



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

Programa de Maestría y Doctorado en Ciencias Médicas, Odontológicas y de la salud

Facultad de Medicina

Campo de conocimiento: Ciencias de la Salud

Campo disciplinario: Epidemiología

**Impacto de la vacunación contra influenza estacional durante el embarazo sobre la morbilidad respiratoria antes de los seis meses de vida**

**TESIS**

QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE:

**MAESTRA EN CIENCIAS DE LA SALUD**

PRESENTA:

**NORMA PIEDAD MONGUA RODRÍGUEZ**

Directora de Tesis:

**Dra. María de Lourdes García García**

**Instituto Nacional de Salud Pública**

Ciudad Universitaria, CD. MX., Julio 2018



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**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.

## Dedicatoria:

A mis padres

A mi mentora la Dra. Lourdes García García.

Al equipo de investigación TB del INSP.

Al equipo de campo de TB en Orizaba-Veracruz.

A los niños de Orizaba-Veracruz.

Muchas gracias por su apoyo constante,  
contribuciones conceptuales, rigurosidad en el  
seguimiento y sus palabras siempre generosas.

<b>Contenido</b>	<b>Pag</b>
1. ANTECEDENTES	5
1.1 Histórico	5
1.2 Epidemiológico	5
1.3 Virus influenza	7
1.4 Factores asociados con la presencia de Infección Respiratoria Aguda	12
1.5 Presentación clínica de la enfermedad en niños	14
1.5.1 Fisiopatología de la influenza	14
1.5.2 Infección Respiratoria Aguda Grave (IRAG)	17
1.5.3 Enfermedad Tipo Influenza	17
1.6 Vacuna contra influenza	18
1.6.1 Vacuna trivalente inactivada	21
1.6.2 Transferencia de anticuerpos madre-hijo	22
1.6.3 Eficacia de la vacunación materna en los recién nacidos y factores relacionados	22
2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	24
2.1 Pregunta de investigación	25
3. JUSTIFICACIÓN	25
4. OBJETIVOS	26
4.1 Objetivo General	26
4.2 Objetivos específicos	26
5. HIPÓTESIS	26
6. METODOLOGÍA	26
6.1 Diseño de estudio	26
6.2 Descripción de la población universo	27
6.3 Muestra	29
6.3.1 Muestra para encontrar diferencia de ETI según antecedente de vacunación materno con VTI	29
6.3.2 Muestra para encontrar diferencia en nivel de anticuerpos IH en recién nacidos según antecedente de vacunación materno con VTI	31

6.4 Medida de exposición	31
6.5 Criterios de inclusión	31
6.6 Criterios de exclusión	32
6.7 Criterios de eliminación	32
6.8 Variables	33
6.9 Definiciones de caso y respuesta inmune	33
6.10 Captación y preselección de participantes	34
6.11 Actividades durante el seguimiento	34
7. ASPECTOS ÉTICOS	36
7.1 Consentimiento informado	37
8. PLAN DE ANÁLISIS	37
8.1 Enfermedad Tipo Influenza en menores de 6 meses de edad Según antecedente de vacunación materno con VTI	37
8.2 Titulos de anticuerpos IH en recién nacidos según antecedente de vacunación materno con VTI	39
9. RESULTADOS	40
9.1 Incidencia de ETI en lactantes menores según vacunación materna con VTI	40
9.2 Titulos de anticuerpos IH en recién nacidos según antecedente de vacunación materno con VTI	51
10. DISCUSIÓN	52
11. LIMITACIONES	54
12. APENDICE	56
12.1 Estrategia de busqueda revision bibliografica sobre influenza	57
12.2 Flujograma de seleccion de informacion	58
12.3 Operacionalizacion de variables	59
12.4 Instrumentos de recolección de información	63
12.5 Consentimiento informado	85
13. BIBLIOGRAFÍA	92

## **1. ANTECEDENTES**

### **1.1 Histórico**

La influenza es una enfermedad milenaria, las primeras descripciones fueron hechas por Hipócrates en el año 492 A.C(1) , no obstante la primer pandemia de que se tiene registro ocurrió 1580 y la llamaron “influenza planetaria”(1), efecto de la teoría miasmática predominante en la época.

Esta enfermedad se caracteriza por ser estacional y secular, lo que ha determinado sus largos periodos silenciosos interrumpidos por años epidémicos de amplio poder expansivo con variable tasa de letalidad, y generalmente con serias repercusiones a nivel social y económico(2).

En el último siglo se tiene registro de cuatro pandemias ocasionadas por virus influenza, de las cuales sin duda la de “gripe española” fue la más grave debido a su letalidad. Afectó 50% de la población mundial y causo más de 20 millones de muertes.(3) Recientemente la pandemia de influenza ocasionada por el virus A(H1N1)pdm09, ocurrida en 2009 y de gran relevancia para México, al ser epicentro y lugar de los primeros casos, pese a que la procedencia del caso índice es del estado de California en Estados Unidos(4), ha trascendido como una de las de mayor dimensión en el país, solamente superada en importancia por la del tifo en 1915, la influenza española en 1918(4).

### **1.2 Epidemiológico**

A nivel global se observa un gran avance en la reducción de la mortalidad en los niños y niñas menores de cinco años, así en la década del noventa se registraban más de 12 millones de defunciones, en tanto para el 2013 el reporte fue de 6.7 millones (5, 6), resultados comparables con los obtenidos en una revisión sistemática reciente que incluyó 188 países (6), donde se evidencia una reducción de 64% en la mortalidad de menores de cinco años.

Pese a los avances, estos no ocurren de manera equilibrada en todos los subgrupos de edad, documentándose un aumento en la proporción de muertes durante el periodo neonatal, las cuales son atribuidas principalmente a complicaciones durante el parto,

parto pretermino y neumonía siendo esta última la principal causa de muerte en los menores de cinco años, el equivalente al 18% de la carga de mortalidad total en este grupo de población a nivel mundial(7).

Al menos el 60% de las infecciones respiratorias son ocasionadas por agentes virales y dentro de estos el virus de influenza y el sincitial respiratorio son los responsables de la mayor carga de enfermedad, especialmente de los casos graves que ameritan hospitalización y que pueden tener desenlaces fatales (8, 9), esto coincide con los hallazgos recientes de una revisión sistemática de literatura que incluyó 51 estudios sobre hospitalizaciones por enfermedad de vías respiratorias bajas (10).

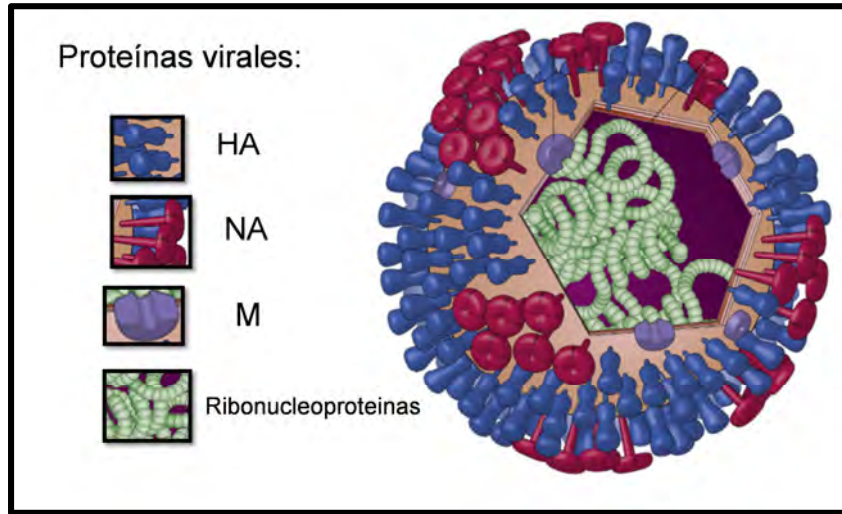
Según estadísticas de la Organización Mundial de la Salud, poco más de 50 países, de enero a agosto de 2014, reportaron 140,316 muestras positivas para virus de influenza(11); de estas el 82.01% fueron ocasionadas por el virus de influenza tipo A, de las cuales derivan 46,572 (40.47%) del subtipo A(H1N1), las restantes fueron del subtipo A(H3N2).

En México la situación no es diferente ya que durante 2012 la neumonía asociada a influenza ocupó el primer lugar dentro de las causas prevenibles de mortalidad infantil, con 1195 casos(12). En cuanto a morbilidad las infecciones respiratorias continúan manteniendo el primer lugar, tanto en población general como en los menores de 1 año, durante el 2013 se reportaron más de 2 millones de casos en los menores de 1 año(13), lo que representa el 80% de la carga total de enfermedad en esta población (13). En este mismo año se reportaron más de 36 mil casos sospechosos de influenza(14), se confirmaron por laboratorio 1805 casos del subtipo A(H1N1)(14), los grupos de edad más afectados fueron los adultos de 25 a 64 años y los menores de 1 año, estos últimos con una incidencia de 1.49, cifra que rebasa la incidencia nacional global de 1.17 casos por 100 mil hab(15).

En el estado de Veracruz las infecciones respiratorias son la primer causa de morbilidad (15); la incidencia de influenza en menores de 5 años es de 0.36 casos por 100 mil NV.

### 1.3 Virus de influenza

El virus de la influenza pertenece a la familia de los ortomixovirus de la que derivan 5 géneros: virus influenza A, virus influenza B, virus influenza C, virus influenza D, Thogovirus e Isavirus.(16, 17) Cabe destacar que hasta ahora la enfermedad por influenza en humanos es únicamente atribuible a los virus influenza tipo A, B y C. De inicio la diferencia entre los tipos virales de influenza esta dada por la proteína Matriz M1 y la nucleoproteína.



**Figura 1. Virus influenza.** Mide aproximadamente entre 80 y 120 nm, es esférico, pleomorfo y en su superficie presenta proyecciones de 10 a 14 nm que corresponden a las glicoproteínas de superficie Hemaglutinina (HA) y Neuraminidasa (NA). Fuente: Figura tomada de Plotkin S. Plotkin's Vaccines. 7 Ed. 2017.

Virus influenza tipo A se ha asociado con mayor virulencia, debido a que infecta una amplia diversidad de hospederos (humano, otros mamíferos y aves) y tiene menor estabilidad antigénica (1, 18), en tanto los tipos B y C pese a que no sólo afectan humanos se asocian con cuadros leves o subclínicos de la enfermedad por su mayor estabilidad antigénica.

Los virus tipo A y B tienen genoma de 8 segmentos, mientras el tipo C tiene 7 segmentos. Cada uno de los segmentos codifica para al menos una proteína cuya función puede ser estructural o enzimática y contribuyen a la virulencia del agente.

Por tratarse de virus cuyo genoma es ARN, presenta deficiencias para corregir errores de transcripción razón por la que va acumulando cambios menores o mutaciones (en inglés "drift") en los aminoácidos de las glicoproteínas, siendo estos más frecuentes en la región



de unión al receptor celular (aminoácidos de las posiciones 145, 155, 156, 158, 159, 189 y 193) son los principales responsables de las derivas antigénicas anuales (18). Se estima que la tasa de mutación oscila entre  $1.8 \times 10^{-3}$  y  $8.4 \times 10^{-3}$  sustituciones de aminoácidos por sitio año(19). Asimismo, su naturaleza segmentada facilita la recombinación de fracciones completas de su genoma, generando nuevos subtipos virales (en inglés shift), siendo este último el cambio más peligroso, por la capacidad de provocar pandemias(1).

Otra característica importante del virus, es que su cadena de ARN es de polaridad negativa, por lo que necesita del complejo enzimático de polimerasas: PB1 (Polimerasa Básica 1), PB2 (Polimerasa Básica 2), PA (Polimerasa Acida) para sintetizar una copia de ARN con polaridad positiva que le permita la replicación, transcripción e invasión a nuevas células.

El virus influenza posee además otros componentes que potencian sus mecanismos de virulencia; las Proteínas No estructurales PNS1 y PN2, encargadas de facilitar la traducción del ARNm viral, inhibir el procesamiento del ARNm del hospedero, así como antagonizar el interferón gama. Por otra parte y no menos importante, la proteína M2 que sirve de canal iónico necesario para la modificación del PH al interior del endosoma.

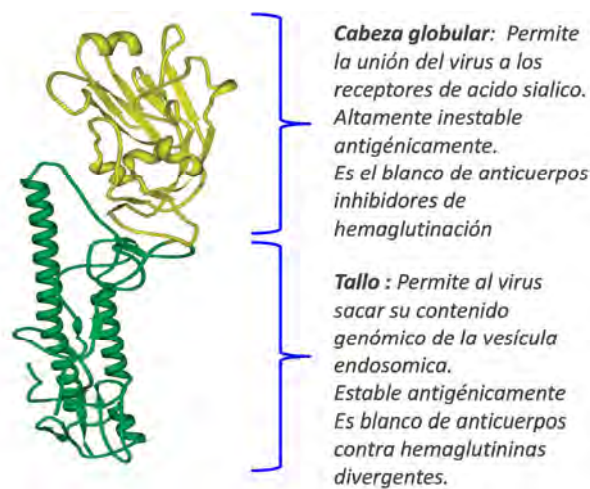
Los virus tipo B y tipo C no se dividen en subtipos. En el caso virus de influenza B se divide en linajes: B/Yamagata y B/Victoria y estos a su vez en cepas.

Por ser el virus influenza tipo A el que tiene mayor número de reservorios, menor estabilidad antigénica y mayor posibilidad de generar pandemias, nos detendremos a revisar con mayor detalle su estructura: se agrupa en subtipos dados por las glicoproteínas de superficie: Hemaglutinina "HA" y Neuraminidasa "NA" de las que se conocen 18 y 11 variantes respectivamente(18), Cada cepa viral esta constituida por un subtipo de HA y por un subtipo de NA, por lo que podríamos tener tantos subtipos del virus de influenza tipo A como combinaciones de HA y NA se pueden obtener, entonces al día de hoy podríamos tener 256 subtipos.

Las glicoproteínas HA y NA son de vital importancia en la virulencia del agente, toda vez que le permite adherirse e ingresar a la célula mediante fusión con la membrana celular y

migrar de la célula como nueva progenie viral a través de la ruptura de los enlaces de ácido sialico presentes en la superficie de las células del epitelio respiratorio.

Adicionalmente estas glicoproteínas son inductoras de la respuesta inmune, razón por la que han sido ampliamente estudiadas y a partir de ellas se han elaborado las vacunas y los medicamentos disponibles en la actualidad (20), asimismo las mutaciones que ocurren en los aminoácidos que las componen definen la susceptibilidad del hospedero, dado que los anticuerpos generados a partir de infecciones previas o vacunación ya no protegen del virus con glicoproteínas modificadas.



**Figura 2. Hemaglutinina.** Es una glicoproteína de superficie de virus influenza tipo A, esta conformada por una cabeza globular (HA1) y un tallo (HA2). Debido a la deficiencia de la ARN polimerasa viral para corregir errores de transcripción además de la presión selectiva favorecida por la vacunación, la región de la cabeza tiene alta inestabilidad antigénica; esto es particularmente importante en materia de elaboración de vacunas y medicamentos, ya que se trata de la región inmunodominante de la glicoproteína viral. Razón por la cual los estudios se han dirigido a cambiar la dominancia antigénica hacia el tallo y así generar anticuerpos neutralizantes contra este, que se sabe confieren protección más amplia (en número de cepas) y más estable. Figura tomada de Krammer F, Palese P. Nature reviews Drug discovery. 2015;14(3):167-82. (21)

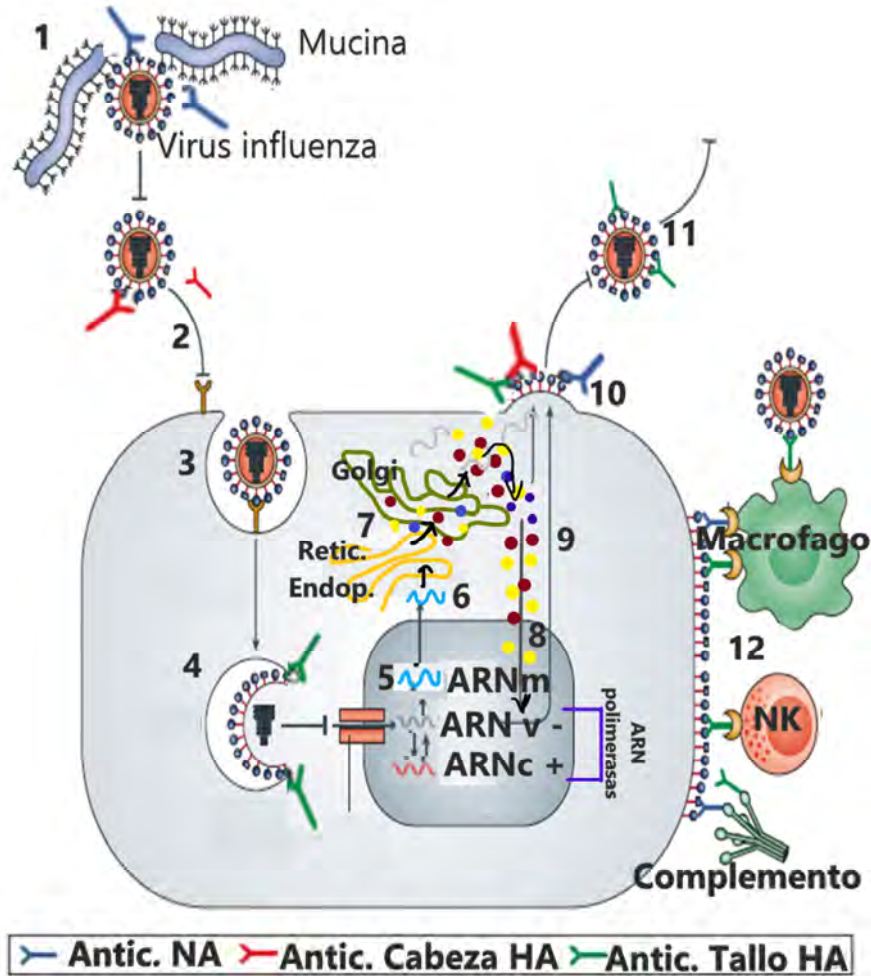
Las hemaglutininas se clasifican de acuerdo con sus diferencias filogenéticas en dos grupos: Grupo 1; conformado por H1, H2, H5, H6, H8, H11, H12, H13, H16, H17, H18.

Grupo 2; conformado por H3, H4, H7, H10, H14, H15.

Los anticuerpos dirigidos al tallo dado que este es antigénicamente estable, pueden neutralizar a cepas que tienen HA del grupo 1, así como cepas que tienen HA del grupo 2, es decir su capacidad antigénica mucho más extensa, y ha permitido avanzar en el estudio de una "Vacuna universal"

La NA se agrupa en 1: N1, N4, N5 y N8 y 2: N2, N3, N6, N7 y N9. Los subtipos N10 y N11 son genéticamente distintos y no pueden ser agrupados. Esta glicoproteína le permite a las nuevas progenies virales salir de la célula e infectar a otras células, en consecuencia su estudio es particularmente importante para reducir la carga viral y la severidad de la enfermedad.(20)

Una de las principales razones por la que virus influenza es muy importante en términos de salud pública, es por su carácter inerradicable pese a contar con vacuna preventiva y tratamiento; dado que se sirve de muchas y diversas especies de hospederos, como: las aves de corral (consideradas aberrantes y por tanto hospederos potenciales que desencadenan la mutación) y aves silvestres, mamíferos marinos como las focas y ballenas, mamíferos terrestres como los cerdos, caballos, visones, tigres y leopardos y los perros, y recientemente el único mamífero con capacidad de volar, los murciélagos. razón por la cual las medidas van dirigidas a proteger a la población a través de la aplicación de una vacuna que anualmente debe ser modificada de acuerdo con las cepas virales circulantes.



**Figura 3. Ciclo de desarrollo virus influenza en células de hospedero humano.** Los puntos de colores son las proteínas virales sintetizadas post-traducción del ARNm. Los anticuerpos dirigidos contra el dominio de la cabeza globular de la HA (En color rojo), anticuerpos dirigidos al dominio del tallo de la HA (En color verde), anticuerpos dirigidos a la NA (En color azul). Receptores de ácido sialico (En color café).

*Paso 1. Ingresar el virus al hospedero y entrar en contacto con las proteínas del sistema inmune innato "Mucinas" que se encuentran recubriendo el epitelio. En este punto la NA ayuda al virus a atravesar esta capa de moco. Sin embargo este puede ser inhibido a través de los anticuerpos específicos para NA.*

*Paso 2. Cuando el virus logra atravesar la capa de mucinas encuentra los receptores de ácido sialico sobre la superficie de las células, entonces la cabeza globular de la HA viral se une a estos receptores de ácido sialico para poder ingresar a la célula hospedera. Los anticuerpos dirigidos a la cabeza de la HA pueden inhibir en este punto al virus.*

*Paso 3. El virus ingresa a la célula por endocitosis y viaja a través del citoplasma en la vesícula endosomica.*

*Paso 4. El virus modifica el pH al interior de la vesícula endosomica mediante el ingreso de iones H<sup>+</sup> por el canal iónico M2, esto a su vez permite que la hemaglutinina se despliegue y fusione la membrana viral con la membrana endosomica y con eso es liberado el ARN viral en el citoplasma celular de la célula hospedera. En este punto los anticuerpos reactivos al tallo de la HA pueden inhibir el virus: Al unirse a la HA evitan la fusión de las membranas e impiden la salida del contenido genético del virus (queda atrapado en la vesícula endosomal).*

*Paso 5. El ARN viral logra pasar del citoplasma al núcleo de la célula hospedera, para llevar a cabo la replicación y transcripción, sin embargo estos procesos requieren de la ARN polimerasa (Esta comprendida por PA, PB1 y PB2 y hace parte del conjunto de ribonucleoproteínas víricas) que se encarga de hacer una copia de los segmentos genómicos del ARN viral monocatenario de polaridad negativa en ARN de polaridad positiva: ARNc (ARN complementario viral) paso denominado "Replicación"; Luego el ARN viral con polaridad positiva ARNc puede ser transcrito en ARNm.*

*Paso 6. El virus exporta el ARNm desde el núcleo al citoplasma celular para ser traducido.*

*Paso 7. Las proteínas PB1, PB2, PA y nucleoproteína que codifica el ARNm son sintetizadas en el retículo endoplasmático y son modificadas en el aparato de Golgi.*

*Paso 8. Estas proteínas recién sintetizadas son transportadas al núcleo de la célula.*

*Paso 9. Desde el núcleo de la célula salen las proteínas y el ARNv- para ser ensamblados fuera del núcleo en el citoplasma celular.*

*Paso 10. Salen de la célula hospedera los viriones todavía inmaduros a través de la membrana plasmática por gemación. En este punto tanto los anticuerpos dirigidos a la cabeza, como los dirigidos a la tallo de la HA o los anticuerpos contra la NA pueden impedir la salida viral.*

*Paso 11. Maduración de la nueva progenie viral. En este punto los anticuerpos dirigidos al tallo de la HA pueden inhibir esteáricamente la maduración de la HA viral.*

*Paso 12. El virus maduro se dirige a invadir otras células. En este punto los anticuerpos reactivos al tallo de la HA y/o los reactivos a la NA actúan a través de la citotoxicidad mediada por células dependiente de anticuerpo o de la citotoxicidad dependiente de complemento.*

*ARNc: Acido Ribonucleico complementario viral(+), NK: Natural Killer, ARNv: Acido Ribonucleico viral.*

*Fuente: Figura adaptada de Krammer F, Palese P. Nature reviews Drug discovery. 2015;14(3):167-82.(21).*

#### **1.4 Factores asociados con la presencia de Infección respiratoria aguda(20).**

Los podemos clasificar en factores demográficos, psicosociales, socioeconómicos, meteorológicos, Atención en salud, ambientales y del individuo.

- *Factores Demográficos:*

Los niños más pequeños son más propensos a desarrollar cuadros de neumonía que los más grandes o que los jóvenes(13).

- *Factores ambientales:*

La contaminación ambiental es considerado uno de los principales factores de riesgo de infección respiratoria y de mortalidad, ejemplo de ello son las más grandes tragedias ambientales reportadas Bélgica, Pensilvania, Nueva York y Londres, esta última género un exceso de 4000 muertes debidas a neumonía, muy por encima de lo normalmente reportado. Estudios han demostrado que la exposición a altos niveles de dióxido de sulfuro como consecuencia de la contaminación ambiental es un factor predictor de hospitalización por infección respiratoria aguda (22)

- *Factores del individuo:*

Entre los factores del individuo, el bajo peso al nacer está asociado a mayores tasas de infección respiratoria aguda grave en los primeros dos años de vida, incluso al controlar por confusores como los cuidados de la madre (8).

Presencia de enfermedades inmunosupresoras o encontrarse en tratamiento con medicinas inmunosupresoras, ya que usualmente hay depleción de la inmunidad celular, fundamental para responder a agentes virales.

- *Factores psicosociales:*

Dentro de los factores psicosociales, se ha documentado que el aislamiento social, los cambios de vida, rutinas familiares estrictas, disfunción familiar, personalidad tipo A,

eventos muy estresantes de la vida familiar se encuentran asociados con la aparición de las infecciones respiratorias, se han sugerido dos mecanismos que actúan como catalizadores, ambos son efecto del estrés y la ansiedad, el primero se debe a la liberación de neurotransmisores (epinefrina y norepinefrina) que se encargan de deprimir el sistema inmune, y el otro es la afectación en la práctica de medidas higiénicas cotidianas y por tanto mayor probabilidad de infección al contacto con superficies contaminadas(23).

Algunos estudios han documentado la relación del nivel socioeconómico y las infecciones de vías respiratorias bajas, especialmente neumonía y bronquitis en niños(24), sin embargo otro estudio que ajustó por confusores como sexo, hábito tabáquico de la madre, partos gemelares, antecedentes familiares de enfermedad respiratoria y lactancia, finalmente no encontraron diferencias de presentación de la enfermedad y nivel socio-económico(25).

El tabaquismo materno también es una importante variable asociada con la presencia de infecciones respiratorias dado que el humo del tabaco causa daño del epitelio respiratorio, alteración de la respuesta inmune, esto provoca reducción de la capacidad de depuración mucociliar y detrimento de la barrera epitelial.(26)

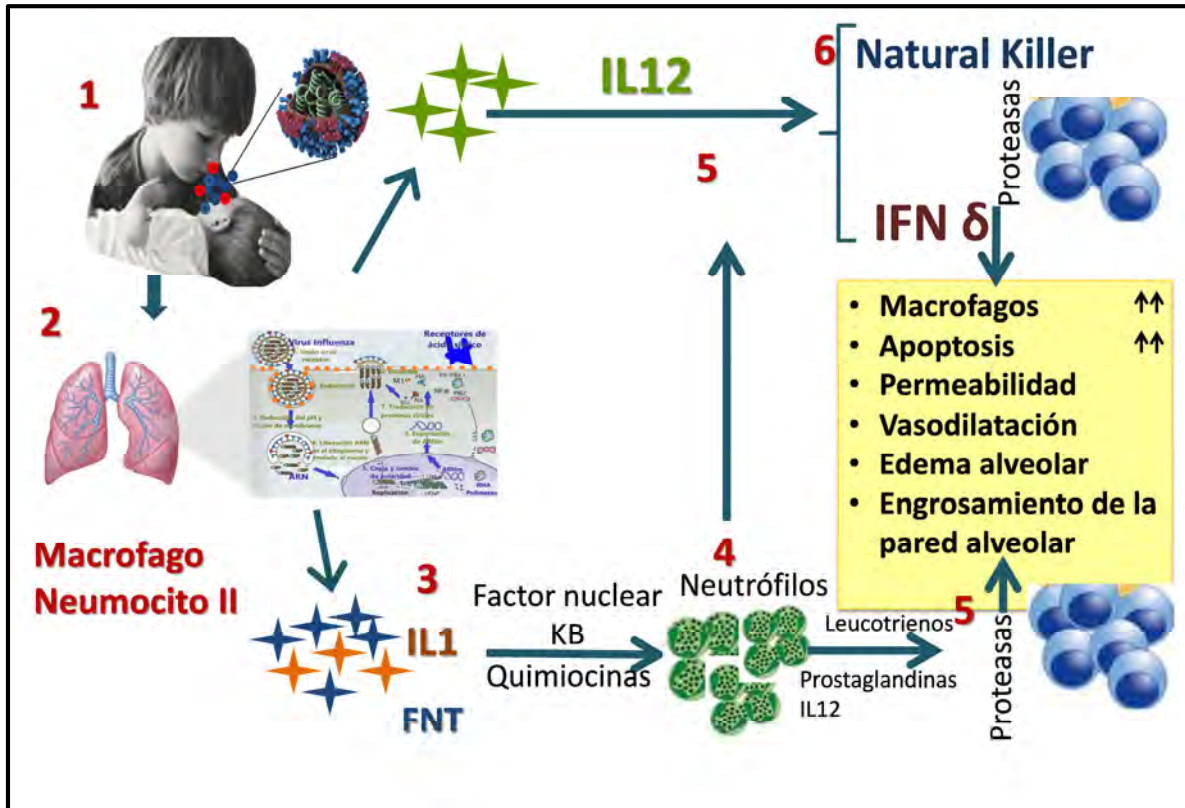
Entre otros factores fuertemente relacionados con cuadros de neumonía en los menores de cinco años se encuentra el hacinamiento, escasos conocimientos del cuidador, edad materna entre 26 y 35 años, presencia de mascotas y consumo de leche de origen animal. (27)

- Factores meteorológicos:

El frío, la humedad, la precipitación, y combinados con el hacinamiento, hacen más fácil la transmisión viral, sin embargo estos factores pueden estar confundidos por la contaminación ambiental ya que los mayores niveles de contaminación ambiental se dan hacia la mitad de la temporada invernal.(28)

## 1.5 Presentación clínica de la enfermedad en niños

### 1.5.1 Fisiopatología de la influenza



**Figura 4. Fisiopatología de la influenza.** Fuente: Figura elaborada para el presente documento.

El virus de la influenza se transmite fácilmente a través de la vía aérea, inmerso en gotas de saliva o partículas suspendidas en el ambiente o por contacto directo con fómites o superficies contaminadas, dado que tiene posibilidad de sobrevivir hasta por 72 horas en superficies no porosas.(29)

Una persona infectada con virus influenza puede transmitir el virus cuando habla, tose o estornuda, influenza tiene Ro de 1.5 a 2 (Es decir que por cada sujeto enfermo de influenza, dos sujetos desarrollaran la enfermedad, en una población totalmente susceptible) (20), Cada estornudo expulsa partículas a una velocidad aproximada de 64 Km/h, esto permite lanzar un aproximado de 100 mil pequeñas gotas de moco en un instante, estas pequeñas gotas con partículas virales pueden permanecer suspendidas en el ambiente, o ingresar directo a la región alveolar.(30) De acuerdo con un estudio que midió la prevalencia de virus de influenza en lugares públicos (centro de salud, guardería y un avión en vuelo) durante la temporada invernal, valiéndose de filtros ubicados en

mesas a 0.5 metros de altura del suelo y en espacios de 8 x 5 m, la tasa de emisión de copias de genoma viral fue en promedio de  $1.6 \pm 1.2 \times 10^5$  por  $m^{-3}$  de aire por hora (160 mil copias genómicas de virus influenza por cada metro cubico de aire por hora), esto da un estimado de dosis inhalación hora de  $30 \pm 18$  “dosis infecciosas 50”(La dosis infecciosa 50 es la dilución de virus por ml en la que al menos el 50% de las células dentro de un cultivo muestran efectos citopáticos). Dosis suficiente para inducir infección. Adicionalmente este mismo estudio encontró que aproximadamente el 64% de las copias de genoma viral estuvieron unidas a partículas de tamaño menor a  $2.5 \mu m$ , lo cual permite que estén suspendidas en el ambiente por horas y con esto incrementa la posibilidad de ser inhaladas (30)

Virus influenza ingresa en el tracto respiratorio superior y puede iniciar su replicación ahí o pasar directo al alveolo. El virus tiene tropismo por el epitelio columnar de las vías respiratorias, donde provoca descamación, daño de los cilios y necrosis, quedando el tejido del hospedero desprotegido a merced de agentes infecciosos oportunistas.

La hemaglutinina viral reconoce la galactosa presente en los receptores de ácido sialico de la superficie celular principalmente de neumocitos tipo II, células blanco para el ataque del virus.

El periodo de incubación generalmente es de dos días, sin embargo puede ir de uno a cuatro días. El pico de viremia suele coincidir con la activación de la respuesta innata entre los días dos y tres y la detección del virus mediante muestra nasal puede darse desde un día antes del inicio de síntomas hasta tres a cinco días después. La transmisibilidad va desde un día antes del inicio de síntomas hasta una semana después de finalizados los síntomas en los adultos inmuno-competentes, hasta dos semanas después en los niños y meses después en pacientes inmunocomprometidos. Los contactos de casos de influenza generalmente inician los síntomas de 2 a 3 días post-infección. (20)

La severidad de la enfermedad esta ligada a la virulencia del virus, ejemplo es la presencia de la citotoxina viral PB1-F2 que causa muerte celular y tormenta de citocinas (cualquier mutación incrementa el potencial citotóxico), condiciones de co-morbilidad pre-existentes en el individuo, Los ácidos nucleicos virales al entrar en contacto con los



receptores celulares tipo Toll de neumocitos tipo II provocan activación del interferón tipo 1, el cual es supresor de la respuesta de macrófagos, neutrófilos y citoquinas en el alveolo. Esto puede tener graves repercusiones por agotamiento de las células de la defensa y déficit de la vigilancia contra agresiones bacterianas en etapas iniciales de la enfermedad favoreciendo un ambiente propicio para las co-infecciones con bacterias oportunistas.

Los macrófagos alveolares al fagocitar estos virus activan la inmunidad innata provocando la síntesis de citoquinas (IL-1, IL6, IL12, FNT) que a su vez inducen la síntesis de prostaglandinas las cuales median el reajuste del umbral hipotalámico de temperatura activando mecanismos de producción y conservación de calor (hormona tiroidea y adrenalina) traducido en fiebre, frialdad cutánea, piloerección, temblor voluntario y calambre muscular.

Como parte de la respuesta inmune innata las interleucinas estimulan los receptores alveolares provocando la migración de abundante cantidad de neutrófilos (supera hasta 50 veces lo habitual). Estos neutrófilos estimulan mayor liberación de IL12, citoquina que favorece la migración de los linfocitos T encargados de desencadenar apoptosis de las células infectadas. En consecuencia de la respuesta inmune se produce:

1. Daño del epitelio columnar, ruptura del revestimiento protector, pérdida de cilios y necrosis. Disminución de la posibilidad de contener el ingreso de otros patógenos.
2. Aumento del umbral de la temperatura.
3. Respuesta inflamatoria exuberante que incrementa la lesión pulmonar.
4. Daño de los neumocitos tipo II y alteración en la producción de surfactante.
5. Reducción del espacio aéreo del saco alveolar por acumulación de exudado rico en proteínas, material de desecho celular y secreción exacerbada de mucinas.
6. Disminución de la capacidad de difusión de oxígeno y dióxido de carbono.
7. Modificación del epitelio respiratorio como consecuencia del proceso de cicatrización.
8. La ruptura de los enlaces de ácido sialico producida por la neuraminidasa viral deja expuestos receptores celulares a los que se pueden adherir con mayor facilidad patógenos oportunistas como el *Streptococcus pneumoniae*.

### **1.5.2 Infección Respiratoria Aguda Grave (IRAG)**

La infección respiratoria aguda grave constituye la complicación de un grupo de patologías agudas de origen infeccioso que afectan el sistema respiratorio, llamado Infección Respiratoria Aguda (IRA).

A nivel clínico la clasificación más ampliamente usada está relacionada con el sitio anatómico afectado a lo largo del tracto respiratorio:

- Afecciones relacionadas con vías respiratorias superiores: resfriado común, otitis media aguda, faringitis, tonsilitis y sinusitis aguda.
- Afecciones de vías respiratorias medias: crup laríngeo, epiglotitis, laringitis, traqueítis.
- Afecciones de vías respiratorias bajas: bronquiolitis, bronquitis y neumonía.

Cualquiera de las afecciones anteriores pueden dar lugar a una infección respiratoria aguda grave en el lactante, la cual consiste en un cuadro de fiebre de 38°C o más y tos; así como con una evidente dificultad para respirar; y con uno o más de los siguientes síntomas: ataque al estado general, dolor torácico o polipnea.(31)

Las IRA tienen periodos de incubación cortos que pueden variar de 1 a 3 días, se transmiten a través de la vía aérea por medio de las gotas de pflugger que quedan suspendidas en el ambiente cuando una persona tose, habla o estornuda, asimismo pueden ser transmitidas a través de superficies contaminadas por un enfermo.

El modo de diseminación en el organismo ocurre por nexo entre las estructuras del parénquima pulmonar, por vía hematógica y/o linfática, pudiendo quedarse localizada o extenderse a otras estructuras y evolucionar hacia un cuadro grave de la enfermedad, situación que está muy relacionada con la virulencia del agente y las condiciones nutricionales, inmunológicas y de desarrollo del lactante.

### **1.5.3 Enfermedad Tipo Influenza (ETI)**

El cuadro clínico de ETI cursa con la siguiente sintomatología: fiebre de 38° o más, tos e irritabilidad (se manifiesta como llanto que no logra ser compensado por la madre). asimismo pueden presentarse, con menor frecuencia, rinorea, coriza, artralgias, mialgias,

postración, odinofagia, dolor torácico y/o abdominal, congestión nasal, síntomas gastrointestinales como son diarrea y vómito.(31)

En los niños a diferencia de los adultos algunos síntomas son infrecuentes o nulos y su ausencia no debe ser motivo de tranquilidad, por ejemplo, la odinofagia, mialgias y algunos autores refieren que incluso la fiebre puede estar ausente, especialmente en los primeros meses de vida.(32, 33)

El periodo de incubación promedio es de 2 a 7 días y el de transmisibilidad va desde un día antes del inicio de síntomas hasta una semana después de la aparición de los mismos, cabe recordar que en los lactantes y los niños inmunosuprimidos este periodo puede prolongarse, se dice que hasta 24 horas después de remitida la fiebre sin uso de antipiréticos.

La enfermedad progresiva consiste en la presencia de signos y síntomas de neumonía: dificultad para respirar, aumento de la frecuencia respiratoria a más de 50 por minuto y dolor torácico. Si el niño presenta tiraje subcostal durante la inspiración y estridor en reposo y/o sibilancias, son indicativos de enfermedad muy grave, estos además pueden ir acompañados de alteraciones neurológicas (confusión, hipoactividad, somnolencia y convulsiones).

En México se ha definido como casos sospechoso de influenza a todo caso o defunción que cumpla con los criterios de enfermedad tipo influenza (ETI) ó Infección Respiratoria Aguda Grave (IRAG)(34).

### **1.6 Vacuna contra influenza**

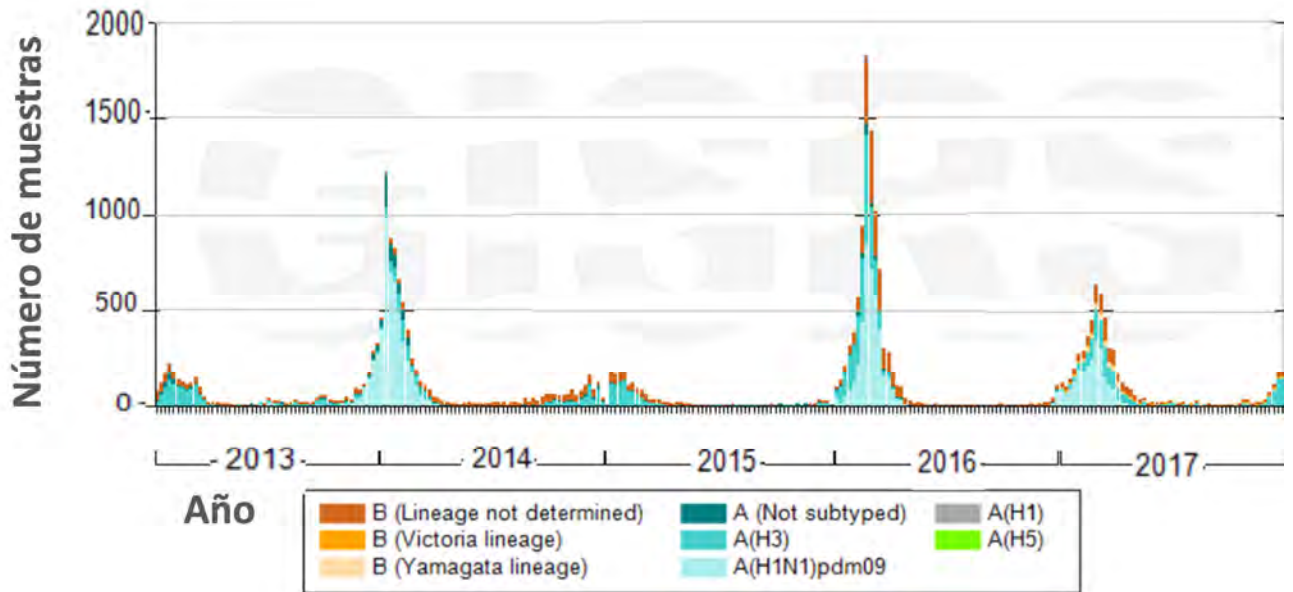
En los países del hemisferio norte, incluido México, para el periodo 2014-2015 y 2015-2016 se ha empleado la vacuna de influenza estacional que contiene las presentaciones inactivadas de las siguientes cepas: “A/California/7/2009 (H1N1) pdm 09”, A/Texas/50/2012 “A (H3N2)”, y “B/Massachusetts/2/2012” y “A/California/7/2009 (H1N1) pdm 09”, A/ Switzerland /9715293/2013 “A (H3N2)”, y “B/Phuket/3073/2012”, respectivamente. (35, 36)

Tabla 1. Cepas circulantes a nivel global y recomendación de cepas a ser incluidas en la vacuna contra influenza del Hemisferio Norte. 2014-2019.

PERÍODO	CEPA CIRCULANTE	CEPA VACUNAL
<b>2014-2015</b>	<p><b>Septiembre de 2014- Enero 2015</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>A(H1N1): <b>A/California/7/2009 (H1N1)pdm09.</b></li> <li>A(H3N2): cambió propiedades antigenicas en 3C2a. No coincidió con la cepa vacunal. Fue semejante a: <b>A/Switzerland/9715293/2013 (H3N2)</b> (3C.3 a). Se concluye que 3C.2a y 3C.3a estan antigénicamente relacionadas.</li> <li>B: co-circularon B/Victoria y B/Yamagata. Predominó B/Yamagata: Se modificaron las clades 2 y 3 de Yamagata asemejándose a <b>B/phuket/3073/2013.</b></li> </ul>	<p>A/California/7/2009 (H1N1)pdm09 <b>A/Texas/50/2012 (H3N2)</b></p> <p>B/Massachusetts/2/2012 (B/Yamagata)</p>
<b>2015-2016</b>	<p><b>Septiembre de 2015 a Febrero de 2016</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>A(H1N1): <b>A/California/7/2009 (H1N1)pdm09.</b> Emergieron dos nuevas clades 6.B1 y 6B.2 , pero no se alejaron del A/California.</li> <li>A(H3N2): Modificó en las clades 3C.2a. Bien inhibida por <b>A/Hong Kong/4801/2014</b> o por <b>A/Michigan/15/2014.</b></li> <li>B: co-circularon B/Victoria y B/Yamagata. Predominó <b>B/Yamagata/16/88.</b></li> </ul>	<p>A/California/7/2009 (H1N1)pdm09</p> <p><b>A/Switzerland/9715293/2013 (H3N2)</b></p> <p>B/phuket/3073/2013 (B/Yamagata)</p>
<b>2016-2017</b>	<p><b>Septiembre de 2016 – Febrero de 2017</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>A(H1N1): similar antigénicamente a los vacúnales <b>A/California/7/2009 (H1N1)pdm09 y A/Michigan /45/2015.</b> pero poco inhibido por anticuerpos séricos en vacunados con A/California/7/2009 (H1N1)pdm09.</li> <li>A(H3N2): 3C.2a circulantes fueron bien inhibidos por anticuerpos contra <b>A/Hong Kong/4801/2014 (H3N2)</b> inhibio bien la mayoría de virus en la subclade 3C.2a1.</li> <li><b>B/Victoria/2/87 y B/Yamagata/16/88</b> co-circularon en proporción diferente por país. B/Victoria pertenece al clade IA, fue inhibido por <b>B/Brisbane/60/2008</b> o B/Texas/2/2013. B/Yamagata pertenece al clade 3, fue inhibido por B/Phuket/3073/2013.</li> </ul>	<p>A/California/7/2009 (H1N1)pdm09</p> <p>A/Hong Kong/4801/2014 (H3N2)</p> <p>B/Brisbane/60/2008 (B/Victoria)</p>

PERÍODO	CEPA CIRCULANTE	CEPA VACUNAL
<b>2017-2018</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>A (H1N1): Pertenece al subclade filogenético 6B.1, codifica sustitución de aminoácidos S74R, S164T, I295V, no obstante las características antigénicas fueron <b>similares al virus vacunal</b>.</li> <li>A(H3N2): fue bien inhibido por el virus <b>A/Hong Kong/4801/2014 (H3N2)</b> y A/Singapore/INFIMH-16-0019/2016 (H3N2).</li> <li>B: Cocircularon B/Victoria/2/87 y B/Yamagata/16/88 con proporción variable por región. <b>Predominó B/Yamagata</b>. Se inhibieron principalmente con <b>B/Phuket/3073/2013</b>. B/Victoria pertenece al clade 1a que codifica la delección de 2 aminoácidos en la HA (162 y 163). Algunos sueros con anticuerpos B/Brisbane/60/2008 no respondieron a esta cepa modificada, en tanto respondieron bien a <b>B/Colorado/06/2017</b>. Detectados mayoritariamente en América y Europa.</li> </ul>	<p>A/Michigan/45/2015 (H1N1)pdm09</p> <p>A/Hong Kong/4801/2014 (H3N2)</p> <p><b>B/Brisbane/60/2008</b> (B/Victoria)</p> <p>La tetravalente contenía: B/Phuket/3073/2013 (B/Yamagata)</p>
<b>2018-2019</b>		<p>A/Michigan/45/2015 (H1N1)pdm09.</p> <p>A/Singapore/INFIMH-16-0019/2016 (H3N2).</p> <p>B/Colorado/06/2017 (B/Victoria/2/87)</p> <p>La tetravalente adicionalmente tiene: B/Phuket/3073/2013(B/Yamagata/16/88)</p>

Fuente: WHO. Recommended composition of influenza virus vaccines for use in the 2014-2015, 2015-2016, 2016-2017, 2017-2018, 2018-2019 northern hemisphere influenza season



**Figura 5. Número de muestras positivas para influenza por subtipo. Sistema Global para la vigilancia y la respuesta frente a influenza. México, 2013-2017.** Los periodos invernales estudiados fueron 2014-2015 y 2015-2016. Se evidencia mayor número de muestras en el segundo periodo. Se sabe que en los dos periodos la cepa circulante correspondiente al subtipo A(H3N2) no coincidió con la cepa vacunal. Fuente: OMS. Sistema Global vigilancia y contra influenza.

### 1.6.1 Vacuna Trivalente Inactivada

Vacuna aprobada en 1940 e incluida en el programa de vacunación infantil mexicano en 2004. De acuerdo con los lineamientos del Consejo Nacional de Vacunación (CONAVA), En México la vacuna contra influenza se introdujo en el Esquema Nacional de Vacunación en 2004, con la inclusión de niños y niñas de 6 a 23 meses y adultos de 65 años y más, al año siguiente se amplía su uso a los niños hasta 35 meses de edad. Actualmente está dirigida a todos los niños y niñas de 6 a 59 meses de edad, a personas de 5 a 59 años con factores de riesgo y a todos los adultos mayores de 60 años y más.(37)

La vacuna se debe administrar a niños entre 6 y 35 meses de edad en dosis de 0.25 ml o en dosis de 0.5ml a partir de los 36 meses. Los niños entre 6 meses y 8 años de edad deberán recibir dos dosis con intervalo entre dosis de 28 días y posteriormente revacunación anual; y en el caso de los niños mayores de 8 años de edad sólo se requiere la revacunación anual.(37).

La ventaja de la vacuna inactivada sobre la atenuada tiene que ver con menor reactogenicidad(20).

### **1.6.2 Transferencia de anticuerpos madre-hijo**

La evidencia disponible en la actualidad señala que las mujeres vacunadas durante el embarazo producen niveles adecuados de anticuerpos.(38) Múltiples estudios han demostrado eficiente transferencia de anticuerpos maternos al recién nacido por vía placentaria, incluso se han documentado nivel de anticuerpos más altos en los recién nacidos a término que en sus madres(39-46). Esta respuesta está influenciada por la edad gestacional al momento de la vacunación materna, edad gestacional al nacimiento, tiempo transcurrido entre la vacunación materna y el parto, número de dosis previas de vacuna o antecedente de influenza de la madre(39).

Pese a las recomendaciones de organismos nacionales e internacionales de vacunar a mujeres embarazadas, como medida de protección del binomio madre-hijo, existe todavía muy baja cobertura. Países que han empezado a registrar las coberturas de vacunación en población adulta, y estudios documentan mucha variabilidad en los resultados, un meta-análisis reciente encontró coberturas de vacunación en mujeres embarazadas que van desde el 18% hasta el 80%(47), cifras atribuidas al desconocimiento y subestimación del riesgo que representa la enfermedad especialmente en población con cambios del sistema inmune dada la fisiología del embarazo, otros factores que afectan la adherencia a la vacuna en este grupo de población son la desconfianza y el temor de ocasionar daño al feto, así como la escasa asesoría del personal de salud a la mujer embarazada para que sea vacunada.

### **1.6.3 Eficacia de la vacunación materna en los recién nacidos y factores relacionados**

El tener antecedente de vacunación materno incrementa la posibilidad de lograr un nivel protector de anticuerpos respecto de los niños cuyas madres no fueron vacunadas durante el embarazo, no obstante este beneficio obtenido durante los primeros meses de vida también puede convertirse en un obstáculo al momento de recibir la primera dosis el lactante menor, estudios realizados para la vacuna de sarampión muestran que los anticuerpos maternos obstaculizan la respuesta celular inmune del niño, y que a mayor nivel de anticuerpos maternos en el lactante, menor será su respuesta a la vacunación (43).

La eficacia de la vacunación contra influenza tiene gradientes en relación con la especificidad del efecto medido, por ejemplo un estudio realizado en niños menores de 6 meses demostró efectividad en la reducción de influenza de 63% (IC95% 5-85%), sin embargo la protección para enfermedad respiratoria febril (no específicamente influenza) fue de 29% (IC 95% 7-46%)(48).

En general se ha demostrado mayor eficacia en la prevención de influenza determinada mediante identificación del agente, lo cual puede ser permeado por la concordancia de la cepa vacunal y la circulante(49-53), el lugar donde se desarrolla el estudio, dada las variaciones en la prevalencia y su repercusión en la detección de casos(54-57), el diseño del estudio, debido a limitantes derivadas de estos(38, 58) y mecanismos para la identificación de casos, yendo desde los más sensibles como los captados por el sistema de vigilancia, hasta los más específicos pero menos sensibles captados en la consulta médica(59).

Pese a toda la heterogeneidad de condiciones de los estudios que reportan eficacia de la vacunación contra influenza, los meta-análisis reportan efectividad entre el 50 y el 80% en niños mayores de 1 año y población adulta(60, 61), dejando sin acuerdo contundente el resultado en menores de 1 año(48, 62-65). La OMS indica que aún existen vacíos en la evidencia para soportar las políticas de prevención de la influenza en niños menores de 6 meses de edad :

- Limitado número de estudios de incidencia de influenza confirmada por laboratorio
- Limitado número de estudios realizados en países clasificados como de Medio-alto ingreso que es el caso de México.
- Escasos estudios evaluando mortalidad por influenza y escaso número de casos en los que lo evaluaron. Por lo que recomienda vigilancia de base poblacional de alta calidad de influenza en niños menores de 6 meses(38).

Es importante destacar que menores resultados en la protección frente a eventos respiratorios no específicos, no representan una falla en la vacuna, dado que su blanco es específicamente la enfermedad generada por virus de influenza, y sabemos que a la par con este virus hay otros circulantes que también pueden desencadenar cuadros de enfermedad respiratoria de manera importante como lo es el virus sincitial respiratorio, el cual comparte la temporada de circulación ambiental con el virus de influenza.



Otro factor de importancia en la eficacia de la vacuna es la edad del receptor, acorde con estudios realizados en diferentes poblaciones, se deduce que la eficacia de la vacuna puede ser favorecida con el incremento de la edad, en los menores de 6 meses se reporta eficacia menor al 60%, la Organización Mundial de la Salud muestra con mucha reserva los resultados en los niños de 6 meses a 2 años de edad y a partir de los escasos estudios existentes concluye que la vacuna de influenza inactivada no fue más efectiva que el placebo para prevenir la influenza(66), en niños de hasta 6 años de edad del 59% (IC 95% 41-71%)(67), y en los adultos la eficacia de la vacuna puede ser de 76% (IC 95%, 58 A 87%).

No obstante una revisión reciente realizada por la colaboración Cochrane indica que un ensayo clínico controlado aleatorizado, doble ciego realizado en Sur África, compara la eficacia de la vacuna en el binomio madre-hijo a partir de la vacunación contra influenza durante el embarazo. Este estudio concluyó eficacia de la vacuna en la reducción de morbilidad por influenza diagnosticada mediante PCR, no así para enfermedad tipo influenza y otras afecciones respiratorias.(68, 69).

## **2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

Las mayores tasas de hospitalización y enfermedad respiratoria aguda grave incluyendo neumonía se dan en los niños menores de 1 año de edad.

Existen vacíos sobre la efectividad de la vacunación materna en el lactante menor vacunado. En México no hay registro de las coberturas de vacunación de influenza en mujeres embarazadas y los estudios realizados en otros países muestran una gran variabilidad de cobertura pero sin llegar a la cobertura útil.

La política de vacunación materna para influenza ya cumplió 14 años de haberse instaurado en el país. Es necesario monitorear la eficacia de la administración de la vacuna trivalente contra influenza en las mujeres embarazadas sobre las manifestaciones respiratorias en los menores de 6 meses. Los resultados servirán para la toma de decisiones informada, con el fin último de reducir la carga de enfermedad tipo influenza en el lactante menor.

## **2.1. Pregunta de investigación**

¿Cuál es el impacto clínico de la VTI administrada durante el embarazo sobre la infección respiratoria (Enfermedad Tipo Influenza) que se presenta antes de los 6 meses de vida?.

¿Existe transferencia de anticuerpos contra influenza A H1NI de la madre hacia el recién nacido cuando la mujer embarazada ha sido vacunada con la Vacuna Trivalente Inactivada (VTI) durante el embarazo?

## **3. JUSTIFICACIÓN**

Falta de consenso en los estudios actuales respecto del impacto de la vacuna aplicada a las embarazadas sobre la frecuencia de infección respiratoria en el lactante menor.

Las enfermedades respiratorias especialmente la neumonía continúa siendo la principal causa de morbilidad y mortalidad en menores de 1 año en el país.

A 14 años de implementada la vacunación contra influenza en embarazadas y lactantes se requiere evaluar su impacto, con el fin de afianzar la decisión de continuar la estrategia como está planteada o hacer las modificaciones pertinentes mediante toma de decisiones informada.

El diseño de estudio de cohorte prospectivo y la certeza del antecedente de vacunación materno permitió obtener resultados confiables y cercanos a la realidad de la respuesta inmunológica del lactante.

La factibilidad de este estudio se basó en los acuerdos de colaboración entre el Instituto Nacional de Salud Pública y el Hospital Regional de Rio Blanco y el conocimiento y aceptación por parte de la población del Municipio de Orizaba, dada la trayectoria de investigaciones previas por más de 20 años en esa región, que soporta el respeto y la retroalimentación del equipo de investigación liderado por la Dra. Lourdes García hacia las directivas de los organismos de salud presentes en la región, sus líderes y pobladores en general.

## **4. OBJETIVOS**

### **4.1 Objetivo General**

Medir el impacto de la vacuna trivalente inactivada contra influenza estacional administrada en mujeres embarazadas sobre la frecuencia de Enfermedad Tipo Influenza en el lactante menor.

### **4.2 Objetivos Específicos**

De acuerdo al antecedente de vacunación materno contra influenza:

Comparar la incidencia de Enfermedad Tipo Influenza en los niños de 0 a 6 meses de edad.

Comparar los títulos de anticuerpos contra influenza A H1NI en el recién nacido a partir de la dosis única aplicada en mujeres embarazadas.

## **5. HIPÓTESIS**

La vacunación en el embarazo con Vacuna Trivalente Inactivada (VTI) disminuye la incidencia de Enfermedad Tipo Influenza.

La vacunación en el embarazo con VTI transfiere anticuerpos contra influenza al recién nacido.

## **6. METODOLOGÍA**

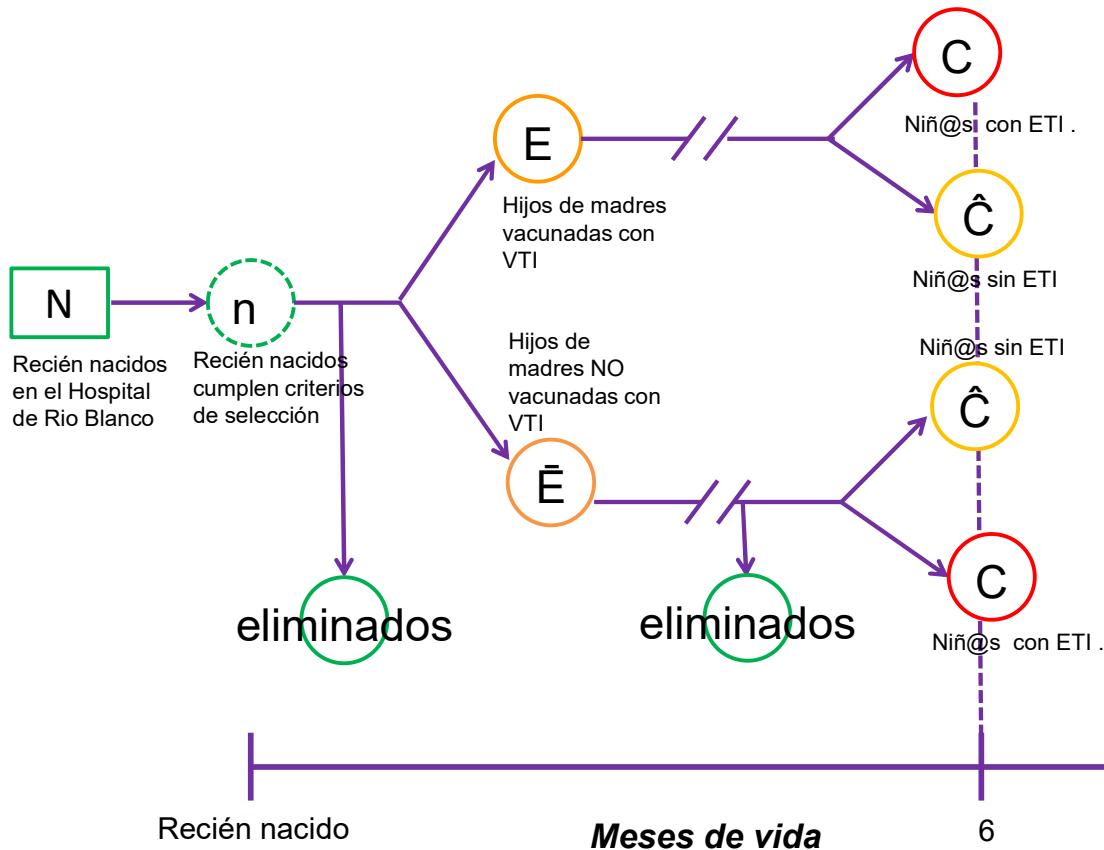
### **6.1 Diseño de estudio**

Estudio de cohorte prospectivo no aleatorizado, en lactantes, captados al nacimiento en el servicio de Gineco-Obstetricia del Hospital General de Río Blanco, Veracruz, seguidos hasta los 6 meses de edad mediante visitas domiciliarias.

La cohorte "A" fueron niños cuya madre recibió la VTI durante la gestación hasta 14 días antes del parto; la cohorte B fueron los niños cuya madre no recibió VTI durante la gestación, o la recibió en los 14 días previos al parto.

Este estudio fue la continuación de un Ensayo Clínico Aleatorizado (ECA) fase II que evaluó la inmunogenicidad de la VTI en mujeres embarazadas. Los recién nacidos de las embarazadas captadas en el ECA fueron la primera cohorte de niños (reclutados entre

septiembre de 2011 a enero de 2012) seguida por 6 meses para identificación de ETI y en quienes además se evaluó el nivel de anticuerpos IH en sangre de cordón umbilical para determinar inmunoprotección. La captación de recién nacidos se prolongo por dos temporadas invernales más (diciembre- marzo: de 2014-2015 y de 2015-2016) con el fin de identificar ETI, pero sin medición de anticuerpos.



**Figura 6. Diagrama del diseño de estudio.** Fuente: Elaborado para el presente documento.

## 6.2 Descripción de la población universo

El estudio se realizó en el Hospital Regional de Rio Blanco (HRRB); institución de referencia para 56 municipios del estado, 6 hospitales de sub-zona, y 142 unidades de primer nivel de atención, cabe destacar que dicho centro asistencial ha sido certificado con excelencia en dos oportunidades como "Hospital de niño y de la madre" por el Consejo de salubridad.

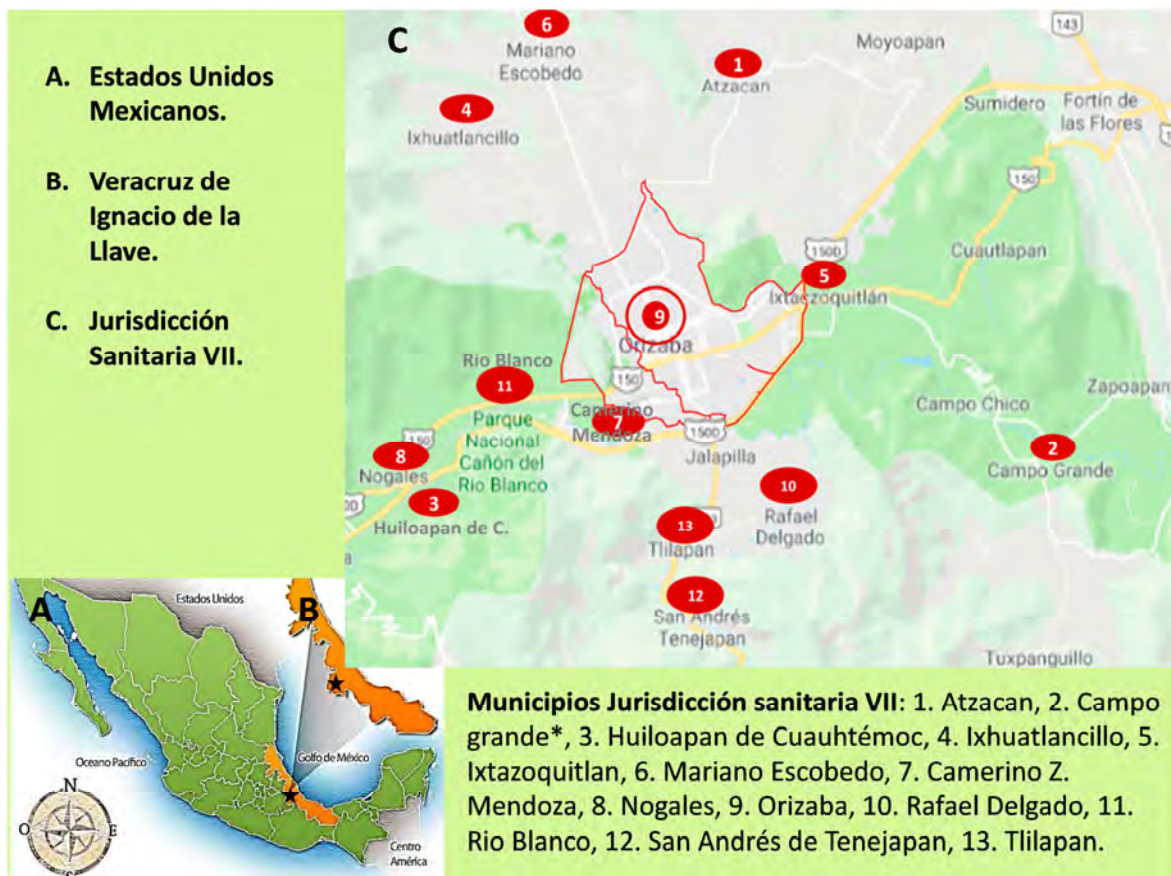
HRRB se encuentra en el municipio de Orizaba-Estado de Veracruz, región predominantemente urbana con 369,235 habitantes, (70) ubicada al Sureste de México. HRRB esta afiliado a la Secretaría de Salud y tiene cobertura estimada en un millón de personas. Sus 118 camas están distribuidas en los servicios de: Medicina interna y cirugía (46 camas); obstetricia y ginecología (40 camas); y pediatría (32 camas). Durante 2014 a 2016 hubieron 4393 nacimientos promedio anual.

Se ha seleccionado por su amplia cobertura de población, por ser centro de referencia para los servicios de pediatría y gineco-obstetricia, por la infraestructura tecnológica y de talento humano propio del tercer nivel de atención al que corresponde y por el trabajo colaborativo en investigaciones previas.

Veracruz ocupa el tercer lugar entre los estados con mayor densidad demográfica del país, tanto de población general como en menores de 1 año; 8,106,137 y 139,480 habitantes respectivamente (71), la esperanza de vida al nacer es de 75 años, la tasa de mortalidad infantil es de 11 niños por cada 100 mil nacidos vivos.(72, 73)

El 79% de su población tiene derechohabencia (74). La cobertura de los servicios de salud permite que solamente el 1.3% de los partos ocurran en el hogar o en la vía pública.(75) A pesar de que la cobertura de atención prenatal es alta, todavía aproximadamente el 5% de las mujeres acuden a su primera consulta prenatal en el tercer trimestre. La primera causa de morbilidad son las infecciones de vías respiratorias.(76) De igual forma la comorbilidad neumonía - influenza ocupa el primer lugar entre las causas de muerte ocasionadas por agentes infecciosos.

La población estudiada fueron los recién nacidos sanos y con edad gestacional mayor o igual a 38 semanas, atendidos en el Hospital de Río Blanco, captados durante la temporada invernal que comprende los meses de Diciembre a Marzo de 2014-2015 y de 2015-2016.



**Figura 7. Municipios de procedencia de la cohorte de lactantes menores estudiados.**

En este mapa no aparecen Acultzingo, Aquila, La perla y Maltrata pese a que si forman parte de la jurisdicción sanitaria VII, dado que en los criterios de selección fueron excluidos por dificultades de acceso y de orden público para el seguimiento. Campo grande es una localidad del Municipio de Ixtazoquitlán. San Andrés de Tenejapán y Tlilapan hacían parte de la Jurisdicción Sanitaria VII y fueron seleccionados por ser lugares accesibles sin embargo actualmente son reclasificados como municipios de la Jurisdicción sanitaria XIII (Zongolica- Veracruz). Fuente: Elaborado para el presente documento.

### 6.3 Muestra

#### 6.3.1 Muestra para encontrar diferencia de ETI según antecedente de vacunación materno con VTI

Para el logro de este objetivo se analizó la muestra de recién nacidos captados durante los periodos invernales 2014-2015 y 2015-2016, el antecedente de vacunación materno con VTI estuvo presente en el 43.33% y 36.59%, respectivamente. Valor  $p=0.338$ .

Pese a haberse completado el seguimiento para evaluación de ETI durante los primeros 6 meses de vida en los recién nacidos captados durante los tres periodos invernales (2011-2012, 2014-2015, 2015-2016) para el primer objetivo no se incluyó la muestra de recién nacidos captados en 2011-2012, debido a diferencias estadísticamente significativas en la

cobertura de vacunación (VTI en las progenitoras: 67.05% (59/88) en 2011-2012, 43.33% (52/120) en 2014-2015 y 36.59% (30/82) en 2015-2016. Valor  $p < 0.001$ ) y en el diseño metodológico del que derivaron los niños reclutados.

Se calculó el tamaño de muestra a partir de la formula para comparación de dos proporciones: (77)

$$n = \left( \frac{\left[ \left( Z_{\alpha} \sqrt{2 [pq]} \right) + Z_{\beta} \sqrt{((p_1 q_1) + (p_2 q_2))} \right]^2}{(p_1 - p_2)^2} \right) 2$$

Donde:

- $n$  = Tamaño de la muestra
- $Z_{\alpha}$  = Valor Z correspondiente al error alfa 0.05: 1.96
- $Z_{\beta}$  = Valor Z correspondiente al error beta 0.05: 1.645
- $p_1$  = Valor de la proporción esperada en el grupo no expuesto: 0.37 (78)
- $p_2$  = Valor de la proporción esperada en el grupo expuesto: 0.13 (78)
- $p$  = Promedio de  $p_1$  y  $p_2$ : 0.25
- $p_2 - p_1$  = Valor minimo de la diferencia que se desea detectar: -0.24
- $q = 1 - p$
- $q_1 = 1 - p_1$
- $q_2 = 1 - p_2$

Reemplazamos los valores de la formula:

$$n = \left( \frac{\left[ \left( 1.96 \sqrt{2 [0.25 * 0.75]} \right) + 1.645 \sqrt{((0.37 * 0.63) + (0.13 * 0.87))} \right]^2}{(0.37 - 0.13)^2} \right) * 2 = 163$$

Al cociente le adicionamos el 24% por estimado de perdidas durante el seguimiento:

$$163 + 39 = 202$$

Al final de los dos periodos de reclutamiento (2014-2015, 2015-2016) se obtuvo una muestra de 202 niños, de los cuales 40.59% tuvieron antecedente de vacunación materno

con VTI. Una publicación reporta diferencia de enfermedad tipo influenza en menores de 6 meses de edad según antecedente de vacunación materno, de aproximadamente 24%. A partir de lo anterior el estudio tiene un poder de 95%, error  $\alpha$  0.5, nivel de confianza del 95%. Se calculó tomando en consideración un 0.13% de riesgo de Enfermedad Tipo Influenza en los vacunados respecto de 0.37% en los no vacunados.(78). A esto se adiciono 24% por estimado de pérdidas durante el seguimiento.

### **6.3.2 Muestra para encontrar diferencia en nivel de anticuerpos IH en recién nacidos según antecedente de vacunación materno con VTI**

Para el logro de este objetivo se analizó la muestra de recién nacidos de la temporada invernal de 2011-2012 que derivó del ECA, debido a la carencia de recursos financieros suficientes para procesar las muestras de sangre de cordón umbilical de los niños captados para los periodos invernales 2014-2015 y 2015-2016.

La muestra se compone de 88 recién nacidos, tamaño suficiente para encontrar diferencia en la media geométrica de títulos protectores de anticuerpos en sangre de cordón umbilical, según el antecedente de vacunación materno.

### **6.4 Medida de exposición**

Vacunación materna contra influenza. Esta información fue extraída de la cartilla de vacunación de la madre. Los niños fueron considerados expuestos si su edad gestacional al nacimiento fue de por lo menos 38 semanas, si el tiempo transcurrido entre la vacunación materna y el nacimiento fue de por lo menos 14 días y si al momento del nacimiento fueron clasificados como niño sano.

### **6.5 Criterios de inclusión**

- Recién nacido sano, según reporte de expediente clínico.
- Edad gestacional al momento del nacimiento entre 38 y 42 semanas.
- Nacido en el servicio de gineco-obstetricia del Hospital Regional de Río Blanco – Veracruz.
- Residente en alguno de los siguientes municipios/localidad\*:



1. Atzacan, 2. Campo grande\*, 3. Huiloapan de Cuauhtémoc, 4. Ixhuatlancillo, 5. Ixtazoquitlan, 6. Mariano Escobedo, 7. Camerino Z. Mendoza, 8. Nogales, 9. Orizaba, 10. Rafael Delgado, 11. Rio Blanco, 12. San Andrés de Tenejapan, 13. Tlilapan.

- Disponibilidad de cartilla de vacunación de la madre
- Residir en la Jurisdicción Sanitaria de Orizaba, Veracruz.
- Disponibilidad de la madre o el cuidador de permanencia en el estudio durante el tiempo de seguimiento.
- Aprobación por parte del responsable legal de participar en el estudio mediante firma de consentimiento informado que incluye; toma de sangre de cordón umbilical, la aceptación a responder preguntas relacionadas con el estado de salud propio y del recién nacido, recibir visitas domiciliarias de seguimiento quincenales para valoración y exploración física del recién nacido, y a que le sea revisado su expediente clínico y el del recién nacido.

#### **6.6 Criterios de exclusión**

- Niños cuya madre/cuidador desconocía, estaba impedid@ o no pudo informar respecto del antecedente de vacunación con VTI del último embarazo.
- Niños que padecían alguna inmunodeficiencia.
- Niños de madres con padecimientos psiquiátricos.
- La no aprobación de participar en el estudio por parte de los responsables legales del menor.
- En partos múltiples se excluyó uno de los recién nacidos.

#### **6.7 Criterios de eliminación**

- Niños cuyos padres o tutores posterior a la firma del consentimiento informado rechazaron continuar en el estudio o permitir tomar la muestra de sangre de cordón umbilical (Esto último para la muestra captada en 2011-2012).
- Muestras inadecuadas (Para la muestra captada en 2011-2012)..

#### **Estimación de elegibilidad y selección**

A toda mujer en estado de embarazo que llegó al Hospital de Rio Blanco para atención del parto, se le dio información escrita y verbal sobre el estudio, empleando un lenguaje claro y sencillo, se le hizo un breve interrogatorio, para evaluar la factibilidad de su

participación y el cumplimiento de criterios de selección. Las mujeres que cumplieron con los criterios de selección y aceptaron participar ya fuera por decisión propia o en concertación con otra persona (Con autorización del personal de salud del HRRB, la/el enfermer@ del estudio facilitó el ingreso a la sala de toco-cirugía de la persona señalada por la embarazada para la toma de decisión) les fue leído en frente de un testigo la carta de consentimiento informado. Se les dio un espacio de tiempo para comentarlo en la intimidad (a quienes lo solicitaron) y se les indicó en donde debían firmar (si es que finalmente aceptaron participar).

En los casos donde la madre rechazó participar en el estudio, o no reunía los criterios de inclusión se le agradeció por el tiempo empleado y en el caso correspondiente se le explicó la razón por la cual no podía ser parte del estudio.

### **6.8 Variables**

- Variable Dependiente Principal: Morbilidad por Enfermedad Tipo Influenza en el lactante menor.
- Variable Dependiente Secundaria: Nivel protector de anticuerpos IH en sangre de cordón umbilical del lactante menor.
- Variable independiente principal: Vacunación con VTI durante el último embarazo de la progenitora.
- Variables potencialmente confusoras: Lactancia materna, nivel socio-económico, edad de la madre, escolaridad de la madre, derecho-habiencia, periodo invernal de vacunación, contactos en edad escolar, antecedente de vacunación contra neumococo, rotavirus en el lactante menor.

### **6.9 Definiciones de caso y respuesta inmune.**

Enfermedad Tipo Influenza (79):

- Historia de fiebre referida por la madre/cuidador o fiebre  $\geq 38^{\circ}\text{C}$  medida con termómetro digital en región axilar.
- Tos.
- Con inicio en los últimos 10 días;

Transferencia de anticuerpos al recién nacido: Medida en sangre de cordón umbilical por la técnica de inhibición de hemaglutinación (IH)(20).

- Se consideró seropositividad para influenza si el nivel de anticuerpos fue  $\geq 1:10$  diluciones por ml.
- Se consideró seroprotección para influenza si el nivel de anticuerpos fue  $\geq 1:40$  diluciones por ml.

### **6.10 Captación y preselección de los participantes**

La identificación de los recién nacidos se realizó a través de la captación de mujeres en estado de embarazo atendidas por parto en el Hospital Regional de Rio Blanco (HRRB) mediante:

1. Abordaje inicial directo con la embarazada al momento en que se encuentra en la sala de espera previo a ser atendida.
2. Registro diario de nacimientos.
3. Libro de ingresos en las áreas de urgencias, consulta externa, toco-cirugía.

A partir de lo anterior se generó una lista de potenciales participantes con fechas probables de parto, quienes fueron entrevistadas en el HRRB. Todas las que reunieron los criterios de inclusión fueron alentadas a participar en el estudio.

### **6.11 Actividades durante el seguimiento**

Las tres cohortes de recién nacidos recibieron igual manejo durante el seguimiento: 1. Toma de muestra de sangre de cordón umbilical 2. Visitas domiciliarias quincenales a partir del momento del alta hospitalaria y hasta antes de cumplir el séptimo mes de vida. 3. Exploración física del lactante menor en búsqueda de signos o síntomas compatibles con ETI, 4. Entrevista a la madre o al cuidador del menor. Todas las actividades fueron realizadas personal de enfermería previamente entrenado y estandarizado.

La exploración física de los niños siguió las indicaciones de:

NOM-031-SSA (1999) para la atención a la salud del niño de la Secretaría de Salud de México. Específicamente el apartado relacionados con: Somatometría: Longitud, peso, perímetro cefálico (Numeral 9 en la NOM)(80).

Manual de atención “Niñas y niños bien desarrollados” del Centro Nacional para la Salud de la Infancia y la Adolescencia de la Secretaría de Salud de México. En el capítulo de Atención integrada los apartados relacionados con Consulta completa para enfermedad respiratoria aguda, consulta completa para el menor de dos meses. Capítulo: Vigilancia de la nutrición. En el apartado de evaluación antropométrica. (81)

Manual clínico para el aprendizaje de AIEPI en enfermería de la Organización Panamericana de la Salud. En el capítulo “Proceso de enfermería en AIEPI para la niña y niño de 0 a 2 meses de edad” y “Proceso de enfermería en AIEPI para el niño o niña de 2 meses a 4 años de edad”(82)

La interpretación de las mediciones antropométricas se basaron en los estándares de crecimiento de los niños de la Organización Mundial de la Salud, para lo cual se empleo el software Athro, versión 3 de 2009.(83)

Toma de muestra de sangre de cordón umbilical: Una enfermera(o) del estudio ingresaba a la sala de parto al momento del nacimiento del recién nacido y extraía una muestra de sangre de cordón umbilical de 10 ml en doble tubo, posteriormente las muestra fue almacenada en el laboratorio del Hospital de Rio Blanco y al finalizar la jornada laboral de cada día una enfermera recogía todas las muestras del día y las llevaba al Laboratorio de la Jurisdicción Sanitaria No VII donde eran centrifugadas por un profesional de laboratorio y luego almacenadas según el protocolo de almacenamiento de muestras. Posteriormente estas muestras fueron enviadas al Laboratorio del Instituto Nacional de Salud Pública para su procesamiento y lectura de anticuerpos.

Medición de anticuerpos IH contra Influenza: Se realizó únicamente en las muestras de sangre obtenidas de los recién nacidos captados en el periodo (2011-2012) por la técnica de inhibición de la hemaglutinación, por ser la de referencia para la red de laboratorios nacionales en la detección de anticuerpos contra la HA de diferentes cepas de virus de influenza. El procesamiento y lectura de muestras se llevó a cabo de acuerdo con los estándares nacionales en el Laboratorio de vacunas virales del Instituto Nacional de Salud Pública con nivel de bioseguridad 2.

Almacenaje y manejo de las muestras: Las muestras de sangre se almacenaron en sitios de acceso limitado, bajo un nivel adecuado de seguridad y correctamente etiquetadas. Se mantuvo actualizada la información de las muestras con respecto a la identificación, tipo de muestra, volumen y localización dentro del congelador.

Todos los residuos biológicos se manejaron de acuerdo a las regulaciones de bioseguridad.

## **7. ASPECTOS ÉTICOS**

El presente estudio inició a partir del Ensayo Clínico de Fase II, cuyo fin fue evaluar la inmunogenicidad y seguridad de la vacuna contra Influenza estacional 2011 en mujeres embarazadas respecto de las no embarazadas, protocolo que fue sometido en su momento a las Comisiones de Ética y de investigación tanto del Instituto Nacional de Salud Pública como del Hospital Regional de Rio Blanco. Participaron en el estudio solo las personas que voluntariamente firmaran el consentimiento informado. El ingreso al estudio estuvo delimitado por los criterios de selección anteriormente mencionados y nunca se excluyó por condiciones inherentes al sexo, etnicidad ó nivel socioeconómico, de tal manera que se ha garantizado la imparcialidad y la no discriminación de mujeres y grupos indígenas.

Las normas de regulación ética y científica para la conducción de investigación biomédica en seres humanos han sido desarrolladas y establecidas por la Ley General de Salud Mexicana y las recomendaciones internacionales, incluyendo la Declaración de Helsinki, las guías de investigación biomédica en seres humanos, CIOMS y las Buenas Prácticas Clínicas. El apego a estas guías aseguró el seguimiento digno de los derechos y bienestar de los participantes de la investigación.

### **Bioseguridad**

Las muestras se manejaron en laboratorios de bioseguridad nivel II con prácticas nivel III. El protocolo inicial del cual desprende este estudio fue revisado por la Comisión de Bioseguridad de las instituciones participantes y para la continuación del estudio se atendieron las disposiciones formuladas por las comisiones de ética y bioseguridad.

## **7.1 Consentimiento informado**

Una enfermera entregó copia del formato de consentimiento informado a la posible participante del estudio, simultáneamente lo leyó en voz alta y al pie de la letra en cada uno de los rubros, luego los explicó y se aseguró de haber sido clara con la paciente y que esta lo hubiera interpretado correctamente (Se le realizaron preguntas y se le pidió a la paciente que refiera su interpretación), se le dio la posibilidad de firmarlo, bajo la presencia de dos testigos quienes se encargaron de verificar que la participante estuviera firmando libre y bajo su voluntad.

El formato de consentimiento informado contenía los siguientes rubros:

Presentación; donde se indicaba el líder del estudio, la institución que lo avala, el título y el objetivo general del estudio.

Beneficios directos e indirectos del estudio, confidencialidad, riesgos potenciales y compensación, información de contacto, a donde la participante podía dirigirse para corroborar o ampliar información que deseara referente al estudio.

Asimismo siempre se dejó en claro que la participación era voluntaria y que el retiro podía hacerse en el momento en que la participante lo decidiera.

## **8. PLAN DE ANÁLISIS**

### **8.1 Enfermedad Tipo Influenza en menores de 6 meses de edad según antecedente de vacunación materno con VTI.**

Se realizó un análisis descriptivo empleando para las variables cualitativas frecuencias y porcentajes. Para las variables cuantitativas continuas mediana y rango intercuartilar.

Se realizó un análisis bivariado para identificar la asociación cruda entre el antecedente de vacunación materno durante embarazo y la frecuencia de enfermedad tipo influenza, para identificar posibles desbalances entre las categorías de la variable independiente principal que pudieran ocasionar confusión.

Mediante revisión exhaustiva de la literatura y tomando las variables incluidas en los instrumentos de captación de información se determinó cuales variables eran plausibles en términos biológicos de ser incluidas en el modelo de predicción de enfermedad tipo influenza.

Se identificaron variables confusoras mediante la comparación de razones de riesgo crudas y ajustadas, si la diferencia entre las razones fue mayor al 10% se clasificó como variable confusora.

Se evaluó la presencia de posibles modificadores de efecto mediante el cálculo de razones de riesgo por estratos del posible modificador. Esto se hizo particularmente para vacunación contra rotavirus, vacunación contra neumococo, lactancia materna y periodo invernal de reclutamiento.

Se identificaron variables asociadas con enfermedad tipo influenza mediante modelo crudo. Las variables con que se inició el modelo saturado fueron: a. Las biológicamente plausibles, b. las que se identificaron como confusoras, c. Las que tuvieron valores de  $p < 0.2$ .

Mediante el método de Kaplan Meier y la prueba de Log-Rank se comparó la supervivencia de ETI según antecedente de vacunación. En los análisis de regresión se calcularon tasas de incidencia crudas y ajustadas de ETI por antecedente de vacunación.

Se elaboró un modelo multivariado de riesgos proporcionales de Cox para predecir el riesgo de enfermedad tipo influenza según el antecedente de vacunación materno. La variable resultado fue el tiempo al diagnóstico del primer evento de Enfermedad Tipo influenza a partir de la fecha de nacimiento. Se obtuvieron Razones de riesgos proporcionales con un nivel de confianza del 95%.

Del modelo saturado se eliminaron las variables que no mejoraban la verosimilitud del modelo y que tampoco afectaban los valores de los coeficientes. Finalmente se dejó el modelo más parsimonioso.

De este modelo se evaluó para cada una de las variables y de manera global el supuesto de riesgos proporcionales mediante la prueba de residuos de Schoenfeld.

Se evaluó la bondad de ajuste del modelo mediante los residuos de Cox Snell.

La efectividad de la vacunación con VTI se calculó así:  $(1-RRa)$  y se multiplicó por 100 para obtener un resultado en términos de porcentaje.

Los cálculos estadísticos se realizaron mediante el software stata versión 12.1

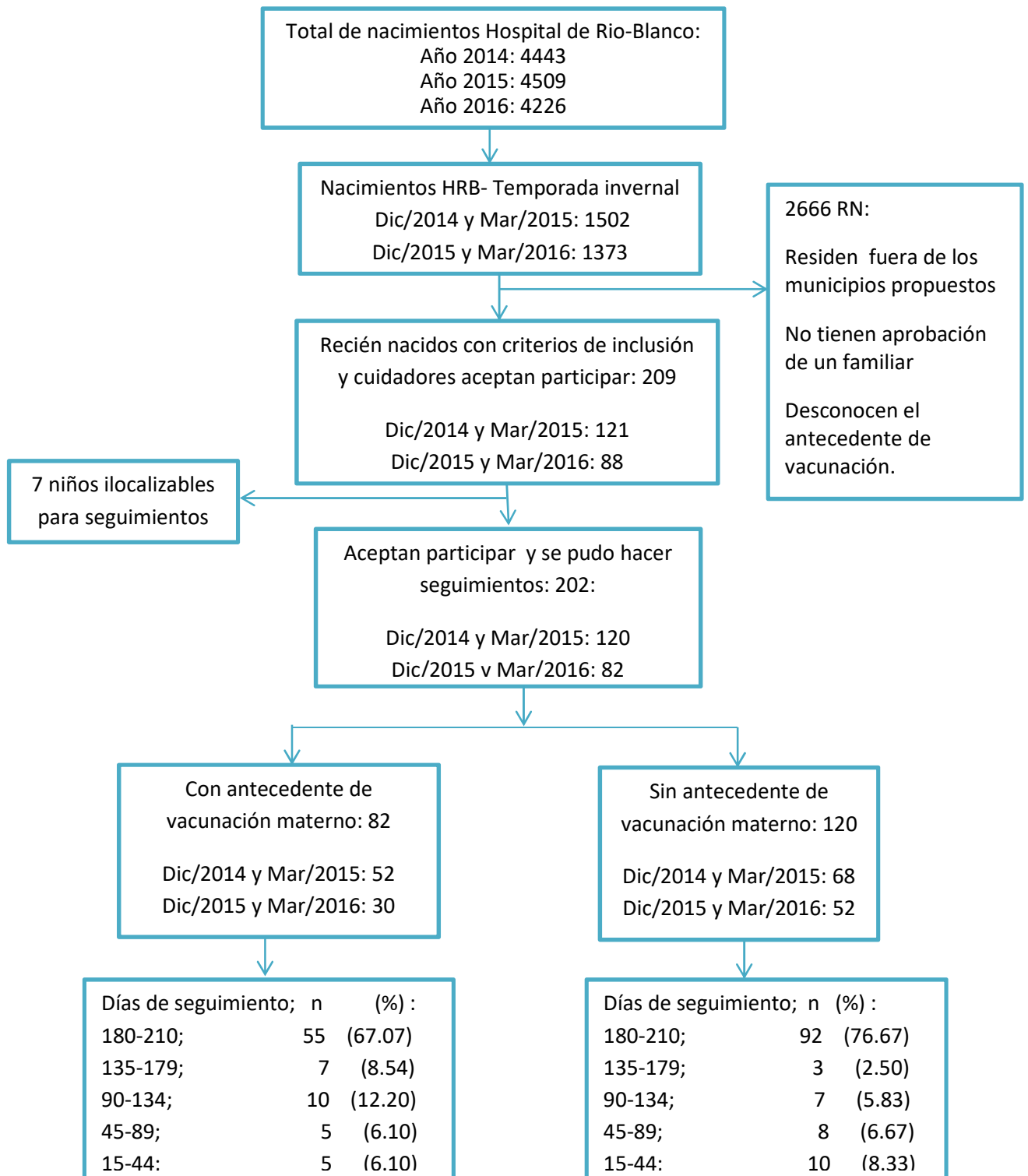
## **8.2 Títulos Titulos de anticuerpos IH en recién nacidos según antecedente de vacunación materno con VTI.**

Se realizó transformación logarítmica de valores de los títulos de anticuerpos y se compararon sus medias geométricas mediante una prueba t de student, previa evaluación de normalidad y homogeneidad de varianzas de la variable transformada. Para facilitar la interpretación de los resultados las unidades de la variable transformada se regresaron a su valor original



## 9. RESULTADOS

### 9.1 Incidencia de ETI en lactantes menores, según vacunación materna con VTI.



**Figura 8. Flujograma de niños estudiados:** se muestran los datos de reclutamiento y seguimiento de los participantes.

Durante las temporadas invernales ocurridas entre 2014 a 2016 en el Hospital Regional de Rio Blanco fueron atendidos 2875 partos, de los cuales 202 reunieron los criterios de selección y fueron localizables para las visitas domiciliarias de seguimiento (Figura 8).

Ochenta y dos madres documentaron mediante cartilla de vacunación haber recibido VTI durante el último embarazo 40.59% (82/202).

Ciento veinte (59.4%) y 82 (40.59%) niños fueron captados durante la primer y segunda temporada invernal, respectivamente.

Fueron seguidos durante los primeros 6 meses de vida 147 niños (72.77%), en tanto a 15 (7.43%) niños sólo fue posible menos de 2 meses de seguimiento.

La principal razón de perdida al seguimiento fue el cambio de domicilio.

Al comparar las características de los niños que completaron el seguimiento respecto de aquellos que fueron seguidos por menos de 180 días, no hubo diferencias socio-demográficas, ni clínicas (Tabla 1).

Esta misma homogeneidad entre grupos se conservó al comparar los que tenían 90 o más días de seguimiento respecto de los que tuvieron menos días de seguimiento (Sin tabla).

**Tabla 1. Diferencias entre los participantes según tiempo de seguimiento, Hospital de Rio Blanco, Orizaba- Veracruz**

Características	Total N=202	Tiempo de seguimiento mayor o igual a 180 días <sup>a</sup>		Valor de p <sup>b</sup>
		SI N=147 (72.77 %)	NO N=55 (27.23%)	
<b><i>del lactante</i></b>				
<b>C. Sociodemográficas</b>				
Sexo: Masculino	105/202 (51.98)	77/147 (52.38)	28 / 55 (50.91)	0.852
Contactos de:				
Cualquier edad <sup>c</sup>	5 (3-6)	5 (3-6)	5 (4-6)	0.7892
Edad de 6 a 15 años	106/202 (52.48)	76/147 (51.70)	30/55 (54.55)	0.719
Periodo del nacimiento:				
Nov/2014 – Mar/2015	120/202 (59.41)	84/147 (57.14)	36/55 (65.45)	0.284
Nov/2015 – Mar/2016	82/202 (40.59)	63/147 (42.86)	19/55 (34.55)	
Vivienda con				
Agua entubada	159/201 (79.10)	116/146 (79.45)	43/55 (78.18)	0.843
Sanitario/alcantarillado	189/202 (93.56)	140/147 (95.24)	49/55 (89.09)	0.113

Características	Total N=202	Tiempo de seguimiento mayor o igual a 180 días <sup>a</sup>		Valor de p <sup>b</sup>
		SI N=147 (72.77 %)	NO N=55 (27.23%)	
Drenaje	181/202 (89.60)	132/147 (89.80)	49/55 (89.09)	0.884
Hacinamiento	116/202 (57.43)	84/147 (57.14)	32/55 (58.18)	0.894
Piso sin recubrimiento	31/202 (15.35)	23/147 (15.65)	8/55 (14.55)	0.847
Pared con material firme	171/202 (84.65)	126/147 (85.71)	45/55 (81.82)	0.494
<b>C. Clínicas</b>				
Peso al nacer <sup>ce</sup>	3200 (2820-3500)	3220 (2820-3550)	3150(2825-3500)	0.5662
Vacunación materna (días al nacimiento)	72 (49 -97)	74 (50 - 98)	69 (48 - 95)	0.7113
<b>de la madre</b>				
<b>C. Sociodemográficas</b>				
Edad <sup>c</sup> :	24 (20-28)	24 (21-28)	24 (20-29)	0.9373
Estado civil:				
Casada	44/202 (21.78)	36/147 (24.49)	8 /55 (14.55)	0.197
Soltera	33/202 (16.34)	21/147 (14.29)	12/55 (21.82)	
Otro <sup>f</sup>	125/202 (61.88)	90/147 (61.22)	35/55 (63.64)	
Escolaridad:				
Ninguna	3 /201 (1.49)	3/146 (2.05)	0/55 (0)	0.301
Primaria	44/201 (21.89)	29/146 (19.86)	15/55 (27.27)	
Secun/prepa/Técnico	144/201 (71.64)	105/146 (71.92)	39 /55 (70.91)	
Licenciatura/posgrado	10/201 (4.98)	9/146 (6.16)	1/55 (1.82)	
Derechohabiciencia <sup>*</sup> :	192/202 (95.05)	142/147 (96.60)	50/55 (90.91)	0.097
Entidad prestadora servicio salud:				
IMSS	3/202 (1.49)	3/ 147 (2.04)	0/ 55 (0)	
ISSSTE	2/202 (0.99)	2/147 (1.36)	0/ 55 (0)	0.293
Seguro popular	186/202 (92.08)	136/147 (92.52)	50/55 (90.91)	
Ninguno	11/202 (5.45)	6 /147 (4.08)	5/55 (9.09)	
Hábitos:				
Fumar	6 /202 (2.97)	3/147 (2.04)	3/55 (5.45)	0.203
Consumir alcohol	15/181 (8.29)	11/130 (8.46)	4 / 51 (7.84)	0.892
Drogas <sup>g</sup>	6/190 (3.16)	4/137 (2.92)	2/53 (3.77)	0.763
<b>C. Clínicas</b>				
Vacunada contra influenza	82/202 (40.59)	55/147 (37.41)	27/55 (49.09)	0.133
≥ 1 embarazo	130/ 202 (64.36)	94/147 (63.95)	36/55 (65.45)	0.842

Entre los hijos de madres vacunadas y no vacunadas no hubo diferencias en condiciones de la vivienda, número de contactos domiciliarios, edad estado civil y hábitos de la madre. No obstante hubo mayor proporción de madres con grado de licenciatura entre las que no fueron vacunadas durante el último embarazo. (Tabla 2 y tabla 3)

La mediana de contactos domiciliarios de cualquier edad fue 5 (3-6), 52.48% de los niños tenían al menos un contacto en edad escolar.

El 15.35% de los niños Vivian en casas sin piso cubierto y 57.43% en condición de hacinamiento.

La mediana de peso al nacer fue de 3200 g (2820-3500).

Las madres tenían mediana de edad de 24 (20-28) años, 16.34% eran madres solteras, 21.89% sólo contaban con estudios de educación básica primaria, no obstante la mayor proporción (76.62%) tenían al menos secundaria y el 64.36% habían tenido por lo menos 1 embarazo previo.

En el 92.08% de los niños los servicios de salud les eran provistos por el Seguro Popular.

**Tabla 2. Características basales de los lactantes, según antecedente de vacunación materno contra influenza, Hospital de Rio Blanco, Orizaba- Veracruz**

Características	Total N=202	Antecedente de vacunación materno contra influenza <sup>a</sup>		Valor de p <sup>b</sup>
		SI N=82 (40.59%)	NO N=120 (59.40%)	
Sexo: Masculino	105/202 (51.98)	38/82 (46.34)	67/120 (55.83)	0.185
Contactos de:				
Cualquier edad <sup>c</sup>	5 (3-6)	4 (3-6)	5 (3-6)	0.228 <sup>d</sup>
Edad escolar	106/202 (52.48)	49/82 (59.76)	57/120 (47.50)	0.087
Periodo del nacimiento:				
Nov/2014- Mar/2015	120/202 (59.41)	52/82 (63.41)	68/120 (56.67)	0.338
Nov/2015- Mar/2016	82/202 (40.59)	30/82 (36.59)	52/120 (43.33)	
Vivienda con:				
Agua entubada	159/201 (79.10)	63/82 (76.83)	96/119 (80.67)	0.510
Sanitario/alcantarillado	189/202 (93.56)	74/82 (90.24)	115/120 (95.83)	0.112
Drenaje	181/202 (89.60)	71/82 (86.59)	110/120 (91.67)	0.245
Piso sin recubrimiento	31/202 (15.35)	14/82 (17.07)	17/120 (14.17)	0.574
Pared material firme <sup>e</sup>	171/202 (84.65)	68/82 (82.93)	103/120 (85.83)	0.574
Hacinamiento	116/202 (57.43)	46/82 (56.10)	70/120 (58.33)	0.752
Peso al nacer <sup>c,f</sup>	3200 (2820-3500)	3160 (2850-3500)	3200 (2805-3563)	0.891 <sup>d</sup>

a. El antecedente de vacunación materno fue verificado mediante revisión de cartilla de vacunación de la madre.

b. Valor de p correspondiente a prueba de chi2.

c. Mediana (Rango intercuartil).

d. Valor de p correspondiente Prueba de Mann Whitney.

e. Material de las paredes: Cemento, ladrillo, piedra.

f. Peso en gramos.

**Tabla 3. Características de las progenitoras, según antecedente de vacunación contra influenza, Hospital de Rio Blanco, Orizaba- Veracruz**

Características	Total N=202	Antecedente de vacunación contra influenza durante el embarazo <sup>a</sup>		Valor de p <sup>b</sup>
		SI N=82 (40.59%)	NO N=120 (59.40%)	
Edad (Años) <sup>c</sup>	24 (20-28)	24 (20-29)	24 (21-28)	0.6084 <sup>d</sup>
Estado civil:				
Casada	44/202 (21.78)	19/82 (23.17)	25/120 (20.83)	0.923
Soltera	33/202 (16.34)	13/82 (15.85)	20/120 (16.67)	
Otro <sup>e</sup>	125/202 (61.88)	50/82 (60.98)	75/120 (62.50)	
Escolaridad:				
Ninguna	3/201 (1.49)	1/82 (1.22)	2/119 (1.68)	0.020
Primaria	44/201 (21.89)	21/82 (25.61)	23/119 (19.33)	
Secund/prepa/Técnico	144/201 (71.64)	60/82 (73.17)	84/119 (70.59)	
Licenciatura/posgrado	10/201 (4.98)	0/82 (0)	10/119 (8.40)	
Derechohabiencia:	192/202 (95.05)	76/82 (92.68)	116/120 (96.67)	0.200
Entidad servicio de salud:				
IMSS	3/202 (1.49)	3/82 (3.66)	0/120(0)	0.079
ISSSTE	2/202 (0.99)	0/82(0)	2/120 (1.67)	
Seguro popular	186/202 (92.08)	73/82 (89.02)	113/120 (94.17)	
Ninguno	11/202 (5.45)	6/82 (7.32)	5/120 (4.17)	
Antecedente gineco-obstetrico :				
≥ 1 embarazo	130/202 (64.36)	53/82 (64.63)	77/120 (64.17)	0.946
Hábitos:				
Fumar	6/202 (2.97)	1/82 (1.22)	5/120 (4.17)	0.226
Consumir alcohol	15/181 (8.29)	8/75 (10.67)	7/106 (6.60)	0.329
Drogas <sup>f</sup>	6/190 (3.16)	3/80 (3.75)	3/110 (2.73)	0.691

a. El antecedente de vacunación fue verificado mediante revisión de cartilla de vacunación.

b. Valor de p correspondiente a prueba de chi2.

c. Mediana (Rango intercuartil).

d. Valor de p correspondiente Prueba de Mann Whitney.

e. Otro estado civil: Unión libre, separada, divorciada.

f. Solventes, Marihuana, Cocaína o heroína.

En el grupo con antecedente de vacunación materno con VTI hubo menor proporción de casos de ETI, no se presentaron casos de IRAG y no requirieron hospitalización. (Tabla 4). En ningún grupo las madres o cuidadores de los niños refirieron la presencia de neumonía a lo largo del seguimiento. (Tabla 4)

**Tabla 4. Daños a la salud relacionados con eventos de tipo respiratorio en los lactantes, según antecedente de vacunación materna.**

Características	Total N=202	Antecedente de vacunación materno contra influenza <sup>a</sup>		Valor de p <sup>b</sup>
		SI N=82 (40.59%)	NO N=120 (59.40%)	
Enfermedad Tipo Influenza (ETI) <sup>e</sup>	39/202 (19.31)	8/82 (9.76)	31/120 (25.83)	0.004
Días al primer episodio ETI <sup>c</sup>	80 (59-135) <sup>c</sup>	73 (48-114) <sup>c</sup>	80 (65-160) <sup>c</sup>	0.289 <sup>d</sup>
Infección Respiratoria aguda (IRAG) <sup>f</sup>	4/ 202 (1.98)	0/ 82 (0)	4/ 120 (3.33)	0.095
Días al primer episodio IRAG <sup>c</sup>	90 (54-138)	0	90 (54-138)	-
IRA y EDA <sup>g</sup>	135/202 (66.83)	57/82 (69.51)	78/120 (65)	0.504
Días primer padecimiento <sup>c</sup>	55 (31-109)	51 (34-108)	61 (31-109)	0.961 <sup>d</sup>
Talla baja a los 7 meses edad	19/202 (9.41)	9/82 (10.98)	10/120 (8.33)	0.528
Requirió atención médica	101/202 (50)	39/82 (47.56)	62/120 (51.67)	0.567
Hospitalización	4/202 (1.98)	0/82 (0)	4/120 (3.33)	0.095

- El antecedente de vacunación materno fue verificado mediante revisión de cartilla de vacunación de la madre.
- Valor de p correspondiente a prueba de chi<sup>2</sup>.
- Mediana (Rango intercuartil).
- Valor de p correspondiente Prueba de Mann Whitney.
- ETI: Enfermedad Tipo Influenza. Presencia de tos y fiebre (Referida por la madre o cuidadora o tomada por el personal de seguimiento del estudio al momento de la visita domiciliaria) simultáneamente por un periodo menor a 10 días.
- IRAG: Infección Respiratoria Aguda Grave. Tos, fiebre, dificultad para respirar y malestar general.
- IRA y EDA: Neumonía, otitis, faringoamigdalitis, rinofaringitis, faringitis, sinusitis, bronquitis, laringitis, tos, dificultad para beber, fiebre, obstrucción nasal, coriza, dificultad respiratoria, irritabilidad, diarrea, letargo.

En los niños que presentaron ETI predominó: ser varón, vivir con un contacto en edad escolar (6 a 15 años de edad), haber sido vacunado contra rotavirus y no tener antecedente de vacunación materna contra influenza. (Tabla 5).

**Tabla 5. Características sociodemográficas y clínicas de los lactantes y sus progenitoras según Enfermedad Tipo Influenza (ETI), Hospital de Rio Blanco, Orizaba- Veracruz**

Características	Total N=202	Enfermedad Tipo Influenza en los primeros 6 meses de vida <sup>a</sup>		Valor de p <sup>b</sup>
		SI N=39 (19.31%)	NO N=163 (80.69%)	

*del lactante*

Características	Total N=202	Enfermedad Tipo Influenza en los primeros 6 meses de vida <sup>a</sup>		Valor de p <sup>b</sup>
		SI N=39 (19.31%)	NO N=163 (80.69%)	
<b>C. Sociodemográficas</b>				
Sexo: Masculino	105/202 (51.98)	28/39 (71.79)	77/163 (47.24)	0.006
Contactos de:				
Cualquier edad <sup>c</sup>	5 (3-6)	5 (4-7)	5 (3-6)	0.152 <sup>d</sup>
Edad de 6 a 15 años	106/202 (52.48)	26/39 (66.67)	80/163 (49.08)	0.048
Periodo del nacimiento:				
Nov/2014 – Mar/2015	120/202 (59.41)	28/39 (71.79)	92/163 (56.44)	0.079
Nov/2015 – Mar/2016	82/202 (40.59)	11/39 (28.21)	71/163 (43.56)	
Vivienda con				
Agua entubada	159/201 (79.10)	30/39 (76.92)	129/162 (79.63)	0.709
Sanitario/alcantarillado	189/202 (93.56)	37/39 (94.87)	152/163 (93.25)	0.711
Drenaje	181/202 (89.60)	35/39 (89.74)	146/163 (89.57)	0.975
Hacinamiento	116/202 (57.43)	24/39 (61.54)	92/163 (56.44)	0.563
Piso sin recubrimiento	31/202 (15.35)	4/39 (10.26)	27/163 (16.56)	0.326
Pared con material firme	171/202 (84.65)	30/39 (76.92)	141/163 (86.50)	0.136
<b>C. Clínicas</b>				
Peso al nacer <sup>ce</sup>	3200 (2820-3500)	3050(2800-3450)	3200 (2850-3525)	0.231 <sup>d</sup>
Vacunado contra neumococo	168/201 (83.17)	36/39 (92.31)	132/163 (80.98)	0.089
Vacunado contra Rotavirus	157/202 (77.72)	35/39 (89.74)	122/163 (74.85)	0.045
Lactancia materna	135/202 (66.83)	31/39 (79.49)	104/163 (63.80)	0.062
<b>de la madre</b>				
<b>C. Sociodemográficas</b>				
Edad <sup>c</sup> :	24 (20-28)	23 (20-28)	24 (20-28)	0.457 <sup>d</sup>
Estado civil:				
Casada	44/202 (21.78)	8/39 (20.51)	36/163 (22.09)	
Soltera	33/202 (16.34)	4/39 (10.26)	29/163 (17.79)	0.460
Otro <sup>f</sup>	125/202 (61.88)	27/39 (69.23)	98/163 (60.12)	
Escolaridad:				
Ninguna	3/201 (1.49)	1/38 (2.63)	2/163 (1.23)	
Primaria	44/201 (21.89)	11/38 (28.95)	33/163 (20.25)	0.132
Secun/prepa/Técnico	144/201 (71.64)	22/38 (57.89)	122/163 (74.85)	
Licenciatura/posgrado	10/201 (4.98)	4/38 (10.53)	6/163 (3.68)	
Derechohabiciencia* :	192/202 (95.05)	38/39 (97.44)	154/163 (94.48)	0.444
Entidad prestadora servicio salud:				
IMSS	3/202 (1.49)	0/39 (0)	3/163 (1.84)	
ISSSTE	2/202 (0.99)	2/39 (5.13)	0/163 (0)	0.020
Seguro popular	186/202 (92.08)	36/39 (92.31)	150/163 (92.02)	
Ninguno	11/202 (5.45)	1/39 (2.56)	10/163 (6.13)	
Hábitos:				
Fumar	6/202 (2.97)	0/39 (0)	6/163 (3.68)	0.224
Consumir alcohol	15/181 (8.29)	3/36 (8.33)	12/145 (8.28)	0.991
Drogas <sup>g</sup>	6/190 (3.16)	0/35 (0)	6/155 (3.87)	0.237
<b>C. Clínicas</b>				
Vacunada contra influenza	82/202 (40.59)	8/39 (20.51)	74/163 (45.40)	0.004
≥ 1 embarazo	130/202 (64.36)	26/39 (66.67)	104/163 (63.80)	0.737

a. La enfermedad Tipo influenza únicamente en los lactantes, no en las progenitoras.

- b. Valor de p correspondiente a prueba de  $\chi^2$ .
- c. Mediana (Rango Intercuartilar).
- d. Valor de p correspondiente Prueba de Mann Whitney.
- e. Peso en gramos.
- f. Otro estado civil: Unión libre, separada, divorciada.
- g. Solventes, Marihuana, Cocaína o heroína.

A partir de 202 lactantes seguidos durante los primeros 6 meses de vida, se encontró que 39 (19.31%) padecieron ETI. De los cuales 9.76% (8/82) fueron hijos de madres vacunadas con VTI durante el embarazo y 25.83% (31/120) no tenían antecedente de vacunación materno,  $p=0.004$ ).

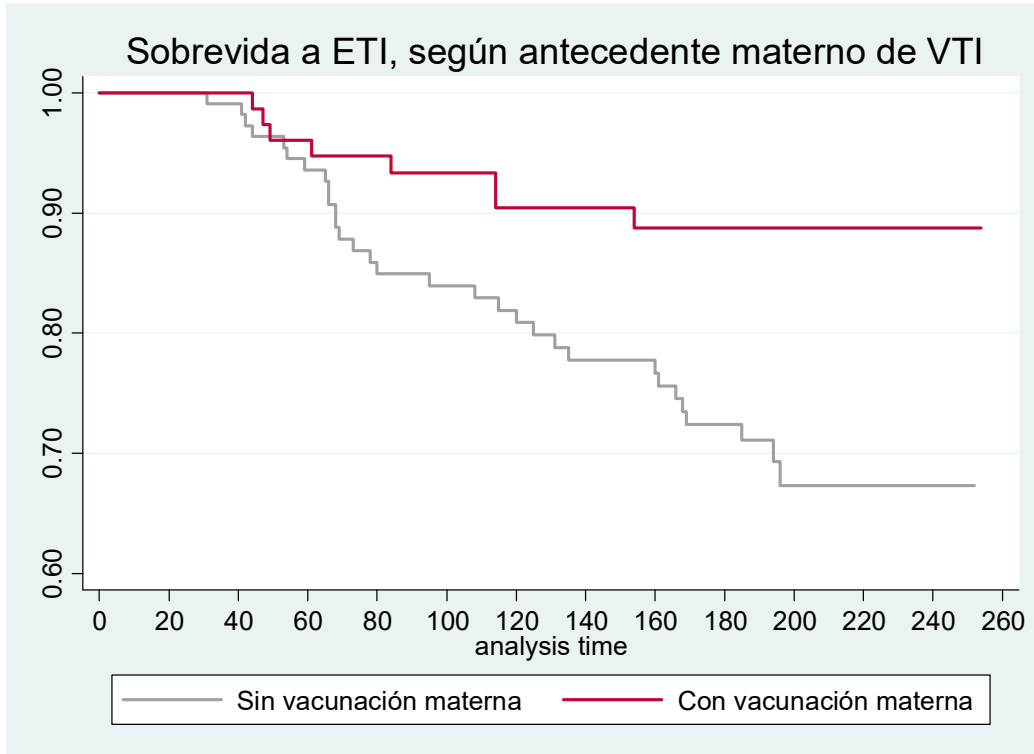
Expresado en tasas, en 30,533 días de seguimiento la tasa global de ETI fue de 1.28 por 1000 días/lactante de seguimiento (IC95% 0.93-1.75 días/lactante de seguimiento).

En quienes tuvieron antecedente de vacunación materno contra influenza la tasa de ETI fue de 0.62 casos por 1000 días lactante de seguimiento (8/12,934) mientras en quienes no lo tuvieron la tasa fue de 1.76 casos por 1000 días/lactante de seguimiento (31/17,599)

Al comparar las tasas crudas de ETI según antecedente de vacunación materno contra influenza durante el embarazo, se observó menor tasa entre quienes tuvieron el antecedente, por tanto la Razón de Riesgos fue protectora y estadísticamente significativa, (HR 0.35; IC 95: 0.16-0.76,  $p=0.008$ ).

Al comparar sobrevida de ETI por antecedente de vacunación materno con VTI, cae más rápido la curva de los niños hijos de madres no vacunadas, asimismo se observa una caída constante y que a mayor tiempo se separa más de los hijos de madres vacunadas. (Figura 9)





**Figura 9. Función de sobrevida de Enfermedad Tipo Influenza.**

El análisis multivariado mostró que la vacunación materna tuvo un efecto protector contra ETI. En otras palabras la efectividad de la vacuna de influenza en la reducción de ETI fue de 62.6% (IC95% 16.4 - 83.3%), en los niños con antecedente de vacunación materna.

Las características relacionadas con ETI fueron ser lactante varón; nacido en la temporada invernal 2014-2015, con al menos un contacto domiciliario en edad escolar y cuya madre hubiera tenido menos de 25 años de edad al momento del parto. (Tabla 6)

**Tabla 6. Modelo de riesgos proporcionales de Cox para identificar factores asociados con Enfermedad Tipo Influenza en lactantes atendidos en el Hospital de Rio Blanco de Orizaba-Veracruz. 2012-2016**

Variable	RR <sup>a</sup>	IC 95% <sup>b</sup>	Valor P <sup>c</sup>
Vacunación materna contra influenza	0.374	0.167-0.836	0.017
Vacunación contra	0.616	0.179-2.120	0.442

Neumococo			
Sexo masculino	2.477	1.207-5.083	0.013
Edad de la madre menor a 25 años	2.187	1.038-4.606	0.039
Lactancia materna	1.207	0.463-3.143	0.701
Hacinamiento	1.208	0.626-2.333	0.573
Per/invernal 2014-2015 <sup>d</sup>	2.228	1.079-4.601	0.030
Al menos un contacto domiciliario de 6 a 15 años	2.164	1.057-4.434	0.035

- 
- a. Razón de riesgos
  - b. Intervalo de Confianza al 95%
  - c. Valor de p correspondiente a la Prueba de Wald
  - d. Categoría de referencia: periodo invernal 2015-2016

Todas las variables incluidas en el modelo cumplen el supuesto de riesgos proporcionales excepto la variable sexo. (Tabla 7).

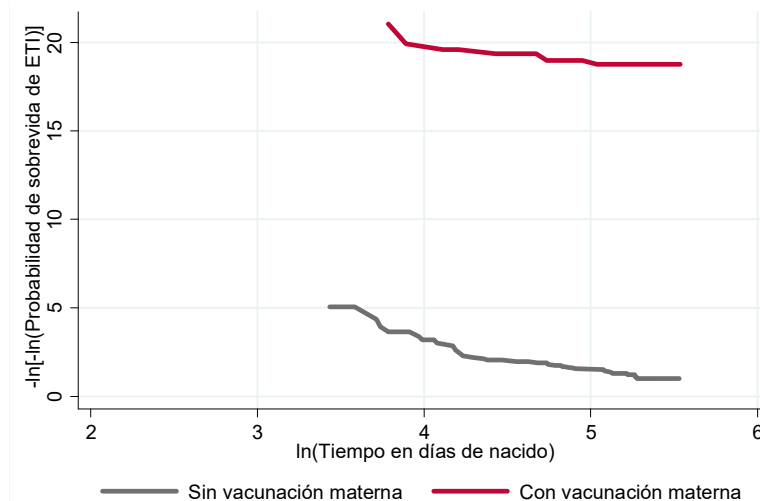
**Tabla 7. Prueba para verificar el cumplimiento de riesgos proporcionales mediante Residuos de Shoenfeld**

Variable		rho <sup>a</sup>	Chi2	Valor P <sup>b</sup>
Vacunación contra Influenza	materna	-0.237	2.36	0.125
Vacunación Neumococo	contra	0.026	0.03	0.866
Sexo		-0.313	4.39	0.040
Edad de la madre		-0.108	0.50	0.480
Lactancia materna		0.112	0.50	0.477
Hacinamiento		-0.118	0.61	0.435
Per/invernal 2014-2015		-0.233	2.38	0.123

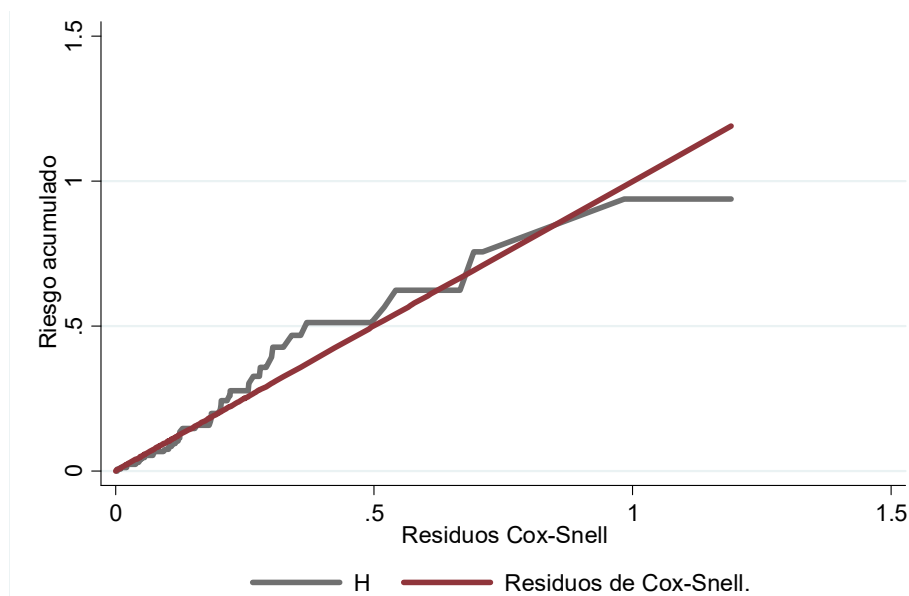
Contacto en edad escolar    0.083                      0.29                      0.593

- a. Correlación entre los residuos de cada una de las variables y la variable tiempo a la falla.
- b. Valor de p correspondiente a la prueba de  $\chi^2$  de la correlación.

De manera global el modelo cumple con el supuesto de riesgos proporcionales (Figuras 10 y 11).

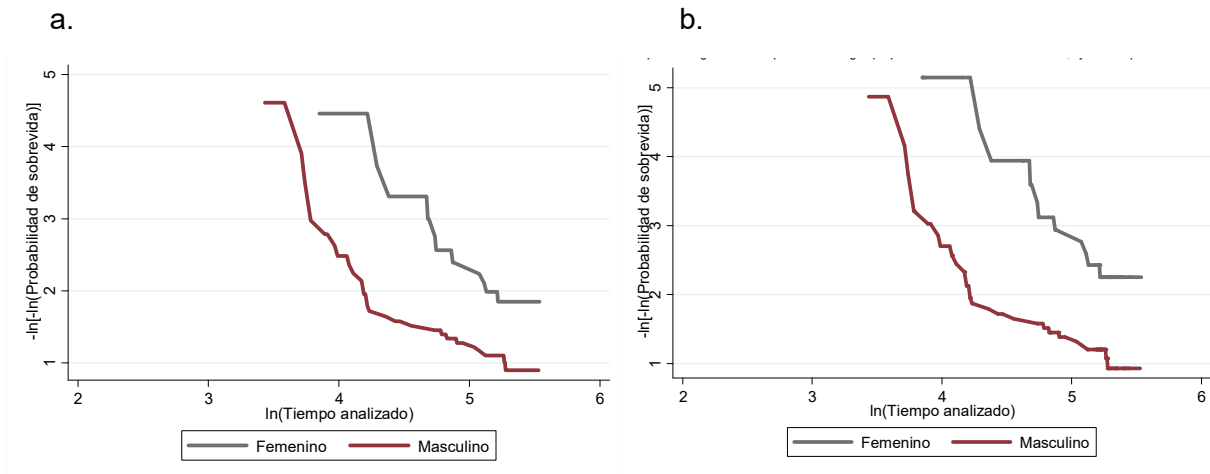


**Figura 10. Exploración gráfica del supuesto de riesgos proporcionales de “Vacunación materna” ajustado por covariables** (El ajuste se hizo por: vacunación contra neumococo, sexo, edad de la madre, lactancia materna, hacinamiento, periodo invernal del nacimiento, contacto en edad escolar).



**Figura 11. Exploración de ajuste del modelo mediante Residuos de Cox-Snell**

Asimismo al graficar en su forma cruda y ajustada la variable sexo muestra proporcionalidad a lo largo del tiempo. (Figura 12)



**Figura 12. Exploración gráfica del supuesto de riesgos proporcionales de la variable “sexo”. Panel a. Análisis crudo. Panel b. Análisis ajustado por covariables.**

De acuerdo con la prueba de Harrell este modelo tuvo una concordancia o predicción de los casos observados de ETI de 77.21%.

## 9.2 Títulos de anticuerpos contra influenza A H1NI en el recién nacido a partir de la dosis única aplicada en mujeres embarazadas según antecedente de vacunación materno.

Fueron examinados 88 niños mediante muestra de sangre de cordón umbilical; de ellos 67.05% (59/88) tuvieron antecedente de vacunación materna. Hubo mayor proporción de niños con nivel de títulos protectores (mayores o iguales a 1:40 diluciones por técnica de HI) entre quienes tenían antecedente de vacunación materno respecto de quienes no lo tenían (79.66% (47/59), 34.48% (10/29),  $p < 0.0001$ ), Asimismo la media geométrica de títulos fue diferente según el antecedente de vacunación materno; 70.30 (52.33 – 94.45) y 19.99 (14.26 – 28.04) para lactantes con y sin antecedente de vacunación materno, respectivamente (Valor p de la prueba t de student: 0.0001).

## 10. DISCUSIÓN

Los resultados de este estudio documentan efectividad de VTI aplicada durante el embarazo sobre la reducción de ETI en el lactante menor (62.6%; IC95% 16.4 - 83.3%).

En esta muestra de 202 niños seguidos hasta los 6 meses de vida la tasa global de ETI fue de 1.28 por 1000 días/lactante de seguimiento. Sin embargo en aquellos con antecedente de vacunación materno con VTI la tasa fue significativamente menor (0.62 vs 1.76 casos por 1000 días lactante de seguimiento).

Los casos de ETI se caracterizaron por ser varones, nacidos en la temporada invernal 2014-2015, con al menos un contacto domiciliario en edad escolar, cuya progenitora fue menor de 25 años de edad y que no recibió VTI durante el embarazo.

Hubo mayor proporción de niños con seroprotección entre quienes tenían antecedente de vacunación materno (79.66% vs 34.48%. Valor  $p < 0.0001$ ).

Los estudios que describen la frecuencia de ETI en menores de 6 meses de edad son escasos, heterogéneos y no concluyentes.(39, 48, 63-65, 68, 84-86) Un ensayo clínico aleatorizado realizado en Bangladesh encontró que la vacunación con VTI aplicada en mujeres embarazadas tiene efectividad de 29% y 42% en la reducción de ETI y visitas al médico antes de los 6 meses de vida.(48) Estos resultados difieren de lo informado en otros ensayos clínicos realizados en Sudáfrica, Nepal y Malí donde no encontraron efectividad de VTI aplicada en embarazadas sobre reducción de ETI.(68, 84, 85, 87) Cabe destacar que en el estudio de Nepal la definición de caso de ETI fue modificada y la fiebre no fue un requisito.(85) En su mayoría estudios previos enfatizan la importancia de la fiebre dentro de la definición caso.(88-90) en otros han encontrado mayor predicción de influenza con la presencia de síntomas respiratorios independiente de la fiebre.(91, 92). La OMS recomienda la definición que incluye la fiebre dada su mejor sensibilidad y especificidad.(93)

La calidad de los estudios observacionales es limitada debido a que la fuente de información de los casos en su mayoría esta basada en los sistemas de vigilancia epidemiológica, la exposición es obtenida mediante autorreporte, los seguimientos son retrospectivos o poco frecuentes, y los seguimientos son a través de llamadas telefónicas

o cuestionarios por correo postal, además de que las coberturas de vacunación son bajas (Van desde el 7% y no superan el 50%).(39, 63-65, 78, 86)

Sugimura y col. en Japón a partir de una muestra de 200 niños y con cobertura materna de vacunación de 53% encontró proporción significativamente mayor de fiebre (No ETI) entre los hijos de madres no vacunadas (Valor  $p < 0.007$ ). (86) Sin embargo desconocen si los casos febriles pudieran estar relacionados con una infección en sitio distinto al tracto respiratorio. Asimismo en los estados de Utah e Idaho, en donde llevaron a cabo un estudio de cohorte retrospectivo a partir de información de la red de servicio de salud entre 2004 y 2015, identificaron 66% de reducción de ETI en los hijos de madres vacunadas(78). Por otra parte dos estudios de cohorte no tuvieron suficiente poder estadístico para informar protección de ETI y estuvieron limitados por la imposibilidad para ajustar por factores confusores y el desconocimiento de la comparabilidad entre los grupos.(39, 63)

En México en un estudio reciente sobre carga global se estimó que en 2013 ocurrieron en menores de 19 años 4624 muertes (tasa de 10.3 por 100,000 niños y adolescentes) debidas a infecciones respiratorias de tracto inferior. De acuerdo al Reporte de Carga Global la tasa de infección respiratoria de vías inferiores fue de 3,132 casos por 100,000 niños (rango superior 3,720 a rango inferior 2,634).(94) La tasa que detectamos en nuestro estudio es mayor que los estudios reportados lo cual probablemente indica que existe subregistro de estos episodios en la vigilancia epidemiológica.

México fue epicentro de la más reciente pandemia de influenza ocurrida en 2009, sin embargo la cobertura de vacunación en las mujeres embarazadas continua siendo baja, menos del 50% son vacunadas, esto a pesar que desde 2004 la vacunación contra influenza está indicada en este grupo de población. Un meta-análisis reciente encontró que la cobertura de vacunación en mujeres embarazadas tiene amplia variabilidad entre países y al interior de los mismos; desde el 18% hasta el 80%.(47)

En este estudio los niños nacidos durante el periodo invernal 2014-2015 tuvieron mayor posibilidad de ETI, en este sentido el Sistema Global de Respuesta y vigilancia de influenza para el periodo invernal 2014-2015 reportó modificaciones en las propiedades antigénicas en 3C2a de A(H3N2) y que fue la cepa predominante, en tanto que en el

periodo invernal 2015-2016 circulo más AH1N1.(35, 36, 95) Lo anterior favoreció la presencia de brotes.(96)

Los niños con al menos un contacto domiciliario en edad escolar tuvieron mayores posibilidades de enfermarse por ETI. De acuerdo con estudios previos la mayor carga de ETI se encuentra en los niños en edad escolar (97) y son el mejor vehículo del virus hacia los hogares.(97-99)

Algunos estudios han informado la influencia de la edad de la madre en la condición de salud de los niños (100), en este estudio los hijos de madres menores de 25 años tuvieron mayor riesgo de ETI.

Los títulos protectores en sangre de cordón umbilical contra influenza fueron más altos en la sangre de cordón proveniente de madres que habían sido vacunadas con VTI respecto de madres que no habían sido vacunadas. Este hallazgo corresponde a lo descrito en la literatura. Las mujeres embarazadas que reciben la vacunación producen niveles adecuados de anticuerpos.(41, 101) Se ha informado que ocurre transferencia pasiva de anticuerpos a los neonatos. (42, 101, 102) y que esta transferencia incrementa en el último trimestre, razón por la que recién nacido pretermino pudieran tener menor posibilidad de niveles seroprotectores.

Conclusión.

La vacunación con VTI aplicada durante el embarazo protege al lactante menor de Enfermedad Tipo influenza y transfiere la cantidad de anticuerpos necesarios para generar seroprotección al momento del parto y durante los primeros meses de vida.

## **11. LIMITACIONES**

No se hizo diagnóstico etiológico. ni se estudiaron anticuerpos protectores en el cordón umbilical de la cohorte en la que se investigó la efectividad de la vacuna.

Sin embargo este estudio

- Utiliza la definición de caso recomendada por la OMS con mejor sensibilidad y especificidad.

- Se basa en un seguimiento exhaustivo, frecuente, periódico, con personal de salud entrenado para la evaluación de los niños, realizado en cada uno de los domicilios.
- Exploró a los niños y evaluó signos y síntomas compatibles con influenza.
- Entrevistó directamente en el domicilio a las madres o cuidadores de los niños.
- Revisó de cartilla de vacunación de las madres y de los niños.
- Evaluó dos periodos invernales no pandémicos
- Investigó anticuerpos en una muestra semejante a la de niños que fue seguida para evaluación de ETI.

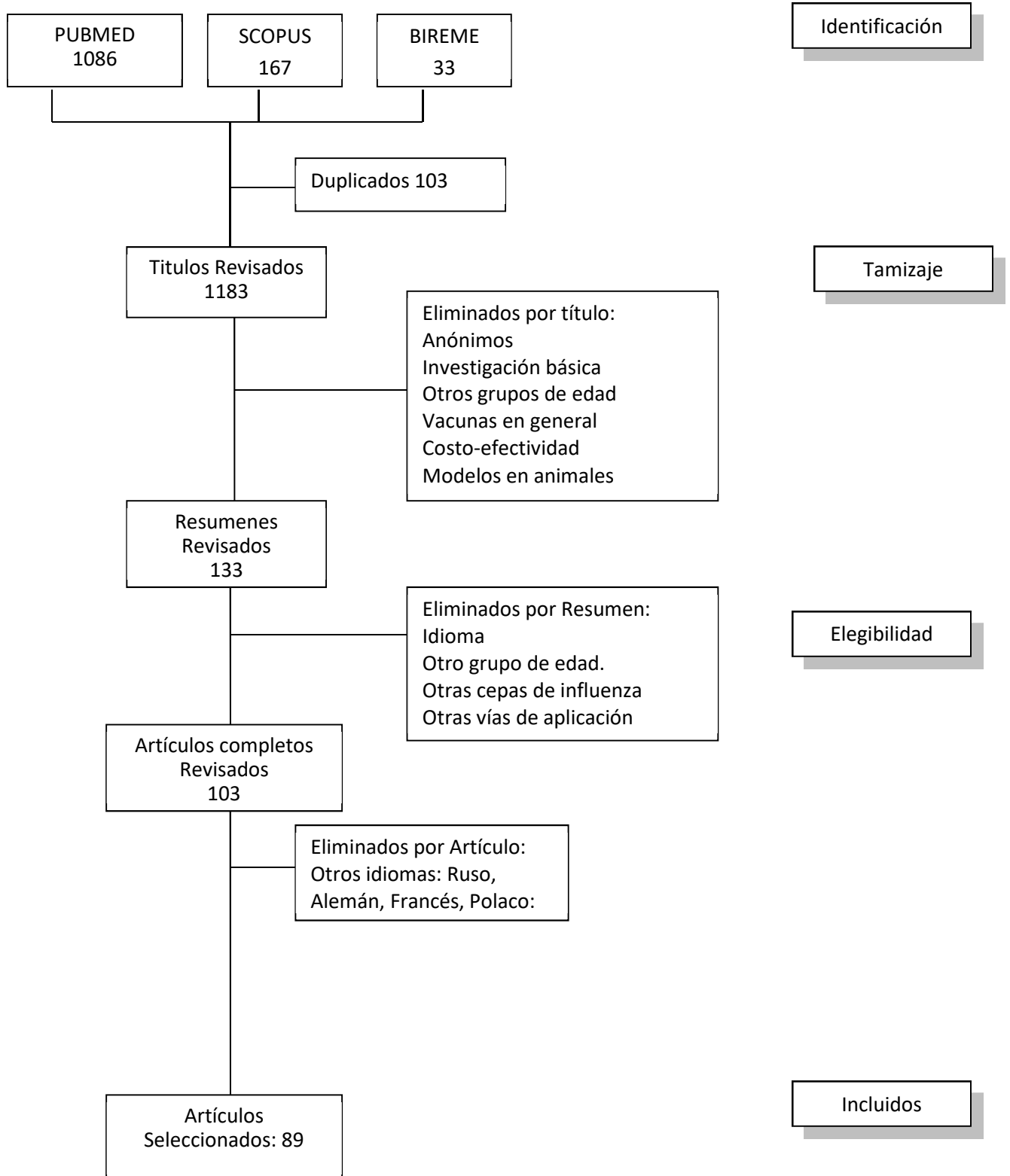


## 12. APÉNDICE

## 12.1. Estrategia de búsqueda revisión bibliográfica sobre influenza

<b>Estrategia de Búsqueda</b>					
<b>Palabras clave</b>					
Embarazadas		Impacto			
Niños		Efectividad			
vacuna trivalente inactivada influenza estacional (VTI)”		Enfermedad Tipo Influenza			
“Vacunación materna”		Infección Respiratoria Aguda			
		Inmunogenicidad			
<b>Términos MESH</b>					
1. Pregnancy OR Mothers.		6. immunogenicity			
2. Young children or Infants.		7. Review, systematic			
3. Influenza vaccine.		8. efficacy OR effectiveness			
4. Influenza-like illness.					
5. Severe acute respiratory syndrome.					
<b>PUBMED: 1086</b>		<b>SCOPUS:167</b>		<b>BIREME:33</b>	
<b>Combinación</b>	<b>Resultado</b>	<b>Combinación</b>	<b>Resultado</b>	<b>Combinación</b>	<b>Resultado</b>
<b>#8AND#3AND#7</b>	<b>663</b>	<b>#3AND#1AND#2AND#8</b>	<b>167</b>	<b>#3AND#1AND#8AND#2</b>	<b>33</b>
<b>#1AND#2AND#3</b>	<b>389</b>				
<b>#3AND##1AND#5OR#6</b>	<b>34</b>				

## 12.2 Flujo de selección de información



### 12.3 Operacionalización de variables

<b>Nombre de la variable</b>	<b>Definición operacional</b>	<b>Tipo</b>	<b>Escala de Medición</b>
Edad del menor	Edad en meses del participante	Cuantitativa continua	Razón
Edad de la madre	Edad en años de la madre	Cuantitativa continua	Razón
Sexo del menor	Hombre - Mujer	Cualitativa Dicotómica	Nominal
Peso del menor	Peso en gramos del menor al nacer y en cada visita de seguimiento	Cuantitativa Continua	Razón
APGAR	Puntaje APGAR del menor a los 5 minutos de haber nacido  <7: Con problemas de salud  >7: Sano.	Cualitativa Dicotómica	Nominal
Alfabetismo del cuidador	lee y escribe (SI ó NO)	Cualitativa Dicotómica	Nominal
Escolaridad del cuidador	Ninguna.  Básica: Primaria secundaria  Media: Preparatoria y Técnico  Superior: Licenciatura, postgrado.	Cualitativa Ordinal	Nominal
Estado civil de la madre	Soltera, casada, viuda, divorciada, unión libre	Cualitativa Politómica	Nominal
Contactos con IRA	Se define contacto del menor, como toda persona que habita en el mismo domicilio del menor por un periodo de al menos 1 mes.  Contacto con IRA: Toda persona contacto del menor que ha tenido tos acompañada de alguno de los	Cualitativa Dicotómica	Nominal

	siguientes síntomas: fiebre, rinorrea, malestar general, cefalea, dolor de garganta.  Si - No		
Contactos con influenza	Se define contacto del menor, como toda persona que habita en el mismo domicilio del menor por un periodo de al menos 1 mes.  Contacto con influenza: Toda persona contacto del menor que ha sido diagnosticado con influenza.  Si - No	Cualitativa Dicotómica	Nominal
Antecedentes de vacunación con VIT de Influenza de la madre	Existe soporte que durante el último embarazo le fue aplicada la vacuna VTI contra influenza  Si ó No	Cualitativa Dicotómica	Nominal
No de dosis de VTI previas al embarazo de la madre	Existe soporte de número de dosis de VTI contra influenza aplicadas antes del último embarazo.	Cuantitativa Discreta	Razón
Trimestre de la gestación en que recibió la dosis de VTI -Influenza	Primer trimestre, Segundo trimestre, Tercer trimestre	Cualitativa Politomica	Nominal
Exposición al humo de tabaco en la vivienda	Algun contacto domiciliario del niño@ fuma dentro de la vivienda  Si – No	Cualitativa Dicotómica	Nominal
Lactancia Materna	El niño recibe leche materna lactancia materna exclusiva.  Si-No  Lactancia Materna exclusiva implica	Cualitativa Dicotómica	Nominal
Tipo de residencia	Casa unifamiliar, casa multifamiliar, apartamento, cuarto, casa móvil, refugio.	Cualitativa Politomica	Nominal
Agua para el	Fuente de abastecimiento de agua:	Cualitativa	Nominal

consumo	entubada, pozo, pipa	Politómica	
Material del piso de la vivienda	Cemento, madera, lámina, tierra.	Cualitativa Politómica	Nominal
Contactos de dormitorio del RN	Número de personas con quienes comparte el dormitorio el niño(a)	Cuantitativa Discreta	Razón
Contactos en la vivienda	Número de personas que viven en la casa	Cuantitativa Discreta	Razón
Antecedente de vacunación contra Influenza de los contactos	Número de contactos de la vivienda que tienen soporte de vacunación contra influenza	Cualitativa Dicotómica	Nominal
Mes de nacimiento del menor	Meses del año	Cualitativa Politómica	Nominal
Embarazos previos de la madre	Número de embarazos previos de la madre	Cuantitativa Discreta	Razón
Edad gestacional al nacimiento del menor	Semanas de gestación cumplidas al momento de nacer	Cuantitativa Discreta	Razón
Episodios de ETI del menor	Número de episodios de ETI que ha padecido el menor durante el seguimiento.  ETI se define como:  Fiebre >38°C y tos de al menos 10 días de evolución.  Si - No	Cualitativa Dicotómica	Nominal
Episodios de IRAG del menor	Número de episodios de IRAG que ha padecido el menor durante el seguimiento.  IRAG se define como: Cualquier	Cualitativa Dicotómica	Nominal

	<p>infección respiratoria aguda Grave con: fiebre <math>\geq 38^{\circ}\text{C}</math> tos; de al menos 10 días de evolución y que requiere hospitalización.</p> <p>Si-No</p>		
Consultas médicas por ETI ó IRAG del menor	Número de consultas médicas por ETI ó IRAG a las que ha acudido el menor durante el periodo de seguimiento	Cuantitativa Discreta	Razón
Hospitalizaciones por ETI ó IRAG del menor	Número de hospitalizaciones por ETI o por IRAG que ha tenido el menor durante el periodo de seguimiento	Cuantitativa Discreta	Razón
Anticuerpos contra influenza	Titulos de anticuerpos encontrados en cada medición realizada al menor (sangre de cordón umbilical, antes y después de la vacunación contra influenza) medidos mediante la técnica de hemaglutinación	Cuantitativa Continua	Razón
Seroprotección del menor	<p>Protegido – No protegido:</p> <p>Seroprotección se definirá como nivel de anticuerpos anti-HA <math>\geq 1:40</math></p> <p>Sera medida en tres oportunidades:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Sangre de cordón umbilical.</li> <li>2. Muestra pre-vacunación del lactante.</li> <li>3. Muestra Post-vacunación del lactante.</li> </ol>	Cualitativa Dicotómica	Nominal





15. Vendió o ayudó a vender algún producto.	/	/
16. Hizo o ayudó a hacer algún producto para vender.	/	/
17. Ayudó criando animales.	/	/
18. Realizo actividades como lavar, planchar o limpiar casa(s).	/	/
19. Cuidó niños de otras familias, adultos mayores o enfermos.	/	/
20. Trabajó en un hospital, ambulancia, centro de salud, Laboratorio u otro servicio de salud.	/	/
21. Trabajo en una oficina de atención al público.	/	/
22. Impartió clases en alguna escuela.	/	/
23. Otra actividad.	/	/

24. En el último mes, ¿estuvo buscando trabajo? 1. Sí /\_/ 2.No /\_/ 9. NHD /\_/

25. En el último mes, ¿realizó actividades del hogar? 1. Sí /\_/ 2.No /\_/ 9. NHD /\_/

26. En el último mes, ¿estudió? 1. Sí /\_/ 2.No /\_/ 9. NHD /\_/

### III. Derechohabiencia

27. ¿Está afiliado o inscrito a algún seguro médico?.

1. Sí /\_/ 2. No /\_/ 9. NHD /\_/

Indicación: Si Contesta la opción 2 o 9 contestar la siguiente pregunta con "0" (No aplica).

28. ¿De qué institución es derechohabiente?

1. IMSS /\_/ 2. ISSSTE /\_/ 3. PEMEX /\_/ 4. SEDENA /\_/ 5. Seguro popular / Prospera /\_/  
6. Privado /\_/ 7. Ninguna /\_/ 9. NHD /\_/ 10. Otra /\_/ \_\_\_\_\_ 0. No aplica /\_/

### IV. Vacunación

#### • Vacunación con Cartilla o soporte de vacunación "VC1....5"

29. ¿Cuenta con Cartilla Nacional de Vacunación, Cartilla Nacional de Salud y/o algún comprobante de vacunación, donde estén registradas las vacunas que le han aplicado a usted?

1. Sí /\_/ 2. No /\_/ 9. NHD /\_/

Indicación: Si Contesta la opción 2 o 9 contestar la siguiente pregunta con "0" (No aplica).

30. ¿Me puede mostrar la Cartilla Nacional de Vacunación, la Cartilla Nacional de Salud y/o el documento probatorio o comprobante en el que le registran las vacunas que le han aplicado?

1. Sí /\_/ 2. No /\_/ 9. NHD /\_/ 0. NA /\_/

Indicación: Si contesta la opción 2 ó 9 pasar a la pregunta 31

Transcriba de la cartilla la información de las siguientes vacunas que le hayan aplicado a la mamá.

Indicación: El cuadro a continuación es para llenar UNICAMENTE a partir de los datos de la cartilla o comprobante de vacunación:

Vacuna	Enfermedad que previene	Dosis	Edad	Frecuencia	Fecha de Vacunación dd / mm / aa
VC1. SR	Sarampión Rubéola	Sin antecedente vacunal			dd / mm / aa
					dd / mm / aa
		Con esquema incompleto			dd / mm / aa
	Tetanos	Con esquema completo			dd / mm / aa

VC2. <b>Td</b>	Difteria	Con esquema incompleto o no documentado			dd / mm / aa
					dd / mm / aa
					dd / mm / aa
VC3 <b>Tdpa</b>	Tetanos, Difteria y Tosferina	única	Después de semana 20 de embarazo		dd / mm / aa
VC4 <b>Influenza Estacional</b>	Influenza	Personas con factores de riesgo			dd / mm / aa
					dd / mm / aa
					dd / mm / aa
		Embarazadas	única		dd / mm / aa
					dd / mm / aa
VC5. <b>Otras Vacunas</b>					dd / mm / aa
					dd / mm / aa
					dd / mm / aa

**Indicación:** Al terminar de llenar el cuadro, pase a la Sección “V. Morbilidad”.

• **Vacunación con Autorreporte: “VA1....6”**

**Indicación:** El cuadro a continuación es para llenar con AUTORREPORTE (*Es decir para las mamás que NO tienen cartilla o comprobante de vacunación, se responde con lo que las mamás recuerdan*). Pregunte por cada una de las vacunas del cuadro. Si la mamá NO recuerda cuántas veces la han vacunado, llenar con “NS” en los espacios de la columna correspondiente a la pregunta **¿Cuántas veces le han aplicado esa vacuna?**

31. ¿Me puede decir que vacunas le han puesto y si recuerda cuántas veces la han vacunado con cada una de ellas?

Vacuna	¿Le han puesto la vacuna contra...? 1. Sí 2. No 8. NS	¿Cuántas veces le han aplicado esa vacuna? Número de veces
VA1. Sarampión y rubeola ( <i>Mejor conocida como SR</i> )	/_/_/	/_/_/
VA2. Tétanos y difteria ( <i>Mejor conocida como Td</i> )	/_/_/	/_/_/
VA3. Tétanos, difteria y tosferina ( <i>Mejor conocida como Tdap</i> )	/_/_/	/_/_/
<b>VA4. Influenza</b>	/_/_/	/_/_/
VA5. pneumococo	/_/_/	/_/_/
VA6. Otra (especificar):	/_/_/	/_/_/

**V. Morbilidad**

32. **Durante los últimos 12 meses**, ¿algún médico le ha diagnosticado influenza? 1. Sí /\_/\_/ 2. No /\_/\_/ 9. NHD /\_/\_/

**Indicación:** Si Contesta la opción 2 o 9, continuar preguntando en la número 37.

33. ¿Fecha de diagnóstico de influenza? /\_/\_/-/\_/\_/-/\_/\_/ (Día - Mes - Año)

Si la mamá no recuerda la fecha, llenar uno de los espacios de fecha con NS

34. ¿En qué institución le realizaron el diagnóstico? 1. Pública /\_/\_/ 2. Privada /\_/\_/ 8. NS /\_/\_/

35. ¿Le realizaron prueba de diagnóstico de influenza? 1. Sí /\_/\_/ 2. No /\_/\_/ 8. NS /\_/\_/

36. ¿Ha sido diagnosticada y/u hospitalizada por alguna de las siguientes enfermedades?

Si la respuesta a la pregunta <b>¿Algun médico le ha diagnosticado...?</b> es con la opción 2 ó 9, llenar los espacios siguientes de la fila con <b>NAEnfermedad</b>	<b>¿Algun médico le ha diagnosticado...?</b> 1.Sí 2.No 8.NS	<b>Fecha de diagnóstico</b>			<b>¿Ha sido hospitalizada por...?</b> 1.Sí 2.No 8.NS	<b>¿Dónde recibió la atención médica?</b> 1. IMMS 2. ISSSTE 3. PEMEX 4. DEFENSA/MARINA 5. Seguro popular 6. IMSS Solidaridad 7. No afiliado 8. NS/NR 9. NHD 10. Particular
		Día dd	Mes mm	Año aa		
37. Diabetes mellitus	/__	/	/	/__	/__	
38. Hipertensión	/__	/	/	/__	/__	
39. EPOC	/__	/	/	/__	/__	
40. Asma	/__	/	/	/__	/__	
41. Falla renal	/__	/	/	/__	/__	
42. Insuficiencia cardiaca congénita	/__	/	/	/__	/__	
43. Cardiopatía	/__	/	/	/__	/__	
44. VIH/SIDA	/__	/	/	/__	/__	
45. Linfoma	/__	/	/	/__	/__	
46. Leucemia	/__	/	/	/__	/__	
47. Otra neoplasia (especificar):	/__	/	/	/__	/__	
48. Otra enfermedad (especificar):	/__	/	/	/__	/__	

#### VI. Información Gineco-obstetra

49. ¿Edad de la primera menstruación? /\_\_ / años. 50. ¿Edad de inicio de vida sexual activa? /\_\_ / años.

Indicación: Si la mamá No le suministra la información llene con "NHD"

51. ¿Cuántos embarazos ha tenido? /\_\_ / embarazos. 52. ¿Cuántos partos ha tenido? /\_\_ / partos.

Indicación: Debe registrar un número, si no hubo entonces registre cero "0"

53. ¿Cuántas cesáreas ha tenido? /\_\_ / cesáreas. 54. ¿Cuántos abortos ha tenido? /\_\_ / abortos.

Indicación: Debe registrar un número, si no hubo entonces registre cero "0"

55. Durante su último embarazo. ¿fue a que la revisara el médico (Control prenatal)? 1. Sí /\_\_ / 2. No /\_\_ / 9. NHD /\_\_ /

Indicación: Si Contesta la opción 2 o 9 contestar la siguiente pregunta con "NA".

56. Durante su último embarazo, ¿cuántas veces acudió a que la revisara el médico (Control prenatal)? /\_\_ / veces

Indicación: Si no recuerda el número de veces, llenar con "NS"

57. ¿Tuvo algún problema de salud en su último embarazo?

1. Sí /\_\_ / 2. No /\_\_ / 9. NHD /\_\_ /

Indicación: Si Contesta la opción 2 o 9 contestar la siguiente pregunta con "NA".

58. ¿Podría decirme qué problema de salud tuvo? \_\_\_\_\_

59. Durante su último embarazo, ¿le subió la presión arterial? 1. Sí /\_\_\_/ 2. No /\_\_\_/ 9. NHD /\_\_\_/

60. Durante su último embarazo, ¿le subió el azúcar (diabetes gestacional)? 1. Sí /\_\_\_/ 2. No /\_\_\_/ 9. NHD /\_\_\_/

61. Durante el parto o cesárea de su último hijo tuvo algún problema? 1. Sí /\_\_\_/ 2. No /\_\_\_/ 9. NHD /\_\_\_/

Indicación: Si Contesta la opción 2 o 9 contestar la siguiente pregunta con "NA".

62. Podría decirme ¿qué problema tuvo? \_\_\_\_\_

### VII. Factores de riesgo

63. ¿Alguna vez en la vida ha fumado? 1. Sí /\_\_\_/ 2. No /\_\_\_/ 9. NHD /\_\_\_/

Indicación: Si contesta la opción 2 o 9, pasar a la pregunta 68

64. ¿A qué edad fumó por primera vez? 1. 5-9 años /\_\_\_/ 2. 10-14 años /\_\_\_/ 3. 15-19 años /\_\_\_/  
4. 20-24 años /\_\_\_/ 5. 25-29 años /\_\_\_/ 6. 30-34 años /\_\_\_/ 7. 35 o más /\_\_\_/ 8. NS /\_\_\_/

65. ¿Fumó en los últimos 12 meses? 1. Sí /\_\_\_/ 2. No /\_\_\_/ 9. NHD /\_\_\_/

Si contesta la opción 2 o 9, pasar a la pregunta 68.

66. En los últimos 12 meses, ¿cuál fue la frecuencia de consumo de tabaco?

1. Más de tres veces por semana /\_\_\_/ 2. Una a tres veces por semana /\_\_\_/ 3. Una a tres veces por mes /\_\_\_/  
4. Una vez al mes /\_\_\_/ 8. NS /\_\_\_/

67. Con relación a la pregunta anterior, ¿aproximadamente cuántos cigarrillos fumo por día?

1. 1 a 10 /\_\_\_/ 2. 11 a 15 /\_\_\_/ 3. 16 y más /\_\_\_/ 8. NS /\_\_\_/ 0. NA /\_\_\_/

68. **En el último mes**, ¿Usó alguna droga o estimulante que no fuese por prescripción médica? 1. Sí /\_\_\_/ 2. No /\_\_\_/ 9. NHD /\_\_\_/

Si contesta la opción 2 ó 9 a esta pregunta, pasar a la pregunta 70.

69. ¿Qué droga y por cuánto tiempo los consumió?

Si elige la opción 2 o 9 llene los espacios de años y meses con NA.

1. Solventes 1. Sí /\_\_\_/ 2. No /\_\_\_/ 9. NHD /\_\_\_/ Tiempo de consumo /\_\_\_/-años, /\_\_\_/ meses- /\_\_\_/  
2. Marihuana 1. Sí /\_\_\_/ 2. No /\_\_\_/ 9. NHD /\_\_\_/ Tiempo de consumo /\_\_\_/-años, /\_\_\_/ meses- /\_\_\_/  
3. Cocaína 1. Sí /\_\_\_/ 2. No /\_\_\_/ 9. NHD /\_\_\_/ Tiempo de consumo /\_\_\_/-años, /\_\_\_/ meses- /\_\_\_/  
4. Heroína 1. Sí /\_\_\_/ 2. No /\_\_\_/ 9. NHD /\_\_\_/ Tiempo de consumo /\_\_\_/-años, /\_\_\_/ meses- /\_\_\_/  
5. Otro 1. Sí /\_\_\_/ 2. No /\_\_\_/ 9. NHD /\_\_\_/ Tiempo de consumo /\_\_\_/-años, /\_\_\_/ meses- /\_\_\_/

70. ¿Alguna vez en la vida ha ingerido bebidas alcohólicas? (Si contesta la opción 2 ó 9 a esta pregunta, pasar a la sección VIII)

1. Sí /\_\_\_/ 2. No /\_\_\_/ 9. NHD /\_\_\_/

71. ¿A qué edad consumió bebidas alcohólicas por primera vez?

1. ≤14 años /\_\_\_/ 2. 15-19 años /\_\_\_/ 3. 20-24 años /\_\_\_/ 4. 25-29 años /\_\_\_/ 5. 30-34 años /\_\_\_/  
6. 35-39 años /\_\_\_/ 7. 40 y más años /\_\_\_/ 9. NHD /\_\_\_/

72. ¿Tomó bebidas alcohólicas **en los últimos 12 meses**? (Si contesta la opción 2 ó 9 a esta pregunta, pasar a la sección VIII)

1. Sí /\_\_\_/ 2. No /\_\_\_/ 9. NHD /\_\_\_/

73. ¿Qué tipo de bebidas alcohólicas tomó en esos últimos 12 meses?

1. Vino de mesa /\_\_\_/ 2. Cerveza /\_\_\_/ 3. Destilados /\_\_\_/ 4. Pulque /\_\_\_/ 5. Alcohol puro /\_\_\_/  
6. Otras bebidas /\_\_\_/ 9. NHD /\_\_\_/

74. ¿En este periodo cuál fue la frecuencia del consumo?

1. Más de tres veces por semana /\_\_\_/ 2. Una a tres veces por semana /\_\_\_/ 3. Una a tres veces por mes /\_\_\_/  
4. Una a once veces por mes /\_\_\_/ 5. Una vez al año /\_\_\_/ 9. NHD /\_\_\_/

75. Con relación a la pregunta anterior, ¿cuántas copas ingirió por vez?

1. 1 a 5 copas /\_\_ / 2. 6 a 10 copas /\_\_ / 3. 11 a 15 copas /\_\_ / 4. 16 o más copas /\_\_ / 9. NHD /\_\_ /

### VIII. Medidas antropométricas

76. Talla: /\_\_\_\_ / cm 77. Peso: /\_\_\_\_ / gms

(Si no es posible obtener la información colocar sobre los espacios en blanco de talla y/o peso "NHD")

### IX. Vivienda

78. ¿Cuántos cuartos utilizan para dormir sin contar pasillos? /\_\_ / cuartos

79. ¿El cuarto donde duerme el niño tiene ventana? (Si elige la opción 2 ó 9 contestar la siguiente pregunta con NA)

1. Sí /\_\_ / 2. No /\_\_ / 9. NHD /\_\_ /

80. ¿Abre esa ventana al menos una vez al día? 1. Sí /\_\_ / 2. No /\_\_ / 0. NA /\_\_ /

81. ¿Dónde acostumbra cocinar?

1. En una habitación en que se duerme /\_\_ / 2. En una habitación independiente utilizada como cocina /\_\_ /  
3. En una construcción independiente utilizada como cocina /\_\_ / 4. Al aire libre /\_\_ / 9. NHD /\_\_ /

82. ¿Qué tipo de combustible suelen utilizar para cocinar?

1. Gas /\_\_ / 2. Electricidad /\_\_ / 3. Queroseno /\_\_ / 4. Carbón /\_\_ / 5. Leña /\_\_ /  
6. Estiércol animal /\_\_ / 7. Matojos o hierba /\_\_ / 9. NHD /\_\_ /

83. ¿Cuál es la principal fuente de agua para los miembros del hogar?

1. Agua entubada con conexión al terreno de la vivienda /\_\_ / 2. Caño vertical público /\_\_ /  
3. Pozo protegido o agujero en el suelo /\_\_ / 4. Pozo subterráneo protegido /\_\_ /  
5. Pozo subterráneo sin protección /\_\_ / 6. Agua de lluvia /\_\_ /  
7. Agua de arroyo o charca /\_\_ / 8. Agua de pipa /\_\_ /  
9. NHD /\_\_ /

84. ¿Llega el agua entubada al interior de la vivienda (cocina, baño)?

1. Sí /\_\_ / 2. No /\_\_ / 9. NHD /\_\_ /

85. ¿Qué tipo de sanitarios tiene su hogar?

1. Baño con desagüe al drenaje (sistema de alcantarillado) /\_\_ / 2. Baño con desagüe a fosa séptica /\_\_ /  
3. Letrina con desagüe /\_\_ / 4. Letrina sin desagüe /\_\_ /  
5. No hay sanitarios (Defecan al aire libre) /\_\_ / 9. NHD /\_\_ /

86. ¿Esta vivienda tiene drenaje? 1. Sí /\_\_ / 2. No /\_\_ / 9. NHD /\_\_ /

Si contesto la opción 2 o 9 en la siguiente pregunta contestar "NA".

87. ¿A dónde está conectado el drenaje? 1. A la calle /\_\_ / 2. A una fosa séptica /\_\_ / 3. A un río, lago o barranca /\_\_ / 0. NA /\_\_ /

88. ¿De qué material es la mayor parte del piso de esta vivienda? 1. Tierra /\_\_ / 2. Cemento o firme /\_\_ / 3. Madera /\_\_ /  
4. Mosaico o azulejo /\_\_ / 5. Otros recubrimientos /\_\_ / (Especifique) \_\_\_\_\_ 9. NHD /\_\_ /

89. ¿De qué material es la mayor parte de las paredes o muros de esta vivienda?

1. Cemento, ladrillo, piedra /\_\_ / 2. Ladrillo de barro /\_\_ / 3. Madera /\_\_ / 4. Lámina de metal /\_\_ / 5. Carrizo y similares /\_\_ /  
6. Lámina de plástico /\_\_ / 7. Otro /\_\_ / (Especifique) \_\_\_\_\_ 9. NHD /\_\_ /

90. ¿Qué tipo de material tienen la mayor parte del techo?

1. Cemento, losa, concreto o similar /\_\_ / 2. Tabique, ladrillo o tabicón /\_\_ / 3. Teja /\_\_ /  
4. Carrizo, bambú, o terrado /\_\_ / 5. Lámina de asbesto  
6. Lámina metálica, fibra de vidrio, plástica /\_\_ / 7. Palma, madera, tejamanil /\_\_ / 8. Lámina de cartón /\_\_ /  
9. Cartón, hule, tela, llantas /\_\_ / 10. Otro /\_\_ / (Especifique) \_\_\_\_\_ 9. NHD /\_\_ /

Nombre de el/la responsable de la entrevista

Firma de el/la responsable de la entrevista



21. Lo/la ha sentido muy frio(a).	/	/	/	/	/	/
22. Movimientos raros (Convulsiones).	/	/	/	/	/	/
23. Diarrea.	/	/	/	/	/	/
24. Sangre en la popo.	/	/	/	/	/	/
25. Otra	/	/	/	/	/	/

#### IV. Esquema de vacunación

- **Reporte de vacunación con Cartilla: "vc1...vc11"**

26. ¿Cuenta con Cartilla Nacional de Vacunación, Cartilla Nacional de Salud y/o algún comprobante de vacunación, donde estén registradas las vacunas que le han aplicado a el/la niño(a)?

1. Sí /\_/ 2. No /\_/ 9. NHD /\_/

Indicación: Si Contesta la opción 2 o 9 contestar la siguiente pregunta con "NA".

27. ¿Me puede mostrar la Cartilla Nacional de Vacunación, la Cartilla Nacional de Salud y/o el documento probatorio o comprobante en el que le registran las vacunas que le han aplicado a el/la niño(a)?

1. Sí /\_/ 2. No /\_/ 9. NHD /\_/ 0. NA /\_/

Si Contesta la opción 2 o 9 pasar a las preguntas 28 y 29.

*Indicación:* Transcriba de la cartilla la información de las siguientes vacunas:

En Fecha de Vacunación colocar la información en: día/Mes/año

Vacuna	Enfermedad que previene	Dosis	Edad y Frecuencia	Fecha de Vacunación dd / mm / aa
vc1. BCG	Tuberculosis	Unica	Al nacer	dd / mm / aa
vc2. Hepatitis b	Hepatitis b	Primera	Al nacer	dd / mm / aa
		Segunda	2 Meses	dd / mm / aa
		Tercera	6 Meses	dd / mm / aa
vc3 Pentavalente Acelular DPaT+VPI+Hib	Difteria Tosferina Tetános Poliomielitis Infecciones por Hib	Primera	2 Meses	dd / mm / aa
		Segunda	4 Meses	dd / mm / aa
		Tercera	6 Meses	dd / mm / aa
		Cuarta	18 Meses	dd / mm / aa
vc4 DPT	Difteria Tosferina Tetános	Refuerzo	4 Años	dd / mm / aa
vc5 ROTAVIRUS	Diarrea por Rotavirus	Primera	2 Meses	dd / mm / aa
		Segunda	4 Meses	dd / mm / aa
		Tercera	6 Meses	dd / mm / aa

Vacuna	Enfermedad que previene	Dosis	Edad y Frecuencia	Fecha de Vacunación dd / mm / aa
vc6. Neumococi ca conjugada	Infecciones por neumococo	Primera		dd / mm / aa
		Segunda		dd / mm / aa
		Refuerzo		dd / mm / aa
vc7. Influenza	Influenza	Primera		dd / mm / aa
		Segunda		dd / mm / aa
		Revacu nación		dd / mm / aa
vc8 SRP	Sarampión Rubéola Protiditis	Primera		dd / mm / aa
		Refuerzo		dd / mm / aa
vc9 SABIN	Poliomielitis		A D I C I O N A L	dd / mm / aa
				dd / mm / aa
				dd / mm / aa
				dd / mm / aa
				dd / mm / aa
				dd / mm / aa
				dd / mm / aa
vc10 SR	Sarampión Rubéola	Adicionales		dd / mm / aa
vc11 Otras vacunas				dd / mm / aa
				dd / mm / aa
				dd / mm / aa

*Indicación al encuestador:* Si la madre o cuidadora de el/la niño(a) le facilita la cartilla de vacunación, recabe la información de ahí y después pase a la pregunta 30.

**Autorreporte de Vacunación: “VA1...VA9”**

28. ¿Me puede decir que vacunas le han puesto y si recuerda cuántas veces el/la niño(a) ha sido vacunado(a) con cada una de ellas?

Indicación: Pregunte por cada una de las vacunas y Vitamina A del cuadro.

Si a la pregunta ¿Le han puesto lavacuna contra...? contesta la opción 2 o 9 en las preguntas restantes del cuadro contestar No Aplica (NA), o si no recuerda (NS).

Vacuna/Vitamina	¿Le han puesto la vacuna/Vitamina contra...? 1. Sí 2. No 9. NHD	¿Cuántas veces le han aplicado esa vacuna/Vitamina? Número de veces o NA/NS	Fecha de la primera aplicación			Fecha de la segunda aplicación			Fecha de la tercera aplicación		
			Día dd	Mes mm	Año aa	Día dd	Mes mm	Año aa	Día dd	Mes mm	Año aa
VA1. Contra la polio (sabin) (se suministran gotas por la boca)	/__ /	/__ /	/	/		/	/		/	/	
VA2. Hepatitis B	/__ /	/__ /	/	/		/	/		/	/	
VA3. Contra Difteria, Tosferina y el Tétanos (DPT) o la vacuna pentavalente (es una inyección que se aplica en la pierna o la nalga)	/__ /	/__ /	/	/		/	/		/	/	
VA4. Contra el Sarampión	/__ /	/__ /	/	/		/	/		/	/	
VA5. Contra el Rotavirus	/__ /	/__ /	/	/		/	/		/	/	
VA6. Contra el Pneumococo	/__ /	/__ /	/	/		/	/		/	/	
VA7. Contra la Influenza	/__ /	/__ /	/	/		/	/		/	/	
VA8. Vitamina A	/__ /	/__ /	/	/		/	/		/	/	
VA9. Otra: Cuál	/__ /	/__ /	/	/		/	/		/	/	

29. ¿Tiene en el hombro el/la niño(a) una cicatriz (marca) de vacuna de la tuberculosis? 1. Sí /\_\_ / 2. No /\_\_ / 9. NHD /\_\_ /

30. ¿Cuántas veces le han puesto a el/la niño(a) la vacuna contra la influenza? /\_\_ / veces (En el espacio subrayado: Registre el número de veces o “NA” (No Aplica) si el niño es menor de 6 meses de edad o “NS” (No sabe) si la madre desconoce. )

**V. Contactos del niño(a)**

31. ¿Cuántas personas normalmente viven en esta vivienda, contando a los niños pequeños y a los ancianos?

Indicación: **Aquí NO** se debe contar al bebe porque la pregunta es para establecer cuántos contactos tiene.

/\_\_ /\_\_ / personas

32. Considerando a los niños chiquitos, los ancianos y los empleados domésticos que duermen aquí, por favor dígame el nombre completo de cada una de las personas que viven normalmente en este hogar, empezando por el jefe de familia y luego del mayor al menor.

Indicación: Registre el nombre de todos incluyendo el del último bebe.

No.	Nombre(s)	Apellido paterno	Apellido materno	Sexo 1.Hombr e	Edad	Entre octubre-2014 y Febrero-2015, ¿ha recibido vacuna contra... ?



				2. Mujer	Influenza		Neumococo	
					1. Si	2.No	1. Si	2. No
1								
2								
3								
4								
5								
6								
7								
8								
9								
10								
11								
12								
13								
14								
15								
16								
17								
18								
19								
20								

33. ¿El niño(a) asiste a guardería o algún lugar donde cuiden niños?      1. Sí /\_\_/      2. No/\_\_/      9. NHD /\_\_/

34. ¿Dentro de esta vivienda se cuida a niños que no viven aquí?      1. Sí /\_\_/      2. No/\_\_/      9. NHD /\_\_/

Indicación: *Sí contesta la opción 2 o 9 en la siguiente pregunta contestar No Aplica (NA).*

35. ¿A cuántos niños?      /\_\_/ niños

\_\_\_\_\_  
Nombre de el/la responsable de la entrevista

\_\_\_\_\_  
Firma de el/la responsable de la entrevista



9. ¿Por qué motivo ha estado hospitalizada?

---

**En las últimas 2 semanas**, ¿ha tenido las siguiente infecciones respiratorias?

Indicación: Si a las preguntas ¿ Actualmente lo presenta?, ¿Lo presentó?: contesta la opción 2 o 9, entonces llenar los espacios de las preguntas restantes relacionadas con esa infección respiratoria con: No Aplica (NA), o si no sabe o no recuerda con: (NS).

Infección respiratoria	¿Actualmente la presenta?	¿La presentó?	Fecha de inicio	Fecha de desaparición	¿Ha sido hospitalizada?	¿Dónde recibió la atención médica?
	1. Sí 2. No 9. NHD	1. Sí 2. No 9. NHD	Día Mes Año dd mm aa	Día Mes Año dd mm aa	1. Sí 2. No 9. NHD	1. IMMS 2. ISSSTE 3. PEMEX 4. DEFENSA/MARINA 5. Seguro popular 6. IMSS Solidaridad 7. No afiliado 10. Particular 8. NS/NR
10. Sinusitis.	/	/	/ / /	/ / /	/	/
11. Otitis.	/	/	/ / /	/ / /	/	/
12. Rinitis.	/	/	/ / /	/ / /	/	/
13. Bronquitis.	/	/	/ / /	/ / /	/	/
14. Influenza.	/	/	/ / /	/ / /	/	/
15. Resfriado común: Ojos llorosos, escurrimiento nasal (moco), congestión nasal, estornudos, dolor de garganta y tos.	/	/	/ / /	/ / /	/	/
16. Enfermedad tipo influenza: Fiebre y tos de más de 10 días.	/	/	/ / /	/ / /	/	/
17. Infección Respiratoria Aguda grave: Fiebre y tos de más de 10 días que requiere hospitalización.	/	/	/ / /	/ / /	/	/
18. Neumonía.	/	/	/ / /	/ / /	/	/
19. Otra (Especifique):	/	/	/ / /	/ / /	/	/

¿Ha presentado alguno de los siguientes síntomas en las 2 últimas semanas?

Indicación: Si a las preguntas ¿ Actualmente lo presenta?, ¿Lo presentó?: contesta la opción 2 o 9, entonces llenar los espacios de las preguntas restantes relacionadas con ese síntoma con: No Aplica (NA), o si no sabe o no recuerda con: (NS).

Síntoma	¿Actualmente lo presenta? 1.Sí 2.No 9.NHD	¿Lo presentó? 1.Sí 2.No 9.NHD	Fecha de inicio Día Mes Año dd mm aa	Fecha de desaparición Día Mes Año dd mm aa	¿Interfiere con las actividades? 1.No 2.Poco 3.Impide	¿Recibió atención por un médico por este motivo? 1.Sí 2.No 9.NHD	¿Fue hospitalizado por este motivo? 1.Sí 2.No 9.NHD
20. Fiebre	/	/	/ / /	/ / /	/	/	/
21. Rinorrea	/	/	/ / /	/ / /	/	/	/
22. Congestión nasal	/	/	/ / /	/ / /	/	/	/
23. Estornudos	/	/	/ / /	/ / /	/	/	/
24. Dolor de garganta	/	/	/ / /	/ / /	/	/	/
25. Tos seca	/	/	/ / /	/ / /	/	/	/
26. Tos con flema	/	/	/ / /	/ / /	/	/	/
27. Dolor de tórax	/	/	/ / /	/ / /	/	/	/
28. Dolor de espalda	/	/	/ / /	/ / /	/	/	/
29. Dificultad para respirar	/	/	/ / /	/ / /	/	/	/
30. Vómito	/	/	/ / /	/ / /	/	/	/
31. Sangrado de mucosas	/	/	/ / /	/ / /	/	/	/
32. Dolor de cabeza	/	/	/ / /	/ / /	/	/	/
33. Alteraciones de la conciencia	/	/	/ / /	/ / /	/	/	/
34. Convulsiones	/	/	/ / /	/ / /	/	/	/
35. Dolor articular	/	/	/ / /	/ / /	/	/	/

	/	/	/	/	/	/	/	/	/
36. Dolor muscular	/	/	/	/	/	/	/	/	/
37. Malestar general	/	/	/	/	/	/	/	/	/
38. Algún otro Especifique:	/	/	/	/	/	/	/	/	/

### III. Riesgo de Infección Respiratoria Aguda por ocupación desempeñada en las dos últimas semanas.

En los últimos 15 días, ¿realizó alguna de las siguientes actividades?

Indicación: Si a la pregunta ¿ Durante las dos últimas semanas usted ....?: contesta la opción 2 o 9, entonces llenar el espacio de la pregunta siguiente relacionada con esa ocupación con: No Aplica (NA), o si no sabe o no recuerda con: (NS).

Ocupaciones de mayor riesgo para IRA	Durante las dos últimas semanas usted ....? 1. Sí 2. No 9. NHD	¿Recibió dinero por realizar esta actividad? 1. Sí 2. No 9. NHD
39. Cuidó niños de otras familias, adultos mayores o enfermos.	/	/
40. Trabajó en un hospital, ambulancia, centro de salud, laboratorio u otro servicio de salud.	/	/
41. Impartió clases a un grupo de niños	/	/

Nombre de el/la responsable de la entrevista

Firma de el/la responsable de la entrevista



### III. Esquema de vacunación

● **Reporte de vacunación con Cartilla: “vc1...vc11”**

20. ¿Cuenta con Cartilla Nacional de Vacunación, Cartilla Nacional de Salud y/o algún comprobante de vacunación, donde estén registradas las vacunas que le han aplicado a el/la niño(a)?

1. Sí /  2. No /  9. NHD /

Si contesta la opción 2 o 9 en esta pregunta, en la siguiente pregunta escriba NA (No Aplica)

21. ¿Me puede mostrar la Cartilla Nacional de Vacunación, la Cartilla Nacional de Salud y/o el documento probatorio o comprobante en el que le registran las vacunas que le han aplicado a el/la niño(a)?

1. Sí /  2. No /  9. NHD /  0. NA /

Si Contesta la opción 2 o 9 pasar a la pregunta 22 Y 23.

*Indicación:* Transcriba de la cartilla la información de las siguientes vacunas:

En Fecha de Vacunación colocar la información en: día/ Mes/año

Vacuna	Enfermedad que previene	Dosis	Edad y Frecuencia	Fecha de Vacunación dd / mm / aa
vc1. BCG	Tuberculosis	Unica	Al nacer	dd / mm / aa
vc2. Hepatitis b	Hepatitis b	Primera	Al nacer	dd / mm / aa
		Segunda	2 Meses	dd / mm / aa
		Tercera	6 Meses	dd / mm / aa
vc3 Pentavalente Acelular DPaT+VPI+Hib	Difteria Tosferina Tetános Poliomielitis Infecciones por Hib	Primera	2 Meses	dd / mm / aa
		Segunda	4 Meses	dd / mm / aa
		Tercera	6 Meses	dd / mm / aa
		Cuarta	18 Meses	dd / mm / aa
vc4 DPT	Difteria Tosferina Tetános	Refuerzo	4 Años	dd / mm / aa
vc5 ROTAVIRUS	Diarrea por Rotavirus	Primera	2 Meses	dd / mm / aa
		Segunda	4 Meses	dd / mm / aa
		Tercera	6 Meses	dd / mm / aa

Vacuna	Enfermedad que previene	Dosis	Edad y Frecuencia	Fecha de Vacunación dd / mm / aa
vc6. Neumococica conjugada	Infecciones por neumococo	Primera		dd / mm / aa
		Segunda		dd / mm / aa
		Refuerzo		dd / mm / aa
vc7. Influenza	Influenza	Primera		dd / mm / aa
		Segunda		dd / mm / aa
		Revacunación		dd / mm / aa
vc8 SRP	Sarampión Rubéola Protiditis	Primera		dd / mm / aa
		Refuerzo		dd / mm / aa
vc9 SABIN	Poliomielitis		A D I C I O N A L	dd / mm / aa
				dd / mm / aa
				dd / mm / aa
				dd / mm / aa
				dd / mm / aa
				dd / mm / aa
				dd / mm / aa
vc10 SR	Sarampión Rubéola	Adicionales		dd / mm / aa
vc11 Otras vacunas				dd / mm / aa
				dd / mm / aa
				dd / mm / aa

*Indicación al encuestador:* Si la madre o cuidadora de el/la niño(a) le facilita la cartilla de vacunación, recabe la información de ahí y después pase a la pregunta 25.

22. ¿Me puede decir que vacunas le han puesto y si recuerda cuántas veces la han vacunado con cada una de ellas?

*Indicación:* Pregunte por cada una de las vacunas del cuadro.

Si a la pregunta ¿Le han puesto la vacuna contra...? contesta la opción 2 o 9 en las siguientes preguntas del cuadro contestar No Aplica (NA), o si no recuerda (NS).

### Autorreporte de Vacunación: “VA1...VA9”

Vacuna/Vitamina	¿Le han puesto la vacuna/Vitamina contra...? 1. Sí 2. No 9. NHD	¿Cuántas veces le han aplicado esa vacuna/Vitamina? Número de veces o NA/NS	Fecha de la primera aplicación Día Mes Año dd mm aa	Fecha de la segunda aplicación Día Mes Año dd mm aa	Fecha de la tercera aplicación Día Mes Año dd mm aa
VA1. Contra la polio (sabin) (se					

suministran gotas por la boca)	/ _ /	/ _ /	/ / /	/ / /	/ / /
VA2. Hepatitis B	/ _ /	/ _ /	/ / /	/ / /	/ / /
VA3. Contra Difteria, Tosferina y el Tétanos (DPT) o la vacuna pentavalente (es una inyección que se aplica en la pierna o la nalga)	/ _ /	/ _ /	/ / /	/ / /	/ / /
VA4. Contra el Sarampión	/ _ /	/ _ /	/ / /	/ / /	/ / /
VA5. Contra el Rotavirus	/ _ /	/ _ /	/ / /	/ / /	/ / /
VA6. Contra el Pneumococo	/ _ /	/ _ /	/ / /	/ / /	/ / /
VA7. Contra la Influenza	/ _ /	/ _ /	/ / /	/ / /	/ / /
VA8. Vitamina A	/ _ /	/ _ /	/ / /	/ / /	/ / /
VA9. Otra: Cuál	/ _ /	/ _ /	/ / /	/ / /	/ / /

23. ¿Tiene en el hombro el/la niño(a) una cicatriz (marca) de vacuna de la tuberculosis? 1. Sí / \_ / 2. No / \_ / 9. NHD / \_ /

*Indicación: Revisar en el brazo de el/la niño(a)*

24. ¿Cuántas veces le han puesto a el/la niño(a) la vacuna contra la influenza? / \_ \_ / veces (En el espacio subrayado: Registre el número de veces o "NA" (No Aplica) en caso de no tener aún la edad para ser vacunado contra influenza, o "NS" (No sabe) según sea el caso en el espacio )



**IV. Utilización de los servicios de salud en las últimas dos semanas**

25. ¿Ha solicitado atención médica para el/la niño(a)? 1. Sí /  /  2. No /  /  9. NHD /  /

Indicación: Si contestó opción 2 o 9, pasar a la pregunta 37.

¿Ha presentado alguna de las siguientes enfermedades, en los últimos 15 días?

Indicación: Si a las preguntas ¿ Actualmente la presenta?, ¿La presentó?: contesta la opción 2 o 9, entonces en los espacios restantes del cuadro contestar: No Aplica (NA), o si no recuerda (NS).

Enfermedad	¿Actualmente la presenta? 1. Sí 2. No 9. NHD	¿La presentó? 1. Sí 2. No 9. NHD	Fecha de inicio Día / Mes / Año dd mm aa	Fecha de desaparición Día / Mes / Año dd mm aa	¿Recibió atención por un médico por este motivo? 1. Sí 2. No 9. NHD	¿Fue hospitalizado por este motivo? 1. Sí 2. No 9. NHD	¿Dónde recibió la atención médica? 1. IMMS 2. ISSSTE 3. PEMEX 4. DEFENSA/MARINA 5. Seguro popular 6. IMSS Solidaridad 7. No afiliado 10. Particular 8. NS/NR	En promedio, cuánto tiempo ha esperado para que lo atiendan? 1. <-15 min. 2. 15-30 min. 3. 31-45 min. 4. >+45 min. 9. NHD	¿Cómo considera la atención médica que le proporcionaron? 1. Buena 2. Regular 3. Mala. 9. NHD
26. Neumonía	<input type="checkbox"/> / <input type="checkbox"/> / <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> / <input type="checkbox"/> / <input type="checkbox"/>	/ / /	/ / /	<input type="checkbox"/> / <input type="checkbox"/> / <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> / <input type="checkbox"/> / <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> / <input type="checkbox"/> / <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> / <input type="checkbox"/> / <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> / <input type="checkbox"/> / <input type="checkbox"/>
27. Otitis media aguda	<input type="checkbox"/> / <input type="checkbox"/> / <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> / <input type="checkbox"/> / <input type="checkbox"/>	/ / /	/ / /	<input type="checkbox"/> / <input type="checkbox"/> / <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> / <input type="checkbox"/> / <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> / <input type="checkbox"/> / <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> / <input type="checkbox"/> / <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> / <input type="checkbox"/> / <input type="checkbox"/>
28. Faringoamigdalitis	<input type="checkbox"/> / <input type="checkbox"/> / <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> / <input type="checkbox"/> / <input type="checkbox"/>	/ / /	/ / /	<input type="checkbox"/> / <input type="checkbox"/> / <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> / <input type="checkbox"/> / <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> / <input type="checkbox"/> / <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> / <input type="checkbox"/> / <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> / <input type="checkbox"/> / <input type="checkbox"/>
29. Rinofaringitis	<input type="checkbox"/> / <input type="checkbox"/> / <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> / <input type="checkbox"/> / <input type="checkbox"/>	/ / /	/ / /	<input type="checkbox"/> / <input type="checkbox"/> / <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> / <input type="checkbox"/> / <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> / <input type="checkbox"/> / <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> / <input type="checkbox"/> / <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> / <input type="checkbox"/> / <input type="checkbox"/>
30. Faringitis	<input type="checkbox"/> / <input type="checkbox"/> / <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> / <input type="checkbox"/> / <input type="checkbox"/>	/ / /	/ / /	<input type="checkbox"/> / <input type="checkbox"/> / <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> / <input type="checkbox"/> / <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> / <input type="checkbox"/> / <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> / <input type="checkbox"/> / <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> / <input type="checkbox"/> / <input type="checkbox"/>
31. Sinusitis	<input type="checkbox"/> / <input type="checkbox"/> / <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> / <input type="checkbox"/> / <input type="checkbox"/>	/ / /	/ / /	<input type="checkbox"/> / <input type="checkbox"/> / <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> / <input type="checkbox"/> / <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> / <input type="checkbox"/> / <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> / <input type="checkbox"/> / <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> / <input type="checkbox"/> / <input type="checkbox"/>
32. Bronquitis	<input type="checkbox"/> / <input type="checkbox"/> / <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> / <input type="checkbox"/> / <input type="checkbox"/>	/ / /	/ / /	<input type="checkbox"/> / <input type="checkbox"/> / <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> / <input type="checkbox"/> / <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> / <input type="checkbox"/> / <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> / <input type="checkbox"/> / <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> / <input type="checkbox"/> / <input type="checkbox"/>
33. Laringitis	<input type="checkbox"/> / <input type="checkbox"/> / <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> / <input type="checkbox"/> / <input type="checkbox"/>	/ / /	/ / /	<input type="checkbox"/> / <input type="checkbox"/> / <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> / <input type="checkbox"/> / <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> / <input type="checkbox"/> / <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> / <input type="checkbox"/> / <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> / <input type="checkbox"/> / <input type="checkbox"/>
34. Diarrea	<input type="checkbox"/> / <input type="checkbox"/> / <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> / <input type="checkbox"/> / <input type="checkbox"/>	/ / /	/ / /	<input type="checkbox"/> / <input type="checkbox"/> / <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> / <input type="checkbox"/> / <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> / <input type="checkbox"/> / <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> / <input type="checkbox"/> / <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> / <input type="checkbox"/> / <input type="checkbox"/>
35. Control de niño sano	<input type="checkbox"/> / <input type="checkbox"/> / <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> / <input type="checkbox"/> / <input type="checkbox"/>	/ / /	/ / /	<input type="checkbox"/> / <input type="checkbox"/> / <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> / <input type="checkbox"/> / <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> / <input type="checkbox"/> / <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> / <input type="checkbox"/> / <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> / <input type="checkbox"/> / <input type="checkbox"/>
36. Otra (Especifique):	<input type="checkbox"/> / <input type="checkbox"/> / <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> / <input type="checkbox"/> / <input type="checkbox"/>	/ / /	/ / /	<input type="checkbox"/> / <input type="checkbox"/> / <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> / <input type="checkbox"/> / <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> / <input type="checkbox"/> / <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> / <input type="checkbox"/> / <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> / <input type="checkbox"/> / <input type="checkbox"/>



37. ¿Cuánto tiempo le toma llegar al servicio de salud más cercano?  
Si No sabe o No recuerda colocar en los campos de horas y minutos (NS).

Horas /\_\_\_/ Minutos: /\_\_\_/

**V. Presencia de los siguientes SIGNOS y SÍNTOMAS respiratorios en 2 semanas previas a la visita**

*Indicación: Si a las preguntas ¿ Actualmente?, ¿Anteriormente?: contesta la opción 2 o 9 en los campos restantes del cuadro poner No Aplica (NA), o si no recuerda (NS).*

Signos y síntomas	Actualme nte	Anterior mente	Fecha de inicio			Fecha de desaparición			¿Recibió atención por un médico por este motivo?		¿Fue hospitalizado por este motivo?	
	1.Sí 2.No 9.NHD	1.Sí 2.No 9.NHD	Día / dd	Mes / mm	Año aa	Día / dd	Mes / mm	Año aa	1.Sí 2.No 9.NHD	1.Sí 2.No 9.NHD		
38. Tos	/___/	/___/	/	/		/	/		/___/	/___/		
39. Dificultad para beber o amamantarse	/___/	/___/	/	/		/	/		/___/	/___/		
40. Calentura o fiebre	/___/	/___/	/	/		/	/		/___/	/___/		
41. Pies y vientre fríos (hipotermia)	/___/	/___/	/	/		/	/		/___/	/___/		
42. Emite un ronquido cuando come o le hierva el pecho: (Obstrucción nasal)	/___/	/___/	/	/		/	/		/___/	/___/		
43. Secreción nasal o escurrimiento de moquito(rinorrea)	/___/	/___/	/	/		/	/		/___/	/___/		
44. Estornudos	/___/	/___/	/	/		/	/		/___/	/___/		
45. Enrojecimiento e inflamación de la nariz y/o ojos llorosos(coriza)	/___/	/___/	/	/		/	/		/___/	/___/		
46. Dolor o enrojecimiento de la garganta	/___/	/___/	/	/		/	/		/___/	/___/		
47. Dolor o secreción de líquido del oído	/___/	/___/	/	/		/	/		/___/	/___/		
48. Aleteo o ensanchamiento nasal, respiración rápida, agitada y hundimiento del tórax (Dificultad para respirar).	/___/	/___/	/	/		/	/		/___/	/___/		
49. Llanto inusual persistente y no debido a hambre, sed, cansancio, soledad, pañal mojado, frío, calor(Irritabilidad)	/___/	/___/	/	/		/	/		/___/	/___/		
50. Coloración pálida-azulada en labios, boca, lengua y mucosa oral (Cianosis)	/___/	/___/	/	/		/	/		/___/	/___/		
51. Presencia de bolitas o masitas alrededor del cuello (ganglios cervicales inflamados)	/___/	/___/	/	/		/	/		/___/	/___/		
52. Puntos rojos en el paladar (petequias)	/___/	/___/	/	/		/	/		/___/	/___/		
53. Diarrea	/___/	/___/	/	/		/	/		/___/	/___/		
54. Pérdida o disminución del apetito	/___/	/___/	/	/		/	/		/___/	/___/		
55. Vómito	/___/	/___/	/	/		/	/		/___/	/___/		
56. No se mueve, parece dormido, inactivo, no hace caso (Letargo)	/___/	/___/	/	/		/	/		/___/	/___/		
57. Pérdida de peso	/___/	/___/	/	/		/	/		/___/	/___/		
58. Convulsiones	/___/	/___/	/	/		/	/		/___/	/___/		

59. Se ve decaído	/	/	/	/	/	/
60. Otro especifique): _____	/	/	/	/	/	/

**VI. Valoración de signos de enfermedad respiratoria en el/la niño(a)**

Indicación: Mediante observación y medición, llene los siguientes datos.

61. La temperatura corporal del niño es: /\_\_\_\_\_/ °C. (Medida con termómetro) o si no se pudo tomar “NHD”

62. Número de respiraciones por minuto: /\_\_\_\_\_/ o si no se pudo medir “NHD”  
(Por favor siga las indicaciones del Manual, para contabilizar el número de respiraciones por minuto).

63. Verifique si el niño tiene obstrucción nasal: Observe si rechaza el alimento (seno, fórmula, tés o atole) o se le dificulta comer.  
¿Tiene obstrucción nasal? 1. Sí /\_/ 2. No /\_/ 9. NHD /\_/

64. Verifique la presencia de tiraje subcostal (Siga las instrucciones del Manual para identificar si existe tiraje subcostal). ¿Tiene tiraje subcostal? 1. Sí /\_/ 2. No /\_/ 9. NHD /\_/

65. Verifique la presencia de estridor. (Verifique las instrucciones del Manual para identificar si existe estridor) ¿Tiene estridor? 1. Sí /\_/ 2. No /\_/ 9. NHD /\_/

66. Verifique la presencia de sibilancias. (Verifique las instrucciones del Manual para identificar si existen sibilancias)  
¿Tiene sibilancias? 1. Sí /\_/ 2. No /\_/ 9. NHD /\_/

Indicación: Si alguna de las siguientes mediciones no se pudo hacer (Peso, Talla, circunferencia de cráneo colocar “NHD”

67. Peso: /\_\_\_\_\_/ g                      68. Talla: /\_\_\_\_\_/cm                      69. Circunferencia del cráneo: /\_\_\_\_\_/cm

**VII. Antecedentes de los contactos de el/la niño(a) diferentes a la mamá.**

Indicación entrevistador: Contacto del niño es aquel que duerme bajo el mismo techo y lo ayuda a cargar o a alimentar, pero es otra persona diferente a la mamá.

70. Registre los datos de las personas que habitan en esta vivienda y han recibido vacuna contra Influenza y/o neumococo, en los últimos 15 días. *Indicación: Empezando por el jefe del hogar.*

No.	Nombre(s)	Apellido paterno	Apellido materno	Sexo 1. Hombre 2. Mujer	Edad	En los últimos 15 días, ¿ha recibido vacuna contra... ?	
						Influenza 1. Si 2. No	Neumococ 1. Si 2. No
1							
2							
3							
4							
5							
6							
7							
8							
9							
10							
11							
12							
13							

14							
15							

¿Han ocurrido alguna de las siguientes infecciones de vías respiratorias (enlistadas en el cuadro) en las personas que viven en la misma vivienda, sin considerar a la mamá y a el/la niño(a), en las últimas dos semanas?

**Indicación:** Si a las preguntas ¿En las últimas dos semanas...?, ¿Su condición actual es...?: contesta la opción 2 o 9, en las preguntas restantes del cuadro contestar No Aplica (NA), o si no recuerda (NS).

Enfermedad	¿En las últimas dos semanas presentó...? 1. Sí 2. No 9. NHD	Fecha de inicio Día / Mes / Año dd mm aa	Fecha de desaparición Día / Mes / Año dd mm aa	¿Su condición actual es? 1. Curado 2. Enfermo 3. Fallecido 9. NHD	¿Recibió atención por un médico por este motivo? 1. Sí 2. No 9. NHD	¿Fue hospitalizado por este motivo? 1. Sí 2. No 9. NHD
71. Resfriado común: jorrorosos, escurrimiento nasal (moco), congestión nasal, estornudos, dolor de garganta, tos.	/__	/ /	/ /	/__	/__	/__
72. Enfermedad tipo influenza: Fiebre y tos de más de 10 días	/__	/ /	/ /	/__	/__	/__
73. Infección Respiratoria Aguda grave: Fiebre y tos de más de 10 días que requiere hospitalización	/__	/ /	/ /	/__	/__	/__
74. Neumonía	/__	/ /	/ /	/__	/__	/__
75. Otitis media aguda	/__	/ /	/ /	/__	/__	/__
76. Faringoamigdalitis	/__	/ /	/ /	/__	/__	/__
77. Rinofaringitis	/__	/ /	/ /	/__	/__	/__
78. Faringitis	/__	/ /	/ /	/__	/__	/__
79. Sinusitis	/__	/ /	/ /	/__	/__	/__
80. Bronquitis	/__	/ /	/ /	/__	/__	/__
81. Laringitis	/__	/ /	/ /	/__	/__	/__
82. Otra. Cual?	/__	/ /	/ /	/__	/__	/__

83. ¿Dentro de esta vivienda se cuidan a niños que no viven aquí? 1. Sí /\_\_ 2. No /\_\_ 9. NHD /\_\_

Indicación: Si contesta la opción 2 o 9 en la siguiente pregunta contestar No Aplica (NA).

84. ¿A cuántos niños? /\_\_ niños

85. ¿El niño(a) asiste a guardería o algún lugar donde cuiden niños? 1. Sí /\_\_ 2. No /\_\_ 9. NHD /\_\_

Nombre de el/la responsable de la entrevista

Firma de el/la responsable de la entrevista



## 12.5 Consentimiento informado

### INSTITUTO NACIONAL DE SALUD PÚBLICA UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO SERVICIOS DE SALUD DE VERACRUZ

Proyecto secundario:

**Impacto de la vacunación contra influenza estacional durante el embarazo sobre la morbilidad respiratoria e inmunogenicidad del lactante menor**

De:

**Ensayo Clínico Fase II para evaluar la Inmunogenicidad y Seguridad de la vacuna contra Influenza estacional 2011 en mujeres embarazadas.**

**CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PADRES DE MENORES DE UN AÑO, HIJOS DE MADRES QUE PARTICIPARON EN EL ENSAYO CLÍNICO.**

#### Introducción/Objetivo:

La Epidemia de Influenza que se vivió en el mundo en el año 2009, ha dejado muchas preguntas que aun no se resuelven. En el caso de la aplicación de algunas vacunas, aunque se han realizado estudios específicos que permiten ofrecer amplios beneficios para los seres humanos, es necesario realizar estudios de investigación que nos permitan conocer, de acuerdo a pruebas de laboratorio dirigidas, el grado de protección que proporcionan estas vacunas, por lo que se realizó el estudio en el cual usted participo y fue vacunada, para completar este estudio también es necesario conocer cuál es el grado de respuesta que sus hijas(os) muestren con la porción de la vacuna que le transmitió la madre a su hijo(a) a través de la sangre y calificar que cambios hay al aplicarles la vacuna directamente. Esta evaluación es la que complementaría los resultados y es lo que los investigadores desean conocer con esta parte del estudio.

**Estimada Sra.** Como usted recuerda el año pasado participó en el estudio donde se le aplico la vacuna contra la influenza estacional y además autorizo a que se obtuviera una muestra de sangre del cordón umbilical al momento del nacimiento de su hijo(a).

Como seguimiento a este estudio ahora el Instituto Nacional de Salud Pública, La Universidad Nacional Autónoma de México y los Servicios de Salud de Veracruz (SESVER) están invitando a su hijo(a) a participar en este seguimiento. Tanto Usted como su hijo(a) han recibido varias visitas después de su vacunación y después de que el niño(a) nació. Como parte complementaria a este seguimiento, estamos pidiendo a usted(es) padres del menor, autoricen a tomarle dos muestras de sangre, de la vena del brazo, aproximadamente serán 3cm en cada muestra (aproximadamente una cucharadita de café).

Una muestra será antes de que le apliquen la vacuna contra influenza estacional 2015-2016 que será proporcionada por los Servicios de Salud y se indica en el esquema de vacunación obligatorio del menor y la segunda muestra seis meses después de que le apliquen la vacuna.

El total de participantes será de 150 menores, que son los hijos de las madres vacunadas, que participaron en el proyecto y 150 menores de madres que no fueron vacunadas, por causas ajenas al proyecto, pero que aceptaron se obtuviera la muestra de sangre del cordón umbilical.

Todos los participantes corresponden a población con cobertura de atención médica por la Jurisdicción Sanitaria número VII.

Si autoriza(n) que tomemos estas muestras, se contara con tres calificaciones; al nacimiento, antes de ser vacunados y seis meses después, así podremos comparar los cambios que el

sistema de defensas del menor tiene en cada etapa y podremos ver las diferencias que hay con los hijos de las madres que no fueron vacunadas durante el embarazo con los hijos de madres no vacunadas. Ya se podrá enlazar la información sobre la salud de su hijo que se obtuvo durante los primeros seis meses de vida.

Los resultados que obtengamos permitirán fortalecer la propuesta de hacer cumplir la vacunación, a todas las mujeres embarazadas y con ello disminuir las complicaciones de salud que tienen los hijos de las madres no vacunadas.

Su autorización para la participación de su hijo(a), es totalmente voluntaria. Si decide no participar, su atención médica no se verá perjudicada.

Si usted acepta que su hijo(a) participe en el estudio, solicitaremos de su tiempo y aceptación para realizar los siguientes

#### **Procedimientos:**

1. La firma del presente formato de consentimiento informado. el cual le ha sido explicado ampliamente por el personal del estudio, quienes están capacitados para resolver cualquier duda. Antes de firmar, usted podrá leerlo libremente y presentarlo a su médico si así lo considera conveniente
2. Permitir se le tome una primer muestra de sangre a su hijo(a) que actualmente tiene menos de un año y que NO ha sido vacunado contra la influenza estacional 2015
3. Permitir seis meses después de que lo vacunen contra influenza estacional, se tome una segunda muestra

Cabe mencionar que este procedimiento lo realiza una Química capacitada y con amplia experiencia en toma de muestras pediátricas.

#### **Beneficios**

A su hijo(a) le realizaremos un estudio de tipo de sangre el cual le proporcionaremos por escrito, que le servirán para llevárselos a su pediatra en el seguimiento de niño sano o estimulación temprana y para que lo incluya en su expediente.

Su hijo(a) **NO** tendrán ningún beneficio directo.

**NINGÚN ESTUDIO TENDRÁ COSTO PARA EL PARTICIPANTE.** El proyecto pagará los gastos para los análisis de laboratorio de la muestra sanguínea.

**Costos por su participación:** Usted no pagará ningún monto económico por la participación de su hijo(a), agradecemos el tiempo que nos brinde para esta participación.

**Confidencialidad:** A su hijo(a) se le ha asignado un número de identificación toda la información de su hijo(a), será relacionada bajo un mismo número de identificación y será manejado en forma confidencial, el nombre de su hijo(a) no aparecerá en ningún documento o presentación. No se informará a nadie fuera del estudio, sus resultados.

**Riesgos Potenciales/Compensación:** El primer riesgo que pudiera presentar podría ser que al momento de la toma de muestra de sangre, se formará un hematoma o moretón en el brazo, el cual desaparecerá en máximo tres días, si fuera necesario se podrá aplicar fomentos en el sitio de la punción.

Es necesario que durante el tiempo que su hijo(a) participe en este estudio, no participe en otro proyecto de investigación sin la aprobación de los investigadores responsables de este estudio. La finalidad de esto es protegerlo de alguna complicación que pudiera suceder por interacción entre algunos medicamentos y/o por la extracción de su sangre en forma repetida.

**Este estudio no pagará atención médica adicional o secundaria NI compensación alguna.**

**Algunas posibles razones para suspender a un participante de este estudio son:** Que el participante cambie del lugar de residencia, lo que impediría continuar el seguimiento.

**Participación Voluntaria/Retiro:** Si usted decide terminar su participación, lo puede hacer en cualquier momento, sin que esto repercuta en la atención médica que se le ha venido proporcionando.

**Derecho a información y a cambio de decisión:** Usted tiene derecho a recibir respuesta a cualquier duda relacionada con el estudio, así como a ser informado(a) de cualquier cambio en los procedimientos del mismo. Si hoy, Usted autoriza que la sangre de su hijo(a) se utilice en estudios relacionados con la Influenza y después decide que su muestra se destruya, bastará con que usted lo solicite, para que se lleve a cabo la destrucción de dicha muestra.

**Contactos:** Si tiene alguna duda sobre el estudio, El Biologo Sergio canizales o la Dra. Rocío Domínguez podrá atender a su llamada en el Centro de Salud, entre las 8:00 a.m. y las 16:00 p.m., marcando el número de teléfono: 72-4-34-71.

Cualquier información o respuesta, a cualquier duda que tenga, acerca de los procedimientos que se llevarán a cabo y de los riesgos que pudiera presentar, también podrán ser contestadas por: La Dra. Leticia Ferreyra en el teléfono (777) 3293000, extensión 4312 ó al 01 55 54 8710 00, ext. 4312. Para llamar, sin que implique costos para usted, puede acudir con la Dra. Rocío Domínguez en el Centro de Salud, quien podrá comunicarles directamente.

Asimismo, si Usted tiene preguntas generales relacionadas con sus derechos como participante, podrá dirigirse a la Presidenta del Comité de Ética en Investigación del Instituto Nacional de Salud Pública, Mtra. Angélica Ángeles Llerenas al teléfono (777) 329-3000, extensión 7424, de lunes a viernes de 10:00 a 17:00 hrs. Como otra alternativa de comunicación puede escribir al *Correo electrónico:* [etica@insp.mx](mailto:etica@insp.mx).

### **Expiración**

Su autorización para el uso o revelación de la información que se obtenga durante el estudio relacionado con la salud de su hijo(a), terminará cuando se haya publicado el resultado de la investigación en forma de artículos, cuya publicación será en revistas científicas.

### **Usted tiene los siguientes derechos al participar en el estudio:**

- Estar informada detalladamente de la naturaleza y propósito del estudio, de los procedimientos, ser notificado de cualquier medida alternativa que le pudiera ser útil a su hijo(a).
- Usted podrá hacer cualquier pregunta referente al estudio o a los procedimientos. Usted podrá recibir una copia de este formato de consentimiento firmado y con la fecha del día en que lo firma, si lo solicita.
- Usted debe decidir si acepta o no participar en el estudio, sin la intervención de cualquier fuerza, fraude, mentira, presión, coerción o influencia indebida sobre su decisión.

### **Nota:**

1. Si el paciente no sabe leer, el médico deberá leerlo en voz alta y de forma pausada, explicando los conceptos aquí referidos cuando sea necesario.
2. En caso de pacientes que no dominan el Español, deberá asistirse de un traductor
3. En ambos casos, se deberá utilizar la huella digital del paciente.

**Por favor MARQUE con una X la condición en que autoriza la participación.**

/ \_\_\_/ Acepto que mi hijo(a) participe en el estudio, donar una muestra de sangre tomada en el brazo de mi hijo(a) y **SÍ AUTORIZO** se guarden para estudios futuros.

/ \_\_\_/ Acepto que mi hijo(a) participe en el estudio autorizando la toma de muestra de su brazo, pero **NO** acepto se guarde para estudios futuros



**SU FIRMA INDICA QUE HA LEIDO Y ENTENDIDO LA INFORMACIÓN QUE SE LE HA SEÑALADO MÁS ARRIBA, QUE HA DISCUTIDO EL PROYECTO CON LA PERSONA ENCARGADA DE OBTENER SU CONSENTIMIENTO Y QUE HA DECIDIDO QUE SU HIJO(A) PARTICIPE CON BASE EN LA INFORMACIÓN PROPORCIONADA EN ESTE DOCUMENTO.**

*Le solicitamos, por favor que escriba su nombre completo y firme (ó ponga su huella digital) en la sección que le corresponde.*

Nombre del participante	Firma o huella digital	Fecha
<hr/>		
Domicilio del participante		
<hr/>		
Nombre del testigo 1	Firma del testigo	
<hr/>		
Parentesco	Domicilio del testigo	
<hr/>		
Nombre del testigo 2	Firma del testigo	
<hr/>		
Parentesco	Domicilio del testigo	
<hr/>		

**Persona que obtuvo el consentimiento**

Testifico que se han cumplido satisfactoriamente los requerimientos para obtener el consentimiento para participar en el estudio. Que al participante se le ha explicado en lenguaje sencillo y sin tecnicismos: los objetivos, características del proyecto, sus derechos, la información contenida en este formato de consentimiento, los posibles riesgos y reacciones que razonablemente pudieran llegar a presentarse. Además, certifico que se motivó al participante para expresar las preguntas que surgieron en la lectura y explicación del formato y que todas las dudas fueron contestadas adecuadamente

Nombre y firma de la persona que obtuvo el consentimiento.	Fecha
<hr/>	/ / / / / / / / /
	Día Mes Año



INSTITUTO NACIONAL DE SALUD PÚBLICA  
LABORATORIO DE BIOLÓGICOS Y REACTIVOS DE MÉXICO  
SERVICIOS DE SALUD DE VERACRUZ  
UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

**Proyecto secundario:**

**Impacto de la vacunación contra influenza estacional durante el embarazo sobre la morbilidad respiratoria e inmunogenicidad del lactante menor**

**De:**

**Título del proyecto: Ensayo Clínico Fase II para evaluar la Inmunogenicidad y Seguridad de la vacuna contra Influenza estacional 2011 en mujeres embarazadas.**

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA  
MUJERES EMBARAZADAS

**Introducción/Objetivo:**

La epidemia de influenza que se vivió en el mundo en el año 2009, ha dejado preguntas que aún no se resuelven. En el caso de la aplicación de algunas vacunas, aunque se han realizado estudios específicos que permiten ofrecer amplios beneficios para los seres humanos, es necesario realizar estudios de investigación que nos permitan conocer, de acuerdo a pruebas de laboratorio dirigidas, el grado de protección que proporcionan estas vacunas para adecuar la dosis de vacuna que brinden protección más efectiva y aprovechar los recursos existentes. También es necesario conocer y calificar la intensidad de algunos efectos llamados adversos que puedan asociarse a la vacunación y/o al efecto de la vacuna. Esta evaluación es la que los investigadores desean conocer en este estudio.

**Estimada Sra.** El Instituto Nacional de Salud Pública, la Universidad Nacional Autónoma de México) y los Servicios de Salud de Veracruz (SESVER), están dando continuidad a un estudio epidemiológico en mujeres embarazadas y sus hijos recién nacidos, aunque el estudio inicio hace dos años no se han completado el número de niños a ser estudiados, ya que solo se puede efectuar en la temporada invernal, pues en esta época cuando en todos los Centros de Salud se aplica la vacuna contra influenza a las mujeres embarazadas, indicada como prioritaria por el Programa Nacional de Vacunación.

Este estudio consiste en conocer el grado de protección que dará la vacuna a los recién nacidos, así como también nos interesa conocer cuál es la respuesta de los hijos de madres que por algún motivo no se vacunaron contra influenza durante el embarazo. La calificación se hará a través de la medición de las células de defensa que se hayan producido en el organismo del niño a partir de la vacuna contra influenza estacional que le aplicaron a la mamá durante el embarazo. Esperamos la participación de 150 embarazadas vacunadas y No vacunadas. Se requiere continuar para tener un mayor número de niños participantes, para dar más valor a los resultados obtenidos y poder definir de una manera más clara las diferencias de la respuesta entre los hijos de madres vacunadas y las no vacunadas. Así también si se autoriza se dará seguimiento para identificar la presencia o no de infecciones respiratorias a los recién nacidos durante los primeros seis meses de vida.

Usted está siendo invitada a participar en este estudio, por ser una paciente que se atiende en alguno de los Centros de Salud de la Jurisdicción Sanitaria Número VII de Orizaba Veracruz y pertenecen a la zona de estudio.

Y que actualmente se encuentra en el Hospital Regional en Orizaba, esperando su evaluación ya que esta próxima a dar a luz.

Esperamos la participación de 150 mujeres embarazadas que hayan RECIBIDO o NO la vacuna contra Influenza ESTACIONAL 2015-2016, por parte del Programa Nacional.

Le solicitamos que nos autoricen Usted y / o su esposo para tomar una muestra sanguínea de cordón umbilical a su hijo al momento del nacimiento, también solicitamos su autorización para hacerle una visita cada quince días, durante 6 meses, en este seguimiento recabaremos información sobre el estado de salud del recién nacido.

Si usted acepta participar en el estudio, por favor primero se requiere este formato sea firmado;

**Procedimientos:**

1. Firmar el presente formato de Consentimiento Informado.
2. Autorizar a una enfermera que trabaja para el estudio estar presente en el nacimiento de su hijo(a).
3. Al momento del nacimiento, será la responsable de tomar la muestra de sangre aproximadamente 10 mililitros o dos cucharaditas del cordón umbilical de su hijo(a).
4. Si lo autoriza, después de nacido su hijo(a) le realizaremos 12 visitas en su domicilio, en forma quincenal.

5. En la primer visita contestar un cuestionario, qué tiene preguntas sobre características de la vivienda, sobre salud y vacunación.
  - a. Para conocer la presencia o no de infecciones respiratorias y posible hospitalización, le tomaran su peso y medidas de estatura y circunferencia de la cabeza,
  - b. Copiar el registro de la Cartilla Nacional de Vacunación, las vacunas que le hayan aplicado acorde a su edad, cada una de estas visitas durará aproximadamente 45 minutos.

Si decide que no le visitemos, y usted decide, pudiera acudir al Centro de Salud de Orizaba, Veracruz al consultorio donde se encuentra el Médico responsable del proyecto, para que allí se lleve a cabo esta evaluación y llenado del formato de seguimiento con los datos de su hijo(a).

#### **Participación Voluntaria/Retiro:**

Su participación es totalmente voluntaria, en cualquier momento puede retirarse, o si decide no participar, su atención médica no se verá perjudicada en ningún momento.

Si usted decide terminar su participación, lo puede hacer en cualquier momento, sin que esto repercuta en la atención médica que recibe en su Centro de Salud, solo deberá informarlo al personal de salud que le visita o acudir al Centro de Salud en Orizaba para manifestar su decisión.

#### **Beneficios**

Usted y su hijo(a) NO tendrán un beneficio directo.

**Costos por su participación:** Usted no pagará ningún monto económico por su participación, ni por los estudios de laboratorio que se le realicen de este estudio ni las visitas derivadas del mismo.

**Confidencialidad:** Se le asignará un número para identificar toda la información que usted proporcione relacionada con LA salud y la información que se obtenga de su hijo(a), al igual que los resultados de laboratorio, todo será manejado en forma confidencial, y su nombre no aparecerá en ningún documento o presentación.

**Riesgos Potenciales/Compensación:** el riesgo es que pudiera llorar al momento de tomar las medidas antropométricas, todo es en presencia de los padres o responsables, el personal está debidamente capacitado para esta intervención, y no se considera de riesgo.

Este estudio no pagará compensación alguna por su participación, ni atención médica adicional o secundaria

Es necesario que durante el tiempo que usted participe en este estudio, no participe en otro proyecto de investigación sin la aprobación de los investigadores responsables de este estudio. La finalidad de esto es protegerlo de alguna complicación que pudiera suceder por interacción entre algunos medicamentos y/o por la extracción de su sangre en forma repetida.

**Algunas posibles razones para suspender a un participante de este estudio son:** Que el estudio sea cancelado, que el participante cambie del lugar de residencia lo que impediría continuar el seguimiento.

**Derecho a información y a cambio de decisión:** Usted tiene derecho a recibir respuesta a cualquier duda relacionada con el estudio, así como a ser informado(a) de cualquier cambio en los procedimientos del mismo. También podrá rechazar ó cambiar su decisión de participar y retirarse del estudio en el momento que lo decida.

Si hoy Usted autoriza que la sangre de su hijo (a) se guarde para estudios futuros relacionados con la Influenza y después decide que su muestra se destruya, bastará con que usted lo solicite, para que se lleve a cabo la destrucción de dicha muestra.

**Contactos:** Si tiene alguna duda acerca de los procedimientos que se llevarán a cabo y de los riesgos que pudiera presentar, acuda al Centro de Salud de Orizaba Veracruz con el Biol. Sergio Canizales o la Dra. Rocío Domínguez y solicite que le comuniquen sin costo alguno con la Dra. Leticia Ferreyra en el teléfono (777) 3293000, extensión 4312 ó al 01 (55) 54871000, ext. 4312.

Asimismo, si Usted tiene preguntas generales relacionadas con sus derechos como participante, podrá dirigirse a la Presidenta del Comité de Ética en Investigación del Instituto Nacional de Salud Pública, Dra. Angélica Ángeles Llerenas, al teléfono (777) 329-3000, extensión 7424, de lunes a viernes de 10:00 a 17:00 hrs. Como otra alternativa de comunicación puede escribir a: *Correo electrónico:* [etica@insp.mx](mailto:etica@insp.mx).

## Expiración

Su autorización para el uso de la información que se obtenga durante el estudio relacionado a la salud de su hijo(a), terminará cuando se haya publicado el resultado de la investigación en forma de artículos, cuya publicación será en revistas científicas.

### Usted tiene los siguientes derechos al participar en el estudio:

- Estar informada detalladamente de la naturaleza y propósito del estudio, de los procedimientos, conocer los posibles beneficios, ser notificada de cualquier medida alternativa que le pudiera ser útil.
- Usted podrá hacer cualquier pregunta referente al estudio o a los procedimientos. Usted recibirá una copia de este formato de Consentimiento Informado firmado y con la fecha del día en que lo firma.
- Usted debe decidir si acepta o no participar en el estudio, sin la intervención de cualquier fuerza, fraude, mentira, presión, coerción o influencia indebida sobre su decisión.

**SU FIRMA INDICA QUE HA LEIDO Y ENTENDIDO LA INFORMACIÓN QUE SE LE HA SEÑALADO MÁS ARRIBA, QUE HA DISCUTIDO EL PROYECTO CON LA PERSONA ENCARGADA DE OBTENER SU CONSENTIMIENTO Y QUE HA DECIDIDO QUE SU HIJO(A) PARTICIPE CON BASE EN LA INFORMACIÓN PROPORCIONADA EN ESTE DOCUMENTO.**

### LE DEJAREMOS UNA COPIA DE ESTE CONSENTIMIENTO

Por favor **MARQUE** con una X la condición en que autoriza la participación.

/ \_\_\_/ Acepto que mi hijo(a) participe en el estudio, donar la sangre del cordón umbilical de mi hijo(a) al momento de su nacimiento y **SÍ AUTORIZO** se guarden para estudios futuros relacionados con el tema

/ \_\_\_/ Acepto participar en el estudio, y donar la sangre del cordón umbilical, pero **NO AUTORIZO** se guarden para estudios futuros.

*Si usted ha leído la información y está de acuerdo en participar en forma voluntaria en este proyecto, le solicitamos que escriba su nombre completo y firme (ó ponga su huella digital) en la sección que le corresponde.*

Nombre del participante \_\_\_\_\_

Firma o huella digital \_\_\_\_\_

Fecha \_\_\_\_\_

Domicilio del participante \_\_\_\_\_

Día Mes Año

Nombre del testigo 1 \_\_\_\_\_

Firma del testigo \_\_\_\_\_

Parentesco \_\_\_\_\_

Domicilio del testigo \_\_\_\_\_

Nombre del testigo 2 \_\_\_\_\_

Firma del testigo \_\_\_\_\_

Parentesco \_\_\_\_\_

Domicilio del testigo \_\_\_\_\_

### Persona que obtuvo el consentimiento

Testifico que se han cumplido satisfactoriamente los requerimientos para obtener el consentimiento para participar en el estudio. Que a la participante se le ha explicado en lenguaje sencillo y sin tecnicismos: los objetivos, características del proyecto, sus derechos, la información contenida en este formato de consentimiento, los posibles riesgos y reacciones que razonablemente pudieran llegar a presentarse. Además, certifico que se motivó al participante para expresar las preguntas que surgieron en la lectura y explicación del formato y que todas las dudas fueron contestadas.

Nombre y firma de la persona que obtuvo el consentimiento \_\_\_\_\_

Fecha Día Mes Año

### Nota:

1. Si la paciente no sabe leer, el médico deberá leerlo en voz alta y de forma pausada, explicando los conceptos aquí referidos cuando sea necesario.
2. En caso de pacientes que no dominan el español, deberá asistirse de un traductor
3. En ambos casos, se deberá utilizar la huella digital del paciente.

### 13. BIBLIOGRAFÍA

1. García-García J, Ramos C. La influenza, un problema vigente de salud pública. *salud pública de México*. 2006;48(3):244-67.
2. Sander B, Nizam A, Garrison LP, Jr., Postma MJ, Halloran ME, Longini IM, Jr. Economic evaluation of influenza pandemic mitigation strategies in the United States using a stochastic microsimulation transmission model. *Value in health : the journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research*. 2009;12(2):226-33. Epub 2008/08/02.
3. Johnson NP, Mueller J. Updating the accounts: global mortality of the 1918-1920 "Spanish" influenza pandemic. *Bulletin of the history of medicine*. 2002;76(1):105-15. Epub 2002/03/05.
4. Bojorquez Chapela I, García Sancho C, Fernández Plata M, Palacios Zavala E, López-Gatell H. Comportamiento de la pandemia 2009 en México. In: Pérez Padilla J, editor. *Influenza por el nuevo virus AH1N1 Un panorama integral*. México: INER; 2010. p. 42- 56.
5. World Health Organization. Global Health Observatory-Data base. Accessed: 21 November 2014. Available in: [http://www.who.int/gho/child\\_health/en/](http://www.who.int/gho/child_health/en/).
6. Wang H, Liddell CA, Coates MM, Mooney MD, Levitz CE, Schumacher AE, et al. Global, regional, and national levels of neonatal, infant, and under-5 mortality during 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet*. 2014. Epub 2014/05/07.
7. Liu L, Oza S, Hogan D, Perin J, Rudan I, Lawn JE, et al. Global, regional, and national causes of child mortality in 2000–13, with projections to inform post-2015 priorities: an updated systematic analysis. *The Lancet*. 2015;385(9966):430-40.
8. Zhang XB, Liu LJ, Qian LL, Jiang GL, Wang CK, Jia P, et al. Clinical characteristics and risk factors of severe respiratory syncytial virus-associated acute lower respiratory tract infections in hospitalized infants. *World journal of pediatrics : WJP*. 2014;10(4):360-4. Epub 2014/12/18.
9. Cabello C, Manjarrez M, Olvera R, Villalba J, Valle L, Paramo I. Frequency of viruses associated with acute respiratory infections in children younger than five years of age at a locality of Mexico City. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*. 2006;101(1):21-4.
10. Luksic I, Kearns PK, Scott F, Rudan I, Campbell H, Nair H. Viral etiology of hospitalized acute lower respiratory infections in children under 5 years of age -- a systematic review and meta-analysis. *Croatian medical journal*. 2013;54(2):122-34. Epub 2013/05/01.
11. World Health Organization. Influenza update. Consultado: Noviembre de 2014. Disponible en: [http://www.who.int/influenza/surveillance\\_monitoring/updates/latest\\_update\\_GIP\\_surveillance/en/](http://www.who.int/influenza/surveillance_monitoring/updates/latest_update_GIP_surveillance/en/).
12. Instituto Nacional de Estadística y Geografía. INEGI. Causas de defunción en menores de 1 año, 2012. En *Población Hogares y vivienda 2012*. Disponible en: <http://www3.inegi.org.mx/sistemas/sisept/Default.aspx?t=mdemo126&s=est&c=23590>.
13. Secretaría de salud de México. Veinte principales causas de morbilidad, México 2013. En *Principales causas de morbilidad*. Disponible en: <http://www.epidemiologia.salud.gob.mx/anuario/html/anuarios.html>.
14. Secretaría de Salud. Subsecretaría de Prevención y Promoción de la salud. Influenza. Documento Técnico. Febrero de 2014.
15. Dirección General de Epidemiología. Anuarios de morbilidad 2013. Consultado: Noviembre de 2014. Disponible en: <http://www.epidemiologia.salud.gob.mx/anuario/html/anuarios.html>.
16. King AMQ, Lefkowitz E, Adams MJ, Carstens EB. *Virus Taxonomy: Ninth Report of the International Committee on Taxonomy of Viruses*: Elsevier Science; 2011.
17. Centers for Disease Control and Prevention. Types of influenza viruses. Disponible en: <http://www.cdc.gov/flu/about/viruses/types.htm>. Consultado: Julio de 2015.

18. Petrova VN, Russell CA. The evolution of seasonal influenza viruses. *Nature reviews Microbiology*. 2018;16(1):47-60. Epub 2017/10/31.
19. Chen R, Holmes EC. Avian influenza virus exhibits rapid evolutionary dynamics. *Molecular biology and evolution*. 2006;23(12):2336-41. Epub 2006/09/02.
20. Plotkin SA, Orenstein WA, Offit PA. *Vaccines*: Saunders/Elsevier; 2008.
21. Krammer F, Palese P. Advances in the development of influenza virus vaccines. *Nature reviews Drug discovery*. 2015;14(3):167-82. Epub 2015/02/28.
22. Herbarth O, Fritz G, Krumbiegel P, Diez U, Franck U, Richter M. Effect of sulfur dioxide and particulate pollutants on bronchitis in children--a risk analysis. *Environmental toxicology*. 2001;16(3):269-76. Epub 2001/06/21.
23. Kenrad, EN. *Infectious Disease Epidemiology: Theory and Practice*. Third edition. 2013. .
24. Gardner G, Frank AL, Taber LH. Effects of social and family factors on viral respiratory infection and illness in the first year of life. *Journal of Epidemiology and Community Health*. 1984;38(1):42-8.
25. Tupasi TE, Velmonte MA, Sanvictores MEG, Abraham L, De Leon LE, Tan SA, et al. Determinants of morbidity and mortality due to acute respiratory infections: implications for intervention. *Journal of Infectious Diseases*. 1988;157(4):615-23.
26. Ferrante G, Antona R, Malizia V, Montalbano L, Corsello G, La Grutta S. Smoke exposure as a risk factor for asthma in childhood: a review of current evidence. *Allergy and asthma proceedings : the official journal of regional and state allergy societies*. 2014;35(6):454-61. Epub 2015/01/15.
27. Malla T, Poudyal P, Malla KK. Modifiable demographic factors that differentiate bronchiolitis from pneumonia in Nepalese children less than two years - a hospital based study. *Kathmandu University medical journal*. 2014;12(47):175-80. Epub 2015/04/10.
28. Hei Collaborative Working Group on Air Pollution P, Health in Ho Chi Minh C, Le TG, Ngo L, Mehta S, Do VD, et al. Effects of short-term exposure to air pollution on hospital admissions of young children for acute lower respiratory infections in Ho Chi Minh City, Vietnam. *Research report*. 2012(169):5-72; discussion 3-83. Epub 2012/08/02.
29. Boone SA, Gerba CP. Significance of fomites in the spread of respiratory and enteric viral disease. *Applied and environmental microbiology*. 2007;73(6):1687-96. Epub 2007/01/16.
30. Yang W, Elankumaran S, Marr LC. Concentrations and size distributions of airborne influenza A viruses measured indoors at a health centre, a day-care centre and on aeroplanes. *Journal of the Royal Society, Interface*. 2011;8(61):1176-84. Epub 2011/02/09.
31. Secretaría de Salud. Manual para la Vigilancia Epidemiológica de Influenza. In: Subsecretaría\_de\_Prevencción\_y\_Promoción\_a\_la\_Salud, Dirección\_General\_Adjunta\_de\_Epidemiología, editors. México, Distrito Federal.2014. p. 84.
32. Centers for Disease Control and Prevention. 2009-2010 Influenza Season Triage Algorithm for Children ( $\leq 18$  years) With Influenza-Like Illness. Disponible en: <http://www.cdc.gov/h1n1flu/clinicians/pdf/childalgorithm2.pdf>. Consultado: Septiembre de 2015.
33. Cano-Salas M, Garrido-Galindo C, Alexandre-García A. Manifestaciones Clínicas de influenza AH1N1 2009 en niños. In: Pérez Padilla J, editor. *Influenza por el nuevo virus AH1N1 Un panorama integral*. México: INER; 2010. p. 95- 107.
34. Hernández A, Ferreira Guerrero E, Castillejos López M. Vigilancia epidemiológica. In: Pérez Padilla J, editor. *Influenza por el nuevo virus AH1N1 Un panorama integral*. México: INER; 2010. p. 95- 107.
35. World Health Organization. Recommended composition of influenza virus vaccines for use in the 2014-2015 northern hemisphere influenza season. *Releve epidemiologique hebdomadaire*. 2014;89(10):93-104. Epub 2014/04/08.

36. World Health Organization. Recommended composition of influenza virus vaccines for use in the 2015-2016 northern hemisphere influenza season. *Releve epidemiologique hebdomadaire*. 2015;90(11):97-108. Epub 2015/03/17.
37. Richarson López-Collada V. Manual de Vacunación 2008 - 2009. In: Adolescencia CNplSdllyl, editor. Primera ed. Mexico DF2008. p. 99.
38. Fell DB, Azziz-Baumgartner E, Baker MG, Batra M, Beaute J, Beutels P, et al. Influenza epidemiology and immunization during pregnancy: Final report of a World Health Organization working group. *Vaccine*. 2017;35(43):5738-50. Epub 2017/09/05.
39. Eick AA, Uyeki TM, Klimov A, Hall H, Reid R, Santosham M, et al. Maternal influenza vaccination and effect on influenza virus infection in young infants. *Archives of pediatrics & adolescent medicine*. 2011;165(2):104-11. Epub 2010/10/06.
40. Englund JA. Maternal immunization with inactivated influenza vaccine: rationale and experience. *Vaccine*. 2003;21(24):3460-4. Epub 2003/07/10.
41. Munoz FM, Greisinger AJ, Wehmanen OA, Mouzoon ME, Hoyle JC, Smith FA, et al. Safety of influenza vaccination during pregnancy. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2005;192(4):1098-106. Epub 2005/04/23.
42. Reuman PD, Ayoub EM, Small PA. Effect of passive maternal antibody on influenza illness in children: a prospective study of influenza A in mother-infant pairs. *The Pediatric infectious disease journal*. 1987;6(4):398-403. Epub 1987/04/01.
43. Siegrist CA. Mechanisms by which maternal antibodies influence infant vaccine responses: review of hypotheses and definition of main determinants. *Vaccine*. 2003;21(24):3406-12. Epub 2003/07/10.
44. Steinhoff MC, Omer SB, Roy E, El Arifeen S, Raqib R, Dodd C, et al. Neonatal outcomes after influenza immunization during pregnancy: a randomized controlled trial. *CMAJ : Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne*. 2012;184(6):645-53. Epub 2012/02/23.
45. Tsatsaris V, Capitant C, Schmitz T, Chazallon C, Bulifon S, Riethmuller D, et al. Maternal immune response and neonatal seroprotection from a single dose of a monovalent nonadjuvanted 2009 influenza A (H1N1) vaccine: a single-group trial. *Annals of internal medicine*. 2011;155(11):733-41.
46. Zuccotti G, Pogliani L, Pariani E, Amendola A, Zanetti A. Transplacental antibody transfer following maternal immunization with a pandemic 2009 influenza A (H1N1) MF59-adjuvanted vaccine. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 2010;304(21):2360-1.
47. Yuen CYS, Tarrant M. Determinants of uptake of influenza vaccination among pregnant women—A systematic review. *Vaccine*. 2014;32(36):4602-13.
48. Zaman K, Roy E, Arifeen SE, Rahman M, Raqib R, Wilson E, et al. Effectiveness of maternal influenza immunization in mothers and infants. *The New England journal of medicine*. 2008;359(15):1555-64. Epub 2008/09/19.
49. Centers for Disease Control and Prevention, Interim within-season estimate of the effectiveness of trivalent inactivated influenza vaccine—Marshfield, Wisconsin, 2007-08 influenza season. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, 2008. 57(15): p. 393-8.
50. Bridges CB, Thompson WW, Meltzer MI, Reeve GR, Talamonti WJ, Cox NJ, et al. Effectiveness and cost-benefit of influenza vaccination of healthy working adults: a randomized controlled trial. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 2000;284(13):1655-63.
51. Edwards KM, Dupont WD, Westrich MK, Plummer WD, Palmer PS, Wright PF. A randomized controlled trial of cold-adapted and inactivated vaccines for the prevention of influenza A disease. *Journal of Infectious Diseases*. 1994;169(1):68-76.

52. Ohmit SE, Victor JC, Rotthoff JR, Teich ER, Truscon RK, Baum LL, et al. Prevention of antigenically drifted influenza by inactivated and live attenuated vaccines. *New England Journal of Medicine*. 2006;355(24):2513-22.
53. Ritzwoller DP, Bridges CB, Shetterly S, Yamasaki K, Kolczak M, France EK. Effectiveness of the 2003–2004 influenza vaccine among children 6 months to 8 years of age, with 1 vs 2 doses. *Pediatrics*. 2005;116(1):153-9.
54. Belongia EA, Kieke BA, Donahue JG, Greenlee RT, Balish A, Foust A, et al. Effectiveness of inactivated influenza vaccines varied substantially with antigenic match from the 2004–2005 season to the 2006–2007 season. *Journal of Infectious Diseases*. 2009;199(2):159-67.
55. Beran J, Vesikari T, Wertzova V, Karvonen A, Honegr K, Lindblad N, et al. Efficacy of inactivated split-virus influenza vaccine against culture-confirmed influenza in healthy adults: a prospective, randomized, placebo-controlled trial. *Journal of Infectious Diseases*. 2009;200(12):1861-9.
56. Hoberman A, Greenberg DP, Paradise JL, Rockette HE, Lave JR, Kearney DH, et al. Effectiveness of inactivated influenza vaccine in preventing acute otitis media in young children: a randomized controlled trial. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 2003;290(12):1608-16. Epub 2003/09/25.
57. Skowronski DM, De Serres G, Dickinson J, Petric M, Mak A, Fonseca K, et al. Component-specific effectiveness of trivalent influenza vaccine as monitored through a sentinel surveillance network in Canada, 2006–2007. *Journal of Infectious Diseases*. 2009;199(2):168-79.
58. Dabrera G, Zhao H, Andrews N, Begum F, Green H, Ellis J, et al. Effectiveness of seasonal influenza vaccination during pregnancy in preventing influenza infection in infants, England, 2013/14. *Euro Surveill*. 2014;19:20959.
59. Coleman LA, Kieke B, Irving S, Shay DK, Vandermause M, Lindstrom S, et al. Comparison of influenza vaccine effectiveness using different methods of case detection: clinician-ordered rapid antigen tests vs. active surveillance and testing with real-time reverse-transcriptase polymerase chain reaction (rRT-PCR). *Vaccine*. 2011;29(3):387-90.
60. Michiels B, Govaerts F, Remmen R, Vermeire E, Coenen S. A systematic review of the evidence on the effectiveness and risks of inactivated influenza vaccines in different target groups. *Vaccine*. 2011;29(49):9159-70. Epub 2011/08/16.
61. Osterholm MT, Kelley NS, Sommer A, Belongia EA. Efficacy and effectiveness of influenza vaccines: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet infectious diseases*. 2012;12(1):36-44.
62. Maeda T, Shintani Y, Miyamoto H, Kawagoe H, Nakano K, Nishiyama A, et al. Prophylactic effect of inactivated influenza vaccine on young children. *Pediatrics international*. 2002;44(1):43-6.
63. France EK, Smith-Ray R, McClure D, Hambidge S, Xu S, Yamasaki K, et al. Impact of maternal influenza vaccination during pregnancy on the incidence of acute respiratory illness visits among infants. *Archives of pediatrics & adolescent medicine*. 2006;160(12):1277-83. Epub 2006/12/06.
64. Black SB, Shinefield HR, France EK, Fireman BH, Platt ST, Shay D. Effectiveness of influenza vaccine during pregnancy in preventing hospitalizations and outpatient visits for respiratory illness in pregnant women and their infants. *American journal of perinatology*. 2004;21(6):333-9.
65. Benowitz I, Esposito DB, Gracey KD, Shapiro ED, Vazquez M. Influenza vaccine given to pregnant women reduces hospitalization due to influenza in their infants. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2010;51(12):1355-61. Epub 2010/11/10.
66. World Health Organization. TIV vaccination of children aged 6 months – 2 years in Vaccines against influenza WHO position paper-November 2012. Disponible en:



[http://www.who.int/entity/immunization/position\\_papers/influenza\\_grad\\_efficacy\\_age\\_2to24\\_months.pdf?ua=1](http://www.who.int/entity/immunization/position_papers/influenza_grad_efficacy_age_2to24_months.pdf?ua=1).

67. Jefferson T, Smith S, Demicheli V, Harnden A, Rivetti A, Di Pietrantonj C. Assessment of the efficacy and effectiveness of influenza vaccines in healthy children: systematic review. *Lancet*. 2005;365(9461):773-80. Epub 2005/03/01.

68. Madhi SA, Cutland CL, Kuwanda L, Weinberg A, Hugo A, Jones S, et al. Influenza vaccination of pregnant women and protection of their infants. *The New England journal of medicine*. 2014;371(10):918-31. Epub 2014/09/04.

69. Salam RA, Das JK, Dojo Soeandy C, Lassi ZS, Bhutta ZA. Impact of Haemophilus influenzae type B (Hib) and viral influenza vaccinations in pregnancy for improving maternal, neonatal and infant health outcomes. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2015;6:CD009982. Epub 2015/06/11.

70. Instituto Nacional de Estadística Geografía e Informática. XII Censo general de población y vivienda, 2000. México 2000 [March 2005]; Available from: <http://www.inegi.gob.mx/inegi/default.asp>.

71. CONAPO. Población general 2016. Disponible en URL: [http://www.epidemiologia.salud.gob.mx/anuario/2016/morbilidad/estatal/poblacion\\_grupo\\_edad\\_entidad\\_federativa.pdf](http://www.epidemiologia.salud.gob.mx/anuario/2016/morbilidad/estatal/poblacion_grupo_edad_entidad_federativa.pdf). Consultado: Marzo 2016.

72. INEGI. México en cifras: Veracruz Ignacio de la Llave (30). Disponible en URL: <http://www.beta.inegi.org.mx/app/areasgeograficas/?ag=00#>. Consultado en Marzo 2018.

73. Secretaría de Salud. Boletín de información estadística 2014-2015. Disponible en URL: [http://www.dgis.salud.gob.mx/descargas/pdf/Boletxn\\_InformacixnEstadxstica\\_14\\_15.pdf](http://www.dgis.salud.gob.mx/descargas/pdf/Boletxn_InformacixnEstadxstica_14_15.pdf). Consultado en Marzo, 2018.

74. Instituto Nacional de Estadística y Geografía. Encuesta intercensal 2015-Veracruz Ignacio de la Llave. Disponible en URL: <http://www.beta.inegi.org.mx/proyectos/enchogares/especiales/intercensal/>. Consultado: Marzo 2018.

75. Villanueva Egan LA, Morales Andrade E, Lezana Fernández MÁ. Parto fortuito: definiciones, características y resultados. Elementos para su análisis en México. *Revista CONAMED*. 2014;19(2):67-77.

76. Secretaría de salud de México. Anuario de morbilidad- Veinte principales causas de enfermedad en Veracruz, por grupo de edad, 2016. Disponible en URL: [http://www.epidemiologia.salud.gob.mx/anuario/2016/principales/estatal\\_grupo/ver.pdf](http://www.epidemiologia.salud.gob.mx/anuario/2016/principales/estatal_grupo/ver.pdf). Consultado: Marzo 2018.

77. Argimon Pallàs JM. Métodos de investigación clínica y epidemiológica. 3 ed. 4th, editor2013 21st September 2012. 416 p.

78. Shakib JH, Korgenski K, Presson AP, Sheng X, Varner MW, Pavia AT, et al. Influenza in Infants Born to Women Vaccinated During Pregnancy. *Pediatrics*. 2016;137(6). Epub 2016/06/01.

79. World Health Organization. A manual for estimating disease burden associated with seasonal influenza 2015.

80. Secretaría de Salud. Norma Oficial Mexicana NOM-031-SSA2-1999, Para la atención a la salud del niño. *Diario Oficial de la Federación, Mexico*, 2000.

81. Secretaría-de-Salud. Niñas y niños bien desarrollados. Manual de atención. México, D.F.2002.

82. Organización-Panamericana-de-la-salud. Manual clínico para el aprendizaje de AIEPI en enfermería. Washington, D.C.2009.

83. Organización Mundial de la salud. Manual WHO Anthro para computadoras personales, versión 3, 2009: Software para evaluar el crecimiento y desarrollo de los niños del mundo.

Ginebra, OMS 2009 Disponible en URL: <http://www.OMS.int/childgrowth/software/en/>). Consultado en julio de 2017.

84. Tapia MD, Sow SO, Tamboura B, Teguede I, Pasetti MF, Kodio M, et al. Maternal immunisation with trivalent inactivated influenza vaccine for prevention of influenza in infants in Mali: a prospective, active-controlled, observer-blind, randomised phase 4 trial. *The Lancet Infectious diseases*. 2016;16(9):1026-35. Epub 2016/06/05.

85. Steinhoff MC, Katz J, Englund JA, Khatry SK, Shrestha L, Kuypers J, et al. Year-round influenza immunisation during pregnancy in Nepal: a phase 4, randomised, placebo-controlled trial. *The Lancet Infectious diseases*. 2017;17(9):981-9. Epub 2017/05/20.

86. Sugimura T, Nagai T, Kobayashi H, Ozaki Y, Yamakawa R, Hirata R. Effectiveness of maternal influenza immunization in young infants in Japan. *Pediatrics international : official journal of the Japan Pediatric Society*. 2016;58(8):709-13. Epub 2015/12/17.

87. Silvennoinen H, Peltola V, Lehtinen P, Vainionpaa R, Heikkinen T. Clinical presentation of influenza in unselected children treated as outpatients. *The Pediatric infectious disease journal*. 2009;28(5):372-5. Epub 2009/03/20.

88. Conway NT, Wake ZV, Richmond PC, Smith DW, Keil AD, Williams S, et al. Clinical Predictors of Influenza in Young Children: The Limitations of "Influenza-Like Illness". *Journal of the Pediatric Infectious Diseases Society*. 2013;2(1):21-9. Epub 2013/03/01.

89. Bender JM, Ampofo K, Gesteland P, Sheng X, Korgenski K, Raines B, et al. Influenza virus infection in infants less than three months of age. *The Pediatric infectious disease journal*. 2010;29(1):6-9. Epub 2009/11/17.

90. Sočan M, Prosenč K, Nagode M. Differences in clinical predictors of influenza in adults and children with influenza-like illness. *Central European Journal of Medicine*. 2010;5(1):41-8.

91. Lee SS, Wong NS. Respiratory symptoms in households as an effective marker for influenza-like illness surveillance in the community. *International journal of infectious diseases : IJID : official publication of the International Society for Infectious Diseases*. 2014;23:44-6. Epub 2014/04/01.

92. Ohmit SE, Monto AS. Symptomatic predictors of influenza virus positivity in children during the influenza season. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2006;43(5):564-8. Epub 2006/08/04.

93. Casalegno JS, Eibach D, Valette M, Enouf V, Daviaud I, Behillil S, et al. Performance of influenza case definitions for influenza community surveillance: based on the French influenza surveillance network GROG, 2009-2014. *Euro Surveill*. 2017;22(14). Epub 2017/04/20.

94. FluNet, Global Influenza Surveillance and Response System (GISRS).

95. Xie H, Wan XF, Ye Z, Plant EP, Zhao Y, Xu Y, et al. H3N2 Mismatch of 2014-15 Northern Hemisphere Influenza Vaccines and Head-to-head Comparison between Human and Ferret Antisera derived Antigenic Maps. *Scientific reports*. 2015;5:15279. Epub 2015/10/17.

96. Pan Y, Wang Q, Yang P, Zhang L, Wu S, Zhang Y, et al. Influenza vaccination in preventing outbreaks in schools: A long-term ecological overview. *Vaccine*. 2017;35(51):7133-8. Epub 2017/11/13.

97. Fox JP, Cooney MK, Hall CE, Foy HM. Influenzavirus infections in Seattle families, 1975-1979. II. Pattern of infection in invaded households and relation of age and prior antibody to occurrence of infection and related illness. *American journal of epidemiology*. 1982;116(2):228-42. Epub 1982/08/01.

98. Fox JP, Hall CE, Cooney MK, Foy HM. Influenzavirus infections in Seattle families, 1975-1979. I. Study design, methods and the occurrence of infections by time and age. *American journal of epidemiology*. 1982;116(2):212-27. Epub 1982/08/01.

99. Fiore AE, Shay DK, Haber P, Iskander JK, Uyeki TM, Mootrey G, et al. Prevention and control of influenza. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2007. *MMWR Recommendations and reports : Morbidity and mortality weekly report Recommendations and reports / Centers for Disease Control.* 2007;56(RR-6):1-54. Epub 2007/07/13.
100. Fall CH, Sachdev HS, Osmond C, Restrepo-Mendez MC, Victora C, Martorell R, et al. Association between maternal age at childbirth and child and adult outcomes in the offspring: a prospective study in five low-income and middle-income countries (COHORTS collaboration). *The Lancet Global health.* 2015;3(7):e366-77. Epub 2015/05/23.
101. Sumaya CV, Gibbs RS. Immunization of pregnant women with influenza A/New Jersey/76 virus vaccine: reactogenicity and immunogenicity in mother and infant. *J Infect Dis.* 1979;140(2):141-6.
102. Englund JA, Mbawuikie IN, Hammill H, Holleman MC, Baxter BD, Glezen WP. Maternal immunization with influenza or tetanus toxoid vaccine for passive antibody protection in young infants. *J Infect Dis.* 1993;168(3):647-56.