

Primera experiencia nacional de vacunación antiinfluenza en población infantil

DRES. BREMEN DE MUCIO¹, INÉS IRAOLA¹, HILDA LAURANI², LIC. NATALIA GOÑI³, DRA. MARÍA HORTAL¹

Resumen

Nuestro objetivo fue evaluar la efectividad de la vacuna antiinfluenza para reducir hospitalizaciones por infecciones respiratorias agudas (IRA) bajas en niños de 6 a 23 meses en los departamentos de Paysandú y Salto de Uruguay. En todos los servicios públicos y privados de esos departamentos, desde junio a noviembre del 2004, se realizó un estudio caso-control apareado por edad, de corte poblacional. Los casos, niños desde 6 a 23 meses de edad, hospitalizados con diagnóstico de IRA baja, según parámetros de OMS. Los controles, niños sin elementos clínicos sugestivos de IRA, asistidos en los mismos servicios que el caso. La relación caso-control fue de 1 a 1. La efectividad de la vacuna se estimó como OR de menos 1. La cobertura vacunal fue baja, 21,5% en Salto, 15,1% en Paysandú y 15,5% en todo el país. Sólo se reclutó 70,9% del total estimado, en Salto 84,2% (139 casos/139 controles) y en Paysandú 57,6% (95 casos/95 controles). La proporción de niños considerados con protección vacunal completa, en Salto fue 13,3%, en Paysandú 6,3% y en total 10,5%. La vacuna fue efectiva para disminuir las hospitalizaciones por IRA bajas en Salto (OR 95% IC=0,37 0,16-0,83). No así en Paysandú (OR 95% IC=1,43 0,39-5,49) o en el conjunto (OR 95% IC=0,55 0,28-1,05). Se verificó ese efecto a pesar de una baja cobertura vacunal y de la actividad concomitante de virus respiratorios. Se concluye que mejores resultados se conseguirían si se vacunara más temprano y se aumentarían los niveles de cobertura.

Palabras clave: VACUNA CONTRA LA INFLUENZA
VIRUS DE LA INFLUENZA A
INFECCIONES DEL TRACTO RESPIRATORIO
ESTUDIOS DE CASOS Y CONTROLES

Summary

The aim of this study was to evaluate the effectiveness of the anti-influenza vaccine in reducing hospitalizations in children between 6 and 23 months of age with acute lower respiratory infections (ALRI) at the states of Paysandú and Salto (Uruguay). In those states a case-control study was carried out involving public and private institutions from June to November 2004.

The population studied were the hospitalized children aged from 6 to 23 months of age with ALRI. The controls were children of the same ages attending the same health services but disease free. The relation between case-control was of 1:1 and the effectiveness of the vaccine was estimated on an OR of minus 1. The vaccine coverage was low, 21,5% in Salto, 15,1% in Paysandú and 15,5% in the whole country. Only 70,9% of the required number of cases and controls were enrolled: 84,2% in Salto (139 cases/139 controls) and 57,6% in Paysandú (95 cases/95 controls). Children who were assumed to be fully protected were 13,3% in Salto and 6,3% in Paysandú, and 10,5% in the total.

The vaccine was effective in reducing hospitalizations in Salto (OR 95% IC=0,37 0,16-0,83), but this was not the case in Paysandú (OR 95% IC=1,43 0,39-5,49). In spite of the low coverage and the interference of the viral activity, a positive effect was verified in Salto. Therefore it is possible to conclude that with an earlier application of the vaccine and with a higher coverage, rewarding results can be achieved.

Key words: INFLUENZA VACCINE
INFLUENZA A VIRUS
RESPIRATORY TRACT INFECTIONS
CASE-CONTROL STUDIES

1. Programa Mujer-Niñez del Ministerio de Salud Pública.
2. Comisión Honoraria de Lucha Antituberculosa y Enfermedades Prevalentes.
3. Depto. de Laboratorios de Salud Pública. Uruguay.
Trabajo financiado por la Organización Panamericana de la Salud
Fecha recibido: 29 de noviembre de 2005
Fecha aprobado 5 de abril de 2006.

Introducción

Estudios recientes han demostrado que la infección por los virus de la influenza A determina un aumento de las hospitalizaciones de los niños, inclusive durante brotes estacionales leves o moderados ⁽¹⁾. La frecuencia de las neumonías por virus de influenza es comparable a la producida por el virus respiratorio sincicial al que se le consideraba predominante ⁽²⁾. Los niños con cuadros gripales, inclusive oligosintomáticos, constituyen un importante reservorio de esos virus y son eficientes diseminadores de la infección en los hogares y en la comunidad, facilitando además la ocurrencia de neumonías severas por *S pneumoniae* ^(3,4).

Investigaciones en Europa y EE.UU. demostraron que la carga de enfermedad por influenza en la infancia tiene importante repercusión económica tanto desde el punto de vista asistencial como social, lo que reforzó las razones médicas para recomendar la vacunación antiinfluenza a la población de 6 a 23 meses de edad ^(5,6).

No obstante, se están promoviendo estudios en diferentes poblaciones infantiles para evaluar la eficacia e inocuidad de la vacuna antigripal inactivada de virus fraccionados actualmente en uso ^(7,8).

En Uruguay, en oportunidad de aplicar por primera vez la vacuna antiinfluenza se planteó la evaluación de su efectividad para reducir las hospitalizaciones por infecciones respiratorias agudas (IRA) bajas en niños de 6 a 23 meses de edad. El trabajo se realizó en los departamentos de Salto y Paysandú, donde desde hacía tres años se venían vigilando las hospitalizaciones de niños con IRA bajas ⁽⁹⁾.

Material y métodos

Los departamentos de Paysandú y Salto tienen respectivamente una población de 113.244 y de 123.120 habitantes, que incluye 2.823 y 3.176 niños de 6 a 23 meses ⁽¹⁰⁾. La suma de la población de ambos departamentos representa 7,3% de la total del país y 8,4% de los grupos de 6 a 23 meses.

Se empleó la vacuna Vaxigrip producida por Aventis Pasteur cuya fórmula contenía los antígenos de A/New Caledonia/20/99 (H₁N₁), A/Fujian/411/2002 (H₃N₂), B/Hong Kong/330/2001, de acuerdo con lo recomendado por la Organización Mundial de la Salud (OMS) para el hemisferio sur en el año 2004 ⁽¹¹⁾.

El estudio caso-control apareado por edad, de corte poblacional, fue realizado en todos los servicios asistenciales públicos y privados de Paysandú y Salto. Los casos incluían niños de 6 a 23 meses de edad, hospitalizados con diagnóstico de IRA baja, de acuerdo a los criterios de la OMS. Los controles correspondieron a niños sin elementos sugestivos de IRA que se asistieron en los

mismos servicios sanitarios que los casos, los que fueron apareados por edad de acuerdo a las siguientes categorías: 6 a 11, 12 a 17 y 18 a 23 meses. La relación caso-control fue de 1 a 1. El cálculo del tamaño muestral del fenómeno a estudiar demandó la inclusión de 330 casos y 330 controles. La efectividad de la vacuna se estimó como un OR de menos 1, con un IC de 95%. Se consideró protegido al niño cuando recibió dos dosis de vacuna y transcurrieron 14 días después de la segunda dosis. Se entendió por vacunación incompleta, si sólo recibió una dosis de vacuna o si luego de la segunda dosis no transcurrieron los catorce días antes mencionados.

Una vigilancia en tiempo real fue realizada por una licenciada en enfermería con entrenamiento en epidemiología, registrando diariamente los ingresos/egresos de los casos así como la captación de los controles correspondientes. A los efectos, se empleó un formulario padronizado para cada paciente y control, en el que se recogió, entre el 1 de junio y el 31 de octubre de 2004, información demográfica, fecha de primera y segunda dosis de vacuna, datos clínicos cuando correspondía, y factores de riesgo relacionados con IRA tales como enfermedad subyacente, hacinamiento (cuatro o más personas en el dormitorio), fumadores en la vivienda, número de hermanos y nivel educacional de la madre. La vacunación se inició el 20 de abril y entre junio y setiembre se vigiló la circulación de virus respiratorios mediante recolección de aspirados nasofaríngeos de los pacientes que se hospitalizaron desde lunes a miércoles inclusive. Las muestras fueron procesadas en Montevideo en el Centro Nacional de Referencia de Influenza del Departamento de Laboratorio del Ministerio de Salud Pública (MSP) por técnica de inmunofluorescencia directa (Light Diagnostics, Respiratory Panel, CA). Se pesquisaron antígenos de los virus influenza A y B, respiratorio sincicial, parainfluenza 3 y adenovirus. El diagnóstico de infección viral se basó en los resultados positivos por esta técnica. Los aspirados positivos para los antígenos de influenza A y B, fueron inoculados en cultivos celulares (MDCK) y algunos de los virus aislados fueron remitidos al Centro de Enfermedades Comunicables en Atlanta, EE.UU. para su caracterización antigénica final.

Resultados

La proporción de cobertura vacunal nacional de los niños de 6 a 23 meses fue 15,5%, alcanzándose un máximo de 21,5% en Salto, mientras que en Paysandú fue 15,1%.

Se reclutaron 468 niños, entre casos y controles, lo que indicó que se había alcanzado 70,9% del tamaño de la muestra estimada, correspondiendo 84,2% a Salto

Tabla 1. Distribución de la edad entre casos y controles según intervalos de edad.

Edad (meses)	Casos			Controles			Valor de p
	n	media	DE	n	media	DE	
Todas	234	12,9	5,1	234	12,9	5,0	NS
6 a 11	104	8,2	1,7	105	8,2	1,7	NS
12 a 17	71	13,9	1,8	77	14,2	1,6	NS
18 a 23	59	20,0	2,0	52	20,3	2,0	NS

Tabla 2. Estado vacunal de los niños según sean casos o controles

Estado vacunal	Casos n = 234		Controles n = 234		Total N = 468
	F. Abs.	F. Rel. %	F. Abs.	F. Rel. %	
Completo*	18	7,7	28	12,0	46/9,8%
Incompleto**	28	12,0	20	8,5	48/10,3%
No vacunado	188	80,3	186	79,5	374/79,9%

* Dos dosis completadas al menos 14 días antes de ser ingresado al estudio.

** Una sola dosis o dos dosis con menos de 14 días al ingreso al estudio.

(139 casos/139 controles) y 57,6% a Paysandú (95 casos/95 controles). En la tabla 1 se analiza la distribución por edades de los casos y controles con sus correspondientes medias y desvíos estándares.

La proporción de niños con protección vacunal completa que ingresaron al estudio fue de 13,3% (37/278) en Salto y 6,3% (12/190) en Paysandú y 10,5% (46/468) en el total de ambos departamentos. En la tabla 2 se muestra la distribución del estado vacunal en el total de los niños captados. Las vacunaciones incompletas al momento de ser hospitalizados los casos fue 12% (28/234) y 8,5% en los controles (20/234).

La actividad de los virus influenza se verificó durante los tres primeros meses del estudio y fue seguida por una neta disminución de la actividad viral a partir de setiembre. En la tabla 3 se puede observar lo hallado según el diagnóstico virológico.

No se encontraron diferencias significativas en la media y desvío estándar de los días de internación de los casos con relación a su estado vacunal. Tampoco hubo diferencias en los días de internación según el virus identificado en el aspirado nasofaríngeo (ANF) de cada caso.

En Salto la vacuna fue efectiva para disminuir las hospitalizaciones por infecciones respiratorias agudas

bajas OR 0,37 (IC95% 0,16-0,83) (tabla 4A). En Paysandú no se pudo comprobar el mismo efecto OR 1,43 (IC95% 0,39-5,49) (tabla 4B); mientras que el OR común muestra una tendencia al efecto protector pero la misma no es estadísticamente significativa OR 0,55 (IC95% 0,28-1,05) (tabla 4C).

Discusión

La vacuna antiinfluenza se aplicó por primera vez en el país a niños de 6 a 23 meses en forma gratuita y voluntaria, debido a la alarma internacional existente y por ser ese un grupo para el cual la vacuna estaba recomendada⁽⁶⁾.

En Salto, a pesar de no haber alcanzado el tamaño muestral requerido, la cobertura fue mejor y se pudo comprobar una disminución significativa de las hospitalizaciones, en concordancia con lo descrito en varios trabajos sobre el tema^(9,12,13).

En Paysandú no se pudo confirmar el efecto protector de la vacuna como en Salto, lo que pudo haber estado influido por la baja cobertura vacunal y el reducido tamaño muestral alcanzado (60%).

A estos inconvenientes se agregó un comienzo tardío de la vacunación, cuando ya estaban circulando virus de influenza y otros virus respiratorios. La vigilancia viro-

Tabla 3. Virus identificados en los aspirados nasofaríngeos (ANF) de los casos. Salto–Paysandú, junio a setiembre 2004.

Virus	Mes			
	Junio	Julio	Agosto	Setiembre
Influenza B*	6	3	0	0
Influenza A**	2	5	3	0
VRS	16	5	2	0
Adenovirus	0	2	1	1
Parainfluenza 3	0	0	2	1
Negativo	22	14	11	17

Centro Nacional de Referencia de Influenza, MSP. Informe CDC – EE.UU.

* B/Shangai/361/2002

** A/Korea/770/2002 y A/Fujian/411/2003

Tabla 4A. Relación entre IRA baja y vacunación. Salto

Vacuna	IRA baja		
	Sí	No	
Sí	11	26	37
No	128	113	241
	139	139	278

OR (IC 95%) = 0,37 (0,16 – 0,83)

Tabla 4B. Relación entre IRA baja y vacunación. Paysandú

Vacuna	IRA baja		
	Sí	No	
Sí	7	5	12
No	88	90	178
	95	95	190

OR (IC 95%) = 1,43 (0,39 – 5,49)

Tabla 4C. Relación entre IRA baja y vacunación. Salto y Paysandú

Vacuna	IRA baja		
	Sí	No	
Sí	18	31	49
No	216	203	419
	234	234	468

OR (IC 95%) = 0,55 (0,28 – 1,05)

lógica permitió verificar esa actividad durante los primeros meses del estudio⁽¹⁴⁾. Tampoco se contó con el tiempo necesario para sensibilizar adecuadamente a la población y al equipo de salud respecto a las ventajas y

limitaciones de la vacunación antiinfluenza. Dadas las características clínicas de la infección por virus influenza, que la hace indistinguible de otras virosis respiratorias, los familiares de los niños tuvieron dificultades para percibir sus beneficios. La multiplicidad de cuadros respiratorios que afectaron a los niños vacunados limitó la demanda, tanto de iniciación de la vacunación como el retorno al vacunatorio por la segunda dosis, problemas a los que contribuyó la falta de convicción de algunos pediatras. Es imprescindible destacar que dentro de la multiplicidad de virosis respiratorias habituales de la infancia, la vacuna antiinfluenza es el único recurso disponible para prevenir una considerable proporción de infecciones por influenza que pueden traer aparejadas complicaciones importantes, aumentos de hospitalizaciones y muertes⁽¹⁵⁾.

Corresponde aclarar, además, que este estudio no se dedicó a verificar la efectividad de la vacuna anti-

influenza para reducir las infecciones por este virus, sino que intentó confirmar su efectividad para reducir las hospitalizaciones por infecciones respiratorias agudas⁽¹⁶⁾. Por lo tanto, en ocasión de nuevas intervenciones con vacuna antiinfluenza en niños de 6 a 23 meses de edad será necesario subsanar las dificultades enfrentadas en esta primera etapa, a la vez de optimizar estudios virológicos que permitan específicamente certificar la efectividad de la vacuna y así justificar definitivamente la inversión a realizar⁽⁷⁾.

Agradecimientos

A la Organización Panamericana de la Salud por el apoyo financiero.

A la consultora Alba María Roperó por su apoyo técnico.

A las licenciadas Graciela Barrios y Teresa Mesa por su trabajo de campo.

Al personal de la C.H.L.A.E.P. de los departamentos de Salto y Paysandú.

Referencias bibliográficas

1. Glezen WP. Prévention de la grippe chez les enfants. Arch Pediatr 2000; 7(10): 1037-8.
2. Dyer O. Children have been neglected in flu prevention strategy. BMJ 2003; 327(7428): 1365-6.
3. Heikkinen T, Ziegler T, Peltola V, Lehtinen P, Toikka P, Lintu M, et al. Incidence of influenza in Finnish children. Pediatr Infect Dis J 2003; 22 (10 Suppl): S204-6.
4. O'Brien KL, Walters MI, Sellman J, Quinlisk P, Regnery H, Schwartz B, et al. Severe pneumococcal pneumonia in previously healthy children: the role of preceding influenza infection. Clin Infect Dis 2000; 30(5): 784-9.
5. Principi N, Espósito S, Marchisio P, Gasparini R, Crovari P. Socioeconomic impact of influenza in healthy children and families. Pediatr Infect Dis J 2003; 22(10 Suppl): S207-10.
6. Bridges CB, Harper SA, Fukuda K, Uyeki TM, Cox NJ, Singleton JA. Advisory Committee on Immunization Practices. Prevention and control of influenza. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR Recomm Rep 2003; 52 (RR-8): 1-34. Erratum in: MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2003; 52(22): 526.
7. Jefferson T, Smith T, Demicheli V, Harnden A, Rivetti A, Di Pietrantonì C. Assessment of efficacy and effectiveness of influenza vaccines in healthy children: a systematic review. Lancet 2005; 365 (9461): 773-80.
8. Gonzalez M, Pirez MC, Ward E, Dibarboure H, Garcia A, Picolet H. Safety and immunogenicity of a pediatric presentation of an influenza vaccine. Arch Dis Child 2000; 83 (6): 488-91.
9. Iraola I, Estevan M, Matijasevich A. Vigilancia de las neumonías del niño: la radiología como marcador epidemiológico. En: Organización Panamericana de la Salud. Avances Multidisciplinarios para el control integral de Streptococcus pneumoniae. Montevideo: Organización Panamericana de la Salud, 2004: 65-73.
10. Instituto Nacional de Estadística y Censo Fase-I 2004. Población por grupo de edades, según departamento y sexo. [en línea]. <http://www.ine.gub.uy/fase1new/TotalPais/cuadro5_00.XLS.> [consulta:27 de julio 2005]
11. World Health Organization. WHO issues consensus document on the epidemiology of SARS. Wkly Epidemiol Rec 2003; 78: 373-80.
12. Neuzil KM, Zhu Y, Griffin MR, Edwards KM, Thompson JM, Tollefson SJ, et al. Burden of interpandemic influenza in children younger than 5 years: a 25-year prospective study. J Infect Dis 2002; 185(2): 147-52.
13. Principi N, Espósito S. Are we ready for universal influenza vaccination in paediatrics? Lancet Infect Dis 2004; 4(2): 1-20.
14. World Health Organization. Recommended composition or influence for use in the 2005 influenza season. Wkly Epidemiol Rec 2004; 79: 369-76.
15. Inzurieta HS, Thompson WW, Kramarz H. Influenza and the rates of hospitalization for respiratory diseases among infants and young children. N Engl J Med 2000; 342(4): 232-39.
16. De Mucio B, Iraola I, Laurani H, Hortal M. Impacto de la vacunación anti-influenza en niños de 6 a 23 meses en los departamentos de Salto y Paysandú en Uruguay. En: Libro de Resúmenes de la XVI Reunión del Grupo Técnico Asesor sobre Enfermedades Prevenibles por Vacunación. México: OPS, 2004: 72 .

Correspondencia: Dr. Bremen De Mucio.
Cornelio Cantera 2774. CP 11600 Montevideo – Uruguay
E-mail demuciob@yahoo.com

CON EL INTENTO DE AGILITAR Y MEJORAR LOS TIEMPOS DE PUBLICACIÓN
DE LOS ARTÍCULOS ORIGINALES Y CASOS CLÍNICOS

**LOS ÁRBITROS REALIZARÁN HASTA DOS CORRECCIONES Y EL PLAZO DE ENTREGA A
LOS AUTORES Y SU DEVOLUCIÓN SERÁ DE CUATRO MESES COMO MÁXIMO**