



Universidad Autónoma de San Luis Potosí
Facultad de Enfermería y Nutrición
Maestría en Salud Pública



Efecto de la inclusión de la vacuna contra influenza en el Programa Nacional de Vacunación sobre la mortalidad en menores de 5 años en México

Tesis

Para obtener el grado de Maestra en Salud Pública

Presenta:

Med. Cir. Evelyn Lizette Sánchez Ramos

Director:

Dr. Daniel Ernesto Noyola Cherpitel

Coasesor:

Dr. Joel Monárrez Espino

San Luis Potosí

Septiembre de 2016

RESUMEN

Objetivo: Estimar el efecto de la inclusión de la vacuna contra influenza en el Programa Nacional de vacunación sobre la mortalidad atribuible a influenza (MAI) en menores de 5 años en México en el periodo 2000-2012. **Materiales y métodos:** Se utilizaron los datos de mortalidad nacional en menores de 5 años para calcular los años de vida perdidos (AVP) y la MAI durante las temporadas invernales en el periodo comprendido de 2000-2012. Las estimaciones se realizaron por grupos de edad, incluyendo todas las causas de mortalidad, causas respiratorias y causas circulatorias. **Resultados:** Durante las temporadas invernales 2000-2012 el promedio anual de defunciones atribuibles a influenza por todas las causas, causas respiratorias y causas cardiovasculares fueron 1616.76, 1048.85 y 34.61, respectivamente. Se observó menor MAI en el periodo posvacunal en comparación al periodo prevacunal en defunciones por todas las causas (1389.64 vs. 2014.23) y causas respiratorias (882.91 vs. 1339.24); no se observó reducción en el número de defunciones por causas cardiovasculares. La proporción de MAI por todas las causas y por causas respiratorias fue significativamente menor en el periodo posvacunal comparado con el periodo prevacunal en <5 años ($P < 0.001$, χ^2). No hubo reducción en la proporción de MAI por causas cardiovasculares en el periodo posvacunal. Se estimó una disminución promedio anual de 47,468.74 AVP en el periodo posvacunal comparado con el periodo prevacunal. **Conclusiones:** La inclusión de la vacuna contra influenza en el Sistema Nacional de Vacunación en población menor de 5 años en México se asoció a disminución en MAI.

Palabras clave: influenza, mortalidad, vacunación, México.

ABSTRACT

Objective: To estimate the effect of the inclusion of influenza vaccine in the National Immunization Program on mortality associated to this virus in children <5 years old in Mexico between 2000 and 2012. **Material and Methods:** National mortality databases were used to estimate the mortality and years of life lost (YLL) associated to influenza in children <5 years old for the period encompassed between 2000 and 2012. Age stratified and cause-specific deaths were estimated including all-cause, respiratory, and cardiovascular deaths. **Results:** During the 2000-2012 winter seasons, the average number of all-cause deaths, respiratory deaths, and cardiovascular deaths attributable to influenza were 1616.76, 1048.85, and 34.61, respectively. There was lower influenza-associated mortality in the postvaccine period compared to the prevaccine period for all-cause mortality (1389.64 vs. 2014.23) and respiratory mortality (882.91 vs. 1339.24); however, there was no reduction in cardiovascular mortality. The proportion of all-cause deaths attributable to influenza was significantly lower in the postvaccine period compared to the prevaccine period in children <5 years old ($P < 0.001$, χ^2). There was no reduction in the proportion of cardiovascular deaths attributable to influenza in the postvaccine period. There was an average annual reduction of 47,468.74 YLL during the postvaccine period compared to the prevaccine period. **Conclusions:** Inclusion of influenza vaccination in the National Immunization Program in children <5 years old in Mexico was associated to a reduction in mortality attributable to this virus.

Key words: influenza, mortality, immunization, Mexico

AGRADECIMIENTOS Y DEDICATORIAS

Agradezco a mis padres que siempre me impulsan hacia el cumplimiento de mis metas personales y profesionales, brindando apoyo en todos los sentidos, cariño, amor y comprensión en todo momento. A mi hermanito que es mi compañero en la vida y mi ejemplo de entereza y constancia, que es mi amigo, mi cómplice, mi confidente, mi motor en los momentos difíciles.

De igual manera agradezco a mis amigos de la maestría que vivieron este proceso conmigo, creciendo juntos en lo personal y en lo profesional.

A mis amigos de toda la vida porque a lo largo de la misma han estado presentes y han sido un apoyo constante, un impulso en los momentos de estancamiento así alivio y causa de un sin número de sonrisas.

Al departamento de microbiología de la Facultad de Medicina por hacerme sentir en casa una vez más, por el agradable ambiente de trabajo y por siempre exigir lo mejor de cada.

Y por último quiero agradecer especialmente a mi asesor de tesis, el Dr. Daniel Ernesto Noyola Cherpitel por las horas de enseñanza dedicadas, por compartirme su enorme conocimiento y manejo del tema, por la disponibilidad de resolver todas y cada una de mis dudas por más mínima que ésta fuera, por la paciencia que me tuvo y por ser un ejemplo de rectitud, entereza, constancia e integridad. No hay mejor enseñanza que el ejemplo diario y la coherencia entre lo que se piensa, lo que se expresa y las acciones que se realizan.

ÍNDICE

I. JUSTIFICACIÓN	3
Pregunta de investigación.....	6
II. HIPÓTESIS	7
2.1. Hipótesis de estudio.....	7
2.1.1. Hipótesis nula	7
2.1.2. Hipótesis alterna	7
III. OBJETIVOS	8
3.1. Objetivo General	8
3.2. Objetivos específicos	8
IV. MARCO TEÓRICO	9
4.1 Infecciones respiratorias agudas	9
4.1.1. Generalidades.....	9
4.1.2. Epidemiología	10
4.1.3. Etiología	10
4.2. Infecciones por virus de la influenza	12
4.2.1. Generalidades.....	12
4.2.2. Etiología	13
4.2.3. Epidemiología	15
4.2.4. Diagnóstico	15
4.2.5. Tratamiento.....	17
4.3. Impacto de la influenza en la salud poblacional.....	17
4.3.1. Consultas	18

4.3.2. Hospitalizaciones	19
4.3.3. Mortalidad	20
4.4. Vacunación contra influenza.....	21
4.4.1. Generalidades.....	21
4.4.2. Vacunas disponibles	23
4.4.3. Esquema de vacunación en menores de 5 años	24
4.4.4. Eficacia de la vacuna de influenza	24
4.4.5. Efectividad	25
V. METODOLOGÍA	26
5.1. Tipo de estudio	26
5.2. Diseño metodológico	26
5.3. Límites de tiempo y espacio.	26
5.4. Muestra.....	26
5.5 Periodo vacunal.	27
5.6 Variables de Estudio	28
5.7 Procedimientos	29
5.7.1. Estimación de la mortalidad asociada a influenza	29
5.7.2. Años de vida perdidos.....	30
5.7.3. Comparación del periodo prevacunal y posvacunal.....	31
5.8. Análisis estadístico	31
VI. CONSIDERACIONES ÉTICAS Y LEGALES.....	33
VII. RESULTADOS	34
7.1. Temporalidad	34

7.2. Estimación de la mortalidad atribuible a influenza y años de vida perdidos	35
VIII. DISCUSIÓN	41
IX. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES	44
X. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	45
ANEXO 1. Carta de aprobación del Comité Académico de la Maestría en Salud Pública de la UASLP.....	59
ANEXO 2. Carta de aprobación del Comité de Ética en Investigación en Salud de la Facultad de Medicina de la UASLP.....	60

ÍNDICE DE CUADROS

CUADRO 1. PRINCIPALES VIRUS ASOCIADOS A INFECCIONES RESPIRATORIAS	11
CUADRO 2. PRINCIPALES CARACTERÍSTICAS DE LAS PRUEBAS DIAGNÓSTICAS DE INFLUENZA	16
CUADRO 3. MORTALIDAD ATRIBUIBLE A INFLUENZA EN <5 AÑOS POR CAUSA DE DEFUNCIÓN. MÉXICO, 2000-2012.....	36
CUADRO 4. MORTALIDAD ATRIBUIBLE A INFLUENZA DURANTE PERIODOS PREVACUNAL Y POSVACUNAL. MÉXICO, 2000-2012	37
CUADRO 5. AÑOS DE VIDA PERDIDOS ASOCIADOS A INFLUENZA PERIODO PREVACUNAL Y POSVACUNAL. MÉXICO, 2000-2012	38
CUADRO 6. TASAS DE MORTALIDAD ATRIBUIBLE A INFLUENZA EN LOS PERIODOS PREVACUNAL Y POSVACUNAL (TASA / 100,000 HABITANTES). MÉXICO, 2000-2012	39
CUADRO 7. PROPORCIÓN DE LAS DEFUNCIONES QUE FUERON ATRIBUIBLES A VIRUS DE INFLUENZA EN LOS PERIODOS PREVACUNAL Y POSVACUNAL. MÉXICO, 2000-2012 .	40

INTRODUCCIÓN

La mortalidad infantil es un grave problema a nivel mundial; en 2013 se registraron 6.3 millones de muertes de niños <5 años de vida (1-2). México presentó una disminución en la mortalidad en <5 años durante las últimas décadas. Sin embargo, ésta aún es significativa y las infecciones de vías respiratorias se encuentran como principal causa prevenible de morbimortalidad (3-4). Los virus son los principales agentes etiológicos de las infecciones respiratorias; entre ellos destacan el virus sincicial respiratorio y el virus de la influenza por la frecuencia con que son encontrados.

El virus de la influenza es un virus muy peculiar debido a sus características intrínsecas, las cuales resultan en el desarrollo de mutaciones temporada a temporada que dan origen a epidemias estacionales anuales, así como a pandemias que afectan a un gran porcentaje de la población (5).

En este contexto, para reducir los problemas antes mencionados se han implementado diversas medidas preventivas, dentro de las cuales destaca la vacunación contra influenza. En México, ésta se ha enfocado prioritariamente a la población en grupos de riesgo; sin embargo, la eficacia y efectividad vacunales aún son controversiales ya que éstas varían dependiendo de varios aspectos incluyendo la formulación de la vacuna, la correlación entre la cepa vacunal y las cepas virales circulantes, así como las características intrínsecas del huésped (6).

En la población infantil en específico, el impacto de la vacunación sobre la mortalidad representa un área de oportunidad debido a la carencia de estudios al respecto. Sin embargo, conocer el impacto de ésta sobre la mortalidad causada por la influenza en una población es un proceso complejo debido al subdiagnóstico de esta enfermedad, la carencia de comprobación virológica, así como al subregistro de la enfermedad como causa de mortalidad por el registro de enfermedades subyacentes como causa de muerte en los certificados de defunción, aun cuando ésta sea el resultado de exacerbaciones causadas por la influenza.

Por lo antes expuesto, se realizó este estudio con el objetivo de hacer una estimación del efecto de la inclusión de la vacuna contra influenza en el Programa Nacional de Vacunación sobre la mortalidad asociada a influenza en la población menor de 5 años en México con el fin último de reforzar y aumentar la promoción de vacunación en caso de documentar un efecto positivo de la vacunación contra influenza en esta población.

A lo largo de este documento se presenta en el apartado I el planteamiento del problema y justificación con su respectiva pregunta de investigación. Posteriormente, en el apartado II y III exponemos las hipótesis y los objetivos de investigación, en el IV se desarrolla el marco teórico, en el apartado V y VI se presentan la metodología utilizada y las consideraciones éticas legales. En el apartado VII se presentan los resultados de esta investigación y en el VIII y IX se realiza la discusión, conclusiones y recomendaciones. En el apartado X se encuentran las referencias bibliográficas y finalmente en el apartado XI se encuentra los anexos.

I. JUSTIFICACIÓN

La mortalidad en menores de 5 años es un tema de interés a nivel mundial. Es por ello que se estableció como cuarto objetivo del milenio la reducción en dos terceras partes de la mortalidad infantil en el periodo de 1990 a 2015. Sin embargo, a pesar de los grandes esfuerzos y la marcada reducción en la misma, ésta no descendió lo suficiente para alcanzar la meta establecida. Tan solo en 2013 se estimó que la reducción en porcentaje acumulado era del 41%, lo que representa 6.3 millones de muertes en el mundo en población menor de 5 años durante ese año. México no está exento de dicha problemática ya que se encuentra dentro de los 42 países con más alta tasa de mortalidad en población menor de 5 años; para 2013 se registró una tasa de 16.1/1,000 recién nacidos vivos y del total de estas defunciones 6.1% son causadas por infecciones respiratorias (1-3).

Las infecciones respiratorias constituyen un grupo complejo y heterogéneo de enfermedades que representan un importante problema de salud tanto por sus grandes cifras de morbilidad y mortalidad, como por las dificultades existentes para la implementación de programas eficaces para su prevención y control (4-7).

La población comprendida entre los 0-5 años es la que presenta mayor afectación por enfermedades prevenibles; se estima que el 51.8% de las muertes en éste grupo de edad son por causas infecciosas y se atribuye el 14.9% del total de muertes a neumonía. En el mundo ocurren cerca de 450 millones de casos de neumonía y, de éstos, 4 millones llegan a presentar cuadros tan severos que causan inclusive la muerte. Tal problemática es más marcada en los países en vías de desarrollo donde la incidencia llega a ser hasta 5 veces superior a la de los países desarrollados (8-10).

Los agentes causales de las infecciones respiratorias son múltiples, pero se observa predominio marcado de los agentes virales. Entre ellos destacan por la alta frecuencia con que son encontrados el virus sincicial respiratorio y el virus de la influenza.

La influenza cobra relevancia debido a la alta mortalidad y morbilidad que presenta. Este padecimiento es de distribución mundial y causa afectación principalmente en los meses de invierno; su impacto estacional varía de forma regional: en el hemisferio norte generalmente alcanza su pico máximo en los meses de enero y febrero, mientras en el hemisferio sur ocurre en los meses de julio y agosto (11-14).

La influenza es causada por un ARN virus de la familia *Orthomyxoviridae*, su forma de contagio es mediante gotas de flügge o por medio de contacto con superficies contaminadas. Afecta desde las vías respiratorias superiores (mucosa nasal y faríngea), hasta vías respiratorias bajas (pulmones y bronquiolos). Se caracteriza por presentar síntomas y signos de inicio agudo entre los que se incluyen fiebre, tos seca, coriza, cefalea, odinofagia, ardor faríngeo, mialgias, artralgias, ataque al estado general y síntomas menos comunes como lo son la fotofobia, dolor abdominal, náusea, vómito y diarrea. Sin embargo, se pueden presentar complicaciones severas e incluso causar la muerte.

Ente la población en riesgo se incluyen niños de 0 a 5 años de edad, personas mayores de 65 años, embarazadas, personas con obesidad y ciertas enfermedades crónicas como lo son las cardiovasculares, pulmonares, renales, metabólicas, hepáticas o aquellas que causan afectación al sistema inmune. Otros grupos de riesgo incluyen al personal de salud y cuidadores de menores de 5 años(15).

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS) la tasa de ataque anual estimada en población adulta es del 5-10%, mientras que en niños ésta es del 20-30%. Cada año hay 1000 millones de casos de influenza estacional, ocurren entre 3 y 5 millones de casos de influenza severa y aproximadamente 250,000 a 500,000 muertes en el mundo. En los países en vías de desarrollo se desconoce el efecto exacto de la influenza, pero se estima que contribuye de forma importante a la mortalidad infantil. América Latina destaca por el alto grado de afectación causada por la influenza; por ejemplo, en México se ha estimado que el impacto de la influenza puede ser 20 veces superior al que ocurre en algunos países europeos (5, 16-17).

A pesar de esto, establecer el diagnóstico de influenza con comprobación virológica en todos los afectados representa un reto y ello conlleva a una subestimación de su impacto en la utilización de los servicios de salud, así como en la mortalidad causada por la misma. Lo anterior lleva a la necesidad de estimar el impacto de la influenza mediante diversos cálculos estadísticos, para así lograr encaminar mejor las estrategias preventivas enfocadas a los grupos más afectados (18).

La principal estrategia de prevención hasta el momento es la vacunación contra influenza. Sin embargo, debido a las características intrínsecas del virus y la forma de propagación (epidemias estacionales anuales, así como pandemias) la vacuna debe reformularse de forma anual según las recomendaciones emitidas por la OMS para cada hemisferio.

La recomendación de realizar la vacunación anual no es nueva. En 2003 el Comité Técnico Asesor en Inmunizaciones emitió la recomendación de administrar la vacunación anual en población de 6 a 23 meses de edad. En México a partir de 2004 se instauró dentro del esquema nacional de vacunación la vacuna contra influenza a los 6 meses, refuerzo a los 7 meses y posterior a este esquema, la aplicación anual (6).

En la población infantil se utilizan comúnmente vacunas trivalentes de virus inactivados. Sin embargo, su eficacia y efectividad son controversiales. En nuestra población la instauración del Programa Nacional de Vacunación infantil contra influenza se asoció a una reducción en el número de hospitalizaciones. No obstante, el impacto que la vacunación tiene contra influenza en la población menor de 5 años, particularmente en términos de mortalidad, aún no se ha establecido (19-21).

La prevalencia de vacunación contra influenza varía dependiendo de los grupos de edad. Es así que en México en el grupo de adultos mayores de 65 años la cobertura de vacunación calculada fue de 56.5% (\pm 0.97); en menores de un año se reportó un 65.3% para la primera dosis y 42.7% para la segunda dosis, mientras que en el grupo de 12 a 35 meses 68.5% reportan aplicación de la primera dosis y 45.8% para la segunda (22-23). De igual manera, el personal de salud en que se aplica la

inmunización contra influenza varía entre el 47.5 y el 80% en México. Entre las principales causas de rechazo, tanto a la aplicación como a la recomendación de la vacuna contra influenza, destaca la duda acerca de la eficacia de la misma (24-25).

Es por ello que en este estudio se evaluó el efecto de la inclusión de la vacuna contra influenza en el Programa Nacional de Vacunación sobre la mortalidad atribuible a influenza en el periodo de 2000-2012 en México. El análisis se llevó a cabo en niños menores de 5 años debido a que este grupo de edad se ve altamente afectado por este virus. Uno de los posibles beneficios de demostrar el impacto positivo de la vacunación sobre la mortalidad atribuible a influenza es el reforzar y aumentar la promoción de la vacunación contra influenza en población pediátrica y con ello disminuir la mortalidad por la misma; de no realizarse ninguna acción para reforzar la prevención de influenza, los casos seguirán en aumento.

Pregunta de investigación

¿Cuál es el efecto de la inclusión de la vacuna contra influenza en el Programa Nacional de Vacunación sobre la mortalidad atribuible a influenza en menores de 5 años en México?

II. HIPÓTESIS

2.1. Hipótesis de estudio

La mortalidad y los años de vida perdidos atribuibles a influenza en la población mexicana menor de 5 años en el periodo de 2000 a 2012 son menores en el periodo posvacunal que en el prevacunal.

2.1.1. Hipótesis nula

La mortalidad y los años de vida perdidos atribuibles a influenza en la población mexicana menor de 5 años en el periodo de 2000 a 2012 son iguales en el periodo prevacunal y posvacunal.

2.1.2. Hipótesis alterna

La mortalidad y los años de vida perdidos atribuibles a influenza en la población mexicana menor de 5 años en el periodo de 2000 a 2012 son menores en el periodo prevacunal que en el posvacunal.

III. OBJETIVOS

3.1. Objetivo General

Estimar el efecto de la inclusión de la vacuna contra influenza en el Programa Nacional de Vacunación sobre la mortalidad atribuible a influenza en menores de 5 años en México en el periodo comprendido de 2000 al 2012.

3.2. Objetivos específicos

1. Estimar la mortalidad atribuible a influenza en mexicanos menores de 5 años en el periodo 2000-2012.
2. Estimar los años de vida perdidos debidos a la mortalidad atribuible a influenza en el periodo prevacunal y el posvacunal.
3. Comparar los años de vida perdidos y la mortalidad atribuible a influenza en menores de 5 años en el periodo prevacunal y posvacunal.

IV. MARCO TEÓRICO

4.1 Infecciones respiratorias agudas

4.1.1. Generalidades

Las enfermedades respiratorias son la segunda causa de morbilidad y mortalidad en el mundo, sólo después de las enfermedades cardiovasculares. Comprenden infecciones agudas como la neumonía y la bronquitis, así como afecciones crónicas como el asma y la enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Son ocasionadas por un gran número de agentes etiológicos y representan a nivel mundial un importante problema de salud tanto por sus grandes cifras de morbilidad como por su alta mortalidad. Además, las hospitalizaciones por infecciones agudas del tracto respiratorio bajo comprenden una gran carga para los servicios de salud, en especial en los países en desarrollo (7, 26-27).

Las infecciones de vías respiratorias se dividen según su localización en dos categorías: en infecciones de tracto respiratorio superior e infecciones de tracto respiratorio inferior. Dentro de las infecciones de vías respiratorias altas encontramos la rinofaringitis, laringitis, amigdalitis, sinusitis y otitis media. Las infecciones de vías aéreas inferiores comprenden las que afectan tráquea, bronquios y alvéolos (traqueítis, bronquitis, bronquiolitis, croup, así como neumonía) (28-30).

La población infantil se ha visto gravemente afectada por las enfermedades infecciosas, entre ellas destaca como primera causa de morbilidad las infecciones de vías respiratorias. Dentro de esta población, los menores de 5 años son los más afectados y en este grupo de edad la neumonía constituye la principal causa de mortalidad (11, 31).

Se ha demostrado que hasta en 90% de los niños que padecen infecciones respiratorias agudas se detecta la presencia de agentes viales. En específico en el caso de las neumonías los virus son responsables del 40-60% de éstas,

destacándose como principales agentes causales el virus sincicial respiratorio y el virus de la influenza (29, 32).

4.1.2. Epidemiología

La OMS estima que tan solo en 2013 murieron 6.3 millones de niños menores de 5 años en el mundo (aproximadamente 17,000 niños por día); de éstos 51.8% debido a causas infecciosas y dentro de éstas encontramos la neumonía como principal causa, responsable del 14.9% del total de las muertes. La infección respiratoria aguda (IRA) es la principal causa de morbilidad en el mundo y la causa más frecuente de utilización de los servicios de salud (10, 33-35).

México se encuentra dentro de los 42 países con mayor mortalidad infantil, presenta una tasa de mortalidad de 16.1/1000 recién nacidos vivos (RNV) y el 6.1% de las defunciones en la edad infantil son causadas por infecciones de vías inferiores. Sin embargo, la inequidad que se presenta en la República Mexicana es grande y en ciertos estados como Chiapas la mortalidad por infecciones respiratorias llega a ser hasta del 48.8/1000 menores de 5 años (22, 36-37).

Las IRAs constituyen la primera causa de morbilidad con una prevalencia cercana al 44.8% e ingreso hospitalario en menores de 5 años en nuestro país. Además, se reporta una frecuencia de 13 episodios de IRAs por cada 100 consultas médicas, lo que representa 2-4 episodios de IRA por año por niño, las cuales pueden complicarse con neumonía grave (38-40).

4.1.3. Etiología

Las infecciones del tracto respiratorio son causadas hasta en dos terceras partes por agentes virales. Entre las infecciones más frecuentes se encuentran las causadas por el virus sincicial respiratorio, virus de la influenza, parainfluenza, adenovirus, coronavirus y rinovirus. Estos agentes causales originan gran morbimortalidad (11, 14, 41-43).

Los principales agentes etiológicos de acuerdo a la presentación clínica se muestran en el Cuadro 1.

Cuadro 1. Principales virus asociados a infecciones respiratorias

Enfermedad	Etiología
Resfriado común	Rinovirus, coronavirus, VSR, metapneumovirus, influenza, parainfluenza, adenovirus, enterovirus, bocavirus.
Sinusitis	<i>Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenza, Moraxella catarrhalis, Staphylococcus aureus.</i>
Laringotraqueobronquitis	Adenovirus, influenza, parainfluenza, VSR,
Faringitis	Adenovirus, coronavirus, enterovirus, rinovirus, VSR, VEB, VHS, metapneumovirus. <i>Streptococcus</i> grupo A, <i>Arcanobacterium haemolyticum</i> , <i>Francisella tularensis</i> , <i>Mycoplasma pneumoniae</i> , <i>Neisseria gonorrhoeae</i> , <i>Corynebacterium diphtheriae</i> , <i>Haemophilus influenzae</i> no tipificado, <i>Streptococcus pneumoniae</i> .
Traqueitis	<i>Staphylococcus aureus, Moraxella catarrhalis, Haemophilus influenzae.</i>
Bronquiolitis	VSR, parainfluenza virus, adenovirus, Mycoplasma, VEB.
Neumonía	<i>Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae, Staphylococcus aureus, Mycobacterium tuberculosis, Pneumocistis jirovecci</i> , VSR, influenza, parainfluenza, metaneumovirus (7, 29, 44-45).

VSR: virus sincicial respiratorio, VEB: virus de Epstein-Barr, VHS: virus herpes simple.

4.2. Infecciones por virus de la influenza

4.2.1. Generalidades

La influenza es una IRA que presenta un cuadro clínico con signos y síntomas muy variables en gravedad y duración. Su presentación varía desde una infección leve y autolimitada, con sintomatología similar a un cuadro gripal, hasta causar un grave riesgo para la salud con compromiso de otros órganos además del pulmón, como lo son el corazón, el cerebro, el hígado, los riñones, los músculos e, inclusive, puede ocasionar la muerte del individuo.

La gravedad del padecimiento depende de varios factores. Entre ellos destacan la edad del paciente, el estado de inmunidad (inmunizaciones previas o casos de inmunosupresión), las comorbilidades y las propiedades intrínsecas virus.

Según la OMS en América del Norte en el 2014 se reportó incremento en la actividad de influenza. En México la mortalidad por neumonía e influenza se encuentra dentro de las diez principales causas de mortalidad. Los grupos más afectados son los menores de 5 años y los mayores de 65 años, así como las personas que padecen afecciones como lo son la obesidad, diabetes mellitus, enfermedades cardiovasculares, infección por VIH y pacientes con terapias inmunosupresoras (46-51).

La influenza es causada por un virus que evoluciona continuamente, por lo que las personas pueden infectarse en más de una ocasión a lo largo de su vida. El virus se propaga rápidamente mediante epidemias estacionales que se repiten cada año. En climas templados tiene un patrón estacional coincidiendo con los meses en los que las temperaturas son más bajas. Las epidemias generalmente se producen a fines del otoño e inicio del invierno: en el hemisferio norte en los meses de noviembre a abril con pico generalmente en enero-febrero; en el hemisferio sur son entre mayo y septiembre con pico en julio; en las regiones tropicales y subtropicales no se define claramente el carácter estacional y la actividad viral se prolonga durante todo el año produciendo brotes irregulares, coincidiendo en épocas de mayores precipitaciones pluviales (16, 26, 52- 53).

El contagio del virus de la influenza es principalmente de persona a persona mediante gotas de flügge expulsadas al toser, estornudar o mediante superficies contaminadas con el virus, o mediante fómites. Al entrar en la vía respiratoria los viriones se unen a los receptores de ácido siálico mediante la hemaglutinina de la envoltura viral, en el epitelio cilíndrico ciliado. Posteriormente el virus es endocitado e inicia la replicación viral (26).

La presencia del virus en las secreciones se detecta desde las primeras 24 horas posteriores a la infección. El periodo de incubación dura de 1 a 4 días posterior a lo cual los síntomas inician. La carga viral incrementa hasta alcanzar el pico de 10^3 - 10^7 TCID₅₀/ml¹ y se mantiene elevada por 24-72hr. Por lo general, la carga viral disminuye para el quinto día después de que inician los síntomas clínicos (54).

Los casos de influenza no complicados inician con malestar general, cefalea, mialgias, artralgias, fiebre y tos no productiva. Los niños pueden presentar cuadros más prolongados y complicaciones diversas entre las que encontramos más frecuentemente otitis media, náusea y vómito.

4.2.2. Etiología

La influenza es causada por virus que pertenecen a la familia *Orthomyxoviridae* y que pueden ser divididos en tres tipos: A, B y C. El virus de influenza es de aproximadamente 80-120 nm de diámetro, forma estructuras pleomórficas o esféricas y contiene un genoma de 8 segmentos de ARN de cadena sencilla y polaridad negativa. Los viriones cuentan con una envoltura lipídica derivada de la membrana plasmática de la célula infectada la cual contiene dos glicoproteínas: hemaglutinina (HA) y neuraminidasa (NA). Entre los virus de influenza A se han identificado 18 subtipos de HA y 11 de NA. Cada cepa de influenza tiene un solo subtipo de HA y uno de NA. La HA tiene la función de adherencia a la célula susceptible, fusión de membranas y servir para el reconocimiento antigénico que

¹ TCID₅₀/ml median tissue culture infectious dose. La cantidad de agente patológico necesario para causar un cambio tisular de características patológicas en el 50% de las células cultivadas.

induce la respuesta inmune. La NA es un tetrámero glicoproteínico; su función principal es catalizar la liberación de residuos de ácido siálico de las glicoproteínas de la membrana celular para liberar los viriones de la célula infectada y permitir el transporte del virus a través de la capa de mucina del tracto respiratorio. La proteína M2 es una proteína integral de la envoltura viral que forma un poro o canal iónico encargado de controlar el pH intracelular (55, 56).

El virus muta continuamente, realiza sustitución de nucleótidos, inserciones y deleciones de tripletes; cuando ocurren mutaciones en los determinantes antigénicos de las glicoproteínas de la envoltura viral éstas dan sustento a las variaciones antigénicas que se conocen como derivación antigénica (o *drift* antigénico) que ocurren en el segmento 4 que codifica HA. Por otro lado, dado que una célula puede ser infectada por dos subtipos de influenza simultáneamente, ocasionalmente ocurren rearrreglos génicos al generarse viriones con segmentos genómicos de dos diferentes cepas. Estas cepas producto de recombinación génica (cepas rearreglantes) pueden dar lugar a cambios antigénicos mayores en una población conocido como desplazamiento antigénico (o *shift* antigénico).

La influenza A infecta tanto a animales y humanos lo que da lugar a una mayor diversidad de cepas rearreglantes. Estas cepas tienen el potencial de generar pandemias debido a la introducción de nuevos determinantes antigénicos en los virus en circulación. La influenza A ha causado diversas pandemias como la de 1918 (causada por un virus subtipo H1N1; influenza española) con un aproximado de 40 millones de muertes e infectó cerca del 20% de la población mundial, la pandemia de 1957 (causada por un virus subtipo H2N2; influenza asiática), pandemia de 1968 (causada por un virus subtipo H3N2), pandemia de 1977 (subtipo H1N1; influenza rusa) y la más reciente pandemia en 2009 (causada por un subtipo H1N1 diferente a la de 1918) (57).

La influenza B tiene un número más limitado de serotipos y predominan los linajes Victoria y Yamagata. Los casos de influenza C son menos frecuentes y causan menor sintomatología por ello que las vacunas contra la influenza estacional sólo se incluyen los tipos A y B (16, 58).

Actualmente existen diversos subtipos virales que circulan en la población y se consideran endémicos. Entre ellos encontramos influenza A e influenza B; existen tres subtipos de influenza A en circulación en la población humana: influenza A (H1N1)pdm09, influenza A (H1N1) (no pandémico) e influenza A(H3N2) (35).

4.2.3. Epidemiología

La tasa de ataque anual de la influenza a nivel mundial es del 5% a 10% en adultos, y del 20 a 30% en niños; se estima que anualmente causa de 3 a 5 millones de casos severos y entre 250,000 a 500,000 muertes en el mundo. En México, las infecciones respiratorias, incluyendo la influenza, constituyen un problema de salud prioritario; éstas continúan dentro de las diez principales causas de defunción en los distintos grupos de edad y causan un alto índice de hospitalizaciones. El número de hospitalizaciones debidas a influenza es variable, pero continúan presentándose importantes índices de fatalidad desde la pandemia de 2009. San Luis Potosí se encuentra dentro de los principales estados en incidencia de influenza; ocupa el séptimo lugar a nivel nacional según el reporte de 2013 con 342 casos confirmados (16, 35, 59). Aunado a esto la influenza tiene un efecto importante en la economía y el bienestar social como consecuencia del ausentismo laboral y de la limitación de flujo de personas y de mercancías entre países y regiones (60-63).

4.2.4. Diagnóstico

Para realizar el diagnóstico se debe obtener una muestra adecuada; generalmente se realizan hisopados para tener muestra de nasofaringe o lavados para la obtención de muestras tracto respiratorio inferior. La toma de muestra nasofaríngea con hisopos o aspirado nasofaríngeo son preferibles por mostrar mayor sensibilidad diagnóstica. El aspirado traqueal contiene menos virus y generalmente no es adecuado para la realización de pruebas rápidas. Se han desarrollado diversos ensayos para la detección del virus de influenza en el laboratorio. Las principales características de estas pruebas se resumen en el Cuadro 2.

Cuadro 2.Principales características de las pruebas diagnósticas de influenza

Ensayos específicos	Ventajas	Desventajas	Desempeño diagnóstico
AISLAMIENTO VIRAL			
Cultivo convencional. Duración (D): 1-14 días	Aislamiento de varios tipos virales. Detección de nuevos virus. Mayor sensibilidad	Requiere expertos para realizar el procedimiento, así como de medios específicos para el cultivo.	Estándar de oro
Cultivo rápido. D: 1-5 días	Resultados 1-2 días. En un solo vial es posible detectar hasta 8 virus.	Requiere expertos. Sólo detecta los virus buscados. Menor sensibilidad.	S: 82.3-91.2% E: 99-100% (58)
DETECCIÓN DE ANTÍGENOS			
Ensayo de inmunofluorescencia Directa. D: 1-2 hr	Se pueden realizar rápido. Detecta 8 virus respiratorios y 4 herpesvirus. Económico.	Requiere experiencia moderada. Requiere un número adecuado de células para poder obtener resultados fiables.	S: 70-100% E: 80-100% (59)
Inmunocromatografía. D: <30 min	No requiere de equipo específico. Experiencia mínima. Resultados rápidos. No requiere manipulación. Se puede realizar por médico en la consulta.	Menos sensibilidad. Los resultados son confiables únicamente durante el periodo de influenza.	S: 51-67% E: 80-98%(58)
AMPLIFICACIÓN DE ÁCIDOS NUCLÉICOS			
PCR (generalidades)	Sensibilidad similar a la de cultivo. Detecta virus que con otras técnicas no son detectables. Más seguro (los patógenos están inactivados)	Requieren de expertos y equipo especializado. Si utilizan inhibidores evitan la amplificación. Puede haber detección de virus irrelevantes.	
PCR punto final. D:5-9 hr.	Uso de termocicladores no costosos. No son tan afectados por la variabilidad génica.	Más susceptibles a contaminación. Es costoso. Más lento que el de tiempo real	
PCR tiempo real. D: 0.5-5 hr	Rápido. Menos probable la contaminación.	Más propensos a falsos negativos o valores bajos por la variación genética.	S:95.6 E: 82.3% ⁵⁸
DIAGNÓSTICO SEROLÓGICO, DETECCIÓN DE ANTICUERPOS			
Inhibición de hemaglutinación. Neutralización. Fijación del complemento. D:Semanas		Requiere la toma de dos muestras de sangre en tiempo específico.	

S: Sensibilidad E: Especificidad

4.2.5. Tratamiento

El uso de antivirales en contra de la influenza está indicado en ciertos grupos de pacientes; su uso apropiado podría reducir las complicaciones graves y las muertes, aunque hay datos limitados a este respecto. Lo ideal es que se administren en las fases iniciales enfermedad, en las 48 horas siguientes a la aparición de los síntomas. Sin embargo, en casos de influenza severa se recomienda iniciar tratamiento aún pasadas las primeras 48 horas (54).

Los fármacos utilizados pertenecen a dos clases:

- 1.- Bloqueadores de la proteína M2 de influenza A: adamantanos (amantadina y rimantadina) (64).
- 2.- Inhibidores de la neuraminidasa de los virus de influenza A y B (oseltamivir y zanamivir; en algunos países peramivir y lanamivir también están aceptados) (65-69).

Se han reportado casos de virus resistentes a estos tratamientos, por lo que las recomendaciones van encaminadas a conocer la prevalencia de resistencia a los diferentes antivirales y está en estudio el uso de la combinación de fármacos, en especial en pacientes con enfermedades severas o con inmunocompromiso. La resistencia a oseltamivir aún permanece baja por lo que es el fármaco de elección en la actualidad (69-73).

4.3. Impacto de la influenza en la salud poblacional.

Estimar el impacto de la influenza en la salud de la población es de vital importancia; es una práctica para apoyar estructuradamente la toma de decisiones caracterizada por anticipar los posibles efectos en salud, tanto positivos como negativos, dentro de la sociedad. Mediante dicho estimado es posible:

- Estimar el riesgo de mortalidad y de morbilidad en ciertos grupos poblacionales.
- Establecer guías y grupos prioritarios para los programas de vacunación.

- Evaluar el uso de pruebas diagnósticas y de antivirales.
- Realizar un modelado y estimación de las epidemias y probables pandemias (74-75).

Sin embargo, realizar dicho estimado representa un gran reto en gran medida debido al subdiagnóstico de influenza. Estudios revelan que una persona con influenza confirmada por laboratorio pierde aproximadamente 1.5-4.9 días productivos, de 3.7-5.9 días con diagnóstico clínico y 1-4.3 días con autodiagnóstico; en lo que respecta a personas con síntomas asociados a influenza en familiares de niños entre 5-17 años con influenza encontramos una pérdida de 1.12 días en adultos, lo que equivale en países como Estados Unidos a una pérdida de 113.92 dólares por día, 538 dólares anuales, lo que destaca en gran medida la importancia de los niños como vectores de la influenza (60, 76-77).

La influenza impacta en varios niveles: a nivel salud el impacto se ve reflejado en términos de morbimortalidad; a nivel económico por el aumento en la demanda de los servicios de salud (incremento en el número de consultas médicas, visitas a salas de urgencia, hospitalizaciones y uso de terapia intensiva), así como aumento en el gasto familiar debido a los días de trabajo perdidos por los cuidadores del menor así como por el gasto de bolsillo realizados. Aunado a esto afecta demográficamente al producirse un aumento en el número de muertes precipitadas por influenza (78-79).

4.3.1. Consultas

El impacto que tiene la influenza sobre los sistemas de salud es de gran magnitud. Algunos autores realizaron estimaciones del exceso de consultas durante las temporadas de influenza en Estados Unidos; se calcula que éste fue aproximadamente de 6 a 15 consultas por cada 100 niños, produciendo aproximadamente un aumento del 35% de las consultas. El impacto de este virus no se refleja únicamente en el aumento en el número de consultas durante la

temporada de influenza, sino también en la prescripción de antibióticos hasta en un 30% (13).

Se estima que el impacto anual de influenza en México en adultos de 18-49 años, sin ninguna otra condición médica, es de aproximadamente de 5 millones de casos y 2.4 millones de consultas. En adultos mayores se estimaron hasta 422,000 consultas debidas a influenza (60).

4.3.2. Hospitalizaciones

Al igual que en las consultas, el número de hospitalizaciones que se registran subestiman el impacto de la influenza debido a las dificultades para comprobar los agentes etiológicos virales. Es por ello que se realizan diversos estimados sobre el exceso de hospitalizaciones en las temporadas de influenza; de esta manera se ha estimado que 7% de las hospitalizaciones por casos agudos en las temporadas de influenza en menores de cinco años son debidas virus de la influenza; los más afectados son los pacientes menores de 6 meses de edad y los pacientes con condiciones clínicas subyacentes, principalmente los que cuentan con bajo peso al nacer y comorbilidades respiratorias (32, 80, 81).

En países desarrollados se estima que hay cerca de 200,000 hospitalizaciones debidas a influenza cada año ⁸². En México se reportó que en la temporada de influenza 2010-2011 hasta 66.4% de las hospitalizaciones por influenza afectaron a la población comprendida entre los 15 y los 64 años (83). En las últimas temporadas de influenza se ha demostrado un cambio en la población con mayor afectación con un predominio de hospitalizaciones en los grupos de edad de 0-4 años y en mayores de 60 años (84).

Hay diversos factores que han modificado el número de hospitalizaciones en México en la población infantil. Aunque el efecto de la vacunación contra influenza no ha sido claramente establecido en nuestra población, se ha estimado que la instauración de la vacuna para influenza en población pediátrica propició una reducción en las hospitalizaciones asociadas a influenza en la población infantil.

Antes de la instauración de la vacunación contra influenza (periodo prevacunal ²) el 7.5% de las hospitalizaciones por IRA fueron causadas por influenza; posterior al inicio de la vacunación se observó una reducción en la proporción de hospitalizaciones siendo de 3.4% en periodo posvacunal (20).

4.3.3. Mortalidad

La mortalidad se define por la OMS como el número de muertes por lugar, intervalo de tiempo y causa. Estimar la mortalidad atribuible a influenza es un proceso complejo debido a la problemática existente para obtener la comprobación virológica específica, el existente problema administrativo en cuanto al llenado de certificados de mortalidad y sus causas, así como la dificultad para realizar el conteo de las muertes secundarias a las complicaciones por influenza. Es por ello que diversos autores realizan estimaciones mediante métodos estadísticos-matemáticos procuran englobar la mayor cantidad de muertes atribuibles a influenza (85).

Estudios han demostrado un incremento en la mortalidad en población infantil a lo largo del tiempo en las temporadas en las que la circulación del virus de influenza se encuentra elevada, con predominio de las muertes causadas por virus sincicial respiratorio seguido por influenza.

En las epidemias estacionales en Estados Unidos e Inglaterra en el periodo de 1990 a 1999 se estimó una mortalidad atribuible a influenza de 6.7/100,000 muertes por temporada invernal en el grupo de edad de 1-12 meses y de 1.1/100,000 en la población de 1-4 años. Sin embargo el impacto en la mortalidad va en aumento; en el periodo correspondiente a 1997 a 2007 estimó que la tasa de mortalidad atribuible a influenza por todas las causas fue de 11.2/100,000 y en las causas respiratorias y circulatorias de 8.2/100,000 muertes. En San Luis Potosí se estima que la

² Periodo prevacunal para fines de este escrito comprende el periodo previo a la instauración de la vacuna para influenza en el sistema nacional de vacunación.

mortalidad cardiovascular y respiratoria asociada a influenza es en promedio del 6.05% y de todas las causas se estimó cercana al 3.74% (17, 85-88).

De la misma manera, estimar los años de vida perdidos a causa de la influenza en población pediátrica nos permite percibir el gran impacto que representa los fallecimientos prematuros. En estudios en periodos previos a la pandemia de 2009 se estimaron los años de vida perdidos por influenza estacional; sin embargo, aún no se valora el impacto realizando comparaciones en periodos previos a la inclusión de la vacuna en el sistema nacional con el posterior (18).

4.4. Vacunación contra influenza

4.4.1. Generalidades

Múltiples estudios han demostrado que la vacunación previene la influenza, disminuye el número de hospitalizaciones y complicaciones. La recomendación de la vacunación contra influenza en el mundo no es nueva; desde febrero de 1950 ya se sugería realizar la vacunación anual en adultos mayores y personas con enfermedades crónicas. El Comité Técnico Asesor en Inmunizaciones (ACIP) de los Estados Unidos y el Centro para la Prevención y Control de Enfermedades (CDC) recomendó en 2003 la vacunación universal pediátrica en el grupo etario de 6-23 meses de edad. En México, en la segunda reunión extraordinaria del Consejo Nacional de Vacunación (CONAVA) celebrada el 5 de junio de 2004 se recomendó la iniciación de la vacunación anti-influenza de manera universal durante la Tercera Semana Nacional de Salud, 2004 (6, 28, 90-94).

La OMS recomienda la vacunación anual (por orden de prioridad) en las mujeres embarazadas en cualquier etapa del embarazo, los niños de seis meses a cinco años, los ancianos mayores de 65 años, las personas con enfermedades crónicas y los trabajadores de la salud. La ACIP recomienda desde 2010 la vacunación anual a toda la población a partir de los 6 meses, con la recomendación de realizar la priorización de acuerdo a los grupos de riesgo según la disponibilidad de la vacuna; estas recomendaciones se han establecido debido a que la vacunación es la mejor

medida de prevención disponible actualmente para reducir el impacto de las epidemias estacionales o pandemias.

Estudios realizados en adultos mayores han demostrado la disminución en hospitalizaciones y en la mortalidad asociada a influenza. A pesar de esto, la protección obtenida mediante la vacunación contra influenza sigue siendo controversial. Algunos estudios sustentan la eficacia solo en población con comorbilidades e indican que su eficacia es cuestionable en población sana. El impacto de la vacunación contra Influenza en la mortalidad en niños aún no ha sido definido (16, 95-102).

En México la Secretaría de Salud recomienda vacunar a las personas de cualquier edad, dando prioridad a adultos jóvenes con obesidad, diabetes, enfermedades pulmonares crónicas, enfermedades del corazón, pacientes con VIH o cáncer, menores de 5 años y adultos mayores de 60 años, mujeres embarazadas en cualquier trimestre y el personal de salud (35, 103).

A pesar de lo anteriormente mencionado, la cobertura vacunal aún es muy baja en muchos países. Las razones específicas de ello son variadas. En México en el periodo de 2006-2007 se reportó una cobertura vacunal de 89.9%; se estima que la población infantil se vacuna con la primera dosis de influenza en 55.9%, la segunda dosis 41.1% de la población y el refuerzo solo en 24.1% (104-107).

Dentro de los principales efectos adversos que encontramos en la vacunación contra influenza destacan dolor y endurecimiento en sitio de aplicación (RR 3.11, CI de 95%: 2.08–4.66), rash cutáneo (RR 4.01, CI de 95%: 1.91–8.41) y mialgias (RR 1.54, CI de 95%: 1.12–2.11). Efectos adversos graves que se han identificado en asociación temporal con la vacunación contra influenza incluyen el síndrome óculo-respiratorio (conjuntivitis bilateral, tos, disnea, sibilancias, disfagia) y el síndrome de Guillain-Barré; cabe destacar que este último se presenta en 1.6 casos por cada millón de vacunados lo cual no representa mayor riesgo que el de la población general (108-109).

4.4.2. Vacunas disponibles

Actualmente es de suma importancia que la vacuna de influenza se correlacione con las cepas circulantes. Es por ello que la OMS realiza dos revisiones al año de las cepas circulantes y de las cepas contenidas en las vacunas recomendadas a cada hemisferio, realiza los ajustes necesarios y establece de ésta manera la composición de la vacuna (110).

Las vacunas para inmunizar contra influenza, según el número de cepas que contiene puede ser trivalente (tradicional) que contiene dos cepas de influenza A y una cepa de influenza B, y la tetravalente que contiene dos cepas de influenza A y dos cepas de influenza B. La vacuna trivalente a su vez, según el estado del organismo, puede ser de virus vivos atenuados (LAIV por sus siglas en inglés) o de virus inactivados (TIV).

Las vacunas trivalentes inactivadas se utilizan para población en general. Estas vacunas pueden contener virus completos, partículas virales o subunidades (conteniendo hemaglutinina y neuraminidasa) y se administran por vía parenteral; en México contamos con ésta vacuna.

De igual manera, la vacuna de virus vivos atenuados es trivalente, pero se administra en aerosol; sin embargo, no se recomienda en personas con asma o con comorbilidades como son niños o adultos con enfermedades pulmonares, cardíacas (excepto hipertensión arterial), enfermedades renales, enfermedades neuromusculares o neurológicas, así como desórdenes metabólicos (no disponible en México) (111).

En lo que se refiere a las vacunas tetravalentes, se recomiendan para la población de 2 a 49 años y están disponibles para su aplicación como aerosol o en presentación para aplicación parenteral; en México se cuenta con la presentación para aplicación parenteral.

4.4.3. Esquema de vacunación en menores de 5 años

En México se recomienda la vacunación a partir de los 6 meses de edad con vacuna contra influenza, y se recomienda revacunación al mes (7 meses) y posteriormente refuerzo anual. Actualmente se utiliza la vacuna trivalente de virus vivos inactivos que ha demostrado generar adecuada inmunogenicidad en población pediátrica ^{112,113}. La vacunación contra influenza no está recomendada en menores de 6 meses a nivel internacional. Esto es debido a que la respuesta a la vacunación no es adecuada en este grupo de edad probablemente debido a la presencia de anticuerpos maternos y a la menor respuesta inmune durante los primeros meses de vida. Las recomendaciones internacionales indican que la primera administración de vacuna de influenza en la población infantil consiste en dos dosis de la vacuna: la administración inicial con refuerzo un mes posterior a ésta (en términos generales, vacunación a los 6 meses de edad con refuerzo a los 7 meses de vida).

4.4.4. Eficacia de la vacuna de influenza

La eficacia de la vacunación depende de varias características tanto de la persona que recibe la vacuna (edad, inmunocompetencia) y la vacuna en sí misma (dosis, presencia de adyuvante, si es de virus vivos o inactivados, así como su correlación con la cepa circulante en el año en que se aplica) (97).

La vacuna trivalente (adultos) de virus vivos inactivados ha mostrado una eficacia de 44-52% cuando no contiene antígenos similares, 65-73% si son similares; para influenza A se ha reportado hasta un 64% de eficacia en la no correlacionada y 52% con influenza B cuando no correlaciona la cepa vacunal con la circulante (19).

La vacuna de virus vivos atenuados (en niños de 6-36 meses) tiene una eficacia del 54-84% cuando los antígenos no correlacionan y 83% en los que si correlaciona. Cuando se comparan diferentes tipos virales se ha reportado una eficacia del 75% en influenza A y 42% en influenza B (114, 115).

4.4.5. Efectividad

La efectividad de la vacunación aún es controversial y depende de varios factores, entre ellos el tipo de vacuna y su correlación con la cepa circulante, edad del vacunado, el grado de inmunización, tipo de influenza y el estado inmunológico del paciente.

Se ha reportado que la efectividad vacunal varía significativamente entre las vacunas de virus vivos atenuados y de virus inactivados, así como del tipo de influenza que el paciente padece; siguiendo esta misma línea, estudios recientes muestran efectividad vacunal variable desde el 30 al 49% para todas las cepas, 39% para influenza A y 66% de influenza B. Las vacunas de virus vivos en aerosol mostraron una efectividad de 10%, mientras que las de virus inactivados en aerosol presentan una efectividad de 42% (21, 116).

En la actualidad, el efecto de la vacunación contra influenza sigue siendo controversial y no se ha logrado un consenso sobre la efectividad de éstas; mientras algunos estudios sustentan una alta efectividad, otros establecen una baja efectividad de la vacunación. Cabe destacar que hay un limitado número de estudios sobre efectividad vacunal con un adecuado nivel de evidencia en población infantil (19,117).

V. METODOLOGÍA

5.1. Tipo de estudio

Es un estudio con enfoque cuantitativo descriptivo con el objetivo de estimar el efecto de la inclusión de la vacuna contra influenza en el Programa Nacional de Vacunación sobre la mortalidad atribuible a la misma en población mexicana menor de 5 años.

5.2. Diseño metodológico

Es un estudio transversal, retrospectivo, observacional, analítico-descriptivo cuyo universo de estudio fueron los datos nacionales registrados por el SINAIS (Sistema Nacional de Información en Salud). Se realizó la estimación de la mortalidad nacional en menores de 5 años y se compararon por periodos definidos de acuerdo al momento de inclusión de la vacuna de influenza en el Sistema Nacional de Vacunación (previo y posterior a la inclusión de la misma) (6).

5.3. Límites de tiempo y espacio.

Se seleccionó el periodo comprendido entre el 2000 y el 2012, para abarcar del 2000-2004 como periodo previo al establecimiento de la vacunación de influenza en el Sistema Nacional de Vacunación (prevacunal) y del 2004-2012 (posvacunal) para evaluar el efecto de la inclusión de la vacuna contra influenza en el Programa Nacional de Vacunación en México en la población seleccionada.

5.4. Muestra

Se seleccionaron los registros de niños menores de 5 años que fallecieron en México en el periodo comprendido de 2000 a 2012 debido a que esta población es considerada un grupo de riesgo y se ha visto un aumento en la afectación de este grupo de edad por influenza en los últimos años en México. Aunado a ello y tomando en consideración que nuestro país se encuentra dentro de los 42 países con mayor

mortalidad en menores de 5 años y de entre ellos las infecciones respiratorias son la primera causa, se decide enfocarse en éste grupo de edad en específico.

Se utilizaron las bases de datos de mortalidad general donde se registraron todas las defunciones ocurridas en el país. Se seleccionaron aquellas ocurridas en niños menores de 5 años, de acuerdo a los datos registrados en el certificado de defunción. Para cada caso se revisó la información del día, mes y año de defunción, así como de la fecha de nacimiento para corroborar la congruencia de estos datos con la edad registrada. Los casos que no contaron con la información anterior fueron excluidos.

5.5 Periodo vacunal.

Los periodos vacunales se designaron según la inclusión de la vacuna contra influenza en el Sistema Nacional de Vacunación en México, dividiéndolos en periodo prevacunal, el cual incluye a las temporadas invernales del 2000 al 2004, y periodo posvacunal, el cual abarca las temporadas invernales comprendidas del 2004 al 2012. Se compararon ambos periodos tanto para las estimaciones de mortalidad atribuible a influenza, los años de vida perdidos, así como las tasas y proporciones de defunciones atribuibles a influenza.

5.6 Variables de Estudio

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Indicadores	Definición del indicador	Tipo de variable
Mortalidad atribuible a influenza	Muertes en una población específica en un periodo determinado a causa de influenza.	Número de muertes atribuibles a influenza en población mexicana menor a 5 años en el periodo 2002-2012.	Número de muertes atribuibles a influenza por temporada para cada grupo de edad en población mexicana menor de 5 años.	Número de defunciones atribuibles a influenza.	Cuantitativa discreta; variable dependiente.
Años de vida perdidos a causa de influenza	Años de vida que dejó de vivir una persona (de acuerdo a la esperanza de vida) al fallecer.	Número de muertes atribuibles a influenza en población mexicana menor a 5 años en el periodo 2000-2012 multiplicados por la esperanza de vida a 2006.	Años de vida perdidos debidos a muerte prematura a causa de la influenza.	Años de vida perdidos.	Cuantitativa discreta; variable dependiente.
Tasa específica de mortalidad atribuible a influenza	Número de muertes atribuibles a influenza por cada 100,000 habitantes de un grupo de edad	Número de muertes atribuibles a influenza en población mexicana menor a 5 años en el periodo 2000-2012 dividido por la población mexicana de cada grupo de edad multiplicado por 100,000	Tasa específica de mortalidad atribuible a influenza.	Tasa de mortalidad.	Cuantitativa discreta; variable dependiente.
Periodo de acuerdo al programa de vacunación	Temporadas invernales definidas de acuerdo a la presencia o ausencia del programa de vacunación contra influenza.	Grupo de temporadas invernales en que estuvo presente o ausente el programa de vacunación.	Prevacunal. Posvacunal.	<u>Prevacunal:</u> previo a la instauración de la vacuna contra influenza en la cartilla nacional de vacunación. 2000-2004 <u>Posvacuna:</u> Posterior a la instauración de la vacuna contra influenza en la cartilla nacional de vacunación. 2004-2012.	Cuantitativa discreta; variable independiente.

5.7 Procedimientos

5.7.1. Estimación de la mortalidad asociada a influenza

Para realizar la estimación de la mortalidad por influenza en población mexicana menor de 5 años se descargaron del SINAIIS los registros nacionales sobre mortalidad general correspondientes al periodo comprendido del año 2000-2012; dichas bases son de dominio público (118).

Los registros de mortalidad contienen las siguientes variables: número de registro, día, mes y año de nacimiento, sexo, clave de edad, edad en valor, nacionalidad, estado civil, tamaño, entidad, municipio, localidad de residencia, ocupación, derechohabencia, escolaridad, causa según el CIE, lista mexicana de causa de defunción, tamaño, entidad, municipio y localidad de la ocurrencia, sitio de la lesión, año, mes, día, hora y minuto de la defunción, si recibió asistencia médica causa de la defunción, si ocurrió en el trabajo, lugar de la lesión, si ocurrió violencia familiar, necropsia, quién certificó la muerte, entidad, municipio, año, mes y día de registro, peso, año, mes y día de certificación, embarazo, condición relacionada al embarazo.

A partir de los registros se conformó la base de datos de trabajo para la realización de este estudio, en el cual se incluyeron aquellos casos en que:

- Edad en valor fuera menor de 5 años.
- Contaran con registro completo de día, mes y año de nacimiento y defunción.
- El valor de edad registrado y el valor calculado a partir de la fecha de nacimiento y defunción fueran congruentes; los casos con valores discordantes fueron excluidos. En promedio el porcentaje de inclusión fue del 99% de los datos.

Para cada defunción se asignó la semana epidemiológica según las fechas designadas por la Dirección General de Epidemiología y se registró la edad de acuerdo a los siguientes grupos: 1) menores de 6 meses, 2) de 6 a 11 meses, 3) 12 a 23 meses, 4) 24 a 35 meses, 5) 36 a <60 meses y 6) 0 a <60 meses.

Se definió como temporada invernal el periodo comprendido de la semana 27 de un año a la semana 26 del siguiente, con excepción de la temporada 2008-2009 donde se excluyeron 5 semanas de la primera oleada de la pandemia de influenza. Así mismo, las temporadas fueron divididas en dos periodos: periodo epidémico de influenza y periodo basal (resto de la temporada), para lo cual se tomó como línea de base el límite superior con un 95% de confianza de la mortalidad por neumonía e influenza (PI) en población general correspondiente con esa temporada. Se determinó el inicio de la temporada cuando la mortalidad ocurrida por PI se mantuvo por arriba de esta línea de base por tres semanas consecutivas; el fin de la temporada se estableció como la última semana en que la mortalidad por PI fue superior a la línea de base y era seguida por tres semanas consecutivas en que la mortalidad registrada se encontraba por debajo de la línea de base.

Se consideró mortalidad atribuible a influenza al número de defunciones registradas durante el periodo epidémico de influenza en exceso de la línea de base; ésta se determinó para cada semana epidemiológica obteniendo la suma de las semanas incluidas en el periodo epidémico para determinar la mortalidad de esa temporada invernal. Se realizaron los cálculos de mortalidad atribuible a influenza en la población menor de 5 años en las bases de datos previamente conformadas, para tres diferentes categorías: 1) mortalidad por todas las causas (todos los códigos CIE 10), 2) mortalidad por causas circulatorias (códigos CIE 10 I00-I99) y 3) mortalidad por causas respiratorias (Códigos CIE J00-J99), similar a lo realizado por Thompson y col. y Comas-García y col. (75, 88).

Adicionalmente al número de defunciones atribuibles a influenza, se calculó la tasa de mortalidad asociada a influenza por todas las causas, causas circulatorias y respiratorias, tomando en cuenta la población estimada para cada grupo de edad durante cada una de las temporadas de estudio.

5.7.2. Años de vida perdidos.

Se realizó el cálculo de años de vida perdidos multiplicando el número de muertes atribuibles a influenza en cada grupo de edad por la esperanza de vida

correspondiente para cada edad. Para realizar la comparación entre diferentes temporadas y periodos se utilizó la misma esperanza de vida para todas las temporadas de estudio; se utilizó la esperanza de vida para el año 2006 para grupo de edad, similar a lo realizado en otros estudios (17, 119, 120).

5.7.3. Comparación del periodo prevacunal y posvacunal.

Para comparar la mortalidad asociada a influenza para todos los grupos de edad se realizó:

1.- Promedio de la mortalidad asociada a influenza por todas las causas, por causas respiratorias y por causas circulatorias del periodo prevacunal y posvacunal, así como el promedio de la población sin muerte por influenza en el periodo prevacunal y posvacunal.

2.- Promedio de la mortalidad asociada a influenza por todas las causas, causas respiratorias y causas circulatorias en el periodo prevacunal y posvacunal y el promedio de la mortalidad por todas las causas, causas respiratorias y causas circulatorias en el periodo prevacunal y posvacunal.

3.- Promedio de la mortalidad por todas las causas, causas respiratorias y causas circulatorias en el periodo prevacunal y posvacunal y promedio de los no muertos por todas las causas, causas respiratorias y causas circulatorias en el periodo prevacunal y posvacunal.

Este análisis se realizó excluyendo los periodos de circulación de influenza pandémica durante la primavera de 2009 y durante la temporada invernal 2009-2010.

5.8. Análisis estadístico

Se efectuó un análisis descriptivo en el que se muestran los resultados de mortalidad y tasas de mortalidad asociada a influenza para cada una de las categorías diagnósticas (mortalidad por todas las causas, por causas respiratorias por y causas cardiovasculares) y para cada uno de los grupos de edad en cada

temporada invernal y para los dos periodos de estudio (prevacunal y post-vacunal), exceptuando la pandemia.

El número de años perdidos se estableció en años. Se estimó el impacto de la vacunación al contrastar la mortalidad asociada a influenza promedio en el periodo posvacunal con el periodo prevacunal. Para ello se utilizó la prueba de χ^2 con un 95% de confianza. La comparación se realizó para toda la población menor de 5 años y para los subgrupos de edad. El análisis se realizó de acuerdo a cada una de las categorías de mortalidad establecidas (todas las causas, defunciones por causas respiratorias y por causas circulatorias).

VI. CONSIDERACIONES ÉTICAS Y LEGALES

Según lo establecido en la Ley General de Salud en el título quinto, capítulo único artículo 96 sección tercera se considera como una investigación para la salud; sin embargo, el presente estudio no es una investigación en seres humanos, debido a que en el mismo se utilizaron fuentes de datos secundarios (121) y no contraviene los principios de la declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial. La información contenida en las bases de datos que se utilizaron no contiene datos de identificación de los individuos; además, el estudio tiene como beneficio la estimación del impacto de la vacunación de influenza en población pediátrica mexicana con lo que se pretende formar parte de la evidencia necesaria para priorizar la aplicación y recomendación de la inmunización contra influenza.

Se trata de una investigación sin riesgo según lo establecido en el título segundo, capítulo primero, artículo 17, sección I del Reglamento de la Ley General de Salud en materia de investigación para la salud (122). Los resultados de investigación se difundirán a través de artículos de publicación y difusión oral y/o en cartel en eventos científicos según lo establecido en la declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial en el párrafo 36.

El presente proyecto fue aprobado como tema de tesis por el H. Comité Académico de la Maestría en Salud Pública de la Universidad Autónoma de San Luis Potosí, Facultad de Enfermería registrado con la clave GVIII 12-2015 (Anexo 1) así como por el Comité de Ética en Investigación en Salud de la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de San Luis Potosí (Anexo 2).

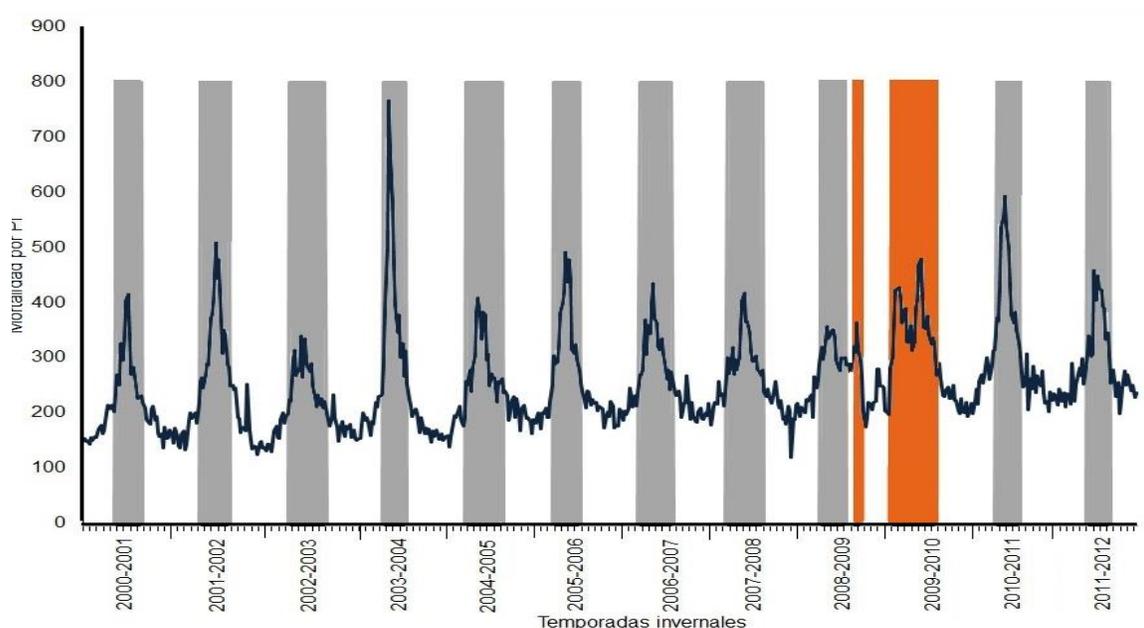
VII. RESULTADOS

En este apartado se describen los resultados obtenidos, iniciando con la temporalidad donde se delimitan de las temporadas de influenza epidémica dentro de cada temporada invernal para posteriormente describir los resultados del análisis de la estimación de mortalidad atribuible a influenza y años de vida perdidos, así como las tasas y proporciones de mortalidad atribuible a influenza, así como la comparación del periodo prevacunal y posvacunal.

7.1. Temporalidad

Los registros semanales de mortalidad por PI en la población mexicana durante el periodo de 2000-2012 mostraron un comportamiento estacional que permitió la estimación del inicio y fin de la temporada epidémica de influenza; una excepción a esto fue el comportamiento de influenza pandémica. En el Gráfico 1 se muestra el registro semanal de defunciones por PI: las temporadas de influenza estacional se muestran en sombras color gris y las temporadas de influenza pandémica se muestran en color naranja. Durante la temporada 2008-2009 se registraron dos periodos epidémicos, el primero corresponde con la influenza estacional y el segundo a la primera oleada de influenza pandémica. Para el resto de las temporadas invernales se definió un periodo epidémico único.

Gráfico. 1 Temporalidad de influenza y mortalidad por neumonía e influenza. México, 2000-2012



Fuente: Creación propia a partir de bases de datos de mortalidad en población mexicana. Línea azul: mortalidad por neumonía e influenza (PI) registrada en bases de SINAIS. Barras en gris: temporadas epidémicas de influenza estacional.

7.2. Estimación de la mortalidad atribuible a influenza y años de vida perdidos

Durante el presente estudio se incluyeron los registros de mexicanos menores de 5 años que fallecieron durante el periodo comprendido entre la semana epidemiológica 27 de 2000 y la semana epidemiológica 26 de 2012. Tomando en cuenta que durante la pandemia de influenza se registró un incremento en casos de influenza y que la formulación vacunal específica contra influenza A(H1N1)pdm09 no estuvo disponible previo al inicio de la principal oleada de influenza que se registró en el otoño de 2009, se realizó el cálculo con la exclusión de la temporada 2009-2010 y 5 semanas correspondientes a la primera oleada de la pandemia en la temporada invernal 2008-2009 (de la semana epidemiológica 14 a 18 de 2009).

El análisis incluyó un total de 450,505 defunciones (mortalidad por todas las causas); 45,960 (10.2%) de éstas fueron por causas respiratorias 6,537 (1.45%) por causas cardiovasculares. Se calculó el número de defunciones atribuibles a

influenza de acuerdo a las tres categorías diagnósticas: todas las causas, causas respiratorias y causas cardiovasculares (ver Cuadro 3).

Para la comparación del efecto de la introducción de la vacuna en el programa de inmunizaciones, se analizó el número de defunciones atribuibles a influenza en cada grupo de edad y dividido en dos periodos: periodo prevacunal (2000-2004) y periodo posvacunal (2004-2012). Tomando en cuenta que el número de temporadas en el periodo prevacunal es menor al periodo posvacunal, para la comparación se obtuvo el promedio anual de defunciones para cada uno de los periodos de estudio (ver Cuadro 4).

Cuadro 3. Mortalidad atribuible a influenza en <5 años por causa de defunción. México, 2000-2012

Temporada	MAI* global (defunciones por todas las causas)	MAI respiratoria (defunciones por causas respiratorias)	MAI cardiovascular (defunciones por causas cardiovasculares)
2000-2001	1564.94	1283.24	27.53
2001-2002	2111.06	1508.76	34.94
2002-2003	1750.23	1171.93	37.1
2003-2004	2630.67	1393.03	26.62
2004-2005	2291.13	1411.6	52.2
2005-2006	1963.33	1085.22	38.28
2006-2007	1901.16	1082.75	28.13
2007-2008	1201.57	921	40.73
2008-2009	823.45	562.91	21.88
2010-2011	1002.47	697.74	31.84
2011-2012	544.34	419.16	41.47
Promedio anual	1616.76	1048.85	34.61

*MAI, mortalidad asociada a influenza

Fuente: Creación propia a partir de bases de datos de SINAIS.

Cuadro 4. Mortalidad atribuible a influenza durante periodos prevacunales y posvacunales. México, 2000-2012

Mortalidad atribuible a influenza por todas las causas						
Periodo	0-<6 meses	6-11 meses	12-23 meses	24-35 meses	36-<60 meses	0-<60 meses
Prevacunal	1211.10	519.53	268.89	89.46	71.51	2014.23
Posvacunal	919.75	292.11	158.46	64.34	74.45	1389.64
Mortalidad atribuible a influenza por causa respiratoria						
Periodo	0-<6 meses	6-11 meses	12-23 meses	24-35 meses	36-<60 meses	0-<60 meses
Prevacunal	1025.67	187.51	82.64	35.39	25.00	1339.24
Posvacunal	682.71	110.25	55.60	25.99	28.18	882.91
Mortalidad atribuible a influenza por causa cardiovascular						
Periodo	0-<6 meses	6-11 meses	12-23 meses	24-35 meses	36-<60 meses	0-<60 meses
Prevacunal	25.63	9.66	3.91	6.79	7.00	31.55
Posvacunal	31.24	8.29	7.20	5.94	7.91	36.36

Fuente: Creación propia a partir de bases de datos de SINAIS.

Para la mortalidad atribuible a influenza por todas las causas, así como por causas respiratorias, se observó una menor mortalidad en los menores de 35 meses de edad durante el periodo posvacunal. En relación a la mortalidad atribuible a influenza por causas cardiovasculares, no se observó disminución en ninguno de los grupos de edad.

Subsecuentemente, se calculó el número de años perdidos asociados a las epidemias de influenza estacional para cada uno de los periodos y para los diferentes grupos de edad (ver Cuadro 5). El número de años perdidos asociados a influenza por todas las causas de defunción, en promedio, durante el periodo posvacunal fue de 105,612.42 comparado con 153,081.16 durante el periodo prevacunales; se estimó en promedio una disminución anual de 47,468.74 años de vida perdidos en el periodo posvacunal comparado con el periodo prevacunales.

Cuadro 5. Años de vida perdidos asociados a influenza periodo prevacunal y posvacunal. México, 2000-2012

Años de vida perdidos atribuibles a influenza por todas las causas						
Periodo	0-<6 meses	6-11 meses	12-23 meses	24-35 meses	36-<60 meses	0-<60 meses
Prevacunal	91,741.05	39,354.33	20,435.86	6,798.95	5,434.99	153,081.16
Posvacunal	69,671.27	22,127.47	12,043.22	4,889.71	5,658.42	105,612.42
Años de vida perdidos atribuibles a influenza por causas respiratorias						
Periodo	0-<6 meses	6-11 meses	12-23 meses	24-35 meses	36-<60 meses	0-<60 meses
Prevacunal	77,694.82	14,203.95	6,280.57	2,689.41	1,899.63	101,782.22
Posvacunal	51,715.59	8,351.20	4,225.48	1,975.12	2,141.40	67,101.23
Años de vida perdidos atribuibles a influenza por causas cardiovasculares						
Periodo	0-<6 meses	6-11 meses	12-23 meses	24-35 meses	36-<60 meses	0-<60 meses
Prevacunal	1,941.18	732.11	297.06	515.77	532.04	2,397.53
Posvacunal	2,366.48	628.05	547.13	451.78	600.95	2,763.48

Fuente: Creación propia a partir de bases de datos de SINAIS.

Las tasas de mortalidad atribuible a influenza (por 100,000 habitantes) en cada uno de los grupos de edad y para cada periodo de estudio se muestran en el Cuadro 6. La tasa de mortalidad atribuible a influenza por todas las causas presentó una disminución entre el periodo posvacunal con respecto al prevacunal en los menores de 36 meses; dicha diferencia fue estadísticamente significativa. En relación con la mortalidad atribuible a influenza por causas respiratorias existe diferencia significativa en los menores de 24 meses. Ambas causas presentan diferencias estadísticamente significativas al 95% de confianza entre el periodo prevacunal y posvacunal cuando se analiza el grupo de 0 a <60 meses. En relación con la mortalidad atribuible a influenza por causas cardiovasculares no presentan diferencia estadísticamente significativa. Las comparaciones se realizaron con χ^2 con un 95% de confianza.

Cuadro 6. Tasas de mortalidad atribuible a influenza en los periodos prevacunales y posvacunales (tasa / 100,000 habitantes). México, 2000-2012

Tasa de mortalidad atribuible a influenza por todas las causas						
Periodo	0-<6 meses	6-11 meses	12-23 meses	24-35 meses	36-<60 meses	0-<60 meses
Prevacunal	118.17	50.69	13.27	4.24	1.61	18.97
Posvacunal	91.77	29.15	7.82	3.01	1.70	13.16
p	<0.001	<0.001	<0.001	0.035	0.762	<0.001
Tasa de mortalidad atribuible a influenza por causas respiratorias						
Periodo	0-<6 meses	6-11 meses	12-23 meses	24-35 meses	36-<60 meses	0-<60 meses
Prevacunal	100.08	18.30	4.08	1.68	0.56	12.61
Posvacunal	68.12	11.00	2.74	1.22	0.64	8.36
p	<0.001	<0.001	0.02	0.21	0.64	<0.001
Tasa de mortalidad atribuible a influenza por causas cardiovasculares						
Periodo	0-<6 meses	6-11 meses	12-23 meses	24-35 meses	36-<60 meses	0-<60 meses
Prevacunal	2.50	0.94	0.19	0.32	0.16	0.30
Posvacunal	3.12	0.83	0.36	0.28	0.18	0.34
p	0.41	0.78	0.32	0.79	0.80	0.54

Fuente: Creación propia a partir de bases de datos de SINAIS.

Debido a que México en los últimos 10 años presentó un descenso de la mortalidad infantil importante, para analizar el impacto del uso de vacuna contra influenza en la población menor de 5 años también se comparó la proporción de las defunciones que fueron atribuidas a influenza entre el periodo prevacunales y posvacunales (ver Cuadro 7).

Cuadro 7. Proporción de las defunciones que fueron atribuibles a virus de influenza en los periodos prevacunales y posvacunales. México, 2000-2012

Proporción de mortalidad atribuible a influenza por todas las causas						
Periodo	0-<6 meses	6-11 meses	12-23 meses	24-35 meses	36-<60 meses	0-<60 meses
Prevacunal	3.84%	15.08%	8.24%	5.38%	3.84%	4.82%
Posvacunal	3.40%	10.76%	5.91%	4.44%	4.24%	3.90%
p	<0.001	<0.001	<0.001	0.23	0.53	<0.001
Proporción de mortalidad atribuible a influenza por causas respiratorias						
Periodo	0-<6 meses	6-11 meses	12-23 meses	24-35 meses	36-<60 meses	0-<60 meses
Prevacunal	35.34%	24.80%	14.96%	16.52%	15.03%	29.17%
Posvacunal	31.78%	19.41%	13.10%	15.48%	19.06%	25.55%
p	0.01	0.02	0.41	0.78	0.34	<0.001
Proporción de mortalidad atribuible a influenza por causas cardiovasculares						
Periodo	0-<6 meses	6-11 meses	12-23 meses	24-35 meses	36-<60 meses	0-<60 meses
Prevacunal	9.59%	15.53%	7.21%	23.00%	17.72%	6.97%
Posvacunal	8.76%	13.10%	10.68%	15.24%	16.33%	6.33%
p	0.72	0.70	0.51	0.41	0.86	0.68

Fuente: Creación propia a partir de bases de datos de SINAIS.

Al comparar la proporción de defunciones por todas las causas, se observó una reducción estadísticamente significativa en los menores de 24 meses. En cuanto a las defunciones por causas respiratorias se observó una disminución significativa en los menores de 12 meses, mientras que en los mayores de esta edad no se observó diferencia significativa. Al analizarlos de forma conjunta de 0 a <60 meses, se observa una diferencia significativa en la mortalidad asociada a influenza por todas las causas y por causas respiratorias. En lo que respecta a defunciones por causas cardiovasculares, no se observó ninguna diferencia significativa entre el periodo prevacunales y posvacunales. Las comparaciones se realizaron con χ^2 a un 95% de confianza.

VIII. DISCUSIÓN

Al momento no hemos encontrado otro estudio que analice la mortalidad atribuible a influenza y los años de vida perdidos en población mexicana menor de 5 años, estratificados por edad. Durante el presente trabajo se logró estimar el efecto de la inclusión de la vacuna contra influenza en el Programa Nacional de Vacunación sobre la mortalidad dividido por grupo de edad y periodos prevacunal (2000-2004) y posvacunal (2004-2012). Los resultados indican que existe una menor mortalidad atribuible a influenza en el periodo posvacunal que en el prevacunal, particularmente en los menores de 24 meses de edad, lo que nos lleva a estimar que el efecto de la inclusión de la vacuna contra influenza en el Sistema Nacional de Vacunación en la población infantil ha sido positivo.

Adicionalmente, la reducción promedio de 47,468.74 años de vida perdidos por año, a nivel nacional en población menor de 5 años es un indicador del impacto positivo presente posterior a la inclusión de vacuna por influenza en México.

Encontramos que la reducción en mortalidad atribuible a influenza fue más notoria cuando se evaluó la mortalidad por todas las causas en comparación con la mortalidad por causas respiratorias. Esta aparente discordancia puede deberse a diversos factores, entre los que destacamos que es posible que exista un registro impreciso en la causa primaria de mortalidad debido al subdiagnóstico de influenza (y otras infecciones respiratorias) durante su participación como factor precipitante de mortalidad en individuos con enfermedades subyacentes. De igual manera, es posible que la presencia de otras causas de defunción que presentan temporalidad similar a la de influenza pueda reflejarse sobre la mortalidad por todas las causas y no en la mortalidad por causas respiratorias. Un ejemplo de esto son las infecciones por rotavirus, agente que presenta comportamiento epidémico de octubre a marzo en México y para el cual, al igual que influenza, la inclusión de la vacuna en el Sistema Nacional de Vacunación en 2007 mostró un efecto positivo sobre la mortalidad en menores de 24 meses (124-125).

Una observación importante en nuestro estudio es que en el grupo de menores de 6 meses la diferencia de proporciones de mortalidad atribuible a influenza entre el periodo prevacunal y posvacunal por todas las causas y por causas respiratorias fue altamente significativa. Pese a que la inmunización contra influenza está recomendada en mayores de 6 meses, esto puede indicar un efecto positivo del programa de inmunización en el grupo de mujeres embarazadas, el cual se ha reforzado en los últimos años, particularmente posterior al año 2009. Un efecto protector sobre los lactantes a través de la inmunización materna es concordante con estudios controlados en los que se demostró la inmunización contra influenza durante el embarazo tiene un efecto protector contra este virus durante los primeros meses de vida del bebé; en dichos estudios mostró una efectividad vacunal contra influenza confirmada por laboratorio hasta del 63% en menores de 6 meses, hijos de madres vacunadas (126-128).

La mortalidad por neumonía e influenza se utilizó para establecer la temporalidad de influenza epidémica, y fueron concordantes con las encontradas por otros estudios similares realizados en México (18, 84,123). Es necesario puntualizar que, al realizar las estimaciones de la mortalidad atribuible a influenza, no es posible discernir el efecto causado por los diversos agentes etiológicos que presentan una temporalidad similar a influenza y son causas importantes de infecciones de vías respiratorias, como lo son el VSR y *S. pneumoniae*. Desafortunadamente no se cuenta con un registro continuo de circulación de estos agentes en México a lo largo de todo el periodo de estudio que permita definir con mayor precisión la contribución específica de cada agente. Estudios previos han indicado que la estimación de mortalidad asociada a influenza por todas las causas tiene menor especificidad que la estimación de mortalidad por causas respiratorias y, por lo tanto, pudiera resultar en una sobreestimación del impacto de este virus (5). Aunque no se cuenta con estimaciones de la mortalidad en diferentes subgrupos de menores de 5 años en México, en un estudio previo se estimó la mortalidad por influenza en todos los grupos de edad, incluyendo al grupo de menores de 5 años (18); los resultados que obtuvimos tanto en la estimación de la mortalidad atribuible a influenza y el cálculo

de años de vida perdidos por la mortalidad atribuible a influenza en menores de 5 años son similares a las reportadas en dicho estudio (18).

Si bien es cierto que en México se implementaron programas diagonales que incluían estrategias como inclusión de sales de hidratación, vacunación contra sarampión, saneamiento del medio ambiente, programa agua limpia, así como programas asistenciales entre otras medidas enfocadas a disminuir la mortalidad en menores de 5 años y que en conjunto lograron un decremento en la misma (menores de 1 año del 46% y de 1 a 4 años 66%); cabe destacar que el 90% de dicha disminución ocurrió principalmente entre el año 1990 y el 2000. Lo anterior nos permite estimar que el decremento en la mortalidad durante el periodo de estudio no es reflejo directo de la implementación de dichas acciones (128-129).

En el mismo contexto del decremento de la mortalidad, se realizó la comparación de la reducción en las tasas de mortalidad atribuible a influenza, así como la reducción en la proporción de las defunciones que fueron atribuibles a influenza para así incluir en el análisis las fluctuaciones en la población perteneciente a este grupo de edad. Lo anterior nos permitió apreciar que la diferencia entre el periodo prevacunal y posvacunal no solo se observó en las tasas de mortalidad, sino que también se encontró una reducción en la proporción de las defunciones que fueron atribuibles a influenza. Esto indica que la reducción en la mortalidad por influenza fue mayor que la esperada por el descenso global en la mortalidad a consecuencia de diversas intervenciones; por lo tanto, consideramos que esta reducción adicional pudiera ser el reflejo de la vacunación por influenza.

IX. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

Basados en los análisis realizados hasta el momento, se estimó que la mortalidad atribuible a influenza en menores de 5 años en México en el periodo comprendido de 2000 a 2012 fue en promedio anual de 1616.76 por todas las causas, de 1048.85 por causas respiratorias y de 34.61 por causas cardiovasculares.

La mortalidad atribuible a influenza en la población mexicana menor de 5 años en el periodo comprendido de 2000-2012 mostró tasas más elevadas en el periodo prevacunal que el periodo posvacunal.

De igual manera, los años de vida perdidos atribuibles a influenza en menores de 5 años en México en el periodo comprendido de 2000 a 2012 mostraron una reducción en el periodo posvacunal comparado con el periodo prevacunal.

Los resultados anteriores confirman nuestra hipótesis de estudio y sugieren un efecto positivo de la inclusión de la vacunación por influenza en el Sistema Nacional de Vacunación en 2004 en México en población menor de 5 años.

Es por lo anterior que se recomienda continuar con la vacunación contra influenza en la población menor de 5 años. Se invita a los tomadores de decisiones a impulsar y apoyar las campañas de promoción de vacunación contra influenza. De la misma manera se exhorta al personal de salud a fomentar la aplicación de la vacuna contra influenza en población pediátrica, así mismo se extiende una cordial invitación a los padres, cuidadores y responsables de los menores de 5 años a acudir a las campañas de vacunación contra influenza, debido a que se ven altamente beneficiados por la vacunación.

X. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Wang LC, Coates MM, Mooney MD, Levitz CE, Schumacher AE. 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;384:957-79.
2. You HL, Chen Y, Newby H, Wardlaw T, Mathers C, Boerma T, et al; Levels and trends in child mortality report 2014. Nueva York: United Nations Children's Fund, World Health Organization, The World Bank, United Nations; 2014.
3. Organización Panamericana de la Salud. Enfermedades transmisibles y análisis de Salud. Información y análisis de salud: situación de salud en las Américas: Indicadores básicos 2014. Washington D. C., Estados Unidos:2p. Reporte 2014.
4. Walker RI, Liu L, Nair H, Theodoratou E, Bhutta ZA, O'Brien KL, et al. Global burden of childhood pneumonia and diarrhea. *Lancet*. 2013 Abr;81(9875):1405-16.
5. Simonsen L, Spreeuwenberg P, Lustig R, Taylor RJ, Fleming DM, Kroneman M, et al. Global mortality estimates for the 2009 Influenza Pandemic from the GLaMOR project: a modeling study. *PLoS Med*. 2013 Nov;10(11).
6. Santos-Preciado J, Paredes C. Vacunación contra influenza en la infancia: una estrategia preventiva de prioridad nacional. *Salud Pública Méx*. 2004;46(6):498-500.
7. World Health Organization. The top 10 causes of death. OMS, 2014 2014 May. Report No.310.
8. Bicer GT, Col D, Erdag GC, Vitrinel A, Gurol Y, Celik G, et al. Virological and clinical characterizations of respiratory infections in hospitalized children. *Ital J Pediatr*. 2013;39:22.

9. 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*.385(9966):430-40.
10. World Health Organization. Revised global burden of disease (GBD) 2002 estimates.2004;[cited 2015 Ene 23]. Available on: http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/estimates_regional_2002_revised/en/.
11. Ruuskanen O, Lahti E, Jennings LC, Murdoch DR. Viral pneumonia. *The Lancet*.377(9773):1264-75.
12. Ivaska L, Niemela J, Heikkinen T, Vuorinen T, Peltola V. Identification of respiratory viruses with a novel point-of-care multianalyte antigen detection test in children with acute respiratory tract infection. *J Clin Virol*. 2013;57(2):136-40.
13. Nair H, Brooks WA, Katz M, Roca A, Berkley JA, Madhi SA, et al. Global burden of respiratory infections due to seasonal influenza in young children: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet*.378(9807):1917-30.
14. Pavia AT. Viral infections of the lower respiratory tract: old viruses, new viruses, and the role of diagnosis. *Clin Infect Dis*. 2011;52 Suppl 4:S284-9.
15. Gómez-Gómez A, Magaña-Aquino M, Bernal-Silva S, Araujo-Meléndez J. Risk Factors for Severe Influenza A Virus Pneumonia in Adult Cohort, Mexico, 2013–14. *Emerg Infect Dis*. 2014;20(9):1554- 8.
16. World Health Organization. Influenza (Seasonal) Ginebra Suiza 2014 [cited 2014 Mar]. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs211/en/>.
17. Nair H, Simões EA, Rudan I, Gessner BD, Azziz-Baumgartner E, Zhang JS, et al. Global and regional burden of hospital admissions for severe acute lower respiratory infections in young children in 2010: a systematic analysis. *Lancet*. 2013;381(9875):1380-90.

18. Charu V, Chowell G, Palacio Mejia LS, Echevarria-Zuno S, Borja-Aburto VH, Simonsen L, et al. Mortality burden of the A/H1N1 pandemic in Mexico: a comparison of deaths and years of life lost to seasonal influenza. *Clin Infect Dis* 2011 Nov;53(10):985-93.
19. 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 Nov 15;29(49):9159-70.
20. Aranda-Romo S, Comas-Garcia A, Garcia-Sepulveda CA, Hernandez-Salinas AE, Pina-Ramirez M, Noyola DE. Effect of an immunization program on seasonal influenza hospitalizations in Mexican children. *Vaccine*. 2010 Mar 16;28(13):2550-5.
21. Demicheli V, Di Pietrantonj C, Jefferson T, Rivetti A, Rivetti D. Vaccines for preventing influenza in healthy adults (Review). *Cochrane Database Sys Rev*. 2009(3).
22. Trejo-Valdivia B, Mendoza-Alvarado L, Palma-Coca O, Hernandez-Avila M, Téllez-Rojo MM. Encuesta nacional de cobertura de vacunación (influenza, neumococo y tétanos) en adultos mayores de 60 años en Mexico. *Salud Publica Mex*. 2012; 54(1): 39-46.
23. Gutiérrez JP, Rivera-Dommarco J, Shamah-Levy T, Villalpando-Hernández S, Franco A, Cuevas-Nasu L, et al. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2012. Resultados Nacionales. Cuernavaca, México: Instituto Nacional de Salud Pública (MX), 2012.
24. Arenas-García L, García-Corpus ML, Martínez-Mendoza LA, Cortina-Jacobo S, Noyola DE. Acceptance of influenza vaccination by nursing personnel in Mexico. *J Hosp Infect*. 2007 Apr;65(4):381-3.
25. Esteves-Jaramillo A, Omer SB, Gonzalez-Díaz E, Salmon DA, Hixson B, Navarro F, et al. Acceptance of a vaccine against novel influenza A(H1Na) virus

among health care workers in two major cities in Mexico. *Arch Med Res.* 2009; 40(2009): 705-711.

26. World Health Organization. Influenza 2014 [cited 2014 Nov 20.]. Available from: <http://www.who.int/topics/influenza/en/>.

27. Fauci AS, Morens DM. The perpetual challenge of infectious diseases. *N Engl J Med.* 2012;366(5):454-61.

28. Jackson S, Mathews KH, Pulanic D, Falconer R, Rudan I, Campbell H, et al. Risk factors for severe acute lower respiratory infections in children: a systematic review and meta-analysis. *Croat Med J.* 2013;54(2):110-21.

29. Zhan Y, Yang Z, Chen R, Wang Y, Guan W, Zhao S. Respiratory virus is a real pathogen in immunocompetent community-acquired pneumonia: comparing to influenza like illness and volunteer controls. *BMC Pulm Med.* 2014;14:144.

30. Hogan D, Liu L, Mathers C, Mahanani W, Ho J, Ma Fat D. CHERG-WHO methods and data sources for child causes of death 2000-2013 2014 [cited 2014 Nov 25].

31. Tregoning JS, Schwarze J. Respiratory viral infections in infants: causes, clinical symptoms, virology, and immunology. *Clin Microbiol Rev.* 23. United States 2010: 74-98.

32. 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. *Croat Med J.* 2013;54(2):122-34.

33. World Health Organization. Global health observatory data report Ginebra, Suiza 2014 [cited 2015 Ene 27]. Available from: <http://apps.who.int/gho/data/node.main.ghe300-by-country?lang=en>.

34. World Health Organization. Mortality and global health estimates 2014 [cited 2014 Dic 10]. Available from: http://www.who.int/gho/mortality_burden_disease/en/.

35. Nucamendi-Cervantes G, De la Garza-Barroso A, Oliver-Gomez C, Padilla-Salcedo S, Calvillo-Martinez R. Influenza documento técnico In: epidemiología. Dgd, editor. México, Distrito Federal: Secretaría de Salud.
36. Black RE, Morris SS, Bryce J. Where and why are 10 million children dying every year? *The Lancet*.361(9376):2226-34.
37. Secretaría de Salud. Rendición de cuentas en salud 2009. Distrito Federal, México; 2010.
38. Ferreira-Guerrero E, Baez-Saldana R, Trejo-Valdivia B, Ferreyra-Reyes L, Delgado-Sanchez G, Chilian-Herrera OL, et al. Acute respiratory infections among children and identification of alarm signs by parents and caregivers in Mexico. *Salud Publica Mex*. 2013;55 Suppl 2:S307-13.
39. Secretaría de Salud. Anuario estadístico 2013. Secretaría de Salud; 2013.
40. Secretaría de Salud. Perfil epidemiológico de la infancia en México 2011. México: Subsecretaría de prevención y promoción de la salud; 2011.176p
Dirección general de epidemiología (MX)2011.
41. Waters D, Theodoratou E, Campbell H, Rudan I, Chopra M. Optimizing community case management strategies to achieve equitable reduction of childhood pneumonia mortality: An application of Equitable Impact Sensitive Tool (EQUIST) in five low- and middle-income countries. *J Glob Health*. 2012;2(2):020402.
42. Fairchok MP, Martin ET, Chambers S, Kuypers J, Behrens M, Braun LE, et al. Epidemiology of viral respiratory tract infections in a prospective cohort of infants and toddlers attending daycare. *J Clin Virol*. 2010 Sep;49(1):16-20.
43. Beka H, Kilic A, Unuvar E, Onel M, Oguz F, Sidal M, et al. Frequency of common viruses in etiology of acute respiratory tract infections. *Indian J Pediatr*. 2013;80(2):91-6.
44. Kliegman R, Nelson, Waldo E. Nelson textbook of pediatrics 19th ed. United States Philadelphia, PA : Elsevier/Saunders, 2011. 2690 p.

45. World Health Organization. Obesity and overweight 2014 [cited 2014 Dic 17]. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/>.
46. World Health Organization. Influenza Update No. 225 Ginebra, Suiza 2014 [cited 2014 Dic 22]. Available from: http://www.who.int/influenza/surveillance_monitoring/updates/2014_12_1_surveillance_update_225.pdf.
47. Instituto Nacional de Estadística y Geografía. Mujeres y hombres en México 2013. Distrito Federal, México. 2014. 117p.
48. Nair H, Brooks WA, Katz M, Roca A, Berkley JA, Madhi SA, et al. Global burden of respiratory infections due to seasonal influenza in young children: a systematic review and meta-analysis *Lancet*. 2011 Dec 3;378(9807):1917-30.
49. Yang L, Chan KP, Lee RS, Chan WM, Lai HK, Thach TQ, et al. Obesity and influenza associated mortality: evidence from an elderly cohort in Hong Kong. *Prev Med*. 2013;56(2):118-23.
50. Centers for Disease, Control and Prevention. People at High Risk of Developing Flu–Related Complications 2015 [cited 2015 Ene 18]. Available from: http://www.cdc.gov/flu/about/disease/high_risk.htm.
51. Mertz D, Kim TH, Johnstone J, Lam PP, Science M, Kuster SP, et al. Populations at risk for severe or complicated influenza illness: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2013;347:f5061.
52. Secretaría de Salud. Manual para la vigilancia epidemiológica de Influenza. Distrito Federal, México 2014.
53. Tamerius JD, Shaman J, Alonso WJ, Bloom-Feshbach K, Uejio CK, Comrie A, et al. Environmental predictors of seasonal influenza epidemics across temperate and tropical climates. *PLoS Pathog*. 2013 Mar;9(3):e1003194.
54. Peaper DR, Landry ML. Rapid diagnosis of influenza: state of the art. *Clin Lab Med*. 2014;34(2):365-85.

55. Ozawa M, Kawaoka Y. Taming influenza viruses *Virus Res.* 2011 Dec;162(1-2):8-1.
56. Centers for Disease, Control and Prevention. Types of Influenza Viruses 2014 [cited 2014 Dic 28]. Available from: <http://www.cdc.gov/flu/about/viruses/types.htm>.
57. Garcia-Garcia J, Ramos C. Influenza, an existing public health problem *Salud Publica Mex.* 2006 May-Jun;48(3):244-67.
58. Dolin R. The quadrivalent approach to influenza vaccination *J Infect Dis.* 2013 Aug 15;208(4):539-40.
59. Dávila J, Chowell G, Borja-Aburto VH, Viboud C, Grajales Muñoz C, Miller M. Substantial Morbidity and Mortality Associated with Pandemic A/H1N1 Influenza in Mexico, Winter 2013-2014: Gradual Age Shift and Severity. *PLoS Curr.* 2014 Mar 26;6.
60. Gasparini R, Amicizia D, Lai PL, Panatto D. Clinical and socioeconomic impact of seasonal and pandemic influenza in adults and the elderly *Hum Vaccin Immunother.* 2012 Jan;8(1):21-8.
61. Marchisio P, Baggi E, Bianchini S, Principi N, Esposito S. Clinical and socioeconomic impact of pediatric seasonal and pandemic influenza *Hum Vaccin Immunother.* 2012 Jan;8(1):17-20.
62. Lopez-Roa P, Catalan P, Giannella M, Garcia de Viedma D, Sandonis V, Bouza E. Comparison of real-time RT-PCR, shell vial culture, and conventional cell culture for the detection of the pandemic influenza A (H1N1) in hospitalized patients. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2011 Apr;69(4):428-31.
63. Kim DK, Poudel B. Tools to detect influenza virus. *Yonsei Med J.* 2013 May 1;54(3):560-6
64. Alves-Galvao MG, Rocha-Crispino Santos MA, Alves da Cunha AJ. Amantadine and rimantadine for influenza A in children and the elderly *Cochrane Database Syst Rev.* 2012 Jan 18;1:

65. Michiels B, Van Puyenbroeck K, Verhoeven V, Vermeire E, Coenen S. The Value of Neuraminidase Inhibitors for the Prevention and Treatment of Seasonal Influenza: A Systematic Review of Systematic Reviews. *PLoS One*. 2013;8(4):e60348.
66. World Health Organization. WHO model list of essential medicines for children. 4 ed 2013.
67. World Health Organization. WHO Model List of Essential Medicines. In: Organization H, editor. 18 ed 2013. p. 43.
68. Jefferson T, Jones M, Doshi P, Spencer EA, Onakpoya I, Heneghan CJ. Oseltamivir for influenza in adults and children: systematic review of clinical study reports and summary of regulatory comments. *BMJ*. 2014;348:g2545.
69. Krol E, Rychlowska M, Szewczyk B. Antivirals current trends in fighting influenza. *Acta Biochim Pol*. 61. Poland 2014. p. 495-504.
70. Jefferson T, Jones MA, Doshi P, Del Mar CB, Heneghan CJ, Hama R, et al. Neuraminidase inhibitors for preventing and treating influenza in healthy adults and children. *Clin Microbiol Infect*. 2015 Mar;21(3):217-21.
71. Dunning J, Baillie JK, Cao B, Hayden FG. Antiviral combinations for severe influenza. *Lancet Infect Dis*. 2014 Dec;14(12):1259-70.
72. McKimm-Breschkin JL. Influenza neuraminidase inhibitors: antiviral action and mechanisms of resistance. *Influenza Other Respir Viruses*. 2013 Jan;7 Suppl 1:25-36.
73. Thorlund K, Awad T, Boivin G, Thabane L. Systematic review of influenza resistance to the neuraminidase inhibitors *BMC Infect Dis*. 2011 May 19;11:134.
74. Organización Panamericana de la Salud. Conceptos y guía de análisis de impacto en salud para la Región de las Américas. Washington DC, Estados Unidos: Organización Panamericana de la Salud, 2013.

75. Thompson WW, Comanor L, Shay DK. Epidemiology of seasonal influenza: use of surveillance data and statistical models to estimate the burden of disease *J Infect Dis.* 2006 Nov 1;194 Suppl 2:S82-91.
76. Jit M, Newall AT, Beutels P. Key issues for estimating the impact and cost-effectiveness of seasonal influenza vaccination strategies. *Hum Vaccin Immunother.* 2013 Apr;9(4):834-40.
77. Li S, Leader S. Economic burden and absenteeism from influenza-like illness in healthy households with children (5-17 years) in the US *Respir Med.* 2007 Jun;101(6):1244-50.
78. Neuzil KM, Mellen BG, Wright PF, Mitchel EF, Jr., Griffin MR. The effect of influenza on hospitalizations, outpatient visits, and courses of antibiotics in children. *N Engl J Med.* 2000 Jan 27;342(4):225-31.
79. Fairbrother G, Cassedy A, Ortega-Sanchez IR, Szilagyi PG, Edwards KM, Molinari NA, et al. High costs of influenza: Direct medical costs of influenza disease in young children. *Vaccine.* 2010 Jul 12;28(31):4913-9.
80. Broor S, Dawood FS, Pandey BG, Saha S, Gupta V, Krishnan A, et al. Rates of respiratory virus-associated hospitalization in children aged <5 years in rural northern India. *J Infect.* 2014;68(3):281-9.
81. Dawood FS, Fiore A, Kamimoto L, Bramley A, Reingold A, Gershman K, et al. Burden of seasonal influenza hospitalization in children, United States, 2003 to 2008. *J Pediatr.* 2010 Nov;157(5):808-14.
82. Centers for Disease, Control and Prevention. Children, the Flu, and the Flu Vaccine 2014 [cited 2014 nov 2014].
83. Chowell G, Echevarria-Zuno S, Viboud C, Simonsen L, Grajales Muniz C, Rascon Pacheco RA, et al. Recrudescence wave of pandemic A/H1N1 influenza in Mexico, winter 2011-2012: Age shift and severity. *PLoS Curr.* 2012 Feb 24 [revised 2012 Mar 26];4:RRN1306.

84. Borja-Aburto VH, Chowell G, Viboud C, Simonsen L, Miller MA, Grajales-Muniz C, et al. Epidemiological characterization of a fourth wave of pandemic A/H1N1 influenza in Mexico, winter 2011-2012: age shift and severity. *Arch Med Res.* 2012;43(7):563-70.
85. Thompson WW, Shay DK, Weintraub E, Brammer L, Cox N, Anderson LJ, et al. Mortality associated with influenza and respiratory syncytial virus in the United States. *JAMA.* 2003 Jan 8;289(2):179-86.
86. Fleming DM, Pannell RS, Cross KW. Mortality in children from influenza and respiratory syncytial virus *J Epidemiol Community Health.* 2005 Jul;59(7):586-90.
87. Goldstein E, Viboud C, Charu V, Lipsitch M. Improving the estimation of influenza-related mortality over a seasonal baseline. *Epidemiology.* 2012;23(6):829-38.
88. Comas-Garcia A, Garcia-Sepulveda CA, Mendez-de Lira JJ, Aranda-Romo S, Hernandez-Salinas AE, Noyola DE. Mortality attributable to pandemic influenza A (H1N1) 2009 in San Luis Potosi, Mexico. *Influenza Other Respir Viruses.* 2011;5(2):76-82.
89. Fleming DM, Cross KW, Crombie DL, Lancashire RJ. Respiratory illness and mortality in England and Wales. A study of the relationships between weekly data for the incidence of respiratory disease presenting to general practitioners, and registered deaths. *Eur J Epidemiol.* 1993;9(6):571-6.
90. Chan TC, Fan-Ngai Hung I, Ka-Hay Luk J, Chu LW, Hon-Wai Chan F. Effectiveness of influenza vaccination in institutionalized older adults: a systematic review. *J Am Med Dir Assoc.* 2014;15(3):226 e1-6.
91. Ferdinands JM, Olsho LE, Agan AA, Bhat N, Sullivan RM, Hall M, et al. Effectiveness of influenza vaccine against life-threatening RT-PCR-confirmed influenza illness in US children, 2010-2012 *J Infect Dis.* 2014 Sep 1;210(5):674-83.
92. Centers for Disease, Control and Prevention. Key Facts About Seasonal Flu Vaccine. 2014;2014(Oct 29).

93. Burney S. Surgeon General's Advisory Committee on Influenza Research Report of February 1960. *Pub Health Rep* 1960;75:944.
94. Centers for Disease, Control and Prevention. Prevention and control of influenza. Recommendations of the Advisory Committee on Immunizations Practices (ACIP). Center for Disease control, 2003 Contract NO: 59(RR08).
95. Centers for Disease, Control and Prevention. Prevention and Control of Seasonal influenza with Vaccines: Recommendation of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP)-United States, 2014-15 Influenza Season. 2010 Contract No: 63(32).
96. Centers for Disease, Control and Prevention. Prevention and Control of Seasonal Influenza with Vaccines: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) — United States, 2014–15 Influenza Season. 2014.
97. Samaan G, McPherson M, Partridge J. A review of the evidence to support influenza vaccine introduction in countries and areas of WHO's Western Pacific Region. *PLoS One*. 2013 Jul 16;8(7):e70003.
98. World Health Organization, editor. Background paper on influenza vaccines and immunization. . Ginebra, Suiza; 2012.
99. Breteler JK, Tam JS, Jit M, Ket JC, De Boer MR. Efficacy and effectiveness of seasonal and pandemic A (H1N1) 2009 influenza vaccines in low and middle income countries: a systematic review and meta-analysis. *Vaccine*. 2013;31(45):5168-77.
100. Brydak LB, Wozniak-Kosek A, Nitsch-Osuch A. Influenza diagnosis and vaccination in Poland. *Respir Physiol Neurobiol*. 2013;187(1):88-93.
101. Darvishian M, Gefenaite G, Turner RM, Pechlivanoglou P, Van der Hoek W, Van den Heuvel ER, et al. After adjusting for bias in meta-analysis seasonal influenza vaccine remains effective in community-dwelling elderly. *J Clin Epidemiol*. 2014; 67(7):734-44.

102. Osterholm MT, Kelley NS, Sommer A, Belongia EA. Efficacy and effectiveness of influenza vaccines: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis.* 2012 Jan;12(1):36-44.
103. Gomez-Gomez A, Magana-Aquino M, Bernal-Silva S, Araujo-Melendez J, Comas-Garcia A, Alonso-Zuniga E, et al. Risk factors for severe influenza A-related pneumonia in adult cohort, Mexico, 2013-14. *Emerg Infect Dis.* 2014;20(9):1554-8.
104. Brydak LB, Nitsch-Osuch A. Prevention of influenza infection, a Polish perspective. *Postepy Hig Med Dosw (Online).* 2014 Feb 3;68:137-44.
105. Ward J, Raude J. Understanding influenza vaccination behaviors: a comprehensive sociocultural framework. *Expert Rev Vaccines.* 2014;13(1):17-29.
106. Wheelock A, Thomson A, Sevdalis N. Social and psychological factors underlying adult vaccination behavior: lessons from seasonal influenza vaccination in the US and the UK. *Expert Rev Vaccines.* 2013;12(8):893-901.
107. Secretaría de Salud. Encuestas de cobertura de vacunación 2004-2010. Available in: http://www.censia.salud.gob.mx/descargas/infancia/2010/2.1_REC08-09INSPENC06-10.PDF
108. Jefferson T, Di Pietrantonj C, Rivetti A, Bawazeer GA, Al-Ansary LA, Ferroni E. Vaccines for preventing influenza in healthy adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010 Jul 7;(7):CD001269.
109. Vidal P, Reyna J, Saldana P, Richardson VL. Events temporarily associated with anti-influenza A (H1N1) vaccination in Mexico. *Arch Med Res.* 2011 Oct;42(7):627-32.
110. World Health Organization. WHO recommendations on the composition of influenza virus vaccines. Ginebra, Suiza 2014
111. World Health Organization. WHO weekly epidemiological record. 2012;87:461-476.

112. Secretaría de Salud. Esquema de Vacunación 2014 para menores de 8 años. Distrito Federal, México 2014.
113. Pavia-Ruz N, Angel Rodriguez Weber M, Lau YL, Nelson EA, Kerdpanich A, Huang LM, et al. A randomized controlled study to evaluate the immunogenicity of a trivalent inactivated seasonal influenza vaccine at two dosages in children 6 to 35 months of age. *Hum Vaccin Immunother.* 2013 Sep;9(9):1978-88.
114. Tricco AC, Chit A, Soobiah C, Hallett D, Meier G, Chen MH, et al. Comparing influenza vaccine efficacy against mismatched and matched strains: a systematic review and meta-analysis. *BMC Med.* 2013 Jun 25;11:153..
115. Luksic I, Clay S, Falconer R, Pulanic D, Rudan I, Campbell H, et al. Effectiveness of seasonal influenza vaccines in children - a systematic review and meta-analysis. *Croat Med J.* 2013;54(2):135-45.
116. McLean HQ, Thompson MG, Sundaram ME, Kieke BA, Gaglani M, Murthy K, et al. Influenza Vaccine Effectiveness in the United States During 2012-2013: Variable Protection by Age and Virus Type. *J Infect Dis.* 2015 May 15;211(10):1529-40.
117. Ohmit SE, Petrie JG, Malosh RE, Cowling BJ, Thompson MG, Shay DK, et al. Influenza vaccine effectiveness in the community and the household. *Clin Infect Dis.* 2013 May;56(10):1363-9.
118. Bases de Datos sobre defunciones [Internet]. México: Secretaría de Salud. 2014. [Citado julio 2015]. Disponible en: http://www.dgjs.salud.gob.mx/contenidos/basesdedatos/std_defunciones.html
119. Life Expectancy. Life Tables by country. WHO 2015. Citado el 20 Enero de 2016. Disponible en: <http://apps.who.int/gho/data/node.main.692>
120. Wielders CC, van Lier EA, van 't Klooster TM, van Gageldonk-Lafeber AB, van den Wijngaard CC, Haagsma JA, et al. The burden of 2009 pandemic influenza A(H1N1) in the Netherlands. *Eur J Public Health.* 2012 Feb;22(1):150-7.

121. Secretaría de Salud, Ley General de Salud en materia de investigación para la salud. Diario Oficial de la Federación. 20 Abril 2015
122. Secretaría de Salud, Reglamento de la Ley General de Salud en materia de investigación para la salud. Diario Oficial de la Federación. 2 Abril 2014.
123. Dávila J, Chowell G, Borja-Aburto VH, Viboud C, Grajales Muñiz C, Miller M. Substantial Morbidity and Mortality Associated with Pandemic A/H1N1 Influenza in Mexico, Winter 2013-2014: Gradual Age Shift and Severity. PLoS Curr. 2014;6.
124. Richardson V, Hernandez-Pichardo J, Quintanar-Solares M, Esparza-Aguilar M, Johnson B, Gomez-Altamirano CM, et al. Effect of rotavirus vaccination on death from childhood diarrhea in Mexico. N Engl J Med. 2010 Jan 28;362(4):299-305.
125. Sanchez-Uribe E, Esparza-Aguilar M, Parashar UD, Richardson V. Sustained Reduction of Childhood Diarrhea-Related Mortality and Hospitalizations in Mexico After Rotavirus Vaccine Universalization. Clin Infect Dis. 2016 May 1;62 Suppl 2:S133-9.
- 126.- Zaman K, Roy E, Arifeen SE, Rahman M, Raqib R, Wilson E et al. Effectiveness of maternal influenza immunization in mothers and infants. N Engl J Med 2008;359(15):1555-64.
- 127.- Sugimura T, Nagai T, Kobayashi H, Ozaki Y, Yamakawa R, Hirata R. Effectiveness of maternal influenza immunization in young infants in Japan. Pediatr Int. 2016 Aug;58(8):709-13.
- 128.- 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).
129. Fernández Cantón S, Hernández-Martínez A, Viguri-Uribe R. Mortalidad de la población de menores de cinco años en México durante 2011. Bol Med Hosp Infant Mex 2013;70(1):67-70.

XI. ANEXOS

ANEXO 1. Carta de aprobación del Comité Académico de la Maestría en Salud Pública de la UASLP.



UASLP
Universidad Autónoma
de San Luis Potosí

Abril 30, 2015

EVELYN LIZETTE SÁNCHEZ RAMOS
ALUMNA DE LA MAESTRÍA EN SALUD PÚBLICA
GENERACIÓN 2014-2016
P R E S E N T E.-

Por este conducto le informamos que en sesión del Comité Académico de Salud Pública, celebrada el 29 de abril del año en curso, se registró su protocolo de investigación denominado "Impacto de la vacunación sobre la mortalidad asociada a influenza en niños mexicanos menores de 5 años" con la clave GVIII 12 -2015.

No obstante se realizaron observaciones que deberá atender y reflejarse las modificaciones en el Seminario de Tesis II, por lo que se le solicita acudir con la M.S.P. Ma. Guadalupe Guerrero Rosales y a Dra. Ma. del Carmen Pérez Rodríguez.

Sin otro particular, reiteramos la seguridad de nuestra atenta y distinguida consideración.

"SIEMPRE AUTÓNOMA. POR MI PATRIA EDUCARÉ"

COMITÉ ACADÉMICO DE LA MAESTRÍA EN SALUD PÚBLICA

Dra. Yesica Yolanda Rangel Flores
Dr. Luis Eduardo Hernández Ibarra
M.P.S. Darío Gaytán Hernández
Dra. Ma. del Carmen Pérez Rodríguez
M.S.P. Ma. Guadalupe Guerrero Rosales
Dra. Paola Algara Suárez



Yesica Rangel
Luis Eduardo Hernández Ibarra
Darío Gaytán Hernández
M.S.P. Ma. Guadalupe Guerrero Rosales
Paola Algara Suárez

FACULTAD DE ENFERMERÍA
UNIDAD DE POSGRADO



**FACULTAD DE
ENFERMERÍA**

Av. Niño Artillero 130
Zona Universitaria - CP 78240
San Luis Potosí, S.L.P., México
tels. y fax (444) 826 2324 al 27 y
834 2545 al 47
direccion@enfermeria.uaslp.mx
www.uaslp.mx

➔ Archivo Posgrado
DRA YRRF/der

ANEXO 2. Carta de aprobación del Comité de Ética en Investigación en Salud de la Facultad de Medicina de la UASLP.



**COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN EN SALUD
FACULTAD DE MEDICINA
UASLP**

Asunto: Evaluación de protocolo
Registro No. 2015-004

San Luis Potosí, S.L.P. 28 Agosto de 2015

**Dr. Daniel Noyola Cherpitel
Presente**

Informo a Ud. que con fecha 27 de Agosto de 2015, el Comité de Ética e Investigación en Salud realizó la evaluación del protocolo de investigación:

"Impacto de la vacunación sobre la mortalidad asociada a influenza en niños mexicanos menores de 5 años".	Dr. Daniel Noyola Cherpitel
Facultad de Medicina de la UASLP	
Registro No. 2015-004	

Siendo el Dictamen por consenso de:

APROBADO

Lo anterior con fundamento en el TÍTULO QUINTO de la Ley Estatal de Salud que establece las bases, condiciones y normatividad en materia de investigación en salud.

Como parte de los compromisos adquiridos, el Investigador titular se obliga a entregar con periodicidad anual los avances, modificaciones y en su momento la suspensión o el informe final de la investigación al Comité de Ética en Investigación en Salud.



**FACULTAD DE
MEDICINA**

Av. Venustiano Carranza 2405
CP 78210 • San Luis Potosí, S.L.P.
tel. (444) 826 2344 al 49
tel. Dirección (444) 826 2350
fax (444) 826 2352
www.uaslp.mx

A T E N T A M E N T E
"SIEMPRE AUTÓNOMA POR MLPATRIA EDUCARÉ"

Dr. Antonio Augusto Bordillo Moscoso

PRESIDENTE



**FACULTAD DE
MEDICINA
UASLP
COMITE DE BIOETICA**