



**Universidad
Norbert Wiener**

**UNIVERSIDAD PRIVADA NORBERT WIENER
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
PROGRAMA DE SEGUNDA ESPECIALIDAD
ESPECIALIDAD DE ENFERMERIA EN SALUD FAMILIAR Y
COMUNITARIA**

**BENEFICIOS CLÍNICOS DE LA VACUNA INFLUENZA ESTACIONAL EN
GESTANTES**

**TRABAJO ACADÉMICO PARA OPTAR EL TÍTULO DE ESPECIALISTA
EN ENFERMERIA EN SALUD FAMILIAR Y COMUNITARIA**

AUTORES:

**ASCARRUZ VERGARA, CHICELL
QUISPE YARLEQUE, YOLANDA ISABEL**

ASESOR : MG. ÁVILA VARGAS MACHUCA, JEANNETTE A.

LIMA – PERÚ

2018

DEDICATORIA

A nuestra familia por su incondicional apoyo, y por permitirnos seguir avanzando nuestra formación profesional.

AGRADECIMIENTO

Gracias a Dios por permitirnos vivir con salud y a nuestro familia por apoyarnos en cada decisión y proyecto.

Asesor: Mg. Ávila Vargas – Machuca, Jeannette

JURADO

Presidente: Dr. Matta Solis, Hernan Hugo

Secretario: Mg. Pretell Aguilar, Rosa Maria

Vocal : Mg. Remuzgo Artezano, Anika

INDICE

Carátula	i
Hoja en blanco	ii
Dedicatoria	iii
Agradecimiento	iv
Asesor	v
Jurado	vi
Índice	vii
Índice de tablas	ix
Resumen	x
Abstract	xi
CAPÍTULO I: INTRODUCCIÓN	
1.1. Planteamiento del problema	1
1.2. Formulación del problema	7
1.3. Objetivo	7
CAPITULO II: MATERIALES Y MÉTODOS	
2.1. Diseño de estudio: Revisión sistemática	8
2.2. Población y muestra	8
2.3. Procedimiento de recolección de datos	8
2.4. Técnica de análisis	9
2.5. Aspectos éticos	9
CAPITULO III: RESULTADOS	

3.1. Tablas	10
CAPITULO IV: DISCUSIÓN	
4.1. Discusión	24
CAPITULO V: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES	
5.1. Conclusiones	26
5.2. Recomendaciones	27
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	28

ÍNDICE TABLAS

	Pág.
Tabla 1: Estudios revisados sobre beneficios clínicos de la vacuna influenza estacional en las gestantes	23
Tabla 2: Resumen de estudios sobre beneficios clínicos de la vacuna influenza estacional en las gestantes	13

RESUMEN

Objetivo: Sistematizar la evidencia sobre beneficios clínicos de la vacuna influenza estacional en las gestantes **Materiales y Métodos:** La revisión sistemática de los 10 artículos científicos encontrados beneficios clínicos de la vacuna influenza estacional en las gestantes, fueron hallados en la siguiente bases de datos Cochrane, Lilacs, Scielo, Medline Pubmed, todos ellos fueron analizados según la escala Grade para determinar su fuerza y calidad de evidencia; donde se encontró que el 50% (5) corresponden a Estados Unidos y un 10% corresponde a (01) México, (01) Taiwán, (01) Atlanta, (1) Bangladesh por último (01) Tailandia respectivamente. .

Resultados Del total de artículos analizados el 100% demuestra que la vacuna influenza estacional brinda beneficios clínicos a las gestantes

Conclusiones: 10 de los artículos evidencian los beneficios clínicos de la vacuna influenza estacional en las gestantes; ya que brinda anticuerpos contra la gripe durante el embarazo, mediante la reducción de las respuestas de Inhibición de hemaglutinación sérica obtenidas por inmunización, asimismo para los bebés brinda beneficios fetales y neonatales significativos como aumento del peso al nacer y reducción del bajo peso, parto pretérmino, prevención de muerte fetal y reducción de enfermedades respiratorias

Palabras claves: “beneficios clínicos”, “vacuna influenza”, “gestantes”

SUMMARY

Objective: Systematize the evidence on clinical benefits of the seasonal influenza vaccine in pregnant women **Materials and Methods:** The systematic review of the 10 scientific articles found clinical benefits of seasonal influenza vaccine in pregnant women, were found in the following Cochrane databases, Lilacs, Scielo, Medline Pubmed, all of them were analyzed according to the Grade scale to determine their strength and quality of evidence; where it was found that 50% (5) correspond to the United States and 10%: (01) Mexico, (01) Taiwan, (01) Argentina and finally (01) Thailand respectively. **Results:** Of the total of articles analyzed, 100% affirmed that the seasonal influenza vaccine provides clinical benefits to the pregnant women. **Conclusions:** 10 of the articles show the clinical benefits of seasonal influenza vaccine in pregnant women; since for the pregnant woman it provides antibodies against the flu during pregnancy, by reducing the responses of Inhibition of serum hemagglutination obtained by immunization, also provides significant fetal and neonatal benefits such as increased birth weight and reduction of low weight, preterm delivery, prevention of fetal death and reduction of respiratory diseases

Keywords: "clinical benefits", "influenza vaccine", "pregnant"

CAPÍTULO I: INTRODUCCIÓN

1.1 Planteamiento del problema:

Tapia Roberto (1); en el virus de la influenza se conocen tres serotipos (A, B Y C). El serotipo A incluye tres subtipos H1N1, H2N2 Y H3N2 que han causado epidemias extensas y pandemias recientes. Una de las características más notables de los virus de la influenza es que presentan cambios prácticamente constantes en su combinación antigénica; estas variaciones se presentan permanente en el tipo A, son menos comunes en el B y no suceden en el tipo C. los virus de la Influenza pertenecen a la familia Orthomyxoviridae.

La gripe está producida por virus influenza, hay tres géneros de virus gripales el A y B son los más importantes, mientras el C tiene escasa importancia patológica; las cepas o subtipos H1N1 y H3N2 son de importancia humana. Su incubación puede durar de 1 a 4 días, con una media de 2 días, lo cual explica su rápida propagación, la clínica comienza de forma abrupta, sin pródromos la única fuente de infección es el hombre enfermo o portador de formas paucisintomáticas (2).

El virus de la influenza estacional evoluciona continuamente, siendo sólo dos los subtipos del virus de la Influenza A (H1N1 y H3N2) en circulación entre las personas. En el 2017 hubo predominio del subtipo de la Influenza A (H3N2) en más del 60% de las muestras analizadas en los últimos años, el virus H3N2 ha sufrido cambios antigénicos importantes, durante una misma temporada de gripe, lo que determina las revisiones de los componentes vacunales anuales; esta forma, eventualmente, incluso individuos vacunados pueden presentar síndromes gripales y complicaciones relacionadas con la infección por AH3N2 (3).

La vacuna recomendada por la OMS que se utiliza para prevenir la influenza contiene comúnmente dos subtipos de virus de Influenza subtipo A y un subtipo B. Los virus que se utilizan en la elaboración de la vacuna se cultivan en embrión de pollo y posteriormente son inactivados con formalina o beta propio lactona, las vacunas pueden estar constituidas por virus completos o fraccionados (2).

Las vacunas se clasifican en vivas atenuadas, inactivas o muertas, toxoides, de subunidades, o vacunas conjugadas; las vacunas vivas atenuadas pueden contener organismos vivos que han sido debilitados o alterados de manera que no causen infección; las vacunas inactivas o muertas se crean mediante la inactivación de un patógeno, usando sustancias químicas como formalina o formaldehído, las vacunas inactivadas y los toxoides mantienen su capacidad de generar una respuesta inmune, aunque menos fuerte que la respuesta a las vacunas vivas atenuadas. Los niveles de anticuerpos disminuyen con el tiempo y, por ello se requiere de dosis múltiples, dosis de refuerzo o ambas, para mantener una protección adecuada (4).

El Ministerio de Salud a través de: Resolución Ministerial aprobó NTS N° 068– 2018 MINSA/DGIESP; “Norma técnica de salud que establece el

esquema nacional de vacunación”; donde especifica que las vacunas son el principal logro de la investigación biomédica y una de las principales causas de la mejora de la salud y la calidad de vida del ser humano. El Estado garantiza la gratuidad de las vacunas y su administración en las actividades regulares y complementarias de vacunación y que forman parte del Esquema Nacional de Vacunación (5).

La vacuna de la Influenza administrada en la población peruana; es una vacuna trivalente que contiene cepas de virus fraccionados, inactivos y purificados en cultivos de pollo. Incluye dos cepas de Influenza A (H1N1 Y H3N2) y una cepa de la influenza B, y se administra a las gestantes a partir de las 20 semanas de gestación (5).

Los beneficios de la vacuna influenza estacional en las mujeres embarazadas tienen concentraciones protectoras de anticuerpos anti-influenza, lo que confiere inmunogenicidad a los recién nacidos asimismo que es rentable en el embarazo” (6).

Las mujeres en el embarazo tienen un riesgo extremadamente alto de morbilidad y mortalidad relacionado con la influenza, incluyendo resultados adversos del embarazo (restricción del crecimiento fetal, parto pretérmino y muerte fetal), no sólo proporciona beneficios a la madre, sino que puede tener la ventaja adicional de la protección neonatal directa, la transferencia pasiva de inmunidad y anticuerpos de inmunoglobulina G de la madre vacunada al feto proporciona protección al infante hasta por los primeros 6 meses de vida (7).

“Las mujeres embarazadas y sus bebés menores de 6 meses infectados con influenza tienen un alto riesgo de morbilidad y mortalidad graves. La vacuna contra la influenza durante el embarazo ofrece beneficios de 3 por 1 para mujeres embarazadas, fetos y recién nacidos” (8).

Las mujeres embarazadas reciben la vacuna inactivada durante la estación en que se presenta esta enfermedad; la vacuna viva atenuada está contraindicada durante el embarazo, aunque la administración inadvertida durante el primer trimestre no se ha asociado a resultados adversos; La inmunización materna se ha asociado a un aumento en el peso al nacer y reducción del bajo peso al nacer, parto pretérmino, muerte fetal y reducción de enfermedades respiratorias (4).

La infección respiratoria en las gestantes se ha identificado como un factor de riesgo; el vínculo entre la infección y la prematuridad está mediado en parte por las vías inflamatorias. Se ha demostrado que los aumentos en las citocinas proinflamatorias interleuquina-1 y factor de necrosis tumoral- α estimulan la producción de prostaglandinas en el amnios y la decidua; ya que las prostaglandinas desempeñan un papel clave en el inicio del trabajo de parto, principalmente a través de la estimulación de la contractilidad uterina (9).

La vacunación en grupos de riesgo como mujeres con embarazo de riesgo de prematuridad, frecuentemente es retrasada tanto por médicos y padres por miedo a efectos adversos o desconocimiento de la seguridad y efectividad de las vacunas en prematuros (10).

La vacuna contra la influenza protege a las embarazadas de una enfermedad que en ellas puede revestir mayor gravedad y también protege al recién nacido en sus primeros meses de vida. En una gestante con influenza hay una mayor probabilidad de desarrollar problemas con el bebé en gestación, además de parto prematuro y otras complicaciones que pueden llevar a hospitalización y hasta la muerte (11).

“Las vacunas contra la influenza actualmente disponibles no tienen licencia para usarse en bebés <6 meses de edad por lo que es importante

la vacunación contra la influenza durante el embarazo ya que provoca respuestas robustas de anticuerpos en las mujeres que protegerán a los bebés contra la infección de influenza durante los primeros meses de vida” (12).

La inmunización materna es particularmente importante cuando se consideran las enfermedades prevenibles por vacunación con las que no tenemos otras opciones para proteger a gestantes y bebés. Durante el segundo y tercer trimestre del embarazo las mujeres tienen un mayor riesgo de sufrir complicaciones derivadas de la infección por el virus de la gripe que las demás personas de la misma edad y condición. Además, existe evidencia de la transferencia de anticuerpos vacunales maternos que protegen el recién nacido durante los primeros meses de vida, en madres inmunizadas contra la gripe durante la gestación (13).

“La vacunación durante el embarazo es determinante para evitar complicaciones, tanto en la gestante como en el producto de la concepción, y provee transferencia transplacentaria de anticuerpos con protección pasiva del neonato, lo cual reduce el riesgo de infección y hospitalización por influenza durante los primeros 6 meses de vida” (14).

La vacuna Influenza es el medio más eficaz para prevenir la infección y sus complicaciones en niños y en mujeres embarazadas, tanto para la madre como para el recién nacido hasta los 6 meses de edad asimismo la reducción de eventos cardiovasculares (infarto de miocardio, accidente cerebrovascular) relacionados con la infección gripal está indicada en mujeres gestantes: en cualquier trimestre del embarazo (15).

Ante este panorama nos planteamos realizar este estudio con la finalidad de evidenciar los beneficios Clínicos de la vacuna influenza en las gestantes, esta vacuna es indicado por la norma Técnica de Salud

N°068/MINSA 2018; que las mujeres embarazadas sean inmunizadas con la vacuna de la influenza estacional a partir de las 20 semanas de gestación, ya que en esta etapa su sistema inmunológico es menos fuerte y estás más vulnerable a contraer todo tipo de enfermedades y corren más riesgo de sufrir complicaciones serias, sin embargo por experiencia en nuestro centro de labores las gestantes inmunizadas con la vacuna influenza, llegan a tener cuadros de infecciones respiratorias posterior a la administración de la vacuna; del mismo modo todo personal de salud debe estar informado con base científica de estas novedades en vacunación y aplicarlas en el ámbito de su competencia para máximo beneficio de la población a la que se sirve.

1.2. Formulación del problema.

La pregunta formulada para la revisión sistemática se desarrolló bajo la metodología PICO y fue la siguiente:

P = Paciente/ Problema	I = Intervención	C = Intervención de comparación	O = Outcome Resultados
Gestantes	Vacuna Influenza estacional	No corresponde	Beneficios clínicos

¿Qué beneficios clínicos brinda la vacuna influenza estacional en las gestantes?

1.3 OBJETIVO

Analizar y sistematizar la evidencia acerca de los beneficios clínicos de la vacuna influenza estacional en las gestantes

CAPITULO II: MATERIALES Y MÉTODOS

2.1. Diseño de estudio:

Las revisiones sistemáticas son un diseño de investigación observacional y retrospectivo, que sintetiza los resultados de múltiples investigaciones primarias. Son parte esencial de la enfermería basada en la evidencia por su rigurosa metodología, identificando los estudios relevantes para responder preguntas específicas de la práctica clínica.

2.2. Población y muestra.

La población constituida por la revisión Sistemática de 10 artículos científicos publicados e indizados en las bases de datos científicos y que responden a artículos publicados en idioma español, inglés y portugués.

2.3. Procedimiento de recolección de datos.

La recolección de datos se realizó a través de la revisión sistemática de artículos de investigaciones tanto nacionales como internacionales que tuvieron como tema principal los beneficios clínicos de la vacuna influenza estacional en las gestantes; de todos los artículos encontrados, se incluyó los más importantes según nivel de evidencia y se excluyeron los menos relevantes. Se estableció la búsqueda siempre y cuando se tuvo acceso al texto completo del artículo científico.

El algoritmo de búsqueda sistemática de evidencias fue el siguiente:

Vacuna Influenza y mujeres embarazadas

2.4. Técnica de análisis.

El análisis de la revisión sistemática está conformado por la elaboración de una tabla de resumen (Tabla N°1) con los datos principales de cada uno de los artículos seleccionados, evaluando cada uno de los artículos para una comparación de los puntos o características en las cuales concuerda y los puntos en los que existe discrepancia entre artículos nacionales e internacionales. Además, de acuerdo con criterios técnicos preestablecidos, se realizó una evaluación crítica e intensiva de cada artículo, a partir de ello, se determinó la calidad de la evidencia y la fuerza de recomendación para cada artículo.

2.5. Aspectos éticos.

La evaluación crítica de los artículos científicos revisados, está de acuerdo con las normas técnicas de la bioética en la investigación verificando que cada uno de ellos haya dado cumplimiento a los principios éticos en su ejecución

CAPÍTULO III: RESULTADOS

3.1 Tabla 1: Estudios revisados sobre beneficios clínicos de la vacuna influenza estacional en las gestantes

DATOS DE LA PUBLICACIÓN				
1. Autor	Año	Nombre de investigación	Revista donde se ubica la Publicación	Volumen y número
Kozuki, N; Katz, J; Englund, J; Steihoff, M; Khatry, S; Shrestha, L; et al	2018	Impacto del tiempo de vacunación materna y la circulación del virus de la influenza en los resultados de los partos en las zonas rurales de Nepal (16).	Wiley https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5765513/ Estados Unidos	Volumen 140 Número 1

Diseño de investigación	Población	Aspectos Éticos	Resultados Principales	Conclusiones
Estudio Clínico Aleatorio	3693 gestantes 1846 recibieron el placebo 1847 recibió vacuna influenza	Consentimiento Informado	Según los resultados del estudio se encontró: La vacunación contra la influenza aumentó el peso promedio al nacer en 42 g (IC del 95% 8-76) pero no tuvo efecto en la duración del embarazo (diferencia 0,07 semanas, IC del 95%: -0,09 a 0,24). Se encontró una reducción estadísticamente significativa para el bajo peso al nacer (razón de riesgo ajustada 0,85; IC del 95%: 0,75 a 0,97), pero no para el nacimiento prematuro. En comparación con el grupo placebo, el grupo vacunado tuvo una mayor proporción de menor riesgo de mortalidad y proporciones más bajas en las categorías de alto riesgo como partos prematuros y aumento de peso al nacer.	En conclusión, la vacunación contra la influenza materna aumentó el peso al nacer y previno partos prematuros, entre los nacidos vivos en el presente estudio.

DATOS DE LA PUBLICACIÓN

2. Autor	Año	Nombre de investigación	Revista donde se ubica la publicación	Volumen y número
Alejandro, E; Alexander, R; Ann, R	2015	The Global Influenza Initiative recommendations for the vaccination of pregnant women against seasonal influenza (17)	Influenza and other respiratory viruses https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4549100/ México	Volumen 9 Número 1

Diseño de investigación	Población	Aspectos Éticos	Resultados Principales	Conclusiones
Estudio Clínico Aleatorio	340 Gestantes Proporcionaron vacunación IIV trivalente durante el tercer trimestre del embarazo con un seguimiento hasta 24 semanas después del nacimiento.	Consentimiento informado	Se encontró que la vacunación contra la influenza materna durante el embarazo se asoció con una reducción del riesgo de infección por influenza con una efectividad de la vacuna significativa del 63%; entre las madres vacunadas, hubo una reducción significativa del 36% en la tasa de enfermedades respiratorias.	En conclusión, se encontró que la inmunización contra la influenza induce anticuerpos protectores tanto para las madres como para sus bebés. Después de la vacunación, las mujeres embarazadas tienen concentraciones protectoras de anticuerpos anti-influenza. La vacunación confiere anticuerpos a los recién nacidos y la transferencia pasiva de los anticuerpos maternos.

DATOS DE LA PUBLICACION

3. Autor	Año	Nombre de investigacion	Revista donde se ubica la publicación	Volumen y número
Denise, J; Kissim, D; Bridges, K; Rasmuss, J;	2012	Beneficios de la vacunación contra la influenza durante el embarazo para mujeres embarazadas (18)	https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4552345/ Atlanta	Volumen 207 Número 30

Diseño de investigación	Población	Aspectos Éticos	Resultados Principales	Conclusiones
Metanálisis	311 embarazadas recibieron vacuna antigripal en el tercer trimestre de embarazo 120 mujeres embarazadas no recibieron vacuna.	Consentimiento informado	Las mujeres embarazadas vacunadas tenían niveles más altos de anticuerpos protectores contra la influenza en comparación con las mujeres embarazadas que no recibieron la vacuna. las vacunas provocaron una respuesta de anticuerpos típicamente asociada con la protección contra la infección de influenza.	En conclusión, estos estudios muestran consistentemente que las mujeres embarazadas a las que se les administra la vacuna contra la influenza desarrollan concentraciones protectoras de anticuerpos anti- influenza, similares a las mujeres no embarazadas, ocurre un cambio de la inmunidad mediada por células hacia la inmunidad humoral.

DATOS DE LA PUBLICACION

4. Autor	Año	Nombre de investigación	Revista donde se ubica la Publicación	Volumen y número
Lin, SY; Wu, E; Lin, CH; Shyu, M; Lee, CN.	2013	The safety and immunogenicity of Trivalent inactivated influenza vaccination: a study of maternal- cord blood pairs in Taiwan (19)	Pmc – Plos One https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23762229 Taiwán	Volumen 8 Número 06

Diseño de investigación	Población	Aspectos Eticos	Resultados Principales	Conclusiones
Estudio Clínico Aleatorio	43 mujeres embarazadas que recibieron Vacuna trivalente contra la gripe Muestra: dieron a Luz 27 parto vaginal 16 cesáreas 1 necesito asistencia con la aspiradora por parto vaginal.	Consentimiento Informado	Veintiocho días después de la vacunación, la tasa de seroprotección contra H1N1, H3N2 e influenza B fue 91.3%, 84.8% y 56.5%, respectivamente. Al momento del parto, tanto la tasa de seroprotección (86.4%, 68.2% y 47.7%) como GMT (9.4, 5.7 y 3.8) fueron levemente menores que el día 28.	En conclusión, la vacuna trivalente contra la gripe induce una fuerte respuesta inmune de protección en mujeres embarazadas y sus bebés sin efectos adversos y la edad gestacional que se administró la vacuna fue de 29 semanas.

DATOS DE LA PUBLICACION

5. Autor	Año	Nombre de investigación	Revista donde se ubica la publicación	Volumen y número
Zanan, MB; Roy, E; Arifeen, E; Mahbubur, R; Raquit, R; Wilsonn, E; et al	2008	Eficacia de la vacunación contra la influenza materna en Madres e infantes (20)	The new england journal of medicine https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa0708 630 Bangladesh	Volumen 359 Número 15

Diseño de investigación	Población	Aspectos Éticos	Resultados Principales	Conclusiones
Estudio clínico Aleatorio	Población 340 mujeres embarazadas Muestra 316 Grupo Control 157 Grupo Intervención 159	Consentimiento informado	Se encontraron los siguientes hallazgos: La inmunización contra la influenza materna redujo significativamente la tasa de influenza confirmada por laboratorio en los lactantes. Entre los 159 bebés cuyas madres recibieron la vacuna contra la influenza, 6 tenían influenza confirmada por laboratorio, en comparación con 16 de los 157 bebés cuyas madres estaban en el grupo control, una efectividad del 63% (intervalo de confianza del 95%, 5 a 85). La inmunización contra la influenza tuvo una efectividad sustancial, incluyendo una reducción del 29% en la tasa de enfermedades respiratorias con fiebre, una reducción del 42% en la tasa de visitas a clínicas infantiles por enfermedades respiratorias con fiebre y una reducción del 49% en la tasa de pruebas clínicas para la influenza.	Los beneficios clínicos de la vacuna contra la influenza comprobada en laboratorio y otras enfermedades respiratorias que se muestra en este estudio aleatorizado es una evidencia única que respalda la estrategia de inmunización materna para prevenir la infección de influenza en bebés y sus madres.

DATOS DE LA PUBLICACION

6. Autor	Año	Nombre de investigación	Revista donde se ubica la publicación	Volumen y número
Tapia,M;Sow,S; Tamboura,B;Tégueté,I; Pasetti,M;Kodio,M; et al	2016	Maternal immunization with trivalent inactivated influenza vaccine for prevention of influenza in infants in Mali (21).	The lance infectious diseases https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/272610 67 Estados Unidos	Volumen 16 Numero 09

Diseño de investigación	Población	Aspectos Éticos	Resultados Principales	Conclusiones
Estudio clínico aleatorio	4193 mujeres (n=2108) recibieron la vacuna antigripal inactivada trivalente (n=2085) recibieron la vacuna	Consentimiento informado	La eficacia acumulativa de la vacuna en lactantes en la población con intención de tratar fue de 67.9% en los primeros 4 meses de seguimiento, cayó a 57.3% en el quinto mes de vigilancia, y disminuyó precipitadamente en el último mes de seguimiento, momento en que la protección ya no era evidente.	La vacunación de mujeres embarazadas con vacuna antigripal inactivada trivalente en Mali-un país con pocos recursos y alta mortalidad infantil fue técnica y logísticamente factible y protegió a los bebés contra la influenza confirmada por laboratorio durante 4meses

DATOS DE LA PUBLICACION

7. Autor	Año	Nombre de investigacion	Revista donde Se ubica la Publicación	Volumen y número
Tielsch,J; Steinhoff,M; Katz,J;Englund, J; Kuypers,J;Khatry, S; et al	2015	Diseños de dos ensayos aleatorizados basado en la comunidad para evaluar el Impacto de la inmunización contra la influenza durante el embarazo en las enfermedades respiratorias entre las mujeres embarazadas y sus bebés y los resultados reproductivos en las zonas rurales de Nepal (22)	Biomed Central https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25879974 Estados Unidos	Volumen 15 Número 40

Diseño de investigación	Población	Aspectos Éticos	Resultados Principales	Conclusiones
Estudio Clínico Aleatorio	Mujeres embarazadas en un distrito rural en el sur de Nepal. Grupos que evaluar: 1) Incidencia de la enfermedad similar a la influenza en las mujeres. 2) Incidencia de la enfermedad de influenza confirmada por laboratorio en los bebés, 3) El peso al nacer entre los recién nacidos.	Consentimiento Informado	La morbilidad se evaluó semanalmente para mujeres durante el embarazo y hasta 180 días después del parto. Los bebés fueron seguidos semanalmente durante 180 días. Los resultados primarios incluyeron: 1) La inmunización provocan anticuerpos funcionales durante el período de alto riesgo en las madres, que luego pueden transferirse al feto. 2) La inmunización en la madre redujo la influenza comprobada en laboratorio en sus bebés en un 68% desde el nacimiento hasta los seis meses de edad, y también redujo los episodios de enfermedades similares a la influenza. 3) Hubo mejoras significativas en el peso al nacer asociadas con la recepción de la vacuna contra la influenza en el embarazo.	La inmunización materna brinda protección al recién nacido mediante la transferencia de IgG inducida por vacuna a través de la placenta, un proceso que se ve afectado por múltiples variables reduciendo la incidencia de episodios de gripe confirmados por laboratorio en el lactante hasta los 6 meses de edad, la incidencia de bajo peso al nacer entre los recién nacidos.

DATOS DE LA PUBLICACION

8. Autor	Año	Nombre de investigación	Revista donde se ubica la publicación	Volumen y número
Meharry, P; Cusson, RM; Stiller, R; Vázquez, M.	2014	Maternal influenza vaccination: evaluation of a patient-centered pamphlet designed to increase up take in pregnancy (23)	Gynecological Surgery https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24057990 Estados Unidos	Volumen 18 Número 5

Diseño de investigación	Población	Aspectos Éticos	Resultados Principales	Conclusiones
Estudio clinico aleatorio	135 mujeres Grupos FOLLETO: Beneficio a la madre – niño FOLLETO DECLARACIONES: resultado primario de la vacunación	Consentimiento informado	En general, 66.9% (89/133) fueron vacunados. Tanto el grupo folleto (35/48) y el grupo Folleto de Declaraciones / beneficio 86,1% (31/36) tuvo una captación de vacuna significativamente.	Se concluye que la vacuna influenza según los grupos folleto y folleto declaraciones: la vacuna influenza brinda seguridad y beneficios tanto a la madre como al bebe, asimismo aumento significativamente la sensibilización de aplicársela vacuna en el embarazo.

DATOS DE LA PUBLICACION

9. Autor	Año	Nombre de investigación	Revista donde se ubica la publicación	Volumen y número
Prphasiri, P; Ditsungneon, D; Greenbaum, A; Dawood, FS; Yoocharoen, P; Stone,D; et al	2017	Do Thai Physicians Recommend Seasonal Influenza Vaccines to Pregnant Women? A Cross-Sectional Survey of Physicians' Perspectives and Practices in Thailan (24)	Plos - One https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/280994 86 Thailandia	Volumen 18 Número 12

Diseño de investigación	Población	Aspectos Éticos	Resultados Principales	Conclusiones
Revisión Sistemática	Estudio en gestantes de 1.134 hospitales en Tailandia.	Consentimiento informado	Se recibieron un total de 643 (57%) respuestas de 1,134 hospitales incluidos en la muestra; la tasa de respuesta varió de 30-70% por provincia. Las respuestas de los hospitales públicos y privados fueron similares (56% frente a 51%, p = 0,31).	Según el estudio realizado se llegó a la conclusión que el 56% de hospitales públicos y privados recomiendan la vacuna influenza por su seguridad y eficacia para las mujeres embarazadas y su feto, son efectivas para prevenir la infección de influenza en mujeres embarazadas y sus descendientes hasta los seis meses de edad.

DATOS DE LA PUBLICACION

10. Autor	Año	Nombre de investigación	Revista donde se ubica la publicación	Volumen y número
Schlaudecker, E; Ambroggio; L; McNeal, Finkelman, F; Way, S.	2017	Declining responsiveness to influenza vaccination with progression of human pregnancy (25)	Journal Vaccine https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0264410X18307965?via%3Dihub Estados Unidos	Volumen 36 Número 31

Diseño de investigación	Población	Aspectos Éticos	Resultados Principales	Conclusiones
Estudio Clínico Aleatorio	138 mujeres Muestra 71 gestantes 67 no gestantes Temporadas de influenza 2011-12 y 2012-13	Consentimiento Informado	Se evaluó: Inhibición de la Hemaglutinación sérica (IHA). Títulos medios Geométricos (GMT) Los títulos anti-influenza IgG1, IgG2, IgG3 e IgG4 se evaluaron mediante un ensayo inmunoabsorbente (ELISA) Los GMT post vacunales en el día 28 se redujeron significativamente en las mujeres vacunadas durante el embarazo. Los títulos de IgG1, IgG2 e IgG3 anti-H1N1 se redujeron en las mujeres embarazadas en comparación con los controles no embarazadas.	Se concluye que según el método de inhibición de la hemaglutinación la IgG1 anti-H1N1 disminuye significativamente en las mujeres embarazadas a lo largo del proceso de embarazo, por lo que se debe administrar la vacuna influenza en la etapa establecida y de esta manera brindar anticuerpos contra la gripe.

3.2 Tabla 2: Resumen de estudios beneficios clínicos de la vacuna influenza estacional en gestantes

Diseño de estudio / Título	Conclusiones	Calidad de Evidencias	Fuerza de recomendación	País
<p>Estudio Clínico Aleatorio</p> <p>Impacto del tiempo de vacunación materna y la circulación del virus de la influenza en los resultados de los partos en las zonas rurales de Nepal</p>	<p>En conclusión, la vacunación contra la influenza materna aumentó el peso al nacer y previno partos prematuros, entre los nacidos vivos en el presente estudio</p>	ALTA	FUERTE	ESTADOS UNIDOS
<p>Estudio Clínico Aleatorio</p> <p>The Global Influenza Initiative recommends forth evaccination of pregnantwomen against seasonal influenza</p>	<p>En conclusión, se encontró que la inmunización contra la influenza induce anticuerpos protectores tanto para las madres como para sus bebés. Después de la vacunación, las mujeres embarazadas tienen concentraciones protectoras de anticuerpos anti-influenza. La vacunación confiere anticuerpos a los recién nacidos y la transferencia pasiva de los anticuerpos maternos</p>	ALTA	FUERTE	MÉXICO
<p>Metaanálisis</p> <p>Beneficios de la vacunación contra la influenza durante el embarazo para mujeres embarazadas</p>	<p>En conclusión, estos estudios muestran consistentemente que las mujeres embarazadas a las que se les administra la vacuna contra la influenza desarrollan concentraciones protectoras de anticuerpos anti-influenza, similares a las mujeres no embarazadas</p>	ALTA	FUERTE	ATLANTA

Estudio Clínico	En conclusión, la vacuna trivalente contra la gripe induce una fuerte respuesta inmune de protección en mujeres embarazadas y sus bebés sin efectos adversos y la edad gestacional media a la que se administró la vacuna fue de 29 semanas	ALTA	FUERTE	TAIWAN
Aleatorio				
The safety and immunogenicity of				
Trivalent inactivated influenza				
vaccination: a study				
of maternal-cord				
blood pairs in Taiwan				
Estudio clínico	Los beneficios clínicos de la vacuna contra la influenza contra la gripe comprobada en laboratorio y otras enfermedades respiratorias que se muestra en este estudio aleatorizado es una evidencia única que respalda la estrategia de inmunización materna para prevenir la infección de influenza en bebés y sus madres.	ALTA	FUERTE	BANGLADESH
aleatorio				
Eficacia de la vacunación contra la influenza materna en Madres e infantes				
Estudio Clínico	La vacunación de mujeres embarazadas con vacuna antigripal inactivada trivalente en Mali-un país con pocos recursos y alta mortalidad infantil- fue técnica y logísticamente factible y protegió a los bebés contra la influenza confirmada por laboratorio durante 4 meses	ALTA	FUERTE	ESTADOS UNIDOS
aleatorio				
Maternal immunization with trivalent inactivated influenza vaccine for prevention of influenza in infants in Mali:				
Estudio Clínico	La inmunización materna brinda protección al recién nacido mediante la transferencia de Ig G inducida por vacuna a través			
Aleatorio				
Diseños de dos ensayos				

<p>aleatorizados de la placenta, un proceso que basado en la se ve afectado por múltiples comunidad para variables. La seguridad de las evaluar el Impacto nuevas vacunas maternas de la inmunización recomendadas ha sido probada contra la influenza en estudios recientes. Se durante el recomienda la vacunación embarazo en las materna contra la influenza y las enfermedades tosferina en el Reino Unido y respiratorias entre los Estados Unidos las mujeres embarazadas y sus bebés y los resultados reproductivos en las zonas rurales de Nepal</p>		ALTA	FUERTE	ESTADOS UNIDOS
<p>Estudio Clínico Aleatorio Maternal influenza vaccination: evaluation of a patient-centered pamphlet designed to increase up take in pregnancy</p>	<p>Se concluye que la vacuna influenza según los grupos folleto y folleto declaraciones: la vacuna influenza brinda seguridad y beneficios tanto a la madre como al bebe, así mismo aumento significativamente la sensibilización de aplicársela vacuna en el embarazo.</p>	ALTA	FUERTE	ESTADOS UNIDOS
<p>Revisión Sistemática Do Thai Physicians Recommend Seasonal Influenza Vaccines to Pregnant Women? A Cross-Sectional Survey of Physicians' Perspectives and Practices in Thailand</p>	<p>Según el estudio realizado se llegó a la conclusión que el 56% de hospitales públicos y privados recomiendan la vacuna influenza por su seguridad y efectividad de la vacuna en las gestantes frente a la influenza; mientras que el 44% no creía que la vacuna contra la influenza fuera segura para las mujeres embarazadas y / o sus fetos en desarrollo o eficaz para prevenir la influenza en las mujeres embarazadas</p>	ALTA	FUERTE	TAILANDIA

Estudio Clínico Aleatorio	<p>Se concluye que la vacuna influenza brinda anticuerpos contra la gripe durante el embarazo. Mediante la reducción de las respuestas de Inhibición de hemaglutinación sérica obtenidas por inmunización para tres antígenos de vacuna de influenza diferentes. La IgG1 anti-H1N1 fue significativamente menor en las mujeres embarazadas y disminuyó a lo largo del embarazo.</p>	ALTA	FUERTE	ESTADOS UNIDOS
--	---	-------------	---------------	-----------------------

CAPITULO IV: DISCUSIÓN

La revisión sistemática de los 10 artículos científicos encontrados sobre los beneficios clínicos de la vacuna influenza estacional en gestantes, fueron hallados en la siguiente bases de datos Cochrane, Lilacs, Scielo, Pubmed, todos ellos corresponden al diseño metodológico de revisiones sistemáticas y metaanálisis, encontrados en los países de: Estados Unidos (5), México(1), Atlanta(1), Taiwán(1), Bangladesh (1) y Tailandia(1), teniendo una calidad de evidencia Alta; encontrándose; Estudios clínicos Aleatorios(8), y (1) revisión sistemática y metaanálisis respectivamente.

Según los resultados obtenidos de la revisión sistemática y metaanálisis, muestran que, del total de 10 artículos revisados, el 100% (n=10/10) evidencian los beneficios Clínicos en la gestante por la administración de vacuna influenza.

Según Kozuki, N; y colaboradores (16), en un estudio clínico en Estados Unidos demostraron que la vacunación contra la influenza materna aumentó el peso al nacer y previno partos prematuros, entre los nacidos vivos en el presente estudio.

Según Alejandro, E; y colaboradores (17), demostraron que la inmunización contra la influenza induce anticuerpos protectores tanto para las madres como para sus bebés ya que la vacunación en mujeres embarazadas tiene concentraciones protectoras de

anticuerpos anti-influenza, asimismo confiere anticuerpos a los recién nacidos y la transferencia pasiva de los anticuerpos maternos.

Según Denise, J y colaboradores (18), muestran consistentemente que las mujeres embarazadas inmunizadas con la vacuna influenza desarrollan concentraciones protectoras de anticuerpos anti-influenza.

Lin, S. y colaboradores (19), en un estudio en Taiwán, encontraron que la vacuna trivalente contra la gripe induce una fuerte respuesta inmune de protección en mujeres embarazadas y sus bebés sin producir efectos adversos y la edad gestacional media a la que se administró la vacuna fue de 29 semanas.

Según Zannan, M; y colaboradores (20), demuestran en su estudio que la inmunización contra la influenza redujo el 29% en la tasa de enfermedades respiratorias con fiebre y una reducción del 42% en la tasa de visitas a clínicas infantiles por enfermedades respiratorias.

Según Tapia y colaboradores (21), demuestran en su estudio que la vacuna antigripal inactivada trivalente aplicada a gestantes en Mali fue técnica y logísticamente factible, ya que protegió a los bebés contra la influenza hasta los 4 meses de vida, la cual fue confirmada por laboratorio.

En el estudio de Tielsh y colaboradores (22), demuestran en su estudio que; la inmunización materna brinda protección al recién nacido mediante la transferencia de IgG inducida por vacuna a través de la placenta.

El estudio clínico de Schlaudecker y colaboradores (25), afirman que la vacuna influenza brinda anticuerpos contra la gripe durante el embarazo. Mediante la reducción de las respuestas de Inhibición de hemaglutinación sérica obtenidas por inmunización para tres antígenos de vacuna de influenza diferentes. La IgG1 anti-H1N1.

CAPÍTULO V: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

5.1 Conclusiones

La revisión sistemática de los 10 artículos científicos encontrados sobre beneficios clínicos de la vacuna influenza estacional en las gestantes; fueron hallados en las siguientes bases de datos Cochrane, Lilacs, Scielo, Medline Pubmed, todos ellos corresponden al tipo y diseño de estudios, Revisiones sistemáticas y metaanálisis.

De los 10 artículos revisados sistemáticamente 10 evidencian los beneficios Clínicos de la vacuna influenza estacional en las gestantes:

En la gestante brinda anticuerpos contra la gripe mediante la reducción de las respuestas de Inhibición de hemaglutinación sérica obtenidas por inmunización; asimismo las gestantes inmunizadas por la vacuna influenza estacional desarrollan concentraciones protectoras de anticuerpos anti-influenza (25).

Para los recién nacidos brinda beneficios fetales y neonatales significativos como aumento en el peso al nacer y reducción del bajo peso al nacer, parto

pretérmino, prevención de muerte fetal y reducción de enfermedades respiratorias (4).

5.2 Recomendaciones

- ❖ El Ministerio de Salud y organismos responsables deben mejorar la cobertura de vacunación en los grupos de riesgo tradicionales y expandir las recomendaciones de vacunación a otros grupos, en quienes se ha demostrado riesgo de morbilidad y mortalidad.

- ❖ Continuar sensibilizando a través de sesiones educativas permanentes tanto intramurales como extramurales ya que la influenza puede ser peligrosa durante el embarazo porque afecta el sistema inmunológico.

- ❖ La vacuna influenza estacional se debe realizar como una estrategia especial (jornada- campaña), con tácticas de vacunación diferenciada:
 - Captación en el servicio de salud tanto población pública –privada
 - Comunicación social que se induzca a la demanda.
 - Vacunación institucional pública –privada o población cautiva.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Tapia R. Metodología Epidemiológica Aplicada para la Salud Pública. El Manual de la salud publica. 3era Edicion [Internet].2016 [citado el 14 de febrero del 2018]. Disponible desde: <https://books.google.com.pe/books?id=z-RYDQAAQBAJ&pg=PT344&dq=vacuna+influenza&hl=es-419&sa=X&ved=0ahUKEwi4t9G78ZTZAhXiuFkKHZSdA4AQ6AEIVjAI#v=onepage&q&f=false>
2. Villena R. Vacunas e infecciones respiratorias. Revista Médica Clínica Las Condes. [Internet]. 2017 [citado el 5 de mayo del 2018];28: pp.72-82 Disponible desde: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0716864017300160> .
3. Ribeiro J. Influenza Gripe. DIP/UNIFESP. [Internet]. 2017 [citado el 9 de julio del 2018]. Disponible desde: <https://www.infectologia.org.br/admin/zcloud/125/2017/04/INFLUENZA-2-de-abril-de-2017-15.pdf>
4. Geeta K. Swamy MyRPHM. Vacunación en Mujeres Embarazadas. The American College of Obstetricians and Gynecologists. [Internet]. 2015 [citado el 5 de mayo del 2018]. Disponible desde: https://journals.lww.com/greenjournal/Documents/Jan2015_Translation_Swamy.pdf .
5. Ministerio de Salud. Norma Técnica que establece el Esquema Nacional de Vacunacion. [Internet]. Lima, Perú [citado el 5 de Julio del 2018]. Disponible desde: <http://www.minsa.gob.pe/index.asp?op=10>

6. Macias A, Precioso A, Falsey A. The Global Influenza Initiative Recommendations For The Vaccination Of Pregnant Women Against Seasonal Influenza. Influenza and Other Respiratory Viruses. [Internet]. 2015 [citado el 14 de mayo del 2018]. Disponible desde: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/irv.12320> .
7. Geeta K. Swamy MyRPHM. Vacunación en Mujeres Embarazadas. The American College of Obstetricians and Gynecologists. [Internet]. 2015 [citado el 14 de mayo del 2018]; 125(212-26). Disponible desde: https://journals.lww.com/greenjournal/Documents/Jan2015_Translation_Swamy.pdf .
8. Wong V; Lk T. Interventions to increase the uptake of seasonal influenza vaccination among pregnant women. Elsevier. [Internet]. 2016,Enero. [citado el 7 de mayo del 2018]; 34(1): pp. 20-32. Disponible desde: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26602267> .
9. Phadke V. Maternal vaccination for the prevention of influenza: current status and hopes for the future. Journal Expert Review of Vaccines. [Internet]. 2016 [citado el 14 de mayo del 2018]; 15(10): pp.1255 – 1280. Disponible desde: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/14760584.2016.1175304?journalCode=ierv20> .
10. Mejia H. Vacunación en Grupos Especiales. Revista Médica la Paz. [Internet]. 2016 [citado el 24 de mayo del 2018]; 22(2). Disponible desde:http://www.scielo.org.bo/scielo.php?pid=S1726-89582016000200015&script=sci_arttext.
11. Villanueva-Meyer M.Importancia de la vacunacion. Revista Galenus. [Internet]. 2015 [citado el 2 de Junio del 2018];52(3). Disponible desde: <https://www.galenusrevista.com/?Importancia-de-la-vacunacion>

12. Nunes M. Vacunación contra la influenza durante el embarazo para la prevención de la enfermedad confirmada por la influenza en los bebés. *Journal Human Vaccines & Immunotherapeutics*. [Internet]. 2018 [citado el 12 de Junio del 2018]; 14(3): pp. 758-776. Disponible desde: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28708952>.
13. Vilajeliu C, Velasco S, Valencia V, García JM. Vacunación en la mujer en edad fértil y embarazada. *Revista Matronas*. [Internet]. 2014 [citado el 12 de Junio del 2018]; 15(3): pp. 85-87. Disponible desde: <http://www.federacion-matronas.org/wp-content/uploads/2018/01/articulo-especial-vacunacion-en-la-mujer-embarazada.pdf>.
14. Espinoza M, Lazo G, Schaver G. Vacunación en adultos. *Acta Médica Costarricense*. [Internet]. 2017. [citado el 13 de Junio del 2018]; 59(2). Disponible desde: http://www.scielo.sa.cr/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0001-60022017000200050.
15. Aldaz P, Morató M, Gómez J, Et al. Prevención de las enfermedades infecciosas. Actualización PAPPS en vacunas 2018. Elsevier. [Internet]. 2018 [citado el 15 de Junio del 2018]; 50(1): pp.66-82. Disponible desde: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0212656718303639#!>
16. Kozuki N, Katz J, Englund J, Steinhoff M, Khatry S, Shreltha L, et al. Impacto del tiempo de vacunación materna y la circulación del virus de la influenza en los resultados de los partos en las zonas rurales de Nepal. *International Journal Of Gynecology & Obstetrics*. [Internet]. 2018, Enero. [citado el 15 de Julio del 2018]; 140(1): pp.65-72. Disponible desde: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5765513/>
17. Macias A, Precioso A, Falsey A. The Global Influenza Initiative . recommendations for the vaccination of pregnant women against seasonal influenza. *Influenza Other Respir Viruses*. [Internet]. 2015,

- Agosto. [citado el 15 de Julio del 2018]; 9(1): pp.31-37. Disponible desde: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4549100/>
18. Denise J, Kissim D, Bridges K, Rasmussen J. Beneficios de la vacunación contra la influenza durante el embarazo para mujeres embarazadas. *Am J Obstet Gynecol.* [Internet]. 2012 [citado el 15 de Julio del 2018]; 207(3): pp. 17-20. Disponible desde : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4552345/> .
 19. Lin SY; Wu E; Lin Ch; Shiu M; Lee C. The safety and immunogenicity of trivalent inactivated influenza vaccination: a study of maternal-cord blood pairs in Taiwan. *Pmc – Plos One.* [Internet]. 2013 Junio. [citado el 15 de Julio del 2018]; 8(6): pp.62-83. Disponible desde: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23762229>
 20. Zanan M, Roy E, Arifeen , E , Mahbubur R, Raqit R, et al. Eficacia de la vacunación contra la influenza materna en madres e infantes. *The New England Journal of Medicine.* [Internet]. 2008 [citado el 15 de Julio del 2018]; 359(15): pp.1555-1564. Disponible desde: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa0708630>
 21. Tapia M; Sow S; Tamboura B; Teguede I; Pasetti M; Kodio M. Maternal immunisation with trivalent inactivated influenza vaccine for prevention of influenza in infants in Mali: a prospective, active-controlled, observer-blind, randomised phase 4 trial. *The Lancet Infectious Diseases.* [Internet]. 2016, Setiembre. [citado el 15 de Julio del 2018]; 16(9):pp.1026-1035. Disponible desde: [https://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099\(16\)30054-8/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099(16)30054-8/fulltext)
 22. Tielsch J, Steihoff M, Katz J, Englund J, Kuypers J, Khattry S, et al. Designs of two randomized, community-based trials to assess the impact of influenza immunization during pregnancy on respiratory illness among pregnant women and their infants and reproductive outcomes in rural Nepal. *BMC Pregnancy and Childbirth* [internet]. 2015, Feb. [citado el 15

de Julio del 2018]; 15(40): pp.1-10 Disponible desde:
<https://bmcpregnancychildbirth.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12884-015-0470-y>

23. Meharry P, Cusson R, Stiller R, Vasquez M. Maternal influenza vaccination: evaluation of a patient-centered pamphlet designed to increase uptake in pregnancy. *Gynecological Surgery. Matern Child Health J.* [internet]. 2014 Julio; [citado el 15 de Julio del 2018]; 18(5): pp.1205-1214. Disponible desde: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24057990>
24. Praphasiri P; Ditsungneon D, Greenbaum A, Dawood F; Yoocharoen P; Stone D: et al. Do Thai Physicians Recommend Seasonal Influenza Vaccines to Pregnant Women? A Cross-Sectional Survey of Physicians' Perspectives and Practices in Thailand. *Plos One.* [internet]. 2017, Enero [citado el 15 de Julio del 2018]; 12(1): pp.169-221. Disponible desde:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5242501/>
25. Schlaudecker E, Ambroggio L, McNeal F, Way S. Declining responsiveness to influenza vaccination with progression of human pregnancy. *Journal Vaccine.* [internet]. 2018 Junio; [citado el 15 de Julio del 2018]; 36(31): pp.4734-4741. Disponible desde:
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0264410X18307965?via%3Dihub>

