



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO**

FACULTAD DE MEDICINA

División de Estudios de Posgrado

SECRETARÍA DE SALUD

**SUBSECRETARÍA DE PREVENCIÓN Y PROMOCIÓN DE LA
SALUD**

DIRECCIÓN GENERAL DE EPIDEMIOLOGÍA

PROGRAMA DE RESIDENCIA MÉDICA EN EPIDEMIOLOGÍA

**“EFECTIVIDAD DE LA VACUNA TRIVALENTE CONTRA
INFLUENZA EN PACIENTES REGISTRADOS EN EL
SISVEFLU EN MÉXICO DURANTE EL PERÍODO 2010 –
2014”**

TESIS

QUE PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN EPIDEMIOLOGÍA

PRESENTA

LUIS GUSTAVO ZÁRATE SÁNCHEZ.

DIRECTORA: DRA. MARÍA EUGENIA JIMÉNEZ CORONA.

CIUDAD DE MÉXICO, JULIO DE 2016.





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.



SALUD



LIBERACIÓN DE TESIS

Título: **“EFECTIVIDAD DE LA VACUNA TRIVALENTE CONTRA INFLUENZA EN PACIENTES REGISTRADOS EN EL SISVEFLU EN MÉXICO DURANTE EL PERÍODO 2010 – 2014”.**

Alumno: Luis Gustavo Zárate Sánchez

Director: **Dra. María Eugenia Jiménez Corona**

La tesis es liberada:

Dr. Cuitláhuac Ruiz Matus

Director General de Epidemiología y Profesor Titular
de la Residencia en Epidemiología

Dr. Javier Montiel Perdomo

Director de Investigación Operativa
Epidemiológica y Jefe de Enseñanza

Dra. María Eugenia Jiménez Corona

Directora de Tesis

México, D. F. Julio 2016

TÍTULO: “EFECTIVIDAD DE LA VACUNA TRIVALENTE CONTRA INFLUENZA EN PACIENTES REGISTRADOS EN EL SISVEFLU EN MÉXICO DURANTE EL PERÍODO 2010 – 2014”

ALUMNO: LUIS GUSTAVO ZÁRATE SÁNCHEZ

DIRECTOR: DRA. MARÍA EUGENIA JIMÉNEZ CORONA

RESUMEN:

INTRODUCCIÓN: La influenza es una enfermedad respiratoria de origen viral, aguda y altamente contagiosa. Se propaga de persona a persona por medio de aerosoles y de gotas que son expulsadas al ambiente mediante la tos y/o el estornudo de individuos enfermos. También se transmite por contacto directo de persona a persona, principalmente por las manos contaminadas. El virus infecta rápidamente a las células superficiales del epitelio respiratorio de quien lo respira. Históricamente la tendencia antigénica del virus de la influenza lo lleva a mutar lo suficiente cada determinado tiempo como para desarrollar un nuevo subtipo o cepa capaz de infectar a la población susceptible. Las pandemias ocurren cuando este cambio antigénico del virus se propaga a nivel mundial.

OBJETIVOS: Evaluar la efectividad de la vacuna contra influenza en pacientes registrados en el Sistema de Vigilancia Epidemiológica de Influenza (SISVEFLU) en México, durante el periodo 2010-2014.

MÉTODOS: Estudio transversal, observacional, analítico con datos secundarios. Para estimar la efectividad de la vacuna trivalente contra influenza en la población mexicana a través del análisis de la base de datos del Sistema de Vigilancia Epidemiológica para Influenza (SISVEFLU) en el periodo comprendido entre los años 2010 – 2014.

RESULTADOS: Se analizó la base de datos SISVEFLU para caracterizar clínica y epidemiológicamente los casos registrados en la base de datos. Se midió la efectividad de la vacuna en los pacientes inmunizados; la efectividad calculada de la vacuna fue del 37% (OR 0.63, [IC95%: 0.0.607 – 0.674], valor $p < 0.001$). Se calculó además la efectividad de la vacuna por temporada; resultando que la efectividad durante la temporada 2010 – 2011 fue del 40% (OR 0.6, [IC95%: (0.4979 – 0.7282], $p < 0.001$), en la temporada 2011 – 2012 fue del 51% (OR 0.49, [IC95%: (0.432 – 0.559], $p < 0.001$), en la temporada 2012 – 2013 fue del 22% (OR 0.78, [IC95%: (0.673 – 0.920], $p < 0.003$) y en la temporada 2013 – 2014 fue del 45% (OR 0.55, [IC95%: (0.0.499 – 0.607], $p < 0.001$). Se determinó además la efectividad en los grupos con comorbilidades. Adicionalmente, se determinó que la efectividad de la vacuna para prevenir la muerte es significativamente alta, resultando una efectividad calculada del 61% (OR 0.39, [IC95%: (0.0.298 – 0.528], $p < 0.001$).

CONCLUSIONES: Al evaluar la efectividad de la vacuna trivalente en la población mexicana en el periodo comprendido entre los años 2010 a 2014, se observó que la efectividad para el periodo es de 37%, considerada como aceptable, tomando en cuenta que las mediciones de los CDC sugieren que en promedio, cada año la vacuna tiene una efectividad calculada entre el 50 y 60%. Se pudo evidenciar que haber sido inmunizado contra influenza logró reducir hasta en un 69% el riesgo de morir por influenza, dejando por sentado que la vacuna además de ser efectiva para prevenir la enfermedad, reduce significativamente el riesgo de morir.

INDICE

| | | |
|--------|---|----|
| 1. | INTRODUCCIÓN..... | 9 |
| 2. | ANTECEDENTES Y MARCO TEÓRICO..... | 10 |
| 2.1 | EL VIRUS DE LA INFLUENZA..... | 10 |
| 2.2 | PATOGENIA DEL VIRUS..... | 12 |
| 2.3 | INMUNOPATOGENIA: MECANISMOS DE DEFENSA FRENTE AL VIRUS..... | 14 |
| 2.3.1. | INMUNIDAD INNATA..... | 14 |
| 2.3.2 | INMUNIDAD ADAPTATIVA..... | 14 |
| 2.4 | CAMBIOS Y MUTACIONES DEL VIRUS..... | 15 |
| 2.5 | PANDEMIAS EN EL MUNDO..... | 16 |
| 2.6 | VIGILANCIA EPIDEMIOLÓGICA DE LA INFLUENZA EN MÉXICO..... | 17 |
| 2.7 | LA VACUNA CONTRA INFLUENZA..... | 19 |
| 2.8 | EFICACIA Y EFECTIVIDAD DE LA VACUNA..... | 23 |
| 3. | PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA..... | 25 |
| 4. | JUSTIFICACIÓN..... | 26 |
| 5. | OBJETIVO GENERAL..... | 28 |
| 5.1 | OBJETIVOS ESPECÍFICOS..... | 28 |
| 6. | PREGUNTA DE INVESTIGACION..... | 28 |
| 7 | HIPÓTESIS..... | 28 |
| 8. | MATERIAL Y MÉTODOS..... | 28 |
| 8.1 | DISEÑO DEL ESTUDIO..... | 28 |
| 8.2 | POBLACIÓN EN ESTUDIO..... | 29 |
| 8.3 | SELECCIÓN Y TAMAÑO DE MUESTRA..... | 29 |
| 8.3.1 | SELECCIÓN DE MUESTRA..... | 29 |
| 8.3.2 | TAMAÑO DE MUESTRA..... | 29 |
| 8.4 | CRITERIOS DE SELECCIÓN..... | 30 |
| 8.4.1 | CRITERIOS DE INCLUSIÓN:..... | 30 |
| 8.4.2 | CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:..... | 30 |
| 8.4.3 | CRITERIOS DE ELIMINACIÓN:..... | 30 |
| 8.5 | FUENTE DE INFORMACIÓN..... | 30 |
| 9. | ANÁLISIS ESTADÍSTICO..... | 31 |
| 9.1 | ANÁLISIS UNIVARIADO..... | 31 |

| | | |
|--------|--------------------------------|----|
| 9.2 | ANÁLISIS BIVARIADO..... | 31 |
| 9.3 | ANÁLISIS MULTIVARIADO..... | 31 |
| 10. | CONSIDERACIONES ÉTICAS..... | 31 |
| 11. | ORGANIZACIÓN..... | 32 |
| 11.1 | RECURSOS HUMANOS..... | 32 |
| 11.2 | RECURSOS MATERIALES..... | 32 |
| 12. | RESULTADOS..... | 33 |
| 12.1 | DESCRIPCIÓN DE LA MUESTRA..... | 33 |
| 12.1.1 | ANÁLISIS UNIVARIADO..... | 33 |
| 12.1.2 | ANÁLISIS BIVARIADO..... | 42 |
| 12.1.3 | ANÁLISIS MULTIVARIADO..... | 52 |
| 13. | DISCUSIÓN..... | 54 |
| 14. | CONCLUSIONES..... | 57 |
| 15. | DESCRIPCIÓN DE VARIABLES..... | 58 |
| 16. | CRONOGRAMA..... | 64 |
| 17. | BIBLIOGRAFÍA..... | 65 |
| 18. | ANEXOS..... | 71 |

ÍNDICE DE ILUSTRACIONES.

CUADROS.

Cuadro 1: Diferencias entre los virus de influenza A, B y C.

Cuadro 2: Historia de las pandemias de Influenza de 1889 a 2009.

Cuadro 3: Distribución de los pacientes por grupo de edad registrados en SISVEFLU. México, 2010 – 2014.

Cuadro 4: Distribución de los registros de acuerdo a resultados de laboratorio. México, 2010 - 2014.

Cuadro 5: Distribución de los registros positivos a influenza, de acuerdo al subtipo aislado. México, 2010 - 2014.

Cuadro 6: Características asociadas al desarrollo de influenza. México, 2010 – 2014.

Cuadro 7: Riesgo de enfermar por influenza en presencia de comorbilidades. México, 2010 – 2014.

Cuadro 8: Características asociadas a riesgo de morir por influenza. México, 2010 – 2014.

Cuadro 9: Efectividad de la vacuna trivalente contra influenza. México, 2010 – 2014.

Cuadro 10: Efectividad de la vacuna trivalente contra influenza entre los inmunizados. México, 2010 – 2014.

Cuadro 11: Efectividad de la vacuna trivalente contra influenza por temporada. México, 2010 – 2014.

Cuadro 12: Efectividad de la vacuna trivalente contra influenza entre los inmunizados por sexo. México, 2010 – 2014.

Cuadro 13: Efectividad de la vacuna trivalente contra influenza en embarazadas. México, 2010 – 2014.

Cuadro 14: Efectividad de la vacuna trivalente contra influenza entre los inmunizados que murieron. México, 2010 – 2014.

Cuadro 15: Efectividad de la vacuna trivalente contra influenza entre los inmunizados en presencia de comorbilidades. México, 2010 – 2014.

Cuadro 16: Efectividad de la vacuna trivalente contra influenza en grupos de edad de riesgo. México, 2010 – 2014.

Cuadro 17: Efectividad de la vacuna trivalente contra influenza por temporada. México, 2010 – 2014.

Cuadro 18: Regresión logística para evaluar la efectividad de la vacuna trivalente contra influenza por temporada, por grupos de riesgo. México, 2010 – 2014.

Cuadro 19: Regresión logística para evaluar la efectividad de la vacuna trivalente contra influenza por temporada, entre las defunciones. México, 2010 – 2014.

Cuadro 20: Efectividad de la vacuna trivalente contra influenza. CDC, Estados Unidos, 2010 - 2014.

FIGURAS.

Figura 1: Modelo esquemático del virus A de la Influenza.

Figura 2: Replicación del virus de la influenza en el hospedero.

Figura 3: Casos y defunciones por temporada de influenza. México 2010 – 2014.

Figura 4: Esquema del proceso anual de desarrollo, fabricación y distribución de la vacuna contra influenza.

Figura 5: Infecciones Respiratorias Agudas. México 2009-2014.

Figura 6: Casos de Influenza confirmados por semana de ocurrencia. México 2009-2014.

Figura 7: Esquema del diseño de estudio.

GRÁFICAS

Gráfica 1: Casos registrados en SISVEFLU por año. México, 2010 – 2014.

Gráfica 2: Distribución de los registros en SISVEFLU por sexo. México, 2010 – 2014.

Gráfica 3: Embarazadas registradas en el SISVEFLU por trimestre de gestación. México, 2010 – 2014.

Gráfica 4: Distribución de los registros en SISVEFLU por grupo de edad y sexo. México, 2010 – 2014.

Gráfica 5: Pacientes registrados en SISVEFLU clasificados por diagnóstico probable. México, 2010 – 2014.

Gráfica 6: Caracterización de signos y síntomas de los registros en el SISVEFLU. México, 2010 – 2014.

Gráfica 7: Clasificación de los registros en SISVEFLU de acuerdo a tipo de atención. México, 2010 – 2014.

Gráfica 8: Proporción de vacunación en los casos registrados del SISVEFLU. México, 2010 – 2014.

Gráfica 9: Comorbilidades presentes en los registros del SISVEFLU. México, 2010 – 2014.

MAPAS

Mapa 1: Distribución de casos por entidad federativa de registro. México, 2010 – 2014.

1. INTRODUCCIÓN.

La influenza es una enfermedad respiratoria de origen viral, aguda y altamente contagiosa. Se propaga de persona a persona por medio de aerosoles y de gotas que son expulsadas al ambiente mediante la tos y/o el estornudo de individuos enfermos. También se transmite por contacto directo de persona a persona, principalmente por las manos contaminadas. El virus infecta rápidamente a las células superficiales del epitelio respiratorio de quien lo respira.

Históricamente la tendencia antigénica del virus de la influenza lo lleva a mutar lo suficiente cada determinado tiempo como para desarrollar un nuevo subtipo o cepa capaz de infectar a la población susceptible. Las pandemias ocurren cuando este cambio antigénico del virus se propaga a nivel mundial (1). La naturaleza en constante evolución de los virus de influenza requiere de vigilancia epidemiológica global y continua, así como de la frecuente reformulación de las vacunas contra el virus.

La actividad de la influenza se divide en 2 temporadas:

- Temporada alta de influenza: En el hemisferio norte, comprende el periodo de la semana epidemiológica 40 a la semana 20 del siguiente año. En el hemisferio sur, comprende los meses de invierno, aproximadamente de junio a septiembre.
- Temporada baja de influenza: En el hemisferio norte, comprende el periodo de la semana epidemiológica 21 a la semana 39. En el hemisferio sur, comprende los meses de octubre a mayo aproximadamente.

La influenza se presenta característicamente como un cuadro respiratorio agudo y es difícil distinguirla de otras infecciones respiratorias agudas (IRA). Cada año se estima que entre el 5 al 10% de la población mundial adulta padece de al menos un cuadro respiratorio atribuible a influenza y que entre el 20 y el 30% de los niños menores de 5 años enferman por este virus. En los países industrializados la mayor parte de los casos de influenza ocurren en los grupos etarios económicamente productivos y las muertes asociadas a la influenza ocurren entre las personas de 65 años o más y en personas con comorbilidades (2); sin embargo, el impacto de la enfermedad no es uniforme en todas las regiones del mundo. Las variaciones se deben al cambio de las estaciones en los hemisferios del planeta y a las diferentes regiones y zonas tropicales, por lo que inevitablemente el virus circula de manera global durante todo el año.

La vacunación anual contra influenza es la mejor medida de prevención propuesta para las personas con alto riesgo de desarrollar la enfermedad. La vacunación es una intervención efectiva para la prevención las complicaciones, especialmente en presencia de comorbilidades y neumonía.

La elaboración de las vacunas contra la influenza se fundamenta en las características antigénicas de los virus circulantes en ambos hemisferios del planeta (norte y sur). La composición de la vacuna se evalúa dos veces al año y se ajusta de acuerdo a la

distribución de los subtipos virales circulantes. Según la Organización Mundial de la Salud (OMS) si las cepas vacunales son similares a las cepas virales circulantes, la efectividad de la vacuna varía entre el 70% y el 90% (3). En México, se desconocen estudios epidemiológicos que incluyan pacientes de unidades de salud de todo el país y que evalúen la efectividad de la vacuna contra influenza.

2. ANTECEDENTES Y MARCO TEÓRICO.

El término “influenza” existe desde la época medieval, y en sus inicios se utilizaba para distinguir un grupo de enfermedades que según se creía, eran originadas por la influencia de los astros. El término gripe, usado actualmente deriva del vocablo francés “grippe” y suele usarse habitualmente como sinónimo. Aunque existe controversia histórica entre distintos autores, la primera descripción histórica de la influenza data del año 1485, cuando Enrique Tudor derrotó a Ricardo III en la batalla de Bosworth Field; y al regresar a Londres el ejército vencedor fue atacado por una “gran gripe” que causó la muerte de cientos de soldados, por lo que la ceremonia de coronación tuvo que cancelarse momentáneamente. Se describió que los soldados presentaron predominantemente fiebre alta, cefalea, dolor articular y sudor maloliente, por lo que se conoció como sudoración *anglicus* o transpiración inglesa. (4)

El virus de la influenza, fue descrito por primera vez en la década de los treinta por el Dr. Wilson Smith y colaboradores, quienes en 1933 aislaron el virus de influenza tipo A en hurones (5). En 1939 el virus tipo B fue aislado por el Dr. Thomas Francis Jr. (6) y en 1950 el virus tipo C fue aislado por el Dr. R. M. Taylor de la Fundación Rockefeller (7).

En 1936 el Dr. Maxfarlane Burnet reportó que el virus de influenza puede ser cultivado y desarrollado en huevos embrionados de gallina. Los reportes de Burnet marcaron un importante precedente para los estudios referentes a las propiedades específicas del virus y el desarrollo de vacunas inactivadas (8). El cultivo del virus en células animales se desarrolló en la década de los cincuenta. En 1941 el Dr. George Hirst describió el fenómeno de hemaglutinación, el cual contribuyó al desarrollo de métodos simples y de bajo costo para la determinación del virus y sus anticuerpos específicos (9).

2.1 EL VIRUS DE LA INFLUENZA

Los virus de la influenza pertenecen a la familia *Orthomyxoviridae* y se clasifican en tres tipos distintos de acuerdo a sus diferencias antigénicas: A, B y C. Los principales brotes de influenza en los humanos se relacionan con los géneros A y B, siendo manifiesta una infección más severa la causada por el subtipo A. Las diferencias más significativas del virus son: su organización genética, su estructura y las características clínicas que generan en el huésped. (Cuadro 1) (10)

Cuadro 1. Diferencias entre los virus de influenza A, B y

| | Influenza A | Influenza B | Influenza C |
|--------------------------|---|---|--------------------------------|
| Genética | 8 segmentos genéticos | 8 segmentos genéticos | 7 segmentos genéticos |
| Estructura | 10 proteínas virales | 11 proteínas virales | 9 proteínas virales |
| Huésped | Humanos, cerdos, equinos, aves, mamíferos marinos | Humanos | Humanos y cerdos |
| Epidemiología | Drift y shift antigénicos | Sólo drift antigénico. Dos linajes circulantes | Drift antigénico |
| Características Clínicas | Puede causar grandes pandemias con mortalidad significativa en la población joven | Enfermedad grave, confinada a adultos mayores y personas en alto riesgo | Enfermedad leve, no estacional |

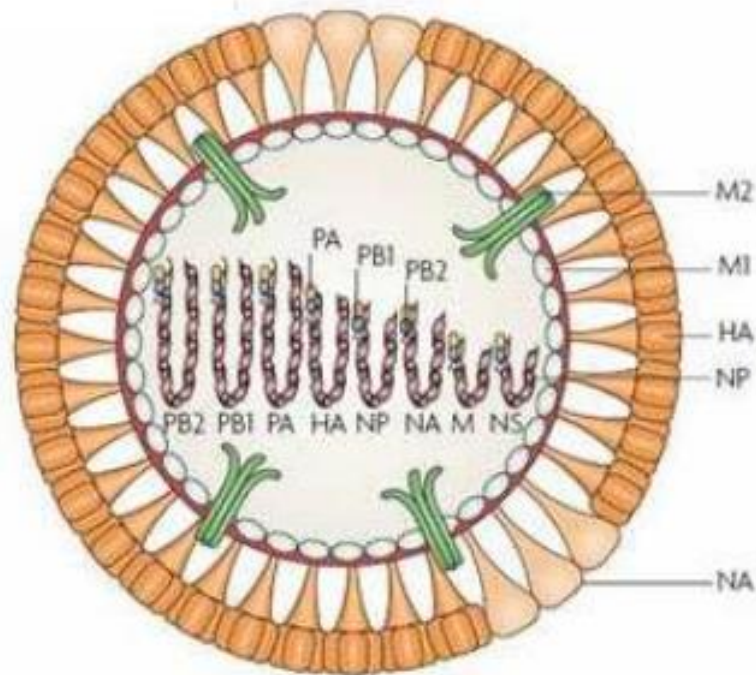
Fuente: Modificado a partir de Mandell GL, Bennet JE, Dolin R. Principles and Practice of Infectious Diseases. 7th ed. ELSEVIER , editor. Philadelphia, PA: Churchill Livingstone; 2010.

Los virus de influenza pueden existir en formas esféricas o filamentosas, miden entre 80 y 120 nanómetros y poseen una envoltura derivada de la membrana plasmática celular. Esta envoltura contiene proyecciones en su superficie en forma de picos o bastoncillos que consisten en polipéptidos de hemaglutinina (HA) y neuraminidasa (NA).

Por debajo de la envoltura se encuentra una estructura que da forma al virus conocida como “cápside” y un genoma; es decir, un ácido nucleico que lleva toda la información genética y que en éste caso, se trata de un ácido ribonucleico (ARN). La caracterización de los diferentes virus de la influenza se hace por sus distintas Hemaglutininas (HA) y Neuraminidasas (NA). Se conocen hasta ahora 18 variedades de hemaglutinina (H1 – H18) y 11 de neuraminidasa (N1 – N11) (11). Ambas proyecciones son importantes para que el virus pueda reconocer a una célula humana e infectarla, éstas moléculas son utilizadas activamente por el virus para penetrar en las células de un organismo sano. (12)

El virus de influenza tiene una tercera proteína integral de membrana denominada proteína M. Al interior de la envoltura del virus se encuentra la matriz o proteína M1, la cual es responsable de la estructura del virión y forma parte fundamental de su esqueleto. Dentro del virión se encuentran ocho nucleocápsides; cada una compuesta por un segmento de RNA íntimamente asociado con la nucleoproteína viral que tiene tres proteínas de polimerasa. Los antígenos internos (proteínas M1 y NP) determinan si un virus particular es A, B o C. (Figura 1) (10)

Figura 1. Modelo esquemático del virus A de la influenza



Los segmentos que componen el genoma del virus de la influenza A se enlistan como sigue:

- Proteína polimerasa B1 (PB1)
- Proteína polimerasa B2 (PB2)
- Proteína polimerasa A (PA)
- Hemaglutinina (HA) – 18 subgrupos
- Proteína de la nucleocápside (NP)
- Neuraminidasa (NA) – 11 subgrupos
- Proteína Matriz (M1, M2)
- Proteínas no estructurales (NS1, NS2)

Es importante mencionar que la proteína NS1 favorece la replicación viral antes de ser detectado por el sistema inmune y evita la liberación de citosinas pro-inflamatorias. Las moléculas NS2 aceleran la producción viral, dado que participan en el transporte de moléculas recién sintetizadas

2.2 PATOGENIA DEL VIRUS.

Las vías de transmisión conocidas para el virus de la influenza son:

- **Por vía respiratoria:** El virus ingresa al organismo por vía respiratoria, a partir de los estornudos o las secreciones expulsadas por individuos infectados; como las partículas no permanecen suspendidas en el aire y viajan una corta distancia (menos de un metro), es necesario el contacto estrecho entre las personas. Las gotas de saliva excretadas en tos o estornudos tienen un diámetro aproximado de 5 nanómetros de diámetro. Se ha calculado que por cada 0.1 µl de secreción nasal en forma de aerosol podría contener alrededor de 100 partículas virales. La dosis

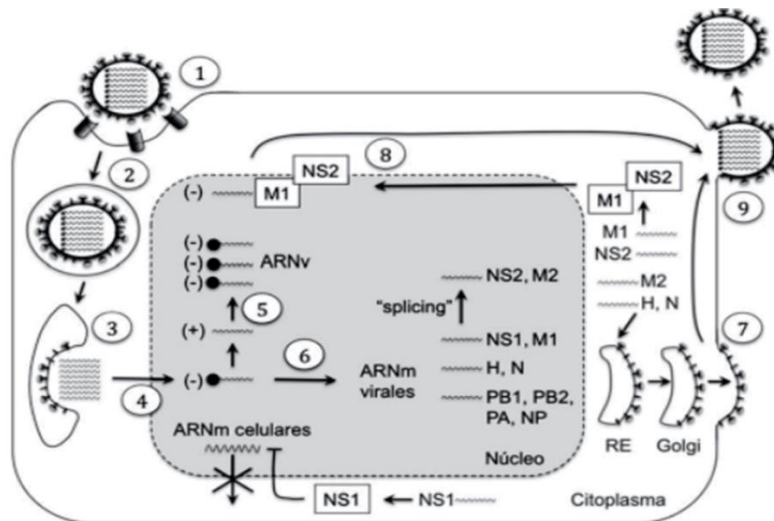
infectante del virus de la influenza en el humano fluctúa de cien y hasta mil partículas virales, dependiendo del estado inmunológico del receptor.

- **Por contacto con superficies contaminadas con gotas respiratorias:** en donde se encuentre el virus, en superficies inertes (en donde sobrevive un promedio de 10 horas) y que impregnen las manos del receptor. Al llevarse las manos contaminadas a ojos, nariz y boca se produce el contagio. (13)

La **replicación viral en el hospedero** se lleva a cabo mediante una secuencia de eventos que se resumen de la siguiente manera: (Figura 2)

1. Entrada al hospedero por contacto o por vía aérea.
2. El virus penetra a la capa de mucina del tracto respiratorio, su blanco principal son las células del epitelio columnar de tracto respiratorio.
3. La unión se lleva a cabo mediante el antígeno viral de la hemaglutinina (HA) y la galactosa del ácido siálico de la célula hospedera.
4. El virus penetra mediante endocitosis.
5. En el camino hacia el interior de la célula, la vesícula endocítica se acidifica por la entrada de protones (H⁺) y se llevan a cabo cambios conformacionales en la membrana. En este proceso participa activamente la molécula viral M2.
6. Se lleva a cabo la liberación del genoma viral al citoplasma celular.
7. El ácido ribonucleico (ARN) se transporta al núcleo de la célula, siendo éste un mecanismo dependiente de ATP.
8. Se llevan a cabo procesos de transcripción y traducción por acción de las enzimas y ribosomas de la célula hospedera. Como resultado de este paso, se producen cientos de nuevas partículas virales.

Figura 2. Replicación del virus de la influenza en el hospedero.



Fuente: Lamb RA, Krug RM. Orthomyxoviridae: the viruses and their replication. Eds Fields Virology. Philadelphia: Lippincott-Williams & Wilkins Publishers; 2011. P 1487-1531

2.3 INMUNOPATOGENIA: MECANISMOS DE DEFENSA FRENTE AL VIRUS.

El organismo humano posee mecanismos de defensa y protección que permiten identificar al virus en condiciones óptimas de inmunidad; se trata de la inmunidad innata (mecanismos inespecíficos) y la inmunidad adaptativa (mecanismos específicos).

2.3.1. INMUNIDAD INNATA

- Se trata de barreras mecánicas, físicas y químicas propias del organismo, tales como: la capa mucociliar, pH del estómago, enzimas como colagenasa, hialuronidasa y tripsina.
- Se activan células de inmunidad innata en el pulmón por las moléculas virales que son reconocidas a través de Toll Like Receptors 8 (TLR8).
- Se lleva a cabo la destrucción del virus mediante la acción de los macrófagos y las células dendríticas por efecto del pH y de los productos derivados del oxígeno (anión superóxido, peróxido de hidrógeno, radicales hidroxilo y el óxido nítrico).
- Existe liberación de IL-1, TNF- α , IL-6, IFN, IL-8 y proteína inflamatoria de los macrófagos (MIP-1), así como proteínas de fase aguda del pulmón, favoreciendo una liberación masiva de citocinas conocida como “tormenta de citocinas”.
- Las células hospederas envían señales a linfocitos CD4+ y a otros leucocitos a través de citocinas para ser reclutadas en el tejido pulmonar.
- Se producen prostaglandinas, en especial prostaglandina 2 (PG2).
- Las partículas virales HA y NA actúan como pirógenos.
- Se liberan citocinas pro - inflamatorias desencadenando hiperreactividad bronquial y obstrucción aguda de la vía respiratoria.
- Se infiltra leucocitos que destruyen células infectadas, proliferan las citocinas y perpetúan el daño hasta la necrosis del epitelio.

2.3.2 INMUNIDAD ADAPTATIVA.

La respuesta inmune mediada por anticuerpos inicia con la finalidad de neutralizar al virus, los anticuerpos anti-HA tienen la función de neutralizar al virus impidiendo la unión de la HA con el ácido siálico. Los anticuerpos neutralizantes marcan al virus para el proceso de opsonización. Por otra parte, los anticuerpos anti-NA reducen la eficacia de la liberación del virus por las células infectadas, ya que el papel específico de la NA es liberar las partículas virales del ácido siálico.

La respuesta inmune celular está mediada por los linfocitos T, que se clasifican en dos de acuerdo a sus receptores de superficie CD4+ o cooperadores y CD8+ o citotóxicos; y se diferencian a su vez en Th1 y Th2 de acuerdo a las citocinas que liberan. Ante el virus de la influenza son liberadas citocinas inflamatorias; es decir, Th1.

Las células T antígeno específicas activadas producen moléculas efectoras que persiguen eliminar la infección y que a su vez, favorecen la inflamación y el daño tisular.

Los linfocitos CD4+ cooperadores y los CD8+ citotóxicos expresan marcadores específicos de las células T, conocidos como TH1, y que simultáneamente producen IL-10 y citocinas pro inflamatorias propias de este patrón celular en sangre periférica y en los pulmones durante la infección aguda (IL-2, IL-12 y Factor de Necrosis Tumoral (FNT).

Para que el virus sea reconocido por los linfocitos T es indispensable que sea digerido por las células presentadoras de antígenos (macrófagos y células dendríticas); el virus es desintegrado en el interior de éstas células hasta formar ciertos péptidos que se unen a las

moléculas del Complejo Mayor de Histocompatibilidad (MHC), que los llevarán a la superficie celular donde serán reconocidos por el linfocito T específico para esos péptidos. Este mecanismo, conocido como presentación antigénica se lleva a cabo como se enlista a continuación:

- Las células dendríticas de las vías aéreas adquieren antígenos virales mediante fagocitosis, donde maduran y migran desde el pulmón y hacia los ganglios linfáticos, donde activará linfocitos T vírgenes específicos contra estos antígenos.
- Para activar a los linfocitos, la célula dendrítica digiere al virus convirtiéndolo en pequeños péptidos que en el interior de las células se unen al MHC y se presentan como moléculas de superficie a los linfocitos T.
- Posterior a la presentación del antígeno, los linfocitos T, al ser estimulados y activados, proliferan y migran de los ganglios linfáticos al pulmón para destruir a las células infectadas.
- Se forman células de memoria en el proceso de diferenciación celular.

Se ha descrito un componente de hipersensibilidad que se refiere a los síntomas causados por el sistema inmune en el proceso de protección contra el virus, es una respuesta inmune exagerada que causa daño irreversible por la liberación masiva de citocinas, provocando cambios a nivel endócrino y sanguíneo locales.

2.4 CAMBIOS Y MUTACIONES DEL VIRUS.

Una característica peculiar del virus de la influenza que ha sido descrita es la capacidad de mutación frecuente e inesperada, particularmente documentada en los ocho segmentos de genes y en particular en el gen de la HA.

La replicación del virus se lleva a cabo de una manera desordenada y deficiente; la partícula viral no controla la eficacia de la duplicación de su ARN. Como consecuencia de esto, en los animales portadores del virus y la enfermedad, ocurren cambios y “mutaciones” del genoma viral. Las mutaciones se traducen en alteraciones en la HA y la NA o bien, en la proteína M1 que hace que el nuevo virus sea más infectivo.

La variación en la composición antigénica de la Hemaglutinina y la Neuraminidasa se lleva a cabo mediante dos mecanismos muy bien descritos; un menor o “deriva” antigénica y, uno mayor o “ruptura” antigénica.

La “deriva” (*drift* en inglés) ocurre de manera permanente y resulta de la acumulación de mutaciones puntuales durante el proceso de replicación viral, como consecuencia de la presión selectiva ejercida por el sistema inmunitario del hospedero. Esto explica que la evolución de los genes que codifican para las proteínas de superficie sea más rápida que en los genes de las proteínas internas. La variación en la HA y a NA ocurre en el orden de 4×10^{-3} sustituciones nucleotídicas por sitio en la HA de los virus tipo A, que se traduce en una variación cercana al 1% de la secuencia en aminoácidos de la HA de un año a otro. La deriva antigénica justifica *per se* el rediseño anual de la composición de la vacuna anti-influenza.

El otro mecanismo de variación antigénica mayor o “ruptura” (*shift* en inglés) sólo se observa en los virus del tipo A. Esta ruptura antigénica (mucho más rara) genera la emergencia de nuevos subtipos virales frente a los cuales, la población humana no posee anticuerpos, tal y como ocurrió en la pandemia de 2009. La variación mayor ha sido responsable de las pandemias descritas a lo largo de la historia.

Existen evidencias que señalan a los cerdos como organismos hospedadores capaces de infectarse al mismo tiempo por tipos virales avícolas y humanos, condicionando eventos mayores de ruptura antigénica por “reasociación” (*reassortment*). Se cree que este mecanismo ocurrió para la emergencia del virus A (H1N1) que afecta sustancialmente al mundo hasta este momento. (14) (15) (16)

2.5 PANDEMIAS EN EL MUNDO.

La historia de la humanidad ha estado íntimamente vinculada con las epidemias causadas por virus respiratorios; desde el año 400 a.C., se describieron por primera vez enfermedades respiratorias que podían persistir por semanas a las que denominaron como “enfermedades visitantes”. En los últimos 400 años, el virus de la influenza ha causado entre 1 y 3 epidemias recurrentes. Durante los años 1173 y 1785 se pudieron identificar 299 brotes. (17)

La historia ha documentado que existe información de al menos 35 pandemias de influenza, aunque sólo unas cuantas han impactado sustancialmente sobre la mortalidad del planeta (Cuadro 2). Durante el siglo XX se documentaron tres pandemias que significaron un parteaguas en la capacidad de respuesta y vigilancia epidemiológica de los países involucrados. La influenza o “gripe española” (1918-1919) fue probablemente el punto de partida para la identificación del agente causal y la implementación de medidas de contención. Se calcula que a nivel mundial 40 millones de personas murieron como producto de la rápida transmisión de la enfermedad, rebasando las fronteras de los países y continentes. En 1920 el virus de la influenza que ocasionó esta pandemia se volvió endémico y posteriormente se clasificó como virus de la influenza A (H1N1) (18).

Durante la década de los cincuenta (1957-58), en China se incrementó la incidencia de casos graves de gripe derivados de la mutación del virus de la influenza, el cual se subtipificó como A (H2N2). En Asia se reportaron casi 2 millones de muertes por influenza A (H2N2), en tanto que en Estados Unidos se reportaron 70 mil muertes.

Cuadro 2. Historia de las pandemias de Influenza de 1889 a 2009.

| Nombre de la Pandemia | Fecha | Muertes | Subtipo Involucrado | Nivel de Alerta |
|-----------------------|-----------|--------------------|--------------------------|-----------------|
| Gripe Rusa | 1889-1890 | 1 millón | A (H2N2) Posiblemente | ? |
| Gripe Española | 1918-1920 | 40 a 100 millones | A (H1N1) | 5 |
| Gripe Asiática | 1957-1958 | 1 a 1.5 millones | A (H2N2) | 2 |
| Gripe de Hong Kong | 1968-1969 | 750 mil a 1 millón | A (H3N2) | 2 |
| Gripe A pdm2009 | 2009-2010 | 151,700 a 575,400 | A (H1N1) | 5 |

Fuente: Modificado a partir de - Manjarrez-Zavala MArenas-López G. Virus influenza: enigma del pasado y del presente. Medigraphic. 1999;12(4):290-299.

El microbiólogo norteamericano Maurice Hillman dirigió la producción de la vacuna específica contra A (H2N2) y se reportaron cerca de siete millones de aplicaciones en los Estados Unidos. A finales de los años sesenta (1969) Hong Kong notificó 34 mil muertes por influenza A (H3N2). La siguiente amenaza pandémica tuvo lugar en 1997 en Asia, cuando la cepa A (H5N1) de origen aviar infectó a los humanos. En el año 2004 se presentó otra pandemia de influenza A (H5N1) en aves y con baja transmisibilidad a los humanos.

En México se han identificado al menos 13 epidemias con tasas de mortalidad elevadas, en los años 1667, 1734, 1805 (influenza y tifo), 1806, 1826, 1837, 1846 (influenza y tifo), 1891, 1899, 1918, 1920, 1957 y 1969. (18)

Como ya se describió, las pandemias de influenza son resultado de una variación antigénica del virus que se han traducido en un efecto devastador en la salud pública mundial, por su impacto en la morbilidad y mortalidad de los seres humanos. En promedio, las pandemias aparecen con intervalos entre 10 y 20 años, resultado de la recombinación y reordenamiento genético que involucra a cambios antigénicos mayores, conocidos como *shift*. (19)

La pandemia de influenza más reciente se registró en el año 2009 y fue causada por el virus A (H1N1) inicialmente detectado en Norteamérica y representó una emergencia de salud pública de dimensiones, duración y efectos hasta entonces inciertos. El virus A (H1N1) se detectó por primera vez en los Estados Unidos en abril del 2009. Los genes de virus eran una combinación de genes (H1N1) de linaje porcino con origen en América del Norte y virus de linaje porcino de origen euro-asiático. Inicialmente fue llamado “virus de influenza A de origen porcino”; sin embargo, las investigaciones clínicas y de laboratorio no identificaron exposición a cerdos, además de evidenciar que el nuevo virus se transmitía rápidamente entre humanos (18). El 11 de junio de 2009 la Dra. Margaret Chan, directora general de la Organización Mundial de la Salud (OMS) declaró la primera pandemia de influenza del siglo XXI. En sólo nueve semanas la nueva cepa de influenza A (H1N1) se distribuyó ampliamente por todos los continentes. (20) (21)

En México el grupo etario de los adultos jóvenes menores de 65 años fue el más afectado en morbilidad y mortalidad. Se puede explicar la elevada morbilidad y mortalidad en este grupo económicamente activo por la falta de vacunación ya que no es considerado como prioritario para la inmunización (22). El número de brotes, casos y defunciones con influenza mayor a los reportados en años previos, alertó a los servicios de salud para priorizar la tipificación del virus. **Los Centro para el Control y Prevención de Enfermedades (CDC) notificó que el virus aislado en las muestras recibidas por parte de México, era el mismo que se había aislado en la tercera parte de los casos en Estados Unidos y Canadá, el subtipo A (H1N1).** (23)

2.6 VIGILANCIA EPIDEMIOLÓGICA DE LA INFLUENZA EN MÉXICO

En México, la influenza es considerada un problema prioritario por su continua presencia entre las diez principales causas de mortalidad en todos los grupos de edad. Desde 1994 es considerado un padecimiento bajo vigilancia epidemiológica y notificación obligatoria e inmediata de acuerdo a la NOM-017-SSA-2012.

De acuerdo a los estándares de vigilancia epidemiológica propuestos por la OMS, la vigilancia en México de la influenza se realiza bajo el esquema de vigilancia centinela, a través del Sistema de Unidades de Salud Monitoras de Influenza (USMI). Las USMI están distribuidas en las 32 entidades federativas del país, el total de unidades es de 575. Se integran tanto centros de salud de primer nivel (180), como unidades hospitalarias de segundo y tercer nivel (391). Estas unidades contribuyen a reforzar la información en las especialidades de neumología, infectología y pediatría. Este modelo no recopila los casos completos del país, sino que privilegia la vigilancia virológica y la calidad de la información. (24)

Las USMI de las instituciones del Sistema Nacional de Salud están obligadas a informar la ocurrencia de casos nuevos de forma inmediata; es decir, dentro de las primeras 24 horas desde su detección en la plataforma del Sistema de Vigilancia Epidemiológica de Influenza (SISVEFLU). La vigilancia epidemiológica de influenza está basada en dos componentes principales:

- Vigilancia rutinaria a través de la notificación del número de casos en el Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiológica (SINAVE).
- Vigilancia centinela que provee información nominal en un pequeño conjunto de USMI.

La vigilancia centinela se centra en la alerta temprana ante variaciones del comportamiento epidemiológico local, nacional e internacional del virus, en la identificación de patrones de distribución geográfica y social de las infecciones respiratorias agudas graves, caracterización de la población afectada, vigilancia de comorbilidades asociadas, vigilancia de la mortalidad y la evaluación de la efectividad contra la vacuna disponible. Privilegia además la identificación de cepas circulantes y el monitoreo de brotes y situaciones de epidemia. (25)

De acuerdo con los informes emitidos por la Dirección General de Epidemiología, el comportamiento de la enfermedad por temporada del 2010 al 2014 evidencia la tendencia bienal, cíclica y estacional de la circulación de los virus de influenza. Es así que para la temporada 2010-2011 se registraron 3,110 casos y 42 defunciones; la temporada 2011-2012 cerró con un total de 7,257 casos y 343 defunciones, denotado un aumento sustancial tanto en el número de casos como de defunciones, el virus que predominó en la circulación fue el virus pandémico A (H1N1) durante las primeras semanas, alternando con el virus B al cierre de la temporada. (26)

Durante la temporada 2012-2013, se registraron 2,807 casos y sólo 49 defunciones. La temporada 2013-2014 alcanza el punto máximo del registro en las últimas tres temporadas, documentando 8,921 casos y 1,099 defunciones, predominando nuevamente la circulación del subtipo A (H1N1) y el subtipo B. (Figura 3) (27) (28).

Figura 3. Casos y defunciones por temporada de Influenza. México 2010-2014.



Fuente: SISVEFLU/SINAVE/DGE México, base de datos 2010-2014.

2.7 LA VACUNA CONTRA INFLUENZA

En la década de 1940 se desarrolló la vacuna contra influenza con virus inactivados. A partir del descubrimiento del virus de influenza, surgieron vacunas con virus vivos purificados; con un alto índice de reacciones adversas. En 1945 la estrategia de vacunación anual inició en los Estados Unidos y desde 1960 se ha recomendado a todas las personas con alto riesgo de contraer influenza y/o presentar complicaciones (29). Desde 1981, la vacuna contra influenza es trivalente, constituida por dos cepas del tipo A y una del tipo B. (30)

En octubre de 2003, el Comité Técnico Asesor en Inmunizaciones (ACIP por sus siglas en inglés), integrante de los CDC recomendó la vacunación universal pediátrica al grupo etario de los menores entre 6 y 23 meses. Adicionalmente, CDC prudentemente recomendó que la vacuna sea destinada a los individuos más susceptibles a presentar complicaciones por la influenza, incluyendo enfermedad respiratoria severa, hospitalización y naturalmente, la muerte. Es importante continuar con los esfuerzos de vacunar a los trabajadores de salud sanos, que proveen atención directa a los enfermos, como una estrategia crítica para limitar la diseminación nosocomial de la influenza.

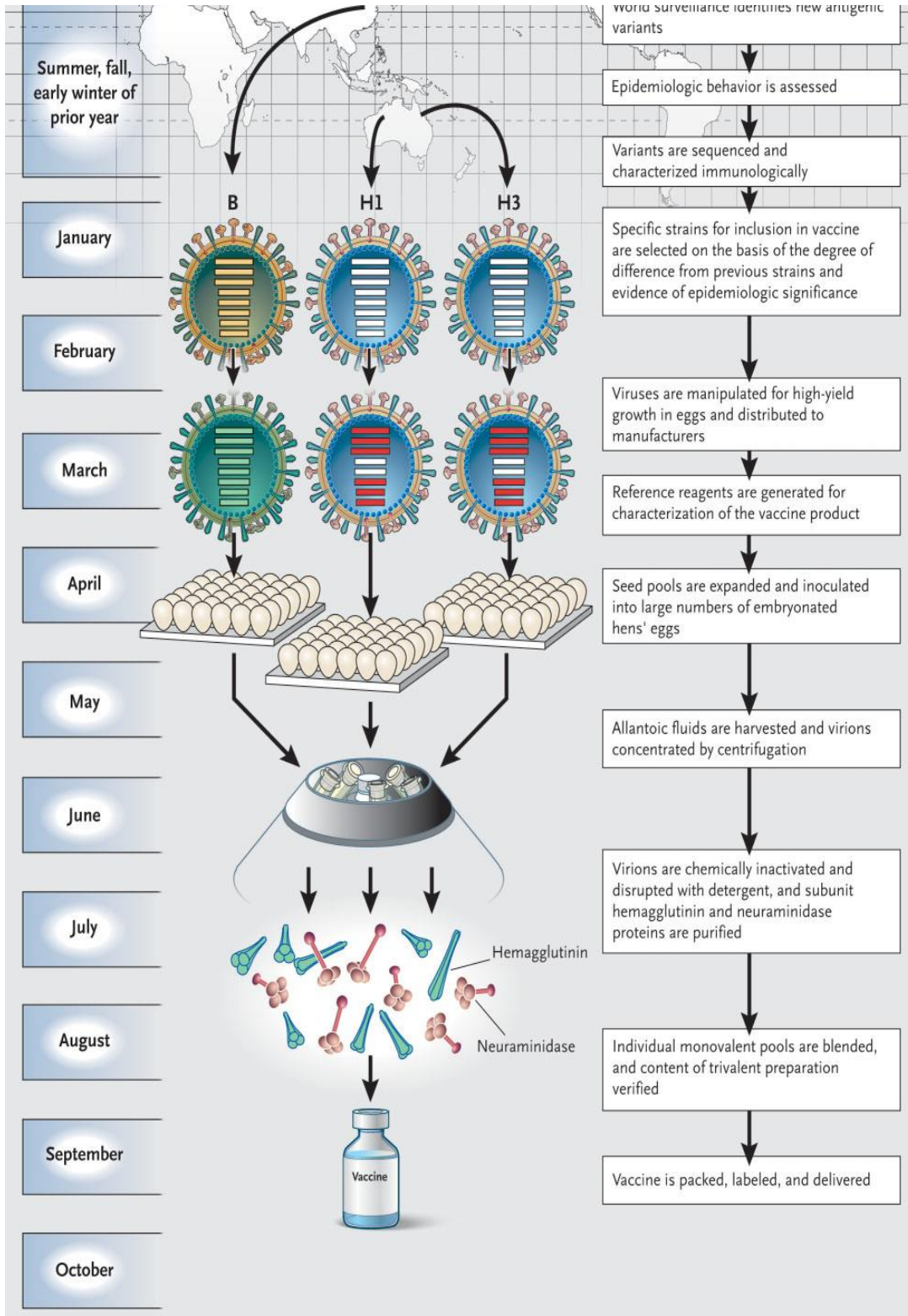
La vacuna disponible está diseñada para reducir la morbilidad, la mortalidad y posiblemente tiene un efecto sobre la transmisión de la influenza, dado que la vacuna es claramente

eficaz en la reducción de tasas de hospitalización asociada con influenza y la muerte. A diferencia de cualquiera otra vacuna, la vacuna de la influenza debe reformularse siguiendo el ritmo de los cambios antigénicos de la hemaglutinina y las proteínas de la neuraminidasa del virus; por lo que esencialmente se requiere la formulación y fabricación de un nuevo producto desde cero cada año. El proceso es largo y comienza con la identificación de nuevas variantes antigénicas en el otoño del año anterior, seleccionando así las cepas que se incluirán en la nueva vacuna. La generación de reactivos adecuados, la producción y purificación de los antígenos de la vacuna, el envasado y distribución se lleva a cabo en un período de seis a ocho meses. (31)

El proceso anual de desarrollo, fabricación y distribución de la vacuna contra influenza es una secuencia bien definida y estrictamente normada que sigue los siguientes pasos: (Figura 4)

- Durante el verano, otoño e inicio del invierno del año previo, la vigilancia mundial de los virus circulantes identifica variantes antigénicas y evalúa el comportamiento epidemiológico del virus. Las variantes son secuenciadas y caracterizadas inmunológicamente.
- Durante los meses de enero y febrero las cepas específicas que serán incluidas en la vacuna se seleccionan en base al grado de diferencia con las cepas usadas previamente y la significancia de la evidencia epidemiológica disponible.
- Durante el mes de marzo los virus son manipulados y sometidos a crecimiento de alto rendimiento en huevo y se distribuyen a los fabricantes. Se generan reactivos de referencia para la caracterización de los productos de la vacuna.
- En abril las reservas de los virus sembrados se expanden y se inoculan a un gran número de huevos de gallina embrionados.
- Entre mayo y julio se cosechan los fluidos alantoideos y los viriones se concentran mediante centrifugación. Los viriones son inactivados químicamente y son rotos con detergente, las subunidades de las proteínas de hemaglutinina y neuraminidasa son purificadas.
- En agosto, los pools monovalentes individuales se mezclan y se verifica el contenido trivalente de la preparación es verificado.

Figura 4. Esquema del proceso anual de desarrollo, fabricación y distribución de la vacuna contra influenza.



Fuente: Treanor J. Weathering the Influenza Vaccine Crisis. *New England Journal of Medicine*. 2004;351(20):2037-2040

Se producen dos vacunas cada año una para el hemisferio norte y otra para el hemisferio sur, su composición se define con base en una consulta que la Organización Mundial de la Salud (OMS) realiza con expertos de sus Centros Colaboradores, Laboratorios Esenciales de Regulación y otros socios, donde analizan los datos generados por la Red Mundial de Laboratorios de Influenza (FLUNET). Derivado de este consenso y exhaustivo análisis, la OMS emite recomendaciones para la elaboración de la vacuna para cada hemisferio de acuerdo a las cepas candidatas.

En septiembre del año 2009 durante la última pandemia, cuatro laboratorios fabricantes de vacunas consiguieron autorización de la Food and Drug Administration (FDA) para el desarrollo y distribución de una vacuna monovalente contra la cepa de influenza A (H1N1) pdm09 que ocasionó la pandemia de ese año. La composición de esta vacuna era de virus vivos atenuados de la cepa A/California/7/2009/H1N1. **Cada fabricante propuso los grupos de edad para la aplicación de la vacuna** (32) (33). En México, se analizó la información disponible sobre la vacuna pandémica y el comportamiento epidemiológico de la pandemia, entre otra información, y se definieron los grupos prioritarios para recibir la vacuna a través del Consejo Nacional de Vacunación (CONAVA).

Después de la aplicación de la vacuna de influenza pandémica monovalente, se regresó a la composición trivalente de la vacuna contra influenza estacional, para el periodo de estudio (2010-2014) ha tenido la siguiente composición: una cepa de A(H3N2), una cepa de A(H1N1)pdm09 y una cepa de influenza tipo B. Como ya se describió, la selección de cepas para la composición de la vacuna, está determinada por la frecuencia de la circulación de virus de la temporada anterior. En México, la vacuna que se aplicó durante la temporada 2014 – 2015 estuvo compuesta por las siguientes cepas (34):

- A/Texas/50/2012/(H3N2)
- A/California/7/2009 (H1N1)
- B/Massachusetts/2/2012B/Yamagata

La vacuna actúa directamente sobre las fracciones antigénicas que recubren al virus (la hemaglutinina y la neuraminidasa). La superficie de la hemaglutinina (HA) contiene dos elementos estructurales: cabeza y tallo. La cabeza de la HA es el objetivo primario de los anticuerpos, generados por la vacuna, que confieren inmunidad contra el virus de la influenza. La HA se une al ácido siálico para permitir que el virus entre en una célula blanco. Los viriones que se producen en la célula blanco quedan pegados a ella por la unión con el ácido siálico. La Neuraminidasa (NA) es una glicoproteína que rompe la unión del ácido siálico con la célula infectada y previene la agregación de los viriones entre ellos. La ruptura de la unión del ácido siálico permite que los viriones se liberen de la célula infectada y se repliquen en otra. Los anticuerpos anti-NA, generados por la vacuna, reducen efectivamente la cantidad de virus liberado de las células infectadas. (35)

Las vacunas que tradicionalmente se usan contra la influenza corresponden a vacunas hechas a partir de virus inactivados y purificados. En promedio, catorce días después de la

aplicación de la vacuna, el organismo comienza a producir anticuerpos que le protegen contra la infección por el virus de la influenza (36). La concentración de anticuerpos protectores se alcanza entre 10 a 14 días posterior a la aplicación, se producen anticuerpos séricos y locales (IgA), frente al subtipo de hemaglutinina y neuraminidasa que contengan los virus vacunales. Después de la vacunación, la inmunidad permanece aproximadamente un año. Se ha reportado, que la respuesta inmunológica posterior a la vacunación es mejor si se ha recibido la vacuna anteriormente o si ya se tuvo una infección por influenza. La efectividad de la vacuna es evaluada por la FDA y por los CDC, y varía en función de la edad y el estado inmunológico del individuo y es directamente proporcional al parecido de las cepas de la vacuna con las cepas circulantes. Cuando las cepas vacunales y las circulantes son antigénicamente similares, la vacunación puede prevenir la enfermedad hasta en un 70% de los individuos sanos vacunados. (36) (37)

2.8 EFICACIA Y EFECTIVIDAD DE LA VACUNA.

La **eficacia de la vacuna** se mide al comparar la frecuencia de la enfermedad en ambos grupos, tanto en vacunados, como en no vacunados. Habitualmente se realizan ensayos controlados aleatorios antes de que una vacuna sea autorizada de manera rutinaria sobre una población humana, en Estados Unidos este proceso es regulado por la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA).

Como ya se describió, la eficacia de la vacuna se mide comparando la frecuencia de la enfermedad en los grupos vacunados versus los no vacunados, por lo general con ajuste de factores como la presencia de condiciones médicas crónicas que pueden variar entre los grupos.

La **efectividad de la vacuna** es una medida utilizada para determinar el funcionamiento de las vacunas para brindar protección contra la infección por influenza cuando se utiliza de manera rutinaria en la población, la medición del efecto de la vacuna en estudios observacionales se refiere como EFECTIVIDAD. La efectividad *per se* representa el porcentaje de reducción en la frecuencia de infecciones por influenza entre las personas vacunadas en comparación con la frecuencia entre los que no fueron vacunados, tomando como supuesto que la vacuna es la causa de dicha reducción. (38)

Cuando las cepas vacunales coinciden con las cepas circulantes, la efectividad de la vacuna en la prevención de la influenza es del 90% en adultos jóvenes y del 30 al 40% en adultos débiles, de edad mayor a 65 años. En cuanto a la prevención de la hospitalización, se ha reportado una efectividad del 50 al 60% y en la prevención de muerte hasta del 80% (36). La vacunación en la población pediátrica reduce la transmisión de la enfermedad al resto de la comunidad. Los adultos que se encuentran en estrecho contacto con el niño vacunado reducen 60% el riesgo de enfermarse. (39)

Estudios realizados en Estados Unidos y Japón reportan que la inmunización de niños en edad escolar disminuye la incidencia de la enfermedad en todos los grupos de edad. En los adultos mayores de 65 años se reporta una efectividad de la vacuna del 70% y una reducción del índice de hospitalización y de la mortalidad del 50% y 60% respectivamente.

Artículos publicados a partir de la pandemia del 2009 sobre el efecto de la vacuna monovalente contra el subtipo A (H1N1) pdm09, documentan que es efectiva en un 63% (tomando como unidad de medición un *Odds Ratio* (OR) de 0.47 con IC al 95% de [37%-78%]) documentado por Bateman et al. en el Journal of Infectious Diseases en 2013.(40)

En 2010, Benowitz y colaboradores publicaron en Clinical Infectious Diseases en donde documentaron que la efectividad de la vacuna aplicada en mujeres embarazadas fue del 91.5% con IC al 95% de [61.7% - 98.1%]. Es importante mencionar que en ambos estudios la efectividad fue calculada al 100% con el resultado de [1- OR ajustado], donde el OR fue ajustado por confusores. (41)

Durante la temporada de influenza 2011 y 2012, en Estados Unidos se condujo un estudio en pacientes con infección respiratoria aguda grave, comparando grupos entre vacunados y no vacunados, en quienes la vacuna tuvo una efectividad del 71.4% con IC al 95% de [17.1%-94%].(42)

En un meta-análisis publicado en 2011 por Osterholm sobre la efectividad de la vacuna contra influenza, señala que la vacuna fue efectiva en ocho de las doce temporadas analizadas (67%) alrededor del mundo, con una efectividad del 59% en adultos mayores de 65 años y del 83% en niños de 6 meses a dos años. Reporta además que la mediana de la efectividad de la vacuna monovalente utilizada durante la pandemia en cinco estudios observacionales fue del 69%(32) (34)

En México, la efectividad de la vacuna contra influenza en el grupo de los niños de 6 a 35 meses es de 90% y reduce en 30% la incidencia de otitis media (36). De acuerdo a información reportada en el periodo 2008-2009, la vacunación en adultos jóvenes y sanos (menores de 65 años) disminuye el ausentismo laboral y reduce la demanda de los servicios de salud, además de prevenir el 90% de las hospitalizaciones. En personas menores de 65 años pero con factores de riesgo, la efectividad de la vacuna para la prevención de hospitalización se reduce hasta 48% y 36% (43).

Actualmente se considera que la vacunación contra influenza es una medida eficaz para prevenir la enfermedad y la evolución a formas graves, así como para reducir la letalidad. Diversos estudios han medido la efectividad en países de Centro y Sudamérica (44) (45). Sin embargo, en México se desconoce evidencia científica actualizada que mida la efectividad de la vacuna trivalente en la población.

De acuerdo con el Manual de Vacunación 2008-2009 y basado en las recomendaciones de la Organización Panamericana de la Salud y de los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades (CDC) (45), en México se establecieron las directrices para la vacunación específica a niños de 6 a 35 meses, adultos de 60 años y más, niños, adolescentes y/o adultos con comorbilidades, también a población mayor de 36 meses con riesgo de infección y enfermedad grave por influenza, asma, otras enfermedades pulmonares crónicas, cardiopatías, inmunodeficiencias primarias o secundarias como infección por VIH o inducida por medicamentos, anemia de células falciformes, enfermedad renal crónica, artritis reumatoide juvenil, condiciones que comprometan la función respiratoria, adultos

de 50 a 59 años con diabetes, hipertensión o con secuelas de enfermedad cerebrovascular, cuidadores primarios de pacientes en riesgo de infección, trabajadores de salud y contactos cercanos de pacientes inmunosuprimidos (43).

La vigilancia epidemiológica de influenza en México es un sistema especial, nominal, recopila información clínica y epidemiológica sobre Enfermedad Tipo Influenza (ETI) e Infecciones Respiratorias Agudas Graves (IRAG), colecta muestras para identificar y monitorear la circulación del virus. La información obtenida de la vigilancia de influenza contribuye a la selección de las cepas que conforman la vacuna. El Sistema Global de Vigilancia y Respuesta para Influenza (GISRS por sus siglas en inglés) realiza a nivel mundial la vigilancia epidemiológica de influenza desde 1952. Actualmente el GISRS se compone de más de 140 Centros Nacionales de Influenza a nivel global. Los Centros Nacionales colectan las muestras clínicas del virus y los envían a la Organización Mundial de la Salud (OMS) y a los Centros Colaboradores de la OMS para caracterizaciones adicionales. El sistema mundial de vigilancia epidemiológica de influenza tiene 3 objetivos fundamentales (47):

- Monitorizar los cambios en la antigenicidad del virus.
- Guiar a la selección de cepas para la vacuna anual contra influenza.
- Proporcionar muestras del virus para su uso en la producción de vacunas efectivas.

La OMS y la Organización Panamericana de la Salud (OPS) impulsaron a los países de la región de las Américas a fortalecer sus sistemas de vigilancia epidemiológica y a formular planes nacionales de Preparación y Respuesta. En México existe el Plan Nacional de Preparación y Respuesta ante una pandemia de influenza donde de acuerdo a la NOM-017-SSA2-2012 se considera a la influenza como una enfermedad sujeta a vigilancia epidemiológica y de notificación inmediata. Actualmente, México cuenta con un robusto Sistema de Vigilancia Epidemiológica de Influenza (SISVEFLU), basado en un modelo recomendado por la OMS. El SISVEFLU es un sistema centinela que vigila la influenza a través de Unidades de Salud Monitoras de Influenza (USMI) distribuidas en todo el país. Este sistema permite identificar y conocer el comportamiento y la estacionalidad de las cepas circulantes en la República Mexicana. (48)

3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La magnitud en México de influenza es importante, anualmente se reportan por el SISVEFLU **en promedio** 5,800 casos y 380 defunciones, presentándose más casos y defunciones cuando la cepa predominante es la cepa A (H1N1).

Aunque se ha descrito ampliamente que la vacuna ayuda a prevenir formas graves de la enfermedad por el virus de la influenza, además de reducir las tasas de hospitalización y la muerte en grupos focalizados, el comportamiento de la enfermedad no se ha modificado, se siguen observando aumentos cíclicos tanto en el número de casos como en el de defunciones. La pandemia de influenza del año 2009 obligó a los sistemas de salud a

ampliar las coberturas de vacunación y a extender estas coberturas a otros grupos en riesgo, como las embarazadas y los individuos portadores de comorbilidades. (49)

El comportamiento de la enfermedad en México no es distinto con respecto al resto del mundo, los datos arrojados por la Iniciativa Global para la Vigilancia de Influenza y su Sistema de Respuesta (GISRS) explican que los virus circulantes a nivel mundial son prácticamente los mismos y no han sufrido mutaciones importantes que pudieran poner en riesgo nuevamente a la población.

Si bien, la efectividad de la vacuna puede variar de una temporada a otra, dependiendo de su composición y similitud con los virus circulantes, las características clínicas y epidemiológicas de las poblaciones receptoras, es necesario hacer una estimación puntual de la efectividad de la vacuna para determinar en qué magnitud se reduce el riesgo que corren los grupos más susceptibles de enfermar por influenza. (50)

El robusto sistema de vigilancia epidemiológica de México ha permitido una notificación oportuna y heterogénea a través de las Unidades de Salud Monitoras de Influenza (USMI); sin embargo, la trascendencia de la enfermedad sigue impactando sobre la capacidad de atención de los servicios de salud, consumiendo tanto recursos humanos, como materiales.

Los antecedentes explican que existe un riesgo latente de mutación y rápida diseminación del virus y que hasta ahora, la vacunación resulta ser la medida más eficaz para la prevención de la enfermedad en sus formas graves; sin embargo en nuestro país no existe evidencia reciente de la evaluación de la efectividad de la vacuna trivalente en la población mexicana.

4. JUSTIFICACIÓN.

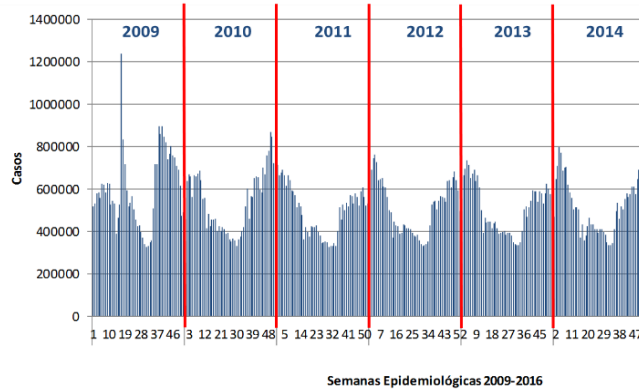
A partir de la pandemia del año 2009, a nivel global se reforzó la vigilancia epidemiológica tanto de las infecciones respiratorias agudas, como de la influenza. La intención de dicho reforzamiento se centró en la vigilancia virológica; es decir, en conocer y reconocer las cepas circulantes, así como su comportamiento, el objetivo no es cuantificar la totalidad de los casos, sino, basado en el comportamiento cíclico de los virus, identificar una tendencia que permita predecir el comportamiento de la enfermedad y tomar decisiones anticipadas que permitan una oportuna contención y control de la enfermedad. (49) (50)

De acuerdo con los informes emitidos por la Dirección General de Epidemiología del año 2010 al año 2014, se ha observado una tendencia al incremento bienal sostenido en el número de casos de influenza. En octubre 2010 se comenzó a utilizar la vacuna trivalente para prevenir infecciones por influenza A (H3N2), B y A (H1N1), sin embargo, el número de casos de influenza ha ido en aumento. En la actualidad se desconocen estudios en población mexicana que incluyan pacientes de unidades de salud de todo el país y que evalúen la efectividad de la vacuna trivalente contra influenza en un periodo de 4 años.

En México, el Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiológica registra alrededor de 27 millones de Infecciones Respiratorias Agudas por año, su comportamiento evidencia el

incremento de dichas infecciones con una tendencia bienal, coincidente con las temporadas en que predomina la circulación del virus de influenza A (H1N1). (Figura 5)

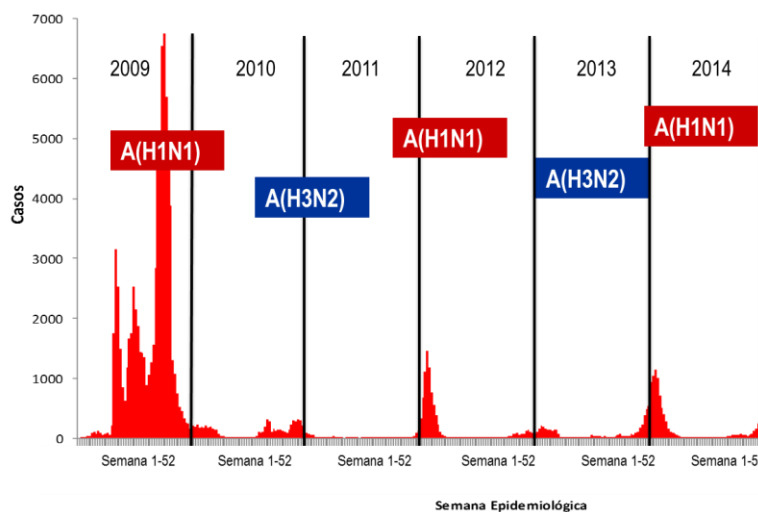
Figura 5. Infecciones Respiratorias Agudas. México, 2009 - 2014.



Fuente: SINAVE/DGE/Sistema de Notificación Semanal de Casos Nuevos, 2009-2014.

De acuerdo a la vigilancia epidemiológica en México posterior a la pandemia de influenza, ha mostrado claramente un comportamiento con una tendencia bienal en donde se observa que hay una alternancia en el predominio del virus A (H1N1) pdm09; en las temporadas en las que se describe aumento de los casos cuando predomina esta cepa, se presenta de igual manera un incremento en el número de defunciones. Por otra parte, en las temporadas donde ha predominado A (H3N2) se ve claramente una disminución en el número de casos y defunciones. Es importante destacar que la composición de la vacuna se define en base a las cepas circulantes durante la temporada anterior que se envían a FLUNET.

Figura 6. Casos de influenza confirmados por semana de ocurrencia. México 2009-2014.



Fuente: SINAVE/DGE/SISVEFLU/Enero 2009 – Diciembre 2014

El análisis de la información captada por el SISVEFLU permitirá caracterizar el perfil de los pacientes que presentan cuadros clínicos más severos, que sufren complicaciones o que fallecen. Los resultados del presente estudio contribuirán con información para la toma de decisiones referentes a la implementación de medidas de prevención y control de la enfermedad o inclusión de nuevos grupos que requieren ser vacunados.

5. OBJETIVO GENERAL.

Evaluar la efectividad de la vacuna contra influenza en pacientes registrados en el Sistema de Vigilancia Epidemiológica de Influenza (SISVEFLU) en México, durante el periodo 2010-2014.

5.1 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.

- Describir las características clínicas y epidemiológicas de los pacientes registrados en el SISVEFLU.
- Comparar las características clínicas y epidemiológicas de acuerdo a grupos de riesgo seleccionados (individuos con comorbilidades, embarazadas).
- Conocer la efectividad de la vacuna trivalente en mujeres embarazadas,
- Identificar factores de riesgo asociados con mortalidad por influenza.
- Evaluar la efectividad de la vacuna de influenza para tener una infección por influenza y para morir por influenza.
- Estimar el riesgo de tener influenza en sujetos vacunados contra los no vacunados.
- Estimar el riesgo de tener un cuadro clínico grave en sujetos vacunados contra los no vacunados.

6. PREGUNTA DE INVESTIGACION.

¿Cuál es la efectividad de la vacuna trivalente contra influenza en pacientes registrados en el SISVEFLU durante el periodo 2010-2014?

7 HIPÓTESIS

La efectividad de la vacuna contra influenza es mayor al 50% en los pacientes registrados en el SISVEFLU durante el periodo 2010-2014.

8. MATERIAL Y MÉTODOS

8.1 DISEÑO DEL ESTUDIO

Para estimar la efectividad de la vacuna trivalente contra influenza en la población mexicana a través del análisis de la base de datos del Sistema de Vigilancia Epidemiológica para Influenza (SISVEFLU); se realizó un estudio de tipo Transversal (observacional, analítico, con datos secundarios).

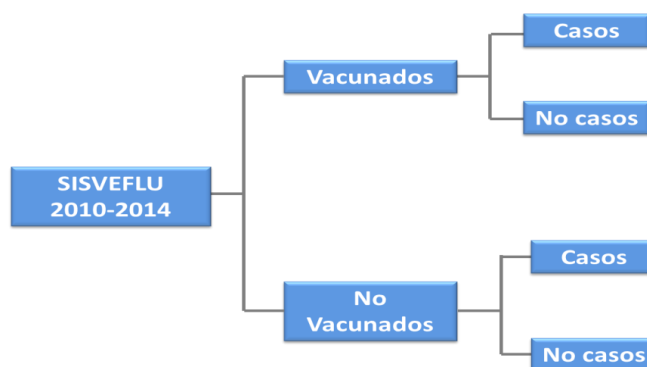


Figura 7. Esquema del diseño del estudio.

8.2 POBLACIÓN EN ESTUDIO

La población en estudio se obtuvo del total de registros en la base de datos SISVEFLU en el período comprendido entre el 1º de enero de 2010 al 31 de diciembre de 2014.

8.3 SELECCIÓN Y TAMAÑO DE MUESTRA

8.3.1 SELECCIÓN DE MUESTRA

Pacientes registrados en la base de datos de SISVEFLU del Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiológica de la Dirección General de Epidemiología del 2010 al 2014.

8.3.2 TAMAÑO DE MUESTRA

Tomando en cuenta que la metodología empleada para medir la efectividad de la vacuna contra influenza se basa en el resultado del *Odds Ratio*, se propuso un cálculo de muestra empleando el OR: (53)

$$n_1 = \frac{(Z_{\alpha/2} + Z_{1-\beta})^2 \bar{p}\bar{q}(r+1)}{r(p_1 - p_2)^2}$$

La fórmula toma en cuenta el número de **casos** (n_1), el número de **no casos** (n_2), **valor de Z** (relacionado con el nivel de confianza), proporción de **casos con exposición** (p_1) y **proporción de no casos con exposición** (p_2). Se calculó el tamaño de muestra utilizando los siguientes parámetros:

- Nivel de confianza: 99%
- Poder: 80%
- Razón de no casos por caso: 1
- Proporción hipotética de no casos con exposición: 40%

- Proporción hipotética de casos con exposición: 28.5
- *Odds Ratio*: 060

El resultado del cálculo de tamaño de muestra será de al menos **838 registros** para cada grupo, utilizando un muestreo aleatorio simple (52) (53).

Nota: Debido a que la intención de este protocolo es analizar la información obtenida posterior a la pandemia de influenza del 2009, se analizaron todos los registros que cumplan criterios de inclusión y exclusión contenidos en la base SISVEFLU en el período 2010-2014.

8.4 CRITERIOS DE SELECCIÓN

Del total de registros de la base, se eligió la muestra de acuerdo a los siguientes criterios de inclusión y exclusión.

8.4.1 CRITERIOS DE INCLUSIÓN:

- Registros realizados en la base de datos SISVEFLU entre el 1º de enero de 2010 al 31 de diciembre de 2014.
- Que cuente con información en la variable de Antecedente de aplicación de la vacuna contra influenza (Si / No)
- Que cuente con resultado de laboratorio para influenza (Positivo o Negativo)

8.4.2 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:

- Registros en los que la muestra de laboratorio fue rechazada o no adecuada; estas muestras no se procesaron, por lo tanto no contaron con resultado de laboratorio.

8.4.3 CRITERIOS DE ELIMINACIÓN:

- Al no ser un estudio con seguimiento, no aplican para este trabajo criterios de eliminación.

8.5 FUENTE DE INFORMACIÓN

Base de datos del Sistema de Vigilancia Epidemiológica de Influenza (SISVEFLU) en el período 2010-2014.

La base de datos se alimenta de los formatos de estudio clínico – epidemiológico de todos los casos que cumplan con definición operacional de ETI/IRAG, disponible en la plataforma electrónica y que además se anexa al expediente clínico. La notificación es inmediata y deberá capturarse dentro de las primeras 24 horas.

La información se captura en línea y tiene una salida a una base de datos en Excel.

9. ANALISIS ESTADISTICO

9.1 ANÁLISIS UNIVARIADO.

Para las variables cualitativas en general se utilizaron frecuencias simples y relativas con respecto a la vacunación y la confirmación por laboratorio de la enfermedad. Se estimaron frecuencias de las comorbilidades registradas en la base de datos, así como la frecuencia de la enfermedad y su relación con la vacunación en mujeres embarazadas. Para las variables cuantitativas se utilizaron medidas de tendencia central (promedio, mediana) y de dispersión (rango, varianza y desviación estándar).

9.2 ANÁLISIS BIVARIADO.

Se construyeron tablas de 2x2 y de 2xk, se utilizaron como medida de asociación la razón de momios como estimador de riesgo para padecer la enfermedad en presencia de cada una de las variables de interés. Se obtuvieron los valores de p a un nivel de significancia de 0.05 con sus respectivos Intervalos de confianza al 95% (I.C.95%). Se realizaron pruebas de hipótesis como Chi².

Se utilizó ANOVA para comparar las siguientes variables (medidas en días) comparando casos de influenza contra los no casos. Así mismo se realizaron comparaciones de estos mismos tiempos entre defunciones y no defunciones.

- Fecha de inicio de síntomas a fecha de diagnóstico por laboratorio

9.3 ANALISIS MULTIVARIADO.

La asociación entre la vacunación y los resultados de interés: Resultado de laboratorio (Positivo/negativo), entre los pacientes con prueba de influenza positiva ser un caso grave (Sí/No), entre los pacientes con influenza ser una Defunción (Si/No), se examinó mediante análisis de regresión logística múltiple para calcular las Razones de Momios (RM) y sus intervalos de confianza al 95%, después de ajustar por otras variables potencialmente confusoras. Se probaron modelos de bondad de ajuste con deciles de riesgos de Hosmer-Lemeshow. Todos los análisis se realizaron utilizando Stata versión 12 (Stata Corp, College Station, TX, EE.UU.).

10. CONSIDERACIONES ÉTICAS.

Este protocolo se someterá a evaluación por los Comités de Investigación y Ética de la Dirección General de Epidemiología, independientes del equipo de investigación del estudio, de conformidad con la Fracción II del artículo 41 Bis de la Ley General de Salud.

Según el reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, capítulo I, título segundo, artículo 13 al 18, al capítulo II, artículo 28, 29 y 30, esta se considera una investigación sin riesgo, ya que emplea técnicas y métodos de investigación

documental retrospectivos y no se realiza ninguna intervención o modificación intencionada en las variables fisiológicas, psicológicas y sociales de los individuos que participan en el estudio; por esta razón se considera la dispensa del Consentimiento informado (Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, Art. 23).

La base de datos de SISVEFLU contempla la captura nominal de cada caso; sin embargo datos como nombre del paciente o domicilio no son necesarios para el análisis propuesto y se mantendrán en absoluta confidencialidad. **La información enviada es confidencial por lo que queda prohibida su distribución en términos establecidos por la Ley Federal de Transparencia y Acceso a la Información Pública Gubernamental.**

11. ORGANIZACIÓN

11.1 RECURSOS HUMANOS

Investigador principal: Luis Gustavo Zárate Sánchez. Residente de Tercer Año de Epidemiología. Dirección General de Epidemiología, Secretaría de Salud, México.

Directora de Tesis: Dra. María Eugenia Jiménez Corona.

11.2 RECURSOS MATERIALES

Para la realización de la tesis, se utilizarán los siguientes recursos materiales:

- Equipo de cómputo portátil
- Paquetería de Microsoft Office
- Paquete de Análisis Estadístico: Stata12

12. RESULTADOS

La base de datos del Sistema de Vigilancia Epidemiológica de Influenza (SISVEFLU) consta de 90 variables que recopilan a través de un estudio de caso la información suficiente y necesaria para caracterizar clínica y epidemiológicamente los casos. Uno de los objetivos del sistema de vigilancia epidemiológica de influenza es la vigilancia virológica; información que es esencial para la elaboración de la vacuna cuya formulación se define anualmente. Durante el período de estudio comprendido entre los años 2010 y 2014, se recolectaron en la base de datos un total de **202.318** registros.

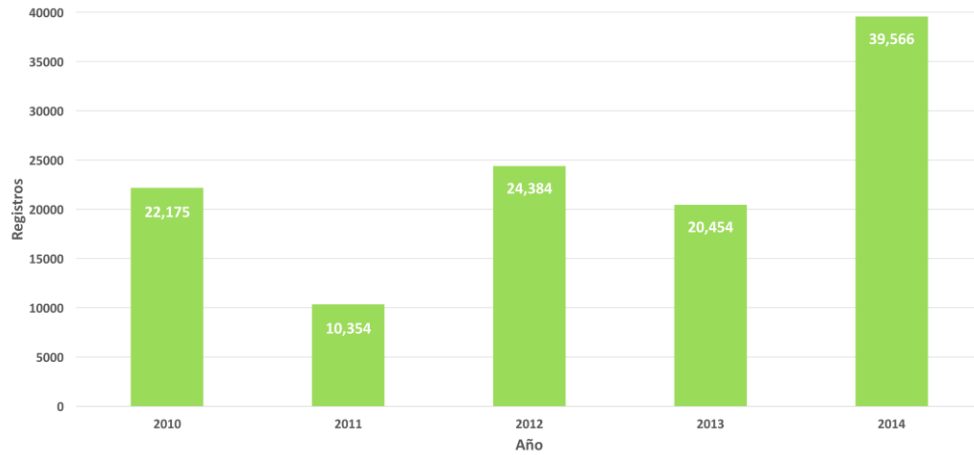
Se clasificaron inicialmente a los individuos registrados en la base aplicando los criterios de inclusión y exclusión propuestos para este protocolo, fueron seleccionados únicamente los registros realizados entre el primero de enero de 2010 al 31 de diciembre de 2014, en quienes después de una minuciosa revisión se pudo documentar tanto a los que contaban con antecedente de vacunación como a los que no fueron vacunados, clasificándolo como variable de exposición y a todos aquellos registros que contaban con resultado de laboratorio que confirmó infección por influenza, y en quienes se descartó, e incluso en todos aquellos en los que se pudo documentar otro agente causal; estos últimos fueron incluidos en los casos negativos, tomados como verdaderos negativos. El total de registros disponibles posterior a esta primera clasificación fue de **116,933 individuos** a partir de estos registros se realizó el análisis para el presente trabajo.

12.1 DESCRIPCIÓN DE LA MUESTRA

12.1.1 ANÁLISIS UNIVARIADO

Teniendo como antecedente que a partir del estudio de casos sospechoso se alimenta la base de datos SISVEFLU, se determinó la frecuencia de registro de los casos sospechoso por año en cada entidad federativa, el resultado muestra que durante el 2010, se recabaron 22,175 registros (18.96%, [IC95%: 18.74 – 19.19%]); para el año 2011 se colectaron 10,354 registros (8.85%, [IC95%: 8.69 – 9.02%]); en el año 2012 se tienen 24,384 registros (20.85%, [IC95%: 20.62 – 21.09%]); en 2013, con 20,454 registros (17.49%, [IC95%: 17.28 – 17.71%]) y por último, en 2014 se documentaron 39,566 registros (33.84%, IC95%: 33.57 – 34.11%), lo que representa un incremento durante este último año en la notificación de casos nuevos. Se puede evidenciar de acuerdo al comportamiento de los registros por año una tendencia a comportamiento bienal de la enfermedad, justo como esta descrito en la literatura. (Gráfica 1)

Gráfica 1. Registros en SISVEFLU por año.
México, 2010 - 2014
N= 116,933

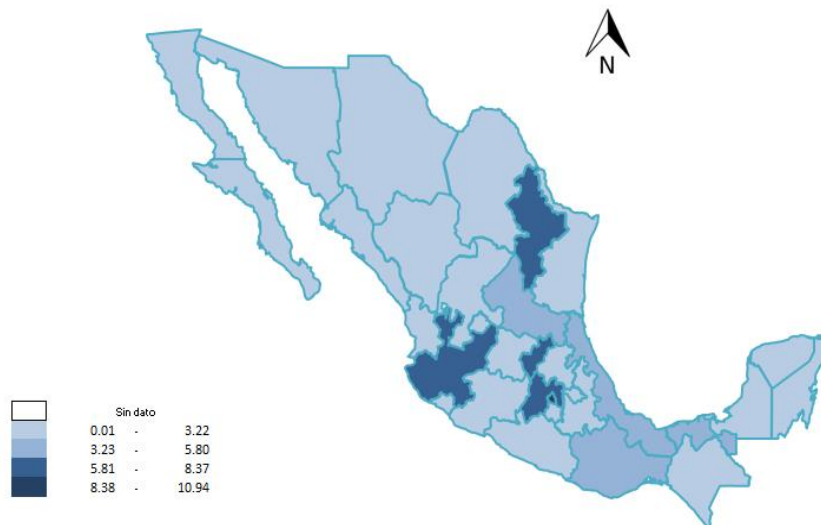


Fuente: SISVEFLU/SINAVE/DGE México, base de datos 2010-2014.

Distribución por entidad federativa

Al calcular la frecuencia por entidad federativa, durante el periodo 2010 – 2014, el Distrito Federal encabezó la lista con 12,792 registros (10.94%, [IC95%: 10.76 -11.12%]), en segundo sitio, el estado de Nuevo León con 9,464 (8.09% [IC95%: 7.94 – 8.25%]), seguido por Jalisco con 8,719 (7.46% [IC95%: 7.31 – 7.61%]), Estado de México con 6,962 (5.95% [IC95%: 5.82 – 6.09%]) y Querétaro con 6,853 (5.86% [5.73 -6.0%]). Estos cinco estados concentraron el 38.3% de los registros en el país en el periodo de estudio. (Mapa 1)

Mapa 1. Distribución de casos por entidad federativa de registro. México, 2010 – 2014.
(%)



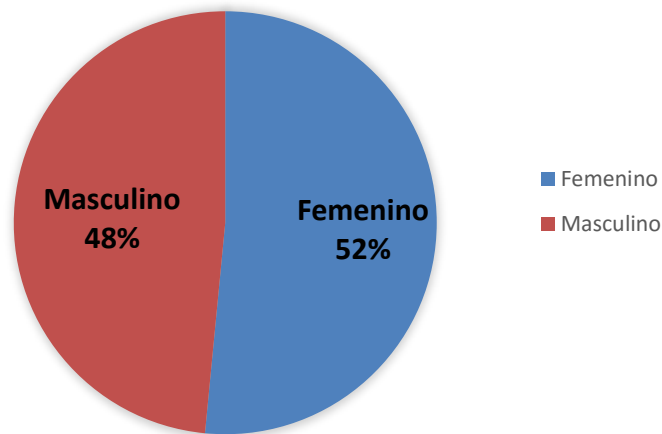
Fuente: SISVEFLU/SINAVE/DGE México, base de datos 2010-2014.

Los estados con menor número de casos registrados en el SISVEFLU durante el mismo período fueron; Baja California con 1,426 (1.22, [IC95%: 1.16 – 1.28]), Durango 1,284 (1.1%, [IC95%: 1.04-1.16%]), Baja California Sur con 1,224 (1.05%, [IC95%: 0.99 – 1.11%]), Nayarit con 921 (0.8%, [IC95%: 0.74 – 0.84%]) y por último, Colima, con 761 registros (0.65%, [IC95%: 0.61 – 0.7%]).

Distribución por sexo

La distribución de los registros por sexo, es prácticamente homogénea, no existe un predominio absoluto por algún género, se cuenta con 60,256 registros del sexo femenino (51.63%, [IC95%: 51.33 – 51.93%]) y 56,677 registros del sexo masculino (48.37%, [IC95%: 48.07 – 48.67%]). (Gráfica 2)

Gráfica 2. Distribución de los registros en SISVEFLU por sexo. México, 2010 - 2014.
N= 116,933

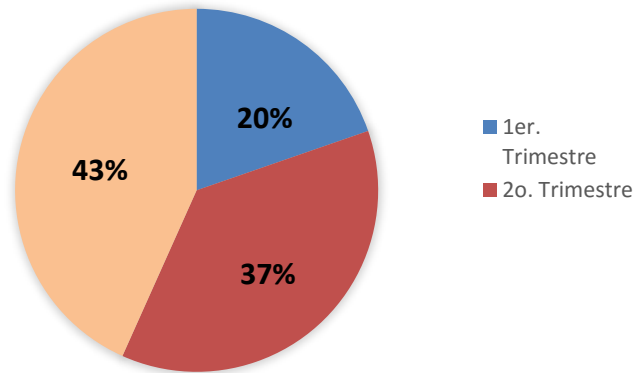


Fuente: SISVEFLU/SINAVE/DGE México, base de datos 2010-2014.

Descripción del grupo de mujeres embarazadas

De las 60,256 mujeres registradas en la base de datos, 2,558 (4.24%. [IC95%: 4.14 – 4.46%]) estaban embarazadas al momento del registro. La media de edad entre las mujeres embarazadas es de 26.2 años (± 7.7 DE). De éstas mujeres embarazadas, 503 (19.7%, [IC95%: 18.17 – 21.25%]) cursaban el primer trimestre de gestación, 948 (37%, [IC95%: 35.21 – 38.95%]) cursaban el segundo trimestre de gestación y 1,108 (43.3%, [IC95%: 41.37%]) cursaban el tercer trimestre. (Gráfica 4)

Gráfica 3. Embarazadas registradas en el SISVEFLU por trimestre de gestación. México 2010 - 2014.
N= 116,933



Fuente: SISVEFLU/SINAVE/DGE México, base de datos 2010-2014.

Descripción por edad

La media de edad general de los registros es de 31 años (DE \pm 25.7) con un rango de cero a 114 años. La frecuencia por grupo de edad se muestra en el cuadro 3.

Cuadro 3. Distribución de los pacientes por grupo de edad registrados en SISVEFLU. México, 2010 – 2014

| Grupo de edad | Frecuencia | % | IC 95% (%) |
|---------------|------------|-------|---------------|
| <1 | 9,079 | 7.76 | 7.61 - 7.92 |
| 1 a 4 | 18,783 | 16.06 | 15.85 - 16.27 |
| 10 a 14 | 4,699 | 4.02 | 3.91 - 4.13 |
| 15 a 19 | 4,746 | 4.06 | 3.95 - 4.17 |
| 20 a 24 | 6,854 | 5.86 | 5.73 - 6.0 |
| 25 a 29 | 8,108 | 6.93 | 6.79 - 7.08 |
| 30 a 34 | 7,720 | 6.60 | 6.46 - 6.75 |
| 35 a 39 | 7,325 | 6.26 | 6.13 - 6.4 |
| 40 a 44 | 7,008 | 5.99 | 5.86 - 6.13 |
| 45 a 49 | 6,168 | 5.27 | 5.15 - 5.4 |
| 5 a 9 | 6,747 | 5.77 | 5.64 - 5.91 |

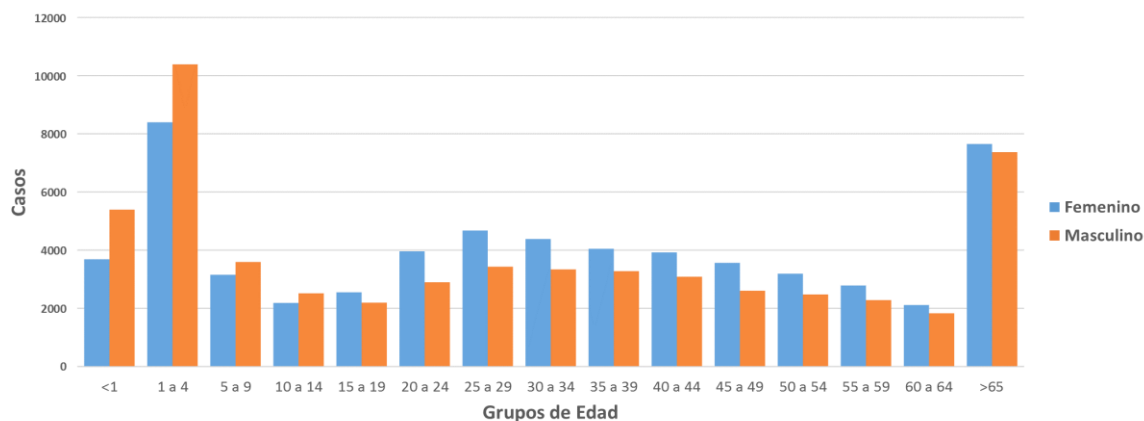
| | | | |
|--------------|----------------|------------|---------------|
| 50 a 54 | 5,665 | 4.84 | 4.72 - 4.97 |
| 55 a 59 | 5,067 | 4.33 | 4.22 - 4.45 |
| 60 a 64 | 3,945 | 3.37 | 3.27 - 3.48 |
| 65 y más | 15,019 | 12.84 | 12.65 - 13.04 |
| TOTAL | 116,933 | 100 | |

Fuente: SISVEFLU/SINAVE/DGE México, base de datos 2010-2014.

Distribución por sexo y edad

Adicionalmente, la frecuencia por sexo y grupo de edad, se puede evidenciar que los grupos de edad de 20 a 49 años concentran un número importante de registros, impactando sobre el grupo poblacional económicamente activo. Predomina discretamente el sexo femenino sobre el masculino, como ya se describió anteriormente. (Gráfico 4)

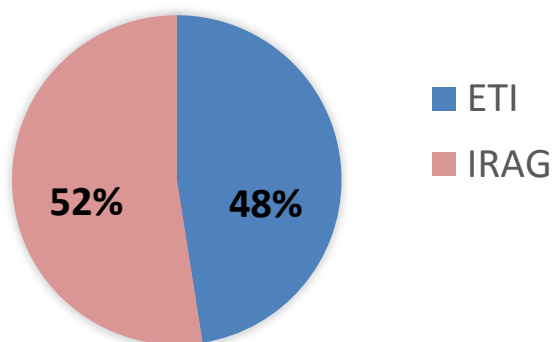
Gráfica 4. Distribucion de los registros en SISVEFLU por Grupo de Edad y Sexo. México, 2010 - 2014.



Fuente: SISVEFLU/SINAVE/DGE México, base de datos 2010-2014.

De acuerdo a los lineamientos vigentes para la vigilancia epidemiológica de la Influenza en México, los casos se clasifican de acuerdo a su diagnóstico probable; Enfermedad Tipo Influenza (ETI) e Infecciones Respiratorias Agudas Graves (IRAG). Durante el período que comprende el estudio, se registraron en la base de datos 55,546 ETI (47.5%, [IC95%: 47.22 – 47.79%]) y 61,387 IRAG (52.5%, [IC95%: 52.21 – 52.78%]). (Gráfico 5).

Gráfica 5. Pacientes registrados en SISVEFLU clasificados por diagnóstico Probable. México, 2010 - 2014.
N= 116,933

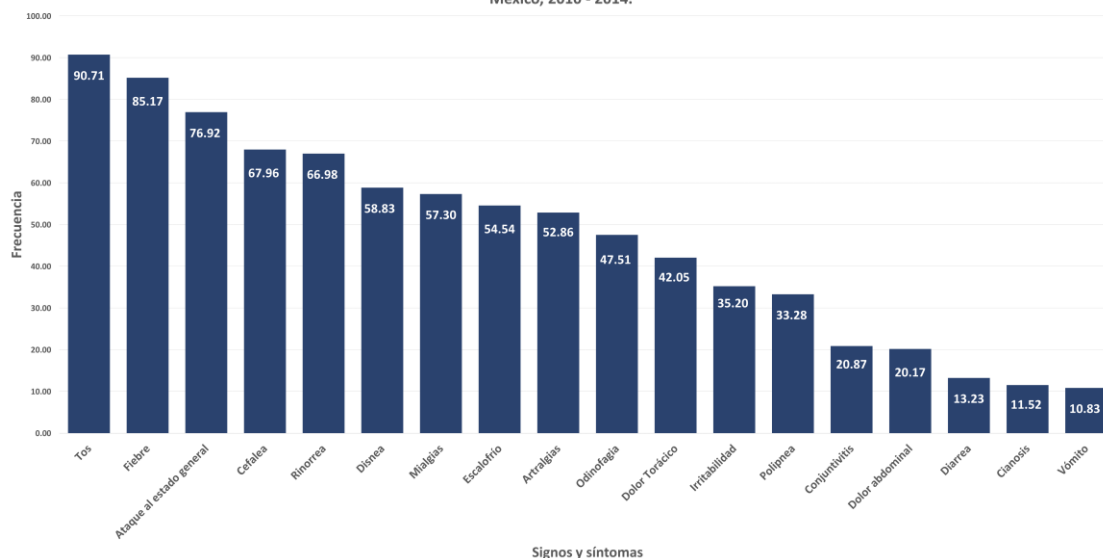


Fuente: SISVEFLU/SINAVE/DGE México, base de datos 2010-2014.

Signos y síntomas clínicos

Al caracterizar los signos y los síntomas reportados por los pacientes y que fueron registrados en el estudio de caso, evidencian que tos, fiebre y ataque al estado general es la sintomatología más frecuente. La tos estuvo presente en 106,065 casos (90.71%, IC95%: 90.54 – 90.87]), la fiebre en 99,588 (85.17%, IC95%: 84.96 – 85.37%), ataque al estado general en 89,946 (76.92%, [IC95%: 76.68 – 77.16%]), cefalea en 79,467 (67.96%, IC95%: 69.69 – 68.23]) y rinorrea en 78,324 (66.98%, IC95%: 66.71 – 67.25%) el resto de las frecuencias de los signos y síntomas descritos se muestran en la gráfica 6.

Gráfica 6. Caracterización de signos y síntomas de los registros en el SISVEFLU.
México, 2010 - 2014.

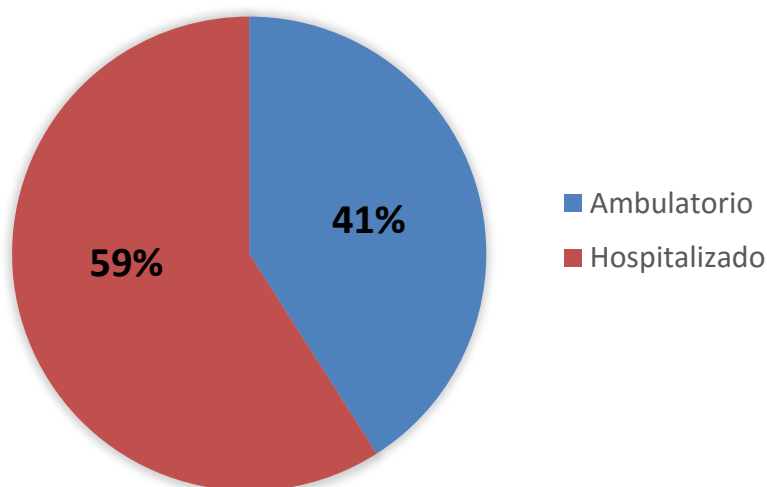


Fuente: SISVEFLU/SINAVE/DGE México, base de datos 2010-2014.

Del total de los casos registrados en la base SISVEFLU, 47,904 (40.97%, IC95%: 40.69 – 41.25%) recibieron atención ambulatoria y 69,029 (59.03%, [IC95%: 58.75 – 59.31]) fueron hospitalizados. (Gráfica 7)

Gráfica 7. Clasificación de los casos en SISVEFLU de acuerdo al tipo de atención. México, 2010 - 2014.

N= 116,933



Fuente: SISVEFLU/SINAVE/DGE México, base de datos 2010-2014.

De los 47,904 casos del grupo de los pacientes de forma ambulatorio llama la atención que se reportaron 133 defunciones (0.28%, [IC95% 0.24 – 0.34]; y que, de acuerdo al seguimiento clínico, no se esperarían defunciones en este grupo, debido a que la presentación clínica de los casos ambulatorios no es grave y no se esperarían defunciones en este grupo.

De los 69,029 casos registrados en el grupo de los pacientes que ameritaron atención hospitalaria, 5,678 (8.23%, [IC95%: 8.02 – 8.43]) tuvieron como desenlace la defunción.

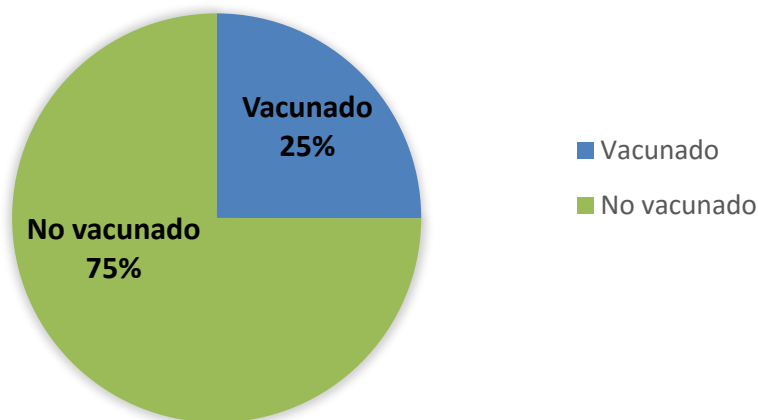
Conjuntando las defunciones registradas en la base de datos del SISVEFLU, entre ambos grupos, con influenza y sin influenza suman 5,811 defunciones, que representan el 4.97% del total de los registros ([IC95%: 4.85 – 5.1%]; de las cuales, 1,764 (30.4%, [IC95%: 29.19 – 31.55%]) fueron clasificadas como defunción por influenza, registrándose en la base de

datos que el 100% de las defunciones por influenza fueron verificadas durante el período de estudio.

Antecedente de vacunación

Al medir la frecuencia de la vacunación en los pacientes incluidos en el análisis, del total de los registros, se obtuvo que 29,269 (25.03%, [IC95%: 24.78 – 25.28%]) refirieron haber recibido la vacuna en algún momento y 87,664 (74.97%, [IC95%: 74.72 – 75.22%]) no cuentan con antecedente de vacunación. (Gráfica 8)

**Gráfica 8. Proporción de vacunación en los registros del SISVEFLU.
México, 2010 - 2014.
N= 116,933**



Fuente: SISVEFLU/SINAVE/DGE México, base de datos 2010-2014.

De las muestras enviadas para confirmación del diagnóstico por laboratorio, se confirmó diagnóstico de influenza en 28,905 registros; mientras que en 78,110 el resultado fue negativo a influenza, como se describe en el cuadro 4.

**Cuadro 4. Distribución de los registros de acuerdo a resultados de laboratorio.
México, 2010 - 2014.**

| Resultado | Frecuencia | % | IC 96% (%) |
|-----------------|------------|-------|---------------|
| Negativo | 78,110 | 66.80 | 66.53 - 67.07 |

| | | | |
|--------------------|----------------|---------------|---------------|
| Positivo | 28,905 | 24.72 | 24.47 - 24.97 |
| Rechazada | 9,236 | 7.90 | 7.75 - 8.05 |
| No adecuado | 682 | 0.58 | 0.54 - 0.63 |
| Total | 116,933 | 100.00 | |

Fuente: SISVEFLU/SINAVE/DGE México, base de datos 2010-2014.

De las muestras con resultado positivo a influenza, en todas se pudo determinar el subtipo que causó la enfermedad, hecho sustancialmente importante porque como ya se describió, a partir de la vigilancia virológica se elabora la vacuna para las temporadas subsecuentes. Durante el período de estudio, el subtipo predominante fue A(H1N1) pmd09, seguido por el subtipo A(H3), el subtipo A, el subtipo B, en subtipo A(H1) e incluso en los que no se consiguió subtipificar, como se describe en el cuadro 5.

Cuadro 5. Distribución de los registros positivos a influenza, de acuerdo al subtipo aislado. México, 2010 - 2014.

| Subtipo | Frecuencia | % | IC 95% (%) |
|-------------------------|-------------------|------------|-------------------|
| A (H1N1) | 15,652 | 54.15 | 53.57 - 54.72 |
| A (H3) | 5,658 | 19.57 | 19.12 - 20.04 |
| A | 3,623 | 12.53 | 12.16 - 12.92 |
| B | 3,065 | 10.60 | 10.25 - 10.96 |
| A (H1) | 11 | 0.04 | 0.02 - 0.07 |
| No subtipificado | 896 | 3.10 | 2.91 - 3.31 |
| TOTAL | 28,905 | 100 | |

Fuente: SISVEFLU/SINAVE/DGE México, base de datos 2010-2014.

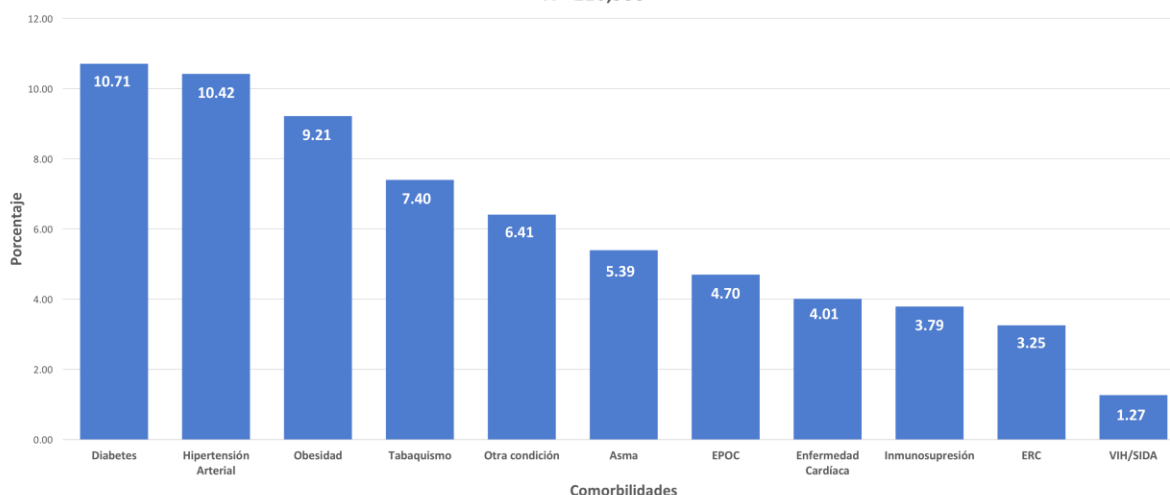
De acuerdo a lo anterior se consideraron 28,905 positivos a influenza y 116,933 negativos a influenza confirmados por laboratorio.

Comorbilidades

De las once comorbilidades descritas en la base de datos de SISVEFLU, del total de los registros las principales fueron: 12,519 (10.71%, [IC95%: 10.53 – 10.88%]) con diabetes; 12,181 (10.42%, [IC95%: 10.24 – 10.59%]) con Hipertensión Arterial; 10,775 (9.21%, [IC95%: 9.05 – 9.37%]) con obesidad; 6,308 (5.39%, [IC95%: 5.27 – 5.53%]) con asma;

5,493 (4.7%, [IC95%: 4.58 – 4.82%]) con Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica; 4,688 (4%, [IC95%: 3.9 – 4.12%]) con enfermedad cardíaca y 4,432 (3.79%, [IC95%: 3.68 - 3.9%]) con inmunosupresión. Así mismo, 8,650 (7.4%, [IC95%: 7.25 – 7.55]) reportaron tabaquismo. (Gráfica 9)

Gráfica 9. Comorbilidades presentes en los registros del SISVEFLU.
México 2010 - 2014.
N= 116,933



Fuente: SISVEFLU/SINAVE/DGE México, base de datos 2010-2014.

12.1.2 ANÁLISIS BIVARIADO

Después de describir las características epidemiológicas y clínicas de los pacientes registrados en la base de datos del SISVEFLU en el período de estudio, se realizó un análisis bivariado para determinar el riesgo que existe en cada grupo para padecer la enfermedad. Éste análisis se realizó considerando únicamente a los pacientes que contaran con antecedente de vacunación y en quienes además se pudiese corroborar por laboratorio un resultado positivo y/o negativo para influenza. Esta segunda serie consta de **107,016 registros**.

Para calcular el riesgo de enfermar de influenza, se construyeron tablas de contingencia para determinar el riesgo dentro de cada grupo de riesgo propuesto en el protocolo; es decir, por sexo, en mujeres embarazadas, en los grupos de edad a quienes va dirigida la vacuna, así como en aquellos pacientes en los que se documentó la presencia de las comorbilidades señaladas previamente.

Se determinó el riesgo de enfermar por sexo, evidenciando que el ser mujer aumenta el riesgo de enfermar, con un OR calculado de 1.05 ([IC95%: 1.02 – 1.08], $p < 0.001$); en otras palabras, ser mujer tiene 1.05 veces el riesgo de enfermar con respecto a los hombres.

En el grupo de las mujeres, específicamente en las mujeres que estaban embarazadas al momento de ser registradas en la base de datos SISVEFLU, el OR calculado fue de 1.71; es decir que estar embarazada tiene 1.71 veces más riesgo de tener influenza que las mujeres que no están embarazadas. En el grupo de los pacientes en quienes se documentó el hábito tabáquico, el riesgo fue de 1.18 veces más riesgo de enfermar que en aquellos en quienes no existe fuman. (Cuadro 6)

Cuadro 6. Características asociadas al desarrollo de influenza. México, 2010 – 2014.
N= 107,015.

| Grupo | N (100%) | RM | IC 95% | Valor p |
|----------------------------|--------------------|-------|---------------|---------|
| Sexo | | | | |
| Femenino | 55,255 (51.63%) | 1.05 | 1.023 - 1.080 | < 0.001 |
| Masculino | 51,760 (48.37%) | | | |
| Edad < 5 años | | | | |
| < 5 años | 27,502 | 0.348 | 0.333 - 0.361 | <0.001 |
| Edad >65 años | | | | |
| > 65 años | 93,528 | 0.474 | 0.451 - 0.497 | <0.001 |
| Mujeres embarazadas | | | | |
| Sí | 2,347 | 1.71 | 1.572 - 1.865 | < 0.001 |
| No | 5,2215 | 1.71 | 1.572 - 1.865 | <0.001 |
| <u>Tabaquismo</u> | | | | |
| Sí | 7,912 | 1.18 | 1.124 - 1.243 | <0.001 |
| No | 95,374 | | | |

Fuente: SISVEFLU/SINAVE/DGE México, base de datos 2010-2014.

Al medir el riesgo de enfermar de influenza considerando cada una de las comorbilidades de forma independiente, únicamente se identificó mayor riesgo de enfermar de influenza en el grupo de pacientes obesos, la RM calculada de enfermar por influenza es de 1.4 veces más comparado con el grupo de no obesos ($p < 0.001$).

En los grupos en los que se identificaron “otras comorbilidades” no se pudo evidenciar que impliquen riesgo de desarrollar influenza, en estos casos, los resultados también fueron estadísticamente significativos. (Cuadro 7)

Cuadro 7. Riesgo de enfermar por influenza en presencia de comorbilidades. México, 2010 – 2014.
N= 107,015.

| Grupo | N (100%) | RM | IC 95% | Valor p |
|--------------------------|-----------------|-----------|---------------|----------------|
| Obesidad | 9,719 (9.08%) | 1.41 | 1.369 - 1.496 | <0.001 |
| Asma | 5,761 (5.39%) | 0.94 | 0.886 - 1.001 | 0.055 |
| Hipertensión Arterial | 10,974 (10.25%) | 0.78 | 0.746 - 0.819 | <0.001 |
| Enfermedad Renal Crónica | 3,351 (3.13%) | 0.74 | 0.686 - 0.811 | <0.001 |
| Diabetes | 11,324 (10.6%) | 0.73 | 0.699 - 0.768 | <0.001 |
| Enfermedad Cardíaca | 4,212 (3.9%) | 0.71 | 0.667 - 0.776 | <0.001 |
| Inmunosupresión | 3,927 (3.7%) | 0.64 | 0.598 - 0.702 | <0.001 |
| VIH/SIDA | 1,349 (1.2%) | 0.56 | 0.487 - 0.647 | <0.001 |
| EPOC | 5,017 (4.7%) | 0.52 | 0.485 - 0.565 | <0.001 |
| Otra condición | 6,863 (6.4%) | 0.63 | 0.597 - 0.675 | <0.001 |

Fuente: SISVEFLU/SINAVE/DGE México, base de datos 2010-2014.

Defunciones

Con respecto a las defunciones, se calculó también el riesgo de morir por haber enfermado de influenza, resultando que la RM calculada es de 1.48, que se explica diciendo que en los que enfermaron de influenza, tienen 1.48 veces mayor riesgo de morir comparados con los que no tuvieron influenza. (Cuadro 8)

Cuadro 8. Características asociadas a riesgo de morir por influenza. México, 2010 – 2014.

| N= 5,243 | | | | |
|----------------------------|-------|------|----------------|---------|
| Grupo | N (%) | RM | IC 95% | Valor p |
| Influenza | | | | |
| Sí | 1,832 | 1.48 | 1.397 – 1.571 | <0.001 |
| No | 3,411 | | | |
| Sexo | | | | |
| Femenino | 2,136 | 0.84 | 0.751 – 0.948 | 0.004 |
| Masculino | 3,107 | | | |
| Edad < 5 años | | | | |
| < 5 años | 488 | 0.42 | 0.338 – 0.536 | <0.001 |
| ≥ 5 años | 4,755 | | | |
| Edad >65 años | | | | |
| > 65 años | 1,521 | 0.39 | 0.342 – 0.452 | <0.001 |
| ≤ 65 años | 3,722 | | | |
| Mujeres embarazadas | | | | |
| Sí | 2 | 2.03 | 0.125 – 33.195 | 0.6 |
| No | 164 | | | |
| Tabaquismo | | | | |
| Sí | 745 | 0.83 | 0.713 -0.983 | 0.02 |
| No | 4,334 | | | |

Fuente: SISVEFLU/SINAVE/DGE México, base de datos 2010-2014.

Efectividad de la vacuna

Al comparar las variables de exposición y la de resultado para determinar la efectividad de la vacuna contra influenza, se construyó una tabla de contingencia que tomó a los vacunados como la variable de exposición y a los pacientes con resultado de laboratorio de influenza, como variable resultado. La RM calculada es de **0.70**, un valor por debajo de la unidad, lo que confirma que la vacuna es un factor protector. De acuerdo con la literatura citada en el protocolo, la efectividad de la vacuna se obtiene de restar el OR calculado a la unidad ($1 - RM$). En esta caso, **la efectividad calculada para la vacuna es de 30%**. (Cuadro 9)

Cuadro 9. Efectividad de la vacuna trivalente contra influenza. México, 2010 – 2014.

| Grupo | N (100%) | Casos | No Casos | RM | IC95% | Valor p | Efectividad (%) |
|------------------|-------------------|-------|----------|-----|---------------|---------|-----------------|
| Vacunados | 27,026 (25.3%) | 5,990 | 21036 | 0.7 | 0.686 - 0.733 | <0.001 | 30 |

Fuente: SISVEFLU/SINAVE/DGE México, base de datos 2010-2014.

Al conocer la efectividad entre los vacunados, se hizo necesario saber si la efectividad se modificaba al determinar en los registros el período de protección inmunológica conferida por la vacuna; es decir, seleccionando a todos aquellos pacientes en los que se contara con fecha de aplicación de la vacuna y con la fecha de inicio de síntomas. Se tomaron en cuenta todos aquellos pacientes en los que los síntomas iniciaron después de 14 días de haber sido vacunados y que no tuvieran más de 330 días de haber recibido el biológico (intervalo sugerido por la bibliografía, señalando el tiempo en el que perdura la inmunogenicidad de la vacuna). En este análisis se clasificaron como **inmunizados** a todos aquellos sujetos contemplados en el intervalo de tiempo señalado y como **no inmunizados** a todos los que estuvieron fuera de este período de tiempo o que no han recibido la vacuna. El total de **inmunizados** que se obtuvieron en esta serie fue de **9,300 registros y no inmunizados 97,715**.

Con la variable recodificada a inmunizados, la RM fue de 0.63, por lo que la efectividad es de 37%, se observa un incremento de la efectividad al recodificar la variable.

Se calculó la efectividad de la vacuna en el grupo de los inmunizados, resultando una RM de 0.63; aplicando el mismo precepto antes citado, al aplicar la fórmula ($1 - RM$) se determinó que la efectividad de la vacuna en el grupo de los inmunizados es de 37%. (Cuadro 10)

**Cuadro 10. Efectividad de la vacuna trivalente contra influenza entre los inmunizados.
México, 2010 – 2014.**

| Grupo | N | Casos | RM | IC 95% | Valor p | Efectividad |
|-----------------------|--------|--------|------|---------------|---------|-------------|
| Inmunizados | 9,300 | 1,831 | 0.63 | 0.607 - 0.674 | <0.001 | 37% |
| No inmunizados | 97,715 | 27,074 | | | | |

Fuente: SISVEFLU/SINAVE/DGE México, base de datos 2010-2014.

En el análisis se calculó la efectividad de la vacuna por temporada, cada temporada se agrupó de acuerdo a la fecha de registro en el período comprendido entre la semana epidemiológica 40 de año corriente a la semana epidemiológica 20 del año siguiente, se determinó además el subtipo circulante del virus que predominó durante cada temporada. El resultado evidencia que la efectividad de la vacuna fue más alta en las temporadas en las que circuló el subtipo A (H1N1).

Durante la temporada 2011 – 2012 se pudo evidenciar que circuló de manera predominante el subtipo A(H1N1), para esta temporada, la efectividad de la vacuna fue del 51%, comportamiento que se repite durante la temporada 2013 – 2014, cuando nuevamente predomina la circulación del subtipo A (H1N1), resultando para este período una efectividad de 45%. Durante las temporadas 2010 – 2011 y 2012 – 2013 la efectividad calculada de la vacuna fue menor: 40% y 22% respectivamente, siendo el subtipo A (H3N2) el que predominó en circulación. (Cuadro 11)

**Cuadro 11. Efectividad de la vacuna trivalente contra influenza por temporada.
México, 2010 – 2014.**

| Temporada | Subtipo Predominante | Total | Casos | No Casos | RM | IC 95% | Valor p* | Efectividad (%) |
|-------------|----------------------|--------|-------|----------|------|---------------|----------|-----------------|
| 2010 - 2011 | A (H3N2) | 10,578 | 3114 | 7464 | 0.6 | 0.497 - 0.728 | <0.001 | 40 |
| 2011 - 2012 | A (H1N1) | 19,528 | 7178 | 12350 | 0.49 | 0.432 - 0.559 | <0.001 | 51 |
| 2012 - 2013 | A(H3N2) | 11,178 | 2914 | 8264 | 0.78 | 0.673 - 0.920 | 0.003 | 22 |
| 2013 - 2014 | A (H1N1) | 29,662 | 9024 | 20638 | 0.55 | 0.499 - 0.607 | <0.001 | 45 |

*X² Mantel-Haenzse

Fuente: SISVEFLU/SINAVE/DGE México, base de datos 2010-2014.

Adicionalmente se calculó la efectividad de la vacuna por sexo; para el sexo femenino, la efectividad resultó ser de 34%, en tanto que para el sexo masculino, la efectividad fue de 41%. (Cuadro 12)

Cuadro 12. Efectividad de la vacuna trivalente contra influenza entre los inmunizados por sexo. México, 2010 – 2014.

| Variable | N (100%) | Casos | RM | IC 95% Valor p | Efectividad (%) |
|----------------------------|--------------------|--------|------|--------------------------|--------------------|
| Femenino (N=55,255) | | | | | |
| Inmunizadas | 5,332 (9.6%) | 1,106 | 0.66 | 0.621 - 0.713 < 0.001 | 34 |
| No inmunizadas | 49,923 (90.4%) | 14,083 | | | |
| Masculino | | | | | |
| Inmunizados | 3,968 (7.67%) | 725 | 0.59 | 0.551 - 0.650 < 0.001 | 41 |
| No inmunizados | 47,791 (92.33%) | 12,991 | | | |

Fuente: SISVEFLU/SINAVE/DGE México, base de datos 2010-2014.

Al calcular la efectividad en el grupo de las mujeres embarazadas, resultó ser de 26%; sin embargo, no fue estadísticamente significativo. (Cuadro 13)

Cuadro 13. Efectividad de la vacuna trivalente contra influenza en embarazadas. México, 2010 – 2014.

| Grupo | N (100%) | Casos | No Casos | RM | IC 95% | Valor p | Efectividad (%) |
|-------------------|-------------|-------|----------|------|---------------|---------|--------------------|
| Embarazada | 2,347 | 909 | 1438 | 0.84 | 0.664 - 1.086 | 0.19 | 16 |

Fuente: SISVEFLU/SINAVE/DGE México, base de datos 2010-2014.

Se calculó la efectividad en el grupo de las defunciones, el resultado fue una RM de 0.39, lo que significa que estar inmunizado reduce el riesgo de morir con respecto a los no inmunizados, es decir que la vacuna tiene una efectividad de 61%. (Cuadro 14)

**Cuadro 14. Efectividad de la vacuna trivalente contra influenza entre los inmunizados que murieron.
México, 2010 – 2014.**

| Grupo | N | Casos | No Casos | RM | IC 95% | p | Efectividad (%) |
|-----------------------|----------|--------------|-----------------|-----------|---------------|----------|------------------------|
| Inmunizados | 1812 | 50 | 1,762 | 0.39 | 0.298 - 0.528 | <0.001 | 61 |
| No inmunizados | 26,730 | 1,782 | 24,948 | | | | |

Fuente: SISVEFLU/SINAVE/DGE México, base de datos 2010-2014.

Se calculó la efectividad de la vacuna entre los grupos que presentaron comorbilidades. Los cinco grupos en los que se obtuvo la más alta efectividad fue entre los registros con hábito tabáquico y en los obesos, con 46% para cada grupo, seguido por el grupo portador de asma con una efectividad del 38%; en los hipertensos, la efectividad fue del 32% y en los diabéticos de 30%, en estos cinco grupos, los resultados fueron estadísticamente significativos. (Cuadro 18)

**Cuadro 15. Efectividad de la vacuna trivalente contra influenza entre los inmunizados en presencia de comorbilidades.
México, 2010 – 2014.**

| Grupo | N (100%) | Casos | No Casos | RM | IC 95% | Valor p | Efectividad de la vacuna (%) |
|------------------------------|-----------------|--------------|-----------------|-----------|----------------|----------------|-------------------------------------|
| Diabetes | 11324 | 2472 | 8852 | 0.7 | 0.595 - 0.827 | <0.001 | 30 |
| EPOC | 5017 | 824 | 4193 | 0.7 | 0.522 - 0.948 | <0.001 | 30 |
| Tabaquismo | 7912 | 2364 | 5548 | 0.54 | 0.445 - 0.678 | <0.001 | 46 |
| Asma | 5761 | 1479 | 4282 | 0.62 | 0.509 - 0.775 | <0.001 | 38 |
| Hipertensión Arterial | 10974 | 2483 | 8491 | 0.68 | 0.580 - 0.800 | <0.001 | 32 |
| Inmunosupresión | 3927 | 761 | 3166 | 0.8 | 0.594 - 1.0102 | 0.179 | 20 |
| Enfermedad Cardíaca | 4212 | 885 | 3327 | 0.75 | 0.575 - 0.992 | 0.04 | 25 |
| VIH/SIDA | 1349 | 231 | 1118 | 0.97 | 0.551 - 1.739 | 0.9442 | 3 |
| ERC | 3351 | 722 | 2629 | 0.82 | 0.620 - 1.098 | 0.1881 | 18 |
| Obesidad | 9719 | 3254 | 6465 | 0.54 | 0.464 - 0.640 | <0.001 | 46 |

Fuente: SISVEFLU/SINAVE/DGE México, base de datos 2010-2014.

Al hablar de los grupos de riesgo que reciben la vacuna contra influenza, en los menores de 5 años, la vacuna tuvo una efectividad del 23%, mientras que en los adultos mayores de 65 años, la efectividad fue sustancialmente baja, calculada en 15%; hecho que puede explicarse al decir que únicamente el 10% de los individuos registrados en este grupo de edad recibieron vacunación. (Cuadro 16)

Cuadro 16. Efectividad de la vacuna trivalente contra influenza en grupos de edad de riesgo. México, 2010 – 2014.

| Grupo | Total | Casos | No Casos | RM | IC95% | Valor p | Efectividad de la vacuna (%) |
|-------------|-------|-------|----------|------|---------------|---------|------------------------------|
| < de 5 años | 2478 | 258 | 2220 | 0.77 | 0.677 - 0.885 | <0.001 | 23 |
| >65 años | 1263 | 179 | 1084 | 0.85 | 0.726 - 1.011 | 0.067 | 15 |

*X² Mantel-Haenzsel

Fuente: SISVEFLU/SINAVE/DGE México, base de datos 2010-2014.

En el cálculo de la efectividad de la vacuna por temporada y por grupos de riesgo, los resultados muestran que la efectividad durante la temporada 2010 – 2011 fue alta en los grupos de pacientes con obesidad y asma, con 47% para cada grupo, en el caso de los adultos mayores fue sólo del 22%.

Para la temporada 2010 - 2011 el grupo de pacientes diabéticos y en las mujeres embarazadas el resultado no fue estadísticamente significativo, la RM resultó en 1.24 para los diabéticos y en 1.46 para las embarazadas, esto no significa necesariamente que la vacuna sea un factor de riesgo; es más, podría explicarse con el supuesto de que la proporción de vacunados en el grupo de los pacientes diabéticos fue menor con respecto a otras temporadas, o a un sub-diagnóstico de casos de diabetes por lo que es necesario buscar otros factores que intervengan en este resultado

Para las otras tres temporadas subsecuentes, la efectividad de la vacuna mostró resultados fluctuantes, sólo durante la temporada 2012 – 2013 la efectividad fue relativamente baja, debido a la circulación en el país de ambos linajes de virus B; que si bien no causan casos graves, lograron impactar sobre la efectividad de la vacuna, considerando que solo un linaje B está contenido en la vacuna.

Al calcular la efectividad por temporada en las mujeres embarazadas, se consiguió evidenciar que sólo durante las temporadas 2011 – 2012 y 2012 – 2013 la vacuna fue altamente efectiva con 45% y 78% respectivamente, en las otras dos temporadas, los resultados no fueron estadísticamente significativos. (Cuadro 17)

Cuadro 17. Efectividad de la vacuna trivalente contra influenza por temporada, por grupos de riesgo. México, 2010 – 2014.

| Temporada / Grupo | Total | Casos / Inmunizados (a/n_i) | Casos / No Inmunizados (c/n₀) | RM | IC 95% | Valor p | Efectividad de la vacuna (%) |
|--------------------------|--------------|--|---|-----------|----------------|----------------|-------------------------------------|
| 2010 - 2011 | | | | | | | |
| Diabetes | 793 | 15 / 55 | 171 / 738 | 1.24 | 0.670 - 2.305 | 0.488 | - |
| Obesidad | 738 | 16 / 74 | 225 / 664 | 0.53 | 0.302 - 0.957 | 0.032 | 47 |
| Asma | 579 | 10 / 47 | 178 / 532 | 0.53 | 0.261 - 1.105 | 0.087 | 47 |
| Embarazadas | 240 | 10 / 22 | 79 / 139 | 1.46 | 0.606 - 3.547 | 0.394 | - |
| Menores de 5 años | 3,098 | 16 / 219 | 530 / 2,879 | 0.64 | 0.208 - 0.586 | <0.001 | 66 |
| Adultos Mayores | 1098 | 14 / 73 | 239 / 1,025 | 0.78 | 0.428 - 1.422 | 0.417 | 22 |
| 2011 - 2012 | | | | | | | |
| Diabetes | 1697 | 23 / 143 | 461 / 1,554 | 0.52 | 0.339 - 0.817 | 0.003 | 48 |
| Obesidad | 1742 | 35 / 127 | 745 / 1,615 | 0.44 | 0.294 - 0.663 | <0.001 | 56 |
| Asma | 1018 | 12 / 79 | 362 / 939 | 0.28 | 0.152 - 0.535 | <0.001 | 72 |
| Embarazadas | 467 | 25 / 66 | 210 / 401 | 0.55 | 0.324 - 0.946 | 0.03 | 45 |
| Menores de 5 años | 4,188 | 66 / 393 | 715 / 3,795 | 0.86 | 0.695 - 1.146 | 0.3 | 14 |
| Adultos Mayores | 1864 | 30 / 165 | 306 / 1,699 | 1.01 | 0.668 - 1.531 | 0.9 | 22 |
| 2012 - 2013 | | | | | | | |
| Diabetes | 1069 | 19 / 100 | 200 / 969 | 0.9 | 0.534 - 1.5220 | 0.7 | 10 |
| Obesidad | 772 | 26 / 89 | 197 / 683 | 1.01 | 0.626 - 1.655 | 0.9 | - |
| Asma | 545 | 15 / 66 | 138 / 479 | 0.72 | 0.395 - 1.335 | 0.3 | 28 |
| Embarazadas | 159 | 5 / 29 | 55 / 130 | 0.28 | 0.102 - 0.791 | 0.01 | 72 |

| | | | | | | | |
|--------------------------|-------|----------|--------------|-------------|---------------|--------------|-----------|
| Menores de 5 años | 3,752 | 43 / 330 | 478 / 3,422 | 0.92 | 0.660 - 1.289 | 0.6 | 8 |
| Adultos Mayores | 1428 | 31 / 145 | 236 / 1,283 | 1.2 | 0.791 - 1.838 | 0.8 | - |
| 2013 - 2014 | | | | | | | |
| Diabetes | 3838 | 70 / 391 | 987 / 3,447 | 0.54 | 0.410 - 0.711 | <0.001 | 46 |
| Obesidad | 3483 | 69 / 282 | 1321 / 3,201 | 0.46 | 0.348 - 0.610 | <0.001 | 54 |
| Asma | 1511 | 35 / 180 | 367 / 1,331 | 0.63 | 0.430 - 0.934 | 0.02 | 37 |
| Embarazadas | 163 | 4 / 11 | 65 / 152 | 0.76 | 0.214 - 2.723 | 0.7 | 24 |
| Menores de 5 años | 5,472 | 68 / 623 | 903 / 4,569 | 0.61 | 0.477 - 1.805 | <0.001 | 39 |
| Adultos Mayores | 3923 | 50 / 382 | 697 / 3,541 | 0.61 | 0.451 - 0.836 | 0.001 | 39 |

Fuente: SISVEFLU/SINAVE/DGE México, base de datos 2010-2014.

12.1.3 ANÁLISIS MULTIVARIADO.

Para el análisis multivariado se utilizó regresión logística múltiple utilizando la como variable independiente principal (variable de exposición) el estar vacunado (si / no) y como resultado el tener influenza confirmada por laboratorio. Se incluyeron también en el modelo las variables que representan a los grupos de riesgo que reciben la vacuna; es decir, obesos, diabéticos, asmáticos, mujeres embarazadas, menores de 5 años y mayores de 65 años.

Cuadro 18. Regresión logística para evaluar la efectividad de la vacuna trivalente contra influenza por temporada, por grupos de riesgo. México, 2010 – 2014.

| Grupo | RM | IC 95% | Valor p |
|-----------------|-------------|----------------------|------------------|
| Vacuna | 0.66 | 0.621 - 0.702 | <0.001 |
| Obesidad | 1.01 | .077 - 1.052 | 0.4 |
| Diabetes | 0.95 | 0.932 - 0.984 | 0.002 |
| Asma | 1.01 | 0.977 - 1.053 | 0.4 |

| | | | |
|---------------------------|-------|---------------|--------|
| Embarazo | 1.53 | 1.359 - 1.737 | <0.001 |
| Menores de 5 años | 1.09 | 1.017 - 1.176 | 0.02 |
| Mayores de 65 años | 0.117 | 0.113 - 0.122 | <0.001 |

Fuente: SISVEFLU/SINAVE/DGE México, base de datos 2010-2014.

El resultado explica que estar embarazada, ser obeso, no ser diabético, ser asmático, ser menor de 5 años y no ser mayor de 65 años tiene la posibilidad de 1.53 veces el riesgo de enfermar de influenza a pesar de haber sido inmunizada, mientras las otras variables se mantengan constantes.

Cuadro 19. Regresión logística para evaluar la efectividad de la vacuna trivalente contra influenza por temporada, entre las defunciones. México, 2010 – 2014.

| Grupo | RM | IC 95% | Valor p |
|-------------------------|-------------|---------------|----------------|
| Inmunización | 0.61 | 0.540 - 0.705 | <0.001 |
| Sexo | 0.43 | 0.408 - 0.471 | <0.001 |
| Diabetes | 1.15 | 1.120 - 1.187 | <0.001 |
| Embarazo | 0.65 | 0.488 - 0.873 | 0.004 |
| Obesidad | 0.93 | 0.911 - 0.954 | <0.001 |
| Mayor de 65 años | 2.98 | 0.071 - 0.081 | <0.001 |

El resultado explica que ser mayor de 65 años, ser diabético, no estar inmunizado, no ser mujer, no estar embarazada y no ser obeso, tiene la posibilidad de 2.98 veces el riesgo de morir por influenza, mientras las otras variables se mantengan constantes.

13. DISCUSIÓN.

Cada año, a nivel global se presentan epidemias de influenza durante el invierno, este período es conocido como “temporada de influenza”, la mayoría de los brotes que se describen ocurren a inicios de octubre y pueden durar hasta mayo para el hemisferio norte. De acuerdo al SISVEFLU en México, este período está descrito a partir de la semana epidemiológica 40 del año corriente hasta la semana epidemiológica del siguiente año. El comportamiento de la enfermedad es impredecible y puede variar de un lugar a otro e incluso de estación a estación, los picos más comúnmente descritos de enfermedad por influenza se observan entre diciembre y febrero para el hemisferio norte.

Los Centros para la Prevención y Control de Enfermedades (CDC) de los Estados Unidos, sugieren que la temporada de influenza inicia cuando ciertos indicadores clave como el número de casos de Enfermedad Tipo Influenza (ETI), el número de hospitalizaciones y las defunciones se mantienen elevados durante un número de semanas consecutivas; por lo general, se eleva primero la incidencia de las ETI, seguido de un número de hospitalizaciones, para finalmente aumentar el número de muertes por influenza. (54)

A partir de la observación del comportamiento estacional de la enfermedad, se instauró la estrategia de vacunación anual, los CDC sugirieron que las campañas de aplicación de vacunas inicien en el mes de octubre y que se privilegie la aplicación de la vacuna a la población en riesgo, incluso antes de que inicie la temporada de influenza.

Los lineamientos de vacunación disponibles y vigentes para México no son diferentes a los propuestos para CDC para cada temporada, la vacunación se privilegia en los pacientes en quienes el riesgo de presentar complicaciones es alto, cuando los insumos para a vacunación son limitados, se sugiere vacunar:

- A todos los niños entre seis y 59 meses.
- A personas mayores de 50 años, adultos y niños
- Personas con enfermedades pulmonares crónicas como asma, patologías cardiovasculares (exceptuando hipertensión aislada), enfermedad renal, hepática, neurológica o metabólica (incluyendo diabetes).
- Personas con inmunosupresión (incluida la inmunosupresión inducida por antirretrovirales e infección por VIH).
- Mujeres embarazadas durante la temporada de influenza.
- Residentes y cuidadores de asilos y guarderías
- Personas con obesidad mórbida.

La mayoría de estas variables están contenidas en el estudio de caso de la base de datos del SISVEFU y fueron analizadas en este trabajo, documentando que en nuestro país el comportamiento es similar al comportamiento observado en el resto del hemisferio norte, condiciones como la obesidad, el tabaquismo y asma resultaron ser las condiciones concomitantes que aumentan significativamente el riesgo de enfermar y morir por influenza.

La presencia de un subtipo nuevo del virus, o un virus sustancialmente diferente (especialmente del subtipo A) representa un alto riesgo de potencial pandémico, especialmente cuanto tiene la capacidad de ser fácilmente transmitido de persona a persona, y está asociado a baja o nula inmunidad en humanos. Tal es el caso del subtipo A (H1N1) que en abril de 2009 se presentó de manera súbita y explosiva, éste subtipo del virus deriva de un virus de influenza tipo A que hasta entonces sólo se había identificado en cerdos. A diferencia de los otros subtipos del grupo A del grupo B, los casos de la enfermedad causada por A (H1N1) se evidenciaron de una manera atípica, la media de la edad para enfermar era de 20 años y la media para morir por influenza era de 37 años, en contraste con los múltiples estudios publicados previamente que documentaban que la media de edad en que se presentaban complicaciones, hospitalizaciones y defunciones era en el grupo de los mayores de 65 años. (55)

Lo limitado de los datos disponibles evidenció que la vacuna estacional aplicada hasta entonces no confería la protección suficiente para prevenir la enfermedad por el nuevo virus circulante, el desarrollo de la vacuna monovalente (pandémica) y que posteriormente se incluyó en la vacuna trivalente significó un hito en el control y contención de la pandemia de influenza del 2009. (56)

A partir de 2005, los CDC llevan a cabo estudios para medir los beneficios de la vacunación contra influenza estacional por temporada. Estos estudios evalúan de manera regular la efectividad de la vacuna como una intervención eficaz de salud pública, los resultados de estos estudios pueden variar en función de la población estudiada, la estación en que se evalúa, la composición de la vacuna y su similitud con los subtipos circulantes por región y/o hemisferio.

Los CDC publican de manera anual las estimaciones de la efectividad global de la vacuna; estas estimaciones, se ajustan típicamente considerando la región donde se realiza la evaluación, la edad, el sexo, condiciones subyacentes de la población y el período de inicio de síntomas y la fecha de vacunación. (57) Durante el 2016, los CDC dieron a conocer un concentrado de la efectividad calculada de la vacuna entre los años 2005 al 2016; para fines de este estudio, se mostrarán únicamente los resultados del período del año 2010 al 2014. (Cuadro 20)

Cuadro 20. Efectividad de la vacuna trivalente contra influenza. CDC, Estados Unidos, 2010 - 2014.

| Temporada | Sitio del Estudio | N | Efectividad de la Vacuna (%) | IC95% |
|--------------------|--------------------------|----------|-------------------------------------|--------------|
| 2010 - 2011 | WI, MI, NY, TN. | 4,757 | 60 | 53 - 66 |
| 2011 - 2012 | WI, WI, MI, PA, TX, WA. | 4,771 | 47 | 36 - 56 |
| 2012 - 2013 | WI, WI, MI, PA, TX, WA. | 6,452 | 49 | 43 - 55 |

| | | | | |
|-------------------|----------------------------|-------|----|---------|
| 2013 -2014 | WI, WI, MI, PA, TX, WA. | 5,990 | 51 | 43 - 58 |
|-------------------|----------------------------|-------|----|---------|

*WI (Wisconsin), MI (Michigan), PA (Pennsylvania), TX, Texas), WA (Washington), NY (Nueva York), MA (Massachusetts)
Modificado de: <http://www.cdc.gov/flu/professionals/vaccination/effectiveness-studies.htm>

Basado en los resultados de este trabajo de investigación, la efectividad de la vacuna para México fue muy similar a la documentada por temporada por los CDC en Estados Unidos. Para la temporada 2010 – 2011, Estados Unidos reportó una efectividad del 60%, mientras que en México, al identificarse como cepa circulante predominante el subtipo A (H3N2), la efectividad fue del 40%. Durante la temporada 2011 – 2012, la efectividad reportada por CDC fue de 47%, mientras que en nuestro país, la efectividad calculada fue del 51% evidenciando la circulación predominante del subtipo A (H1N1). Para la temporada 2012 – 2013 a efectividad reportada por CDC fue del 49%, mientras que en México fue del 22%, lográndose aislar predominantemente el subtipo A (H3N2). Finalmente, para la temporada 2013 – 2014 la efectividad que se reportó en Estados Unidos fue del 51%, en México, la efectividad calculada fue del 45%, demostrándose el predominio en la circulación del subtipo A (H1N1).

Se pudo observar que la efectividad fue más alta cuando el predominio del virus circulante fue el subtipo A (H1N1), hecho que confirma dos cosas: la cepa utilizada para prevenir la enfermedad para este subtipo es la adecuada, y aún más relevante, el virus no ha sufrido variaciones antigénicas o re-asociaciones que generen un nuevo virus con potencial pandémico.

Respecto a las temporadas en las que la efectividad no fue tan alta como se esperaba, se ha descrito que si bien, la protección conferida contra el subtipo A(H3N2) previene únicamente contra cuadros graves de la enfermedad en los adultos mayores (58), la circulación del tipo B del virus implica la circulación conjunta de ambos linajes (Victoria y Yamagata); sin embargo, la formulación de la vacuna incluye únicamente a uno de estos dos linajes, por lo que aún queda población susceptible en la que a pesar de la vacunación, se hará manifiesta la enfermedad aunque en formas menos graves. De acuerdo con CDC, Durante las últimas diez temporadas, el linaje predominante que circula del virus B, fue incluido en la vacuna trivalente en sólo cinco temporadas. (59)

Se pudo evidenciar que haber sido inmunizado contra influenza logró reducir en 37% la posibilidad de enfermar por influenza y en un 69% el riesgo de morir por influenza, dejando por sentado que la vacuna además de ser efectiva para prevenir la enfermedad, reduce significativamente el riesgo de morir.

14. CONCLUSIONES.

- Los resultados mostrados hasta ahora evidencian que la efectividad de la vacuna es fluctuante y que se espera que sea mayor si los subtipos incluidos en la vacuna y los subtipos circulantes del virus son antigénicamente similares.
- Al evaluar la efectividad de la vacuna trivalente en la población mexicana en el período comprendido entre los años 2010 a 2014, se observó que la efectividad para el periodo es de 47%, considerada como aceptable, tomando en cuenta que las mediciones de los CDC sugieren que en promedio, cada año la vacuna tiene una efectividad calculada entre el 50 y 60%.
- Se pudo observar que el sexo femenino tiene un riesgo incrementado de enfermar por influenza; sin embargo, en presencia de la vacuna, se redujo de manera importante el riesgo de morir por influenza.
- Se observaron variaciones de la efectividad al interior de los diferentes grupos de riesgo que van desde el 10% en los diabéticos y hasta el 78% en las embarazadas, ambos grupos durante la temporada 2012 – 2013.
- Se pudo evidenciar que haber sido inmunizado contra influenza logró reducir hasta en un 69% el riesgo de morir por influenza, dejando por sentado que la vacuna además de ser efectiva para prevenir la enfermedad, reduce significativamente el riesgo de morir.
- Al interior de los grupos de riesgo en presencia de comorbilidades, se pudo demostrar que la vacuna tiene una efectividad importante.
- Las políticas de vacunación anticipada a las temporadas de influenza y la focalización de la vacunación a los grupos de riesgo han dado resultados positivos y han impactado en la Salud Pública del país.
- La mejoría de la vigilancia virológica basada en el robusto sistema de vigilancia epidemiológica y por laboratorio en el país ha permitido participar en la elaboración de la vacuna, coadyuvando en una mejor efectividad de la vacuna y modificando paulatinamente la morbilidad y mortalidad por influenza.

15. DESCRIPCIÓN DE VARIABLES

| NOMBRE | TIPO | DEFINICIÓN CONCEPTUAL | DEFINICIÓN OPERACIONAL |
|-------------------------|---------------------------|--|---|
| Caso | Cualitativa Nominal | Individuos registrados en la base de datos en la que se confirme por laboratorio la presencia del virus influenza en cualquiera de sus subtipos. | 0=Negativo 1= Positivo |
| No Caso | Cualitativa Nominal | Individuos registrados en la base de datos en la que se descarte por laboratorio la presencia del virus influenza en cualquiera de sus subtipos. | 0=Negativo 1= Positivo a otro patógeno respiratorio |
| Sexo | Cualitativa Nominal | Condición orgánica que establece diferencia entre hombre y mujer. | 0= Femenino 1= Masculino |
| Tipo de Paciente | Cualitativa Dicotómica | Contexto en el que se brindó la atención médica al paciente. | 0= Ambulatorio 1= Hospitalizado |
| Evolución | Cualitativa Politómica | Seguimiento de la evolución del paciente en el contexto de su estado de salud. | 1= Alta por curación 2= Alta por mejoría 3= Alta por traslado 4= Alta voluntaria 7= Defunción 9= Referencia a otra unidad médica 11= Seguimiento domiciliario |

| | | | |
|-----------------------------|------------|--|-------------------|
| | | | 98= Vacía |
| Embarazo | Dicotómica | Condición o estado fisiológico de la mujer que transcurre desde el momento de la concepción hasta el parto. | 0= No 1= Sí |
| Diagnóstico Probable | Dicotómica | Resultado de una evaluación o análisis médico que determina la condición del estado de salud y clasifica de acuerdo a sus síntomas | 0= ETI 1= IRAG |
| Fiebre | Dicotómica | Elevación de la temperatura por arriba de los 38°C. | 0= No 1= Sí |
| Tos | Dicotómica | Reflejo de liberación de aire que mantiene despejada la vía aérea inferior. | 0= No 1= Sí |
| Odinofagia | Dicotómica | Dolor a la deglución producida por inflamación de la mucosa esofágica. | 0= No 1= Sí |
| Disnea | Dicotómica | Dificultad para respirar. | 0= No 1= Sí |
| Irritabilidad | Dicotómica | Capacidad que posee un organismo vivo de reaccionar o responder de manera no lineal frente a un estímulo. | 0= No 1= Sí |
| Diarrea | Dicotómica | Alteración intestinal caracterizada por mayor frecuencia, fluidez y volumen de las deposiciones. | 0= No 1= Sí |
| Dolor Torácico | Dicotómica | Sensación punitiva de malestar que se | 0= No |

| | | | |
|---------------------------------|------------|---|----------------|
| | | localiza en cara anterior y posterior del tronco. | 1= Sí |
| Escalofríos | Dicotómica | Sensación subjetiva de frío cuando se expone a un ambiente de menor temperatura a la corporal. | 0= No 1= Sí |
| Cefalea | Dicotómica | Dolor en la cabeza de intensidad variable, persistente que se acompaña de sensación de pesadez. | 0= No 1= Sí |
| Mialgias | Dicotómica | Dolor muscular que afecta a uno o varios músculos del cuerpo, producidos por causas diversas. | 0= No 1= Sí |
| Artralgias | Dicotómica | Dolor articular debido a lesión traumática, infección local o sistémica. | 0= No 1= Sí |
| Ataque al Estado General | Dicotómica | Conjunción de síntomas inespecíficos como náuseas, fatiga, anorexia, adinamia que provocan decaimiento en el individuo. | 0= No 1= Sí |
| Rinorrea | Dicotómica | Emisión abundante y continua de líquido por la nariz, ocasionado por aumento de la secreción de la mucosidad nasal. | 0= No 1= Sí |
| Polipnea | Dicotómica | Aumento de la frecuencia y | 0= No 1= Sí |

| | | | |
|--|------------|---|----------------|
| | | profundidad respiratoria. | |
| Vómito | Dicotómica | Expulsión violenta del contenido gástrico como consecuencia de la contracción involuntaria de la musculatura abdominal. | 0= No 1= Sí |
| Dolor Abdominal | Dicotómica | Experiencia sensorial, desagradable en la región anatómica del abdomen. | 0= No 1= Sí |
| Conjuntivitis | Dicotómica | Inflamación de la capa conjuntival, membrana mucosa que recubre el interior de los párpados. | 0= No 1= Sí |
| Cianosis | Dicotómica | Coloración azulada de la piel producida por elevación de la concentración de hemoglobina reducida. | 0= No 1= Sí |
| Inicio súbito de síntomas | Dicotómica | Inicio abrupto de síntomas característicos de la influenza. | 0= No 1= Sí |
| Diabetes | Dicotómica | Elevación sostenida de la glucosa plasmática casual ≥ 200 mg/dl o ≥ 126 mg/dl en ayuno | 0= No 1= Sí |
| Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica | Dicotómica | Trastorno pulmonar que se caracteriza por obstrucción de la vía aérea, progresiva y no reversible. | 0= No 1= Sí |
| Asma | Dicotómica | Enfermedad crónica caracterizada por | 0= No |

| | | | |
|------------------------------------|------------|--|----------------|
| | | hiperreactividad de las vías respiratorias. | 1= Sí |
| Inmunosupresión | Dicotómica | Inhibición de uno o más componentes del sistema inmunitario adaptativo o innato. | 0= No 1= Sí |
| Hipertensión Arterial | Dicotómica | Elevación sostenida de los valores de la presión arterial por encima de 140/90 mmHg. | 0= No 1= Sí |
| VIH/SIDA | Dicotómica | Conjunto de manifestaciones clínicas que aparece a partir de la infección por el virus de la Inmunodeficiencia Humana. | 0= No 1= Sí |
| Otra condición | Dicotómica | Se refiere a la presencia de alguna entidad nosológica que aumente el riesgo de presentar complicaciones a enfermarse por influenza. | 0= No 1= Sí |
| Enfermedad Cardíaca | Dicotómica | Nombre genérico que se usa para definir afecciones y patologías que acaecen al corazón. | 0= No 1= Sí |
| Obesidad | Dicotómica | Acumulación excesiva de tejido adiposo, producida por hipertrofia y en algunos casos a una hiperplasia de los adipocitos. | 0= No 1= Sí |
| Insuficiencia Renal Crónica | Dicotómica | Pérdida progresiva e irreversible de las funciones renales. | 0= No 1= Sí |

| | | | |
|--|---------------------|--|----------------------------|
| Tabaquismo | Dicotómica | Intoxicación aguda o crónica producida por el uso abusivo del tabaco. | 0= No 1= Sí |
| Recibió Tratamiento | Dicotómica | Explica si el individuo recibió tratamiento para la enfermedad. | 0= No 1= Sí |
| Tratamiento Antimicrobiano | Dicotómica | Especifica si el tratamiento recibido | 0= No 1= Sí |
| Tratamiento Antiviral | Dicotómica | Especifica el tratamiento antiviral recibido. | 0= No 1= Sí |
| Vacunación | Dicotómica | Explica si el individuo recibió la vacuna anti-influenza. | 0= No 1= Sí |
| Fecha de Vacunación | Fecha DD/MM/AAAA | Fecha en la que se aplicó la vacuna contra influenza entre el 1 de enero de 2010 al 31 de diciembre de 2014. | Tipo fecha DD/MM/AAAA |
| Resultado Definitivo de Laboratorio | Dicotómica | Resultado del análisis de las muestras obtenida y en caso de ser positivo, subtipificación del virus. | 0= Negativo 1= Positivo |
| Defunción | Dicotómica | Paciente que fallece por influenza que cumple los criterios del SISVEFLU (cuadro clínico, prueba de laboratorio positiva y certificado de defunción con influenza como causa básica) registrado en la | 0 = No 1= Sí |

| | | | |
|--|--|----------------------------|--|
| | | base de datos SISVEFLU. | |
|--|--|----------------------------|--|

16. CRONOGRAMA

| Actividad / Mes | Enero | Febrero | Marzo | Abril | Mayo | Junio | Julio |
|--|-------|---------|-------|-------|------|-------|-------|
| Elaboración de Protocolo | | | | | | | |
| Sesiones de comités: Académico, de Investigación y Ética | | | | | | | |
| Análisis de Datos Obtenidos | | | | | | | |
| Discusión y Conclusiones | | | | | | | |
| Reporte Escrito | | | | | | | |
| Inscripción a Titulación Oportuna | | | | | | | |

17. BIBLIOGRAFÍA

1. García-García JRamos C. La influenza, un problema vigente de salud pública. *Salud pública Méx.* 2006;48(3).
2. Influenza (Seasonal) [Internet]. World Health Organization. 2016 [cited 25 May 2016]. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs211/en/>
3. Hardelid P, Pebody R, Andrews N. Mortality caused by influenza and respiratory syncytial virus by age group in England and Wales 1999-2010. *Influenza and Other Respiratory Viruses.* 2012;7(1):35-45.
4. Smith W, Andrewes C, Laidlaw P. A VIRUS OBTAINED FROM INFLUENZA PATIENTS. *The Lancet.* 1933;222(5732):66-68.
5. FRANCIS T. A NEW TYPE OF VIRUS FROM EPIDEMIC INFLUENZA. *Science.* 1940;92(2392):405-408.
6. Taylor R. A further note on 1233 (influenza C) virus. *Archiv für die gesamte Virusforschung.* 1951;4(4):485-500.
7. Lush DBurnet F. INFLUENZA VIRUS ON THE DEVELOPING EGG. *Australian Journal of Experimental Biology and Medical Science.* 1937;15(4):375-383.
8. Acuña L. G. Influenza: Historia y amenazas. *Rev chil infectol.* 2004;21(2).
9. Mandell G, Douglas R, Bennett J, Dolin R. Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases. 7th ed. New York: Elsevier/Churchill Livingstone; 2010.
10. Types of Influenza Viruses| Seasonal Influenza (Flu) | CDC [Internet]. Cdc.gov. 2016 [cited 29 September 2015]. Available from: <http://www.cdc.gov/flu/about/viruses/types.htm>
11. Centers for Disease Control and Prevention [Internet]. Flu Virus. 2016 [cited 16 January 2016]. Available from: <http://cdc.gov/ncidod/diseases/flu/fluvirus.htm>
12. Signos y síntomas clínicos de la influenza | Profesionales de la salud | Influenza estacional (gripe) [Internet]. Espanol.cdc.gov. 2016 [cited 19 February 2016]. Available from: <http://espanol.cdc.gov/enes/flu/professionals/acip/clinical.htm>

13. Evolution and ecology of influenza A viruses. *Australian Vet J.* 1992;69(9):235-235.
14. Khanna M, Kumar P, Choudhary K, Kumar B, Vijayan V. Emerging influenza virus: A global threat. *J Biosci.* 2008;33(4):475-482.
15. Webster R. Influenza: An Emerging Disease. *Emerg Infect Dis.* 1998;4(3):436-441.
16. Hirsch A. *Handbook of geographical and historical pathology.* London: New Sydenham Society; 1883.
17. Pérez-Padilla R. Influenza por el nuevo virus A H1N1. México, D.F.: Graphimedic; 2010.
18. Perez-Padilla R, de la Rosa-Zamboni D, Ponce de Leon S, Hernandez M, Quiñones-Falconi F, Bautista E et al. Pneumonia and Respiratory Failure from Swine-Origin Influenza A (H1N1) in Mexico. *New England Journal of Medicine.* 2009;361(7):680-689.
19. Manjarrez-Zavala M Arenas-López G. Virus influenza: enigma del pasado y del presente. *Medigraphic.* 1999;12(4):290-299.
20. Collin NBriand S. Influenza vaccine: globalization of public health stakes. *Tropical Medicine.* 2009;69(4):322.
21. Dawood F, Iuliano A, Reed C, Meltzer M, Shay D, Cheng P et al. Estimated global mortality associated with the first 12 months of 2009 pandemic influenza A H1N1 virus circulation: a modelling study. *The Lancet Infectious Diseases.* 2012;12(9):687-695.
22. CDC Novel H1N1 Flu | The 2009 H1N1 Pandemic: Summary Highlights, April 2009-April 2010 [Internet]. *Cdc.gov.* 2016 [cited 11 August 2015]. Available from: <http://www.cdc.gov/h1n1flu/cdcresponse.htm>
23. Pandemic Preparedness and Response — Lessons from the H1N1 Influenza of 2009. *New England Journal of Medicine.* 2015;372(2):197-197.
24. Fajardo-Dolci G, Hernández-Torres F, Santacruz-Varela J, Rodríguez-Suárez J, Lamy P, Arboleya-Casanova H et al. Perfil epidemiológico de la mortalidad por influenza humana A (H1N1) en México. *Salud pública Méx.* 2009;51(5).
25. Dirección General de Epidemiología. *Manual para la Vigilancia Epidemiológica de Influenza.* Ciudad de México: Secretaría de Salud; 2014 p. 20-34.

26. Dirección General de Epidemiología. Informes Epidemiológicos Semanales de Influenza, Semana Epidemiológica 21. Ciudad de México: Secretaría de Salud; 2012 p. 1-3.
27. Dirección General de Epidemiología. Informe Semanal de Vigilancia Epidemiológica de Influenza, Semana Epidemiológica 20. Ciudad de México: Secretaría de Salud; 2014 p. 1-3.
28. Dirección General de Epidemiología [Internet]. Epidemiologia.salud.gob.mx. 2016 [cited 17 September 2015]. Available from: <http://www.epidemiologia.salud.gob.mx/informes/informesh/informesh.html>
29. Talbot Talbot H. Influenza Prevention Update. JAMA. 2013;309(9):881.
30. Piñón-Ramos A, Oropesa-Fernández S, Aragonés-López C, Galindo B, Acosta-Herrera B, Hernández-Espinosa B. Influenza y vacunación. Revista Biomédica. 2005;16(1):45-53.
31. Treanor J. Weathering the Influenza Vaccine Crisis. New England Journal of Medicine. 2004;351(20):2037-2040.
32. Osterholm M, Kelley N, Sommer A, Belongia E. Efficacy and effectiveness of influenza vaccines: a systematic review and meta-analysis. The Lancet Infectious Diseases. 2012;12(1):36-44.
33. Jiménez-Corona M, Aguilar-Díaz F, León-Solís L, Morales-Virgen J, Ponce de León-Rosales S. Conocimientos, actitudes y prácticas sobre la influenza A(H1N1) 2009 y la vacunación contra influenza pandémica: resultados de una encuesta poblacional. Salud Pública de México. 2012;54(6):607-615.
34. Centers for Disease Control and Prevention. Provider Information: Influenza VISs. Atlanta, Georgia: CDC; 2015 p. 1-9.
35. Gómez-Lorenzo MFenton M. Immunobiology of Influenza Vaccines. Chest. 2013;143(2):502-510.
36. Romero Cabello R. Vacuna y vacunación. México, D. F.: Médica Panamericana; 2013.
37. Jofré M. L, Perret P C, Dabanch P. J, Abarca V. K, Olivares C. R, Luchsinger F. V et al. Influenza: reemergencia de una antigua enfermedad y el potencial riesgo de una nueva pandemia. Rev chil infectol. 2005;22(1).

38. Flu Vaccine Effectiveness: Questions and Answers for Health Professionals | Health Professionals | Seasonal Influenza (Flu) [Internet]. Cdc.gov. 2016 [citado 29 September 2015]. Disponible en:
<http://www.cdc.gov/flu/professionals/vaccination/effectivenessqa.htm>
39. Asociación Panamericana de Infectología. Vacunación contra la Influenza. Santiago, Chile: Asociación Panamericana de Infectología; 2005 p. 50-76.
40. Bateman A, Kieke B, Irving S, Meece J, Shay D, Belongia E. Effectiveness of Monovalent 2009 Pandemic Influenza A Virus Subtype H1N1 and 2010-2011 Trivalent Inactivated Influenza Vaccines in Wisconsin During the 2010-2011 Influenza Season. *Journal of Infectious Diseases*. 2013;207(8):1262-1269.
41. Benowitz I, Esposito D, Gracey K, Shapiro E, Vázquez M. Influenza Vaccine Given to Pregnant Women Reduces Hospitalization Due to Influenza in Their Infants. *Clinical Infectious Diseases*. 2010;51(12):1355-1361.
42. Talbot H, Zhu Y, Chen Q, Williams J, Thompson M, Griffin M. Effectiveness of Influenza Vaccine for Preventing Laboratory-Confirmed Influenza Hospitalizations in Adults, 2011-2012 Influenza Season. *Clinical Infectious Diseases*. 2013;56(12):1774-1777.
43. Centro Nacional para la Salud de la Infancia y la Adolescencia. Manual de Vacunación 2008-2009. Ciudad de México: Secretaría de Salud; 2008 p. 99-105.
44. Porras-Ramírez A, Alvis-Guzmán N, Rico-Mendoza A, Alvis-Estrada L, Castañeda-Orjuela C, Velandia-González M et al. Costo efectividad de la vacunación contra influenza en menores de 2 años y mayores de 65 años en Colombia. *Rev salud pública*. 2009;11(5):689-699.
45. Relación costo-efectividad de la vacunación de adultos mayores contra la influenza. *Rev Panam Salud Publica*. 2008;24(4):286-287.
46. Vaccine Effectiveness - How Well Does the Flu Vaccine Work? | Seasonal Influenza (Flu) | CDC [Internet]. Cdc.gov. 2016 [cited 17 September 2015]. Available from:
<http://www.cdc.gov/flu/about/qa/vaccineeffect.htm>
47. Global Influenza Surveillance and Response System (GISRS) [Internet]. World Health Organization. 2016 [cited 12 August 2015]. Available from:
http://www.who.int/influenza/gisrs_laboratory/en/

48. Dirección General de Epidemiología. Influenza, Documento Técnico. Ciudad de México: Secretaría de Salud; 2014 p. 10-36.
49. de la Torre Macías A. Centinelas de la Influenza pandémica en México: Perspectivas de la vigilancia epidemiológica y el control. *Revista Digital Universitaria*. 2010;11(4):1-9.
50. Kuri-Morales P, Galván F, Cravioto P, Rosas L, Tapia-Conyer R. Mortalidad en México por influenza y neumonía (1990-2005). *Salud pública Méx*. 2006;48(5):379-384.
51. Kuri-Morales P. La pandemia de Influenza: Posibles escenarios en México. *Gaceta Médica de México*. 2008;144(4):285-290.
52. Pita-Fernández S. Determinación del tamaño muestral. *Cadena de Atención Primaria*. 2001;3(138):1-6.
53. Kelsey JI, Whitmore AS, Evans AS, Thompson WD. *Methods in Observational Epidemiology*. Oxford University Press, 1996.
54. What You Should Know for the 2015-2016 Influenza Season [Internet]. Centers for Disease Control and Prevention. 2016 [cited 26 July 2016]. Available from: <http://www.cdc.gov/flu/about/season/flu-season-2015-2016.htm>
55. Use of Influenza A (H1N1) 2009 Monovalent Vaccine [Internet]. Cdc.gov. 2016 [cited 27 July 2016]. Available from: <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr5810a1.htm>
55. Prevention and Control of Seasonal Influenza with Vaccines [Internet]. Cdc.gov. 2016 [cited 27 July 2016]. Available from: <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr5808a1.htm>
56. Seasonal Influenza Vaccine Effectiveness, 2005-2016 | Health Professionals | Seasonal Influenza (Flu) [Internet]. Cdc.gov. 2016 [cited 27 July 2016]. Available from: <http://www.cdc.gov/flu/professionals/vaccination/effectiveness-studies.htm>
57. Prevention and Control of Seasonal Influenza with Vaccines [Internet]. Cdc.gov. 2016 [cited 27 July 2016]. Available from: http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr6207a1.htm?s_cid=rr6207a1_w

58. Peña-Rey I, Pérez-Farinós N, Sarría-Santamera A. Determinantes de la vacunación de la gripe en mujeres gallegas mayores de 65 años. Atención Primaria. 2003;31(7):462-463.

18. ANEXOS.

ANEXO A.- DICTAMEN DEL COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN DE LA DIRECCIÓN GENERAL DE EPIDEMIOLOGÍA.



CEIDGE

COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN
DIRECCIÓN GENERAL DE EPIDEMIOLOGÍA
CONBIOETICA09CEI08120150804

CE- 0024 -2016

México, D.F. a 3 de junio 2016

ASUNTO: Dictamen


Dr. Javier Montiel Perdomo
Director de Investigación Operativa Epidemiológica
Francisco de P. Miranda 177 3er piso
Col. Merced Gómez
Delegación Álvaro Obregón CP 01480

Realizado el análisis del Protocolo 0010/16 "Efectividad de la vacuna trivalente contra la influenza en pacientes registrados en el SISVEFLU en México, durante el periodo 2010-2014" presentado por el Dr. Luis Gustavo Zarate Sánchez, el Comité de Ética en la Investigación de la Dirección General de Epidemiología ha **DICTAMINADO** lo siguiente:

- Este protocolo se realizará con una base de datos por lo que no requiere carta de consentimiento informado, no tiene implicaciones éticas, se solicita enviar los mecanismos para el resguardo de la información. Por lo tanto se **autoriza** su realización

Al término de la investigación deberá enviar informe final. Si el presente estudio da origen a la publicación de un artículo, deberá enviar copia del mismo a este Comité

Atentamente


Dr. Octaviano Humberto Domínguez Márquez
Presidente del Comité de Ética en la Investigación

Ccp.-Expediente
OHDM/RIR/

FRANCISCO DE P. MIRANDA No.177 - 7º piso
COL. LOMAS DE PLATEROS C.P. 01480
DELEGACIÓN ÁLVARO OBREGÓN
MÉXICO CIUDAD DE MÉXICO
TEL. 53371769

ANEXO B.- DICTAMEN DEL COMITÉ DE INVESTIGACIÓN DE LA DIRECCIÓN GENERAL DE EPIDEMIOLOGÍA.

**COMITÉ DE INVESTIGACION DE
LA DIRECCIÓN GENERAL DE EPIDEMIOLOGÍA**

CI- 025-2016

Ciudad de México, a 9 de junio de 2016

ASUNTO: Dictamen

Dr. Javier Montiel Perdomo
Director de Investigación Operativa Epidemiológica
Francisco de P. Miranda 177 - 3er Piso
Col. Lomas de Plateros
01480 – Ciudad de México

Realizada la revisión del Protocolo 011/16 titulado "**Efectividad de la vacuna trivalente contra influenza en pacientes registrados en el SISVEFLU en México durante el período 2010–2014**" Presentado por el **Dr. Luis Gustavo Zarate Sánchez**. El Comité de Investigación de la Dirección General de Epidemiología lo DICTAMINÓ **APROBADO** se sugiere realicen los cambios que se detallan a continuación:

Tamaño de muestra: La fórmula del tamaño de muestra calculada, es para estimar una prevalencia, no para OR (necesario para la efectividad preventiva); por lo que metodológicamente aún es incorrecto, es necesario realizar un cálculo coherente de su muestra.

Sin otro particular, reciba un cordial saludo.

Atentamente


Dra. Guadalupe Silvia García de la Torre
Presidenta del Comité de Investigación

Ccp.-Expediente
GSGT/GLA/jp

Francisco de P. Miranda No. 177-7° Piso, Col. Lomas de Plateros, C.P. 01480, Ciudad de México
Teléfono 5337.1769