637 -1.67 0.0954
derechohab1Otras instituciones 0.2493   1.2831   0.0955  2.61 0.0091
derechohab1Seguro Popular  0.0225   1.0228   0.0475  0.47 0.6349

Likelihood ratio test=12.6 on 3 df, p=0.005586

> #Creación del modelo
> model19_Rota1<-coxph(Surv(tiempo_Rota11,estatus_Rota11)~edad_papa1+escoll_m1+est_urb+derechohab1,na.action="na.exclude")
> summary(model19_Rota1)
      n= 2229, number of events= 1946
      (1045 observations deleted due to missingness)

      coef exp(coef) se(coef)      z Pr(>|z|)
edad_papa1Entre 25 y 29      0.064621 1.066754 0.065290 0.9897 0.3223007
edad_papa1Entre 30 y 34      0.103011 1.108503 0.067425 1.5278 0.1265692
edad_papa1Más de 35      0.212110 1.236283 0.063935 3.3176 0.0009081 ***
escoll_m1Secundaria      0.187704 1.206476 0.056605 3.3160 0.0009131 ***
escoll_m1Preparatoria o Bachillerato 0.279540 1.322522 0.073075 3.8254 0.0001306 ***
escoll_m1Estudios mayores a preparatoria 0.272230 1.312889 0.085059 3.2005 0.0013719 **
est_urbUrbano      0.077440 1.080517 0.061238 1.2646 0.2060291
est_urbMetropolitano      -0.088112 0.915658 0.056501 -1.5595 0.1188826
derechohab1Ninguna      -0.106107 0.899328 0.073951 -1.4348 0.1513360
derechohab1Otras instituciones 0.243278 1.275423 0.115884 2.0993 0.0357880 *
derechohab1Seguro Popular  0.029308 1.029741 0.057263 0.5118 0.6087820
---
Signif. codes:  0 '***' 0.001 '**' 0.01 '*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1

      exp(coef) exp(-coef) lower .95 upper .95
edad_papa1Entre 25 y 29      1.06675 0.93742 0.93862 1.2124
edad_papa1Entre 30 y 34      1.10850 0.90212 0.97128 1.2651
edad_papa1Más de 35      1.23628 0.80888 1.09068 1.4013
escoll_m1Secundaria      1.20648 0.82886 1.07978 1.3480
escoll_m1Preparatoria o Bachillerato 1.32252 0.75613 1.14604 1.5262
escoll_m1Estudios mayores a preparatoria 1.31289 0.76168 1.11129 1.5511
est_urbUrbano      1.08052 0.92548 0.95831 1.2183
est_urbMetropolitano      0.91566 1.09211 0.81967 1.0229
derechohab1Ninguna      0.89933 1.11194 0.77798 1.0396
derechohab1Otras instituciones 1.27542 0.78405 1.01628 1.6006
derechohab1Seguro Popular  1.02974 0.97112 0.92042 1.1520

Concordance= 0.555 (se = 0.012 )
Rsquare= 0.02 (max possible= 1 )
Likelihood ratio test= 44.91 on 11 df, p=5.0313e-06
Wald test = 45.22 on 11 df, p=4.4314e-06
Score (logrank) test = 45.39 on 11 df, p=4.1487e-06

> coxph(Surv(tiempo_Rota11,estatus_Rota11)~edad_papa1+escoll_m1+est_urb+derechohab1)#
Prueba de significancia
      coef exp(coef) se(coef)      z      p
edad_papa1Entre 25 y 29      0.0646   1.0668   0.0653  0.99 0.32230
edad_papa1Entre 30 y 34      0.1030   1.1085   0.0674  1.53 0.12657
edad_papa1Más de 35      0.2121   1.2363   0.0639  3.32 0.00091
escoll_m1Secundaria      0.1877   1.2065   0.0566  3.32 0.00091

```

|  |         |        |        |       |         |
|--|---------|--------|--------|-------|---------|
| escoll_m1Preparatoria o Bachillerato     | 0.2795  | 1.3225 | 0.0731 | 3.83  | 0.00013 |
| escoll_m1Estudios mayores a preparatoria | 0.2722  | 1.3129 | 0.0851 | 3.20  | 0.00137 |
| est_urbUrbano                            | 0.0774  | 1.0805 | 0.0612 | 1.26  | 0.20603 |
| est_urbMetropolitano                     | -0.0881 | 0.9157 | 0.0565 | -1.56 | 0.11888 |
| derechohab1Ninguna                       | -0.1061 | 0.8993 | 0.0740 | -1.43 | 0.15134 |
| derechohab1Otras instituciones           | 0.2433  | 1.2754 | 0.1159 | 2.10  | 0.03579 |
| derechohab1Seguro Popular                | 0.0293  | 1.0297 | 0.0573 | 0.51  | 0.60878 |

Likelihood ratio test=44.91 on 11 df, p=5.031e-06  
n= 2229, number of events= 1946  
(1045 observations deleted due to missingness)

```
> cox.zph(model19_Rota1) #Prueba de proporcionabilidad
              rho      chisq      p
edad_papa1Entre 25 y 29      -0.0014879  4.333e-03  0.94752
edad_papa1Entre 30 y 34      0.0059448  6.975e-02  0.79170
edad_papa1Más de 35         0.0261705  1.335e+00  0.24792
escoll_m1Secundaria         -0.0298277  1.725e+00  0.18902
escoll_m1Preparatoria o Bachillerato -0.0259693  1.331e+00  0.24868
escoll_m1Estudios mayores a preparatoria -0.0428004  3.650e+00  0.05607
est_urbUrbano               -0.0033079  2.153e-02  0.88334
est_urbMetropolitano        0.0164629  5.415e-01  0.46180
derechohab1Ninguna          0.0113251  2.555e-01  0.61324
derechohab1Otras instituciones -0.0001828  6.517e-05  0.99356
derechohab1Seguro Popular   -0.0013052  3.312e-03  0.95411
GLOBAL                      NA 7.737e+00  0.73661
```

## Neumocócica primera dosis

```
> #Prueba log-rank para cada covariable
> survdiff(Surv(tiempo_Neumo11,estatus_Neumo11)~msexo, rho = 0)#log-rank test
              N Observed Expected (O-E)^2/E (O-E)^2/V
msexo=hombre 1409    1326    1286    1.258    3.376
msexo=mujer  1421    1339    1379    1.172    3.376

Chisq= 3.4 on 1 degrees of freedom, p= 0.06615
> survdiff(Surv(tiempo_Neumo11,estatus_Neumo11)~edad_mama1, rho = 0)#log-rank test
              N Observed Expected (O-E)^2/E (O-E)^2/V
edad_mama1=Menos de 21  749    701    709.1    0.09197    0.17526
edad_mama1=Entre 22 y 26 722    679    676.0    0.01376    0.02583
edad_mama1=Entre 27 y 31 598    554    587.8    1.94116    3.44931
edad_mama1=Más de 32   714    688    649.2    2.31946    4.33385

Chisq= 6.1 on 3 degrees of freedom, p= 0.1074
> survdiff(Surv(tiempo_Neumo11,estatus_Neumo11)~edad_papa1, rho = 0)#log-rank test
              N Observed Expected (O-E)^2/E (O-E)^2/V
edad_papa1=Menos de 24  568    531    554.5    0.9986    1.8633
edad_papa1=Entre 25 y 29 533    496    511.5    0.4721    0.8587
edad_papa1=Entre 30 y 34 487    462    451.2    0.2605    0.4609
edad_papa1=Más de 35   617    586    557.8    1.4288    2.7177

Chisq= 4.4 on 3 degrees of freedom, p= 0.2244
> survdiff(Surv(tiempo_Neumo11,estatus_Neumo11)~escoll_m1, rho = 0)#log-rank test
              N Observed Expected (O-E)^2/E (O-E)^2/V
escoll_m1=Hasta primaria      811    747    849.9    12.453    25.349
escoll_m1=Secundaria         1147    1087    1054.5    1.003    2.345
escoll_m1=Preparatoria o Bachillerato 492    464    439.5    1.367    2.325
escoll_m1=Estudios mayores a preparatoria 333    324    278.2    7.553    12.304

Chisq= 31.3 on 3 degrees of freedom, p= 7.192e-07
> survdiff(Surv(tiempo_Neumo11,estatus_Neumo11)~escoll_p1, rho = 0)#log-rank test
              N Observed Expected (O-E)^2/E (O-E)^2/V
escoll_p1=Hasta primaria      751    695    786.2    10.573    23.344
escoll_p1=Secundaria          822    774    742.6    1.330    2.879
escoll_p1=Preparatoria o Bachillerato 375    357    331.5    1.966    3.288
escoll_p1=Estudios mayores a preparatoria 261    253    218.8    5.351    8.596

Chisq= 26.7 on 3 degrees of freedom, p= 6.895e-06
> survdiff(Surv(tiempo_Neumo11,estatus_Neumo11)~est_urb, rho = 0)#log-rank test
              N Observed Expected (O-E)^2/E (O-E)^2/V
est_urb=Rural      1108    1030    1105    5.1375    12.1665
est_urb=Urbano     626    599    536    7.3947    13.2663
est_urb=Metropolitano 1096    1036    1024    0.1502    0.3385

Chisq= 18 on 2 degrees of freedom, p= 0.0001258
```

```

> survdiff(Surv(tiempo_Neumo11,estatus_Neumo11)~derechohab1, rho = 0)#log-rank test
              N Observed Expected (O-E)^2/E (O-E)^2/V
derechohab1=IMSS          769      727    696.2    1.3634    2.5995
derechohab1=Ninguna      455      418    462.8    4.3348    7.1611
derechohab1=Otras instituciones 140      137    103.4   10.9111   17.5251
derechohab1=Seguro Popular 1442     1361   1380.6    0.2785    0.8107

Chisq= 25.2 on 3 degrees of freedom, p= 1.43e-05

> #Exploración de las variables
> coxph(Surv(tiempo_Neumo11,estatus_Neumo11)~escoll_m1)
              coef exp(coef) se(coef)      z      p
escoll_m1Secundaria          0.1897    1.2089    0.0476  3.98 6.8e-05
escoll_m1Preparatoria o Bachillerato 0.2328    1.2621    0.0592  3.93 8.4e-05
escoll_m1Estudios mayores a preparatoria 0.3581    1.4306    0.0667  5.37 7.8e-08

Likelihood ratio test=35.23 on 3 df, p=1.09e-07
> coxph(Surv(tiempo_Neumo11,estatus_Neumo11)~escoll_p1)
              coef exp(coef) se(coef)      z      p
escoll_p1Secundaria          0.1921    1.2118    0.0524  3.67 0.00025
escoll_p1Preparatoria o Bachillerato 0.2401    1.2714    0.0652  3.68 0.00023
escoll_p1Estudios mayores a preparatoria 0.3341    1.3967    0.0736  4.54 5.6e-06

Likelihood ratio test=28.45 on 3 df, p=2.92e-06
> coxph(Surv(tiempo_Neumo11,estatus_Neumo11)~est_urb)
              coef exp(coef) se(coef)      z      p
est_urbUrbano          0.2269    1.2547    0.0515  4.40 1.1e-05
est_urbMetropolitano 0.0909    1.0952    0.0440  2.06  0.039

Likelihood ratio test=19.08 on 2 df, p=7.198e-05
> coxph(Surv(tiempo_Neumo11,estatus_Neumo11)~derechohab1)
              coef exp(coef) se(coef)      z      p
derechohab1Ninguna      -0.1671    0.8461    0.0614 -2.72 0.00653
derechohab1Otras instituciones 0.3279    1.3880    0.0933  3.52 0.00044
derechohab1Seguro Popular -0.0679    0.9343    0.0460 -1.48 0.13938

Likelihood ratio test=25.38 on 3 df, p=1.284e-05

> #Construcción del modelo
> model5_Neumo1<-
coxph(Surv(tiempo_Neumo11,estatus_Neumo11)~escoll_p1+est_urb+derechohab1,na.action="a.exclude")
> summary(model5_Neumo1)
n= 2208, number of events= 2078
(1066 observations deleted due to missingness)

              coef exp(coef) se(coef)      z Pr(>|z|)
escoll_p1Secundaria          0.1629611 1.1769909 0.0536617 3.0368 0.002391 **
escoll_p1Preparatoria o Bachillerato 0.1822870 1.1999586 0.0684771 2.6620 0.007767 **
escoll_p1Estudios mayores a preparatoria 0.2558852 1.2916044 0.0800597 3.1962 0.001393 **
est_urbUrbano          0.1750425 1.1912968 0.0599091 2.9218 0.003480 **
est_urbMetropolitano 0.0790064 1.0822113 0.0544612 1.4507 0.146865
derechohab1Ninguna      -0.1762541 0.8384049 0.0717619 -2.4561 0.014046 *
derechohab1Otras instituciones 0.2986564 1.3480464 0.1125991 2.6524 0.007992 **
derechohab1Seguro Popular -0.0018312 0.9981705 0.0565208 -0.0324 0.974154
---
Signif. codes:  0 '***' 0.001 '**' 0.01 '*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1

              exp(coef) exp(-coef) lower .95 upper .95
escoll_p1Secundaria          1.17699    0.84962    1.05949    1.30753
escoll_p1Preparatoria o Bachillerato 1.19996    0.83336    1.04925    1.37232
escoll_p1Estudios mayores a preparatoria 1.29160    0.77423    1.10403    1.51104
est_urbUrbano          1.19130    0.83942    1.05932    1.33972
est_urbMetropolitano 1.08221    0.92403    0.97265    1.20412
derechohab1Ninguna      0.83840    1.19274    0.72840    0.96502
derechohab1Otras instituciones 1.34805    0.74181    1.08109    1.68093
derechohab1Seguro Popular 0.99817    1.00183    0.89350    1.11510

Concordance= 0.558 (se = 0.012 )
Rsquare= 0.024 (max possible= 1 )
Likelihood ratio test= 52.99 on 8 df, p=1.0836e-08
Wald test = 53.97 on 8 df, p=6.9926e-09
Score (logrank) test = 54.45 on 8 df, p=5.6532e-09

> coxph(Surv(tiempo_Neumo11,estatus_Neumo11)~escoll_p1+est_urb+derechohab1)#Prueba de
significancia
              coef exp(coef) se(coef)      z      p

```

|  |          |         |         |       |        |
|--|----------|---------|---------|-------|--------|
| escoll_p1Secundaria                      | 0.16296  | 1.17699 | 0.05366 | 3.04  | 0.0024 |
| escoll_p1Preparatoria o Bachillerato     | 0.18229  | 1.19996 | 0.06848 | 2.66  | 0.0078 |
| escoll_p1Estudios mayores a preparatoria | 0.25589  | 1.29160 | 0.08006 | 3.20  | 0.0014 |
| est_urbUrbano                            | 0.17504  | 1.19130 | 0.05991 | 2.92  | 0.0035 |
| est_urbMetropolitano                     | 0.07901  | 1.08221 | 0.05446 | 1.45  | 0.1469 |
| derechohab1Ninguna                       | -0.17625 | 0.83840 | 0.07176 | -2.46 | 0.0140 |
| derechohab1Otras instituciones           | 0.29866  | 1.34805 | 0.11260 | 2.65  | 0.0080 |
| derechohab1Seguro Popular                | -0.00183 | 0.99817 | 0.05652 | -0.03 | 0.9742 |

Likelihood ratio test=52.99 on 8 df, p=1.084e-08

> cox.zph(model5\_Neumo1) #Prueba de proporcionabilidad

|  | rho       | chisq    | p      |
|--|-----------|----------|--------|
| escoll_p1Secundaria                      | -0.006385 | 0.085557 | 0.7699 |
| escoll_p1Preparatoria o Bachillerato     | -0.028393 | 1.686475 | 0.1941 |
| escoll_p1Estudios mayores a preparatoria | -0.018412 | 0.703158 | 0.4017 |
| est_urbUrbano                            | 0.001216  | 0.003127 | 0.9554 |
| est_urbMetropolitano                     | 0.024036  | 1.254211 | 0.2627 |
| derechohab1Ninguna                       | 0.003729  | 0.029455 | 0.8637 |
| derechohab1Otras instituciones           | -0.010297 | 0.220859 | 0.6384 |
| derechohab1Seguro Popular                | 0.008095  | 0.140030 | 0.7083 |
| GLOBAL                                   | NA        | 4.014750 | 0.8558 |

## SRP

> #Prueba log-rank para cada covariable

> survdiff(Surv(tiempo\_SRP1,estatus\_SRP1)~msexo, rho = 0)#log-rank test

|              | N   | Observed | Expected | (O-E)^2/E | (O-E)^2/V |
|--------------|-----|----------|----------|-----------|-----------|
| msexo=hombre | 732 | 589      | 610.7    | 0.7719    | 1.734     |
| msexo=mujer  | 770 | 621      | 599.3    | 0.7866    | 1.734     |

Chisq= 1.7 on 1 degrees of freedom, p= 0.1879

> survdiff(Surv(tiempo\_SRP1,estatus\_SRP1)~edad\_mama1, rho = 0)#log-rank test

|                          | N   | Observed | Expected | (O-E)^2/E | (O-E)^2/V |
|--------------------------|-----|----------|----------|-----------|-----------|
| edad_mama1=Menos de 21   | 364 | 279      | 294.0    | 0.767032  | 1.133562  |
| edad_mama1=Entre 22 y 26 | 387 | 312      | 308.9    | 0.031640  | 0.047584  |
| edad_mama1=Entre 27 y 31 | 320 | 262      | 262.7    | 0.001636  | 0.002335  |
| edad_mama1=Más de 32     | 401 | 333      | 320.5    | 0.491242  | 0.748393  |

Chisq= 1.4 on 3 degrees of freedom, p= 0.6972

> survdiff(Surv(tiempo\_SRP1,estatus\_SRP1)~edad\_papa1, rho = 0)#log-rank test

|                          | N   | Observed | Expected | (O-E)^2/E | (O-E)^2/V |
|--------------------------|-----|----------|----------|-----------|-----------|
| edad_papa1=Menos de 24   | 274 | 209      | 221.2    | 0.6712    | 0.9862    |
| edad_papa1=Entre 25 y 29 | 280 | 217      | 232.0    | 0.9636    | 1.4393    |
| edad_papa1=Entre 30 y 34 | 253 | 207      | 201.4    | 0.1544    | 0.2210    |
| edad_papa1=Más de 35     | 335 | 282      | 260.4    | 1.7845    | 2.7888    |

Chisq= 4 on 3 degrees of freedom, p= 0.262

> survdiff(Surv(tiempo\_SRP1,estatus\_SRP1)~escoll\_m1, rho = 0)#log-rank test

|   | N   | Observed | Expected | (O-E)^2/E | (O-E)^2/V |
|---|-----|----------|----------|-----------|-----------|
| escoll_m1=Hasta primaria                  | 416 | 337      | 338.7    | 0.008942  | 0.01391   |
| escoll_m1=Secundaria                      | 631 | 507      | 489.8    | 0.604073  | 1.14604   |
| escoll_m1=Preparatoria o Bachillerato     | 258 | 205      | 224.0    | 1.616819  | 2.20438   |
| escoll_m1=Estudios mayores a preparatoria | 167 | 137      | 133.4    | 0.095598  | 0.11996   |

Chisq= 2.6 on 3 degrees of freedom, p= 0.4616

> survdiff(Surv(tiempo\_SRP1,estatus\_SRP1)~escoll\_p1, rho = 0)#log-rank test

|   | N   | Observed | Expected | (O-E)^2/E | (O-E)^2/V |
|---|-----|----------|----------|-----------|-----------|
| escoll_p1=Hasta primaria                  | 389 | 319      | 335.5    | 0.810336  | 1.423250  |
| escoll_p1=Secundaria                      | 419 | 324      | 322.7    | 0.005357  | 0.009234  |
| escoll_p1=Preparatoria o Bachillerato     | 203 | 162      | 156.4    | 0.198287  | 0.267552  |
| escoll_p1=Estudios mayores a preparatoria | 133 | 112      | 102.4    | 0.900767  | 1.135499  |

Chisq= 2.1 on 3 degrees of freedom, p= 0.5444

> survdiff(Surv(tiempo\_SRP1,estatus\_SRP1)~est\_urb, rho = 0)#log-rank test

Call:

|                       | N   | Observed | Expected | (O-E)^2/E | (O-E)^2/V |
|-----------------------|-----|----------|----------|-----------|-----------|
| est_urb=Rural         | 582 | 473      | 449.1    | 1.273     | 2.256     |
| est_urb=Urbano        | 337 | 281      | 262.4    | 1.320     | 1.880     |
| est_urb=Metropolitano | 583 | 456      | 498.5    | 3.627     | 6.857     |

Chisq= 6.9 on 2 degrees of freedom, p= 0.03151

> survdiff(Surv(tiempo\_SRP1,estatus\_SRP1)~derechohab1, rho = 0)#log-rank test

|                  | N   | Observed | Expected | (O-E)^2/E | (O-E)^2/V |
|------------------|-----|----------|----------|-----------|-----------|
| derechohab1=IMSS | 421 | 329      | 339.42   | 0.32012   | 0.49710   |

```
derechohab1=Ninguna      247      201  203.31  0.02616  0.03501
derechohab1=Otras instituciones  79      68   59.29  1.28040  1.51088
derechohab1=Seguro Popular  736     599  594.98  0.02712  0.05999
```

Chisq= 1.9 on 3 degrees of freedom, p= 0.6035

```
> #Exploración de la variable
> coxph(Surv(tiempo_SRP1,estatus_SRP1)~est_urb)
              coef exp(coef) se(coef)      z      p
est_urbUrbano  0.00495  1.00496  0.07534  0.07  0.948
est_urbMetropolitano -0.15673  0.85493  0.06567 -2.39  0.017

Likelihood ratio test=7.23 on 2 df, p=0.02698
> coxph(Surv(tiempo_SRP1,estatus_SRP1)~est_urb)#Prueba de significancia
              coef exp(coef) se(coef)      z      p
est_urbUrbano  0.00495  1.00496  0.07534  0.07  0.948
est_urbMetropolitano -0.15673  0.85493  0.06567 -2.39  0.017

Likelihood ratio test=7.23 on 2 df, p=0.02698
```

Test of proportional-hazards assumption

| Time: Time  | rho     | chi2 | df | Prob>chi2 |
|-------------|---------|------|----|-----------|
| 1b.estrato  |         |      | 1  |           |
| 2.estrato   | 0.02705 | 0.88 | 1  | 0.3473    |
| 3.estrato   | 0.04103 | 2.03 | 1  | 0.1546    |
| global test |         | 2.16 | 2  | 0.3395    |

## SABIN cuarta dosis

```
> #Prueba log-rank para cada covariable
> survdiff(Surv(tiempo_Sabin41,estatus_Sabin41)~msexo, rho = 0)#log-rank test
              N Observed Expected (O-E)^2/E (O-E)^2/V
msexo=hombre 1007      810   808.1  0.004282  0.009095
msexo=mujer  1059      867   868.9  0.003983  0.009095

Chisq= 0 on 1 degrees of freedom, p= 0.924
> survdiff(Surv(tiempo_Sabin41,estatus_Sabin41)~edad_mama1, rho = 0)#log-rank test
              N Observed Expected (O-E)^2/E (O-E)^2/V
edad_mama1=Menos de 21  523      400   443.6  4.2898  6.4502
edad_mama1=Entre 22 y 26  518      426   416.6  0.2138  0.3152
edad_mama1=Entre 27 y 31  448      362   378.1  0.6894  0.9829
edad_mama1=Más de 32    536      462   411.7  6.1538  9.0705

Chisq= 12.5 on 3 degrees of freedom, p= 0.00579
> survdiff(Surv(tiempo_Sabin41,estatus_Sabin41)~edad_papa1, rho = 0)#log-rank test
              N Observed Expected (O-E)^2/E (O-E)^2/V
edad_papa1=Menos de 24  398      303   343.3  4.7411  7.0636
edad_papa1=Entre 25 y 29  394      319   330.3  0.3896  0.5733
edad_papa1=Entre 30 y 34  343      283   274.8  0.2436  0.3398
edad_papa1=Más de 35    460      391   347.5  5.4478  8.2128

Chisq= 11.9 on 3 degrees of freedom, p= 0.007699
> survdiff(Surv(tiempo_Sabin41,estatus_Sabin41)~esco11_m1, rho = 0)#log-rank test
Call:
survdiff(Surv(tiempo_Sabin41,estatus_Sabin41)~esco11_m1, rho = 0)
              N Observed Expected (O-E)^2/E (O-E)^2/V
esco11_m1=Hasta primaria  604      483   545.8  7.2190 11.8748
esco11_m1=Secundaria     836      677   667.6  0.1312  0.2429
esco11_m1=Preparatoria o Bachillerato  362      303   269.2  4.2323  5.6185
esco11_m1=Estudios mayores a preparatoria  223      187   167.3  2.3077  2.8480

Chisq= 15.4 on 3 degrees of freedom, p= 0.001538
> survdiff(Surv(tiempo_Sabin41,estatus_Sabin41)~esco11_p1, rho = 0)#log-rank test
              N Observed Expected (O-E)^2/E (O-E)^2/V
esco11_p1=Hasta primaria  554      431   493.4  7.8955 13.982
esco11_p1=Secundaria     589      487   466.2  0.9286  1.594
esco11_p1=Preparatoria o Bachillerato  274      224   202.4  2.3160  3.039
esco11_p1=Estudios mayores a preparatoria  181      157   137.0  2.9077  3.592

Chisq= 15.5 on 3 degrees of freedom, p= 0.001467
```

```

> survdiff(Surv(tiempo_Sabin41,estatus_Sabin41)~est_urb, rho = 0)#log-rank test
              N Observed Expected (O-E)^2/E (O-E)^2/V
est_urb=Rural      809      676   637.1    2.370    4.2087
est_urb=Urbano    455      374   361.9    0.406    0.5702
est_urb=Metropolitano 802      627   678.0    3.833    7.0705

Chisq= 7.3 on 2 degrees of freedom, p= 0.02647
> survdiff(Surv(tiempo_Sabin41,estatus_Sabin41)~derechohab1, rho = 0)#log-rank test
              N Observed Expected (O-E)^2/E (O-E)^2/V
derechohab1=IMSS      559      474   430.78   4.3359    6.467
derechohab1=Ninguna   312      252   278.16   2.4602    3.233
derechohab1=Otras instituciones  97      79   68.63   1.5668    1.822
derechohab1=Seguro Popular 1076     856   883.43   0.8516    2.001

Chisq= 10.2 on 3 degrees of freedom, p= 0.01707

> #Exploración de las variables
> coxph(Surv(tiempo_Sabin41,estatus_Sabin41)~edad_mama1)
              coef exp(coef) se(coef)      z      p
edad_mama1Entre 22 y 26 0.1301  1.1389  0.0697  1.87 0.06185
edad_mama1Entre 27 y 31 0.0635  1.0655  0.0726  0.87 0.38187
edad_mama1Más de 32    0.2274  1.2554  0.0683  3.33 0.00087

Likelihood ratio test=12.09 on 3 df, p=0.00707
> coxph(Surv(tiempo_Sabin41,estatus_Sabin41)~edad_papa1)
              coef exp(coef) se(coef)      z      p
edad_papa1Entre 25 y 29 0.0967  1.1015  0.0802  1.20 0.22833
edad_papa1Entre 30 y 34 0.1595  1.1729  0.0827  1.93 0.05382
edad_papa1Más de 35    0.2588  1.2954  0.0766  3.38 0.00073

Likelihood ratio test=12.15 on 3 df, p=0.006896
> coxph(Surv(tiempo_Sabin41,estatus_Sabin41)~escoll_m1)
              coef exp(coef) se(coef)      z      p
escoll_m1Secundaria      0.1409  1.1513  0.0596  2.36 0.01820
escoll_m1Preparatoria o Bachillerato 0.2499  1.2839  0.0734  3.40 0.00067
escoll_m1Estudios mayores a preparatoria 0.2456  1.2784  0.0862  2.85 0.00439

Likelihood ratio test=15.12 on 3 df, p=0.001721
> coxph(Surv(tiempo_Sabin41,estatus_Sabin41)~escoll_p1)
              coef exp(coef) se(coef)      z      p
escoll_p1Secundaria      0.1895  1.2086  0.0662  2.86 0.0042
escoll_p1Preparatoria o Bachillerato 0.2601  1.2971  0.0825  3.15 0.0016
escoll_p1Estudios mayores a preparatoria 0.2878  1.3334  0.0933  3.08 0.0020

Likelihood ratio test=16.33 on 3 df, p=0.0009698
> coxph(Surv(tiempo_Sabin41,estatus_Sabin41)~est_urb)
              coef exp(coef) se(coef)      z      p
est_urbUrbano      -0.0282  0.9722  0.0645  -0.44 0.6619
est_urbMetropolitano -0.1489  0.8616  0.0555  -2.69 0.0072

Likelihood ratio test=7.83 on 2 df, p=0.0199
> coxph(Surv(tiempo_Sabin41,estatus_Sabin41)~derechohab1)
              coef exp(coef) se(coef)      z      p
derechohab1Ninguna     -0.2109  0.8099  0.0780  -2.70 0.0069
derechohab1Otras instituciones 0.0405  1.0413  0.1216  0.33 0.7391
derechohab1Seguro Popular -0.1328  0.8756  0.0573  -2.32 0.0204

Likelihood ratio test=10.19 on 3 df, p=0.01699

> #Construcción del modelo
> model4_Sabin4<-
coxph(Surv(tiempo_Sabin41,estatus_Sabin41)~edad_mama1+edad_papa1+escoll_m1+est_urb+derechohab1,na.action="na.exclude")
> summary(model4_Sabin4)

n= 1586, number of events= 1290
(1688 observations deleted due to missingness)

              coef exp(coef) se(coef)      z      Pr(>|z|)
edad_mama1Entre 22 y 26 -0.00042326  0.99957683  0.08987146 -0.0047 0.9962423
edad_mama1Entre 27 y 31 -0.15129389  0.85959504  0.10354233 -1.4612 0.1439663
edad_mama1Más de 32    -0.00310583  0.99689899  0.11076851 -0.0280 0.9776311
edad_papa1Entre 25 y 29  0.08739282  1.09132529  0.09027536  0.9681 0.3330097
edad_papa1Entre 30 y 34 0.19270886  1.21252973  0.10512809  1.8331 0.0667897
edad_papa1Más de 35    0.31861422  1.37522069  0.10841755  2.9388 0.0032952 **
escoll_m1Secundaria    0.18792212  1.20673953  0.07093304  2.6493 0.0080661 **
escoll_m1Preparatoria o Bachillerato 0.33099449  1.39235212  0.08969099  3.6904 0.0002239 ***

```

```

escol1_m1Estudios mayores a preparatoria 0.33050684 1.39167331 0.10722380 3.0824 0.0020534 **
est_urbUrbano 0.01364918 1.01374275 0.07572619 0.1802 0.8569612
est_urbMetropolitano -0.21781732 0.80427235 0.06943527 -3.1370 0.0017070 **
derechohab1Ninguna -0.25791316 0.77266233 0.09161761 -2.8151 0.0048761 **
derechohab1Otras instituciones -0.15145074 0.85946022 0.15053815 -1.0061 0.3143857
derechohab1Seguro Popular -0.19952175 0.81912241 0.06980781 -2.8582 0.0042611 **

```

Signif. codes: 0 '\*\*\*' 0.001 '\*\*' 0.01 '\*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1

```

exp(coef) exp(-coef) lower .95 upper .95
edad_mama1Entre 22 y 26 0.99958 1.00042 0.83814 1.19211
edad_mama1Entre 27 y 31 0.85960 1.16334 0.70171 1.05300
edad_mama1Más de 32 0.99690 1.00311 0.80235 1.23862
edad_papa1Entre 25 y 29 1.09133 0.91632 0.91435 1.30256
edad_papa1Entre 30 y 34 1.21253 0.82472 0.98675 1.48997
edad_papa1Más de 35 1.37522 0.72716 1.11196 1.70082
escol1_m1Secundaria 1.20674 0.82868 1.05011 1.38673
escol1_m1Preparatoria o Bachillerato 1.39235 0.71821 1.16790 1.65995
escol1_m1Estudios mayores a preparatoria 1.39167 0.71856 1.12789 1.71714
est_urbUrbano 1.01374 0.98644 0.87392 1.17594
est_urbMetropolitano 0.80427 1.24336 0.70194 0.92152
derechohab1Ninguna 0.77266 1.29423 0.64566 0.92464
derechohab1Otras instituciones 0.85946 1.16352 0.63986 1.15442
derechohab1Seguro Popular 0.81912 1.22082 0.71438 0.93922

```

```

Concordance= 0.566 (se = 0.011 )
Rsquare= 0.035 (max possible= 1 )
Likelihood ratio test= 55.96 on 14 df, p=5.9091e-07
Wald test = 55.54 on 14 df, p=6.9795e-07
Score (logrank) test = 55.72 on 14 df, p=6.5019e-07

```

```

>
coxph(Surv(tiempo_Sabin41,estatus_Sabin41)~edad_mama1+edad_papa1+escol1_m1+est_urb+de
rechohab1)#Prueba de significancia

```

```

coef exp(coef) se(coef) z p
edad_mama1Entre 22 y 26 -0.000423 0.999577 0.089871 0.00 0.99624
edad_mama1Entre 27 y 31 -0.151294 0.859595 0.103542 -1.46 0.14397
edad_mama1Más de 32 -0.003106 0.996899 0.110769 -0.03 0.97763
edad_papa1Entre 25 y 29 0.087393 1.091325 0.090275 0.97 0.33301
edad_papa1Entre 30 y 34 0.192709 1.212530 0.105128 1.83 0.06679
edad_papa1Más de 35 0.318614 1.375221 0.108418 2.94 0.00330
escol1_m1Secundaria 0.187922 1.206740 0.070933 2.65 0.00807
escol1_m1Preparatoria o Bachillerato 0.330994 1.392352 0.089691 3.69 0.00022
escol1_m1Estudios mayores a preparatoria 0.330507 1.391673 0.107224 3.08 0.00205
est_urbUrbano 0.013649 1.013743 0.075726 0.18 0.85696
est_urbMetropolitano -0.217817 0.804272 0.069435 -3.14 0.00171
derechohab1Ninguna -0.257913 0.772662 0.091618 -2.82 0.00488
derechohab1Otras instituciones -0.151451 0.859460 0.150538 -1.01 0.31439
derechohab1Seguro Popular -0.199522 0.819122 0.069808 -2.86 0.00426

```

```

Likelihood ratio test=55.96 on 14 df, p=5.909e-07
n= 1586, number of events= 1290
(1688 observations deleted due to missingness)

```

```

> cox.zph(mode14_Sabin4) #Prueba de proporcionabilidad

```

```

rho chisq p
edad_mama1Entre 22 y 26 -0.0082496 0.0864960 0.7687
edad_mama1Entre 27 y 31 -0.0039434 0.0191370 0.8900
edad_mama1Más de 32 0.0103739 0.1321063 0.7163
edad_papa1Entre 25 y 29 -0.0138154 0.2361694 0.6270
edad_papa1Entre 30 y 34 0.0023622 0.0070942 0.9329
edad_papa1Más de 35 -0.0250220 0.7424812 0.3889
escol1_m1Secundaria 0.0068889 0.0625865 0.8025
escol1_m1Preparatoria o Bachillerato 0.0150854 0.2934977 0.5880
escol1_m1Estudios mayores a preparatoria -0.0326824 1.4033103 0.2362
est_urbUrbano -0.0207698 0.5770675 0.4475
est_urbMetropolitano 0.0063486 0.0521679 0.8193
derechohab1Ninguna 0.0272100 0.9776144 0.3228
derechohab1Otras instituciones 0.0005302 0.0003734 0.9846
derechohab1Seguro Popular -0.0164259 0.3482059 0.5551
GLOBAL NA 8.7575897 0.8463

```

## REFERENCIAS

- Collet, D. (1994). *Modelling Survival Data in Medical Research*. Chapman & Hall.
- Constitución Política de los Estados Unidos Mexicanos. (s.f.). Recuperado el 08 de Junio de 2016, de [http://www.diputados.gob.mx/LeyesBiblio/pdf/1\\_29ene16.pdf](http://www.diputados.gob.mx/LeyesBiblio/pdf/1_29ene16.pdf)
- Cox, D. R. (1984). *Analysis of survival data*. London: Chapman and Hall.
- Díaz-Ortega JL, F.-G. E.-V.-R.-R.-S.-R.-G. (2013). Cobertura de vacunación en niños y adolescentes en México: esquema completo, incompleto y no vacunación. *Salud Pública de México*, 55 supl 2, S289-S299.
- Fondo de las Naciones Unidas para la Infancia (UNICEF). (2011). *Para la Vida. Atención primaria de salud "revitalizada"*. Impreso en Argentina.
- Gutiérrez JP, R.-D. J.-L.-H.-N.-M.-Á. (2012). *Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2012. Resultados Nacionales*. Cuernavaca, México: Instituto Nacional de Salud Pública (MX).
- Ley General de Salud. (s.f.). Recuperado el 08 de Junio de 2016, de [http://www.diputados.gob.mx/LeyesBiblio/pdf/142\\_010616.pdf](http://www.diputados.gob.mx/LeyesBiblio/pdf/142_010616.pdf)
- Marubini, E. (1994). *Analysing survival data from clinical trials and observational studies / Ettore Marubini and Marai Grazia Valsecchi*. Chichester, England: Statistics in practice.
- National Center for Immunization and Respiratory Diseases. (2016, April 15). *Vaccines for Your Children: Protect Your Child at Every Age*. Retrieved from Centers for Disease Control and Prevention: <http://www.cdc.gov/vaccines/parents/protecting-children/index.html>
- NORMA Oficial Mexicana NOM-036-SSA2-2012, Prevención y control de enfermedades. Aplicación de vacunas, toxoides, faboterápicos (sueros) e inmunoglobulinas en el humano. (2012, septiembre Viernes 28). *Diario Oficial de la Federación*, pp. (Segunda sección) 45-72.
- Organización Mundial de la Salud. (s.f.). Recuperado el 08 de Junio de 2016, de Organización Mundial de la Salud: <http://www.who.int/topics/vaccines/es/>
- Organización Mundial de la Salud. (s.f.). *Organización Mundial de la Salud*. Recuperado el 3 de Agosto de 2016, de Organización Mundial de la Salud: [http://www.who.int/immunization/wer7904BCG\\_Jan04\\_position\\_paper\\_SP.pdf](http://www.who.int/immunization/wer7904BCG_Jan04_position_paper_SP.pdf)
- Richarson, V. L.-C., & et al. (2008). *Manual de vacunación 2008-2009*. Centro Nacional para la Salud de la Infancia y la Adolescencia . Ciudad de México: Gobierno Federal. Recuperado el 08 de Junio de 2016, de [http://www.censia.salud.gob.mx/contenidos/descargas/vacunas/Manual\\_Vacunacion2008-2009b.pdf](http://www.censia.salud.gob.mx/contenidos/descargas/vacunas/Manual_Vacunacion2008-2009b.pdf)

- Romero-Martínez M, S.-L. T.-N.-N.-D. (2013). Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2012: diseño y cobertura. *Salud Publica de Méxcio*, 55 supl 2, S332-S340.
- Santos, J. I. (2012). *CONCEPTOS DE VACUNAS: INMUNOGENICIDAD, EFICACIA, EFECTIVIDAD*. Facultad de Medicina, UNAM, Profesor de Medicina Experimental, Jefe de la Subdivisión de Investigación Clínica. Retrieved Junio 14, 2016, from [http://www.sabin.org/sites/sabin.org/files/JoselgnacioSantos\\_conceptos.pdf](http://www.sabin.org/sites/sabin.org/files/JoselgnacioSantos_conceptos.pdf)
- Schultz, L. (n.d.). *What are the risks and benefits of delaying vaccinations until my baby or toddler is a little older?* Retrieved Julio 20, 2016, from babycenter EXPERT ADVICE: [http://www.babycenter.com/404\\_what-are-the-risks-and-benefits-of-delaying-vaccinations-unt\\_11210.bc](http://www.babycenter.com/404_what-are-the-risks-and-benefits-of-delaying-vaccinations-unt_11210.bc)
- Secretaría de Salud. (2015, Noviembre 03). *Cartillas Nacionales de Salud*. (O. O. Solache, Editor, & R. G. Pantoja, Producer) Retrieved Junio 13, 2016, from Promoción de la Salud: <http://www.promocion.salud.gob.mx/dgps/interior1/programas/cartillas.html>
- Secretaría de Salud del Estado de Veracruz. (2014). *Vacúname*. Gobierno del Estado de Veracruz. Retrieved Junio 08, 2016, from <http://web.ssaver.gob.mx/saludpublica/files/2014/02/mensajero-SNSalud.pdf>
- The College of Physicians of Philadelphia. (s.f.). *Timelines, All Topics*. Recuperado el 8 de Junio de 2016, de THE HISTORY OF VACCINES: <http://www.historyofvaccines.org/content/timelines/all>
- World Health Organization. (2009, Octubre 2). Hepatitis B vaccines. *Weekly epidemiological record*, 84, 405-420. Retrieved from <http://www.who.int/wer/2009/wer8440.pdf?ua=1>