

**CENTRO PROVINCIAL DE HIGIENE
EPIDEMIOLOGÍA Y MICROBIOLOGÍA
CIEGO DE ÁVILA**



Efectividad de la vacuna antimeningocócica B-C en la población infantil vacunada del año 1996 al 2009 en la provincia de Ciego de Ávila.

Effectiveness of the meningococcal B-C vaccine in the vaccinated children population from 1996 to 2009 in Ciego de Avila.

José R. Artigas Serpa (1), Maricarmen Rodríguez Morales (2), Pedro E. Posada Fernández (3), Irma M. Rodríguez Viera (4).

RESUMEN

Se realizó una investigación observacional retrospectiva analítica de cohorte durante 14 años, para determinar la efectividad de la vacuna antimeningocócica B-C aplicada en la cohorte de vacunados y no vacunados del año 1996 hasta el año 2009. El universo de estudio estuvo representado por el total de los nacidos a partir del año 1996 hasta el 2009 constituidos en dos cohortes de vacunados y no vacunados con la vacuna antimeningocócica B-C y que se siguieron hasta que cumplieron 10 años. La técnica de recolección de la información fue mediante las tarjetas de declaración obligatoria e historias clínicas de los casos notificados, buscando los antecedentes de vacunación. Los resultados se representaron en forma de tablas y la información se analizó determinando la eficacia por la cobertura vacunal, riesgo relativo y la fracción prevenible poblacional. Los principales resultados fueron: el riesgo de enfermar en la población de las cohortes de vacunados y no vacunados durante el periodo de estudio es muy bajo y que la vacuna cubana VA-MENGOC-BC alcanza una alta protección en la niñez. Sólo el grupo de edad de 5 a 9 años muestra el valor de riesgo más alto aunque siempre con magnitud de protección.

Palabras clave: VACUNAS MENINGOCOCICAS, EFICACIA.

1. Especialista de 1er Grado en Administración de Salud. Máster en Epidemiología. Profesor Instructor.
2. Especialista de 1er Grado en Higiene y Epidemiología. Profesor Asistente.
3. Especialista de 2do Grado en Higiene y Epidemiología. Máster en Salud Pública. Profesor Asistente.
4. Licenciada en Tecnología de la Salud en Higiene y Epidemiología. Máster en Enfermedades Infecciosas.

INTRODUCCIÓN

Las infecciones del sistema nervioso central producidas por bacterias constituyen un importante problema de salud en todas las regiones del planeta y representan un reto para el médico de asistencia, el microbiólogo y el epidemiólogo, pues requieren de un correcto manejo individual y colectivo, lo cual resulta básico para un pronóstico satisfactorio (1).

Se estima que la incidencia de las meningoencefalitis bacterianas (MEB) en Europa Occidental y Estados Unidos varía desde cinco a diez casos por 100 000 habitantes durante períodos endémicos y los tres principales agentes patógenos son: *Haemophilus influenzae*, *Neisseria meningitidis* y *Streptococcus pneumoniae* (2-3).

En Cuba los agentes predominantes en los casos de Meningoencefalitis bacteriana durante los últimos 20 años han sido la *Neisseria meningitidis*, *Haemophilus influenzae* tipo b y el *Streptococcus pneumoniae*, el primero de éstos ocasionó una epidemia que se inició en 1976 y que alcanzó su mayor incidencia en el año 1983. A partir de ese momento comienza a descender hasta los momentos actuales en que se tienen cifras de morbilidad por este agente muy similares a la ocurrencia en el periodo anterior a esa fecha y, en términos generales, existen similitudes y también diferencias con otras regiones (1).

A partir de 1976 la incidencia de la enfermedad comienza a tener incremento notable y se inicia el pico epidémico, se alcanza una tasa de 5.6 por 100 000 habitantes, el seropositivo predominante en la región occidental es el C y en la región central el serogrupos B (2).

A finales de 1988, La Dirección Nacional de Epidemiología decidió iniciar una campaña de vacunación masiva en los menores de 6 años en las 5 provincias más afectadas del país, y extender esta intervención al resto de las provincias, en la medida en que la producción de vacuna antimeningocócica B-C (VA-MENGOC-BC) lo permitiera. Este nuevo preparado, constituido por proteínas de la membrana externa del serogrupos B y polisacáridos de serogrupos C, había demostrado en una recién terminada prueba de campo una eficacia del 81% (4).

Teniendo en cuenta los aspectos analizados y que posterior al licenciamiento de la VA-MENGO-BC se han efectuado pocos estudios preliminares para la medición de la efectividad de la vacuna y que, aunque la incidencia de la enfermedad ha disminuido en los años siguientes, resultaría pertinente evaluar la efectividad de esta vacuna en un período más reciente, se utilizó un estudio de cohorte retrospectiva a partir de los niños vacunados y no vacunados durante los años 1996 a 2009.

MÉTODO

Se realizó un estudio observacional analítico de cohorte retrospectiva durante 14 años a partir de los nacimientos ocurridos desde el año 1996 al 2009 en la provincia Ciego de Ávila y que, después de recibida su vacunación con la VA-MENGOC-BC cubana, se constituyen en dos cohortes de vacunados y no vacunados, con las características de ser cohortes dinámicas, estables y abiertas, ya que a cada año se le sumaron los nuevos nacimientos y se excluyeron los que enfermaron a partir de ese momento y los que cumplieron 10 años de edad.

El universo de estudio estuvo representado por el total de la población infantil nacida a partir del año 1996 hasta el 2009.

Los datos se obtuvieron de las tarjetas de enfermedades de declaración obligatoria (EDO) e historias clínicas de los casos notificados, los cuales se recogieron del sistema de información estadística del Sectorial Provincial de Salud y el Departamento de Epidemiología del Centro Provincial de Higiene y Epidemiología de la provincia Ciego de Ávila.

La información relacionada con el estado vacunal de los casos se recogió de tres formas:

1. Información recogida del carné de vacunación del niño.
2. Información referida por los padres o familiar a cargo, si no existe el carné de vacunación.
3. Información corroborada en el registro de vacunación del consultorio del Médico de Familia o Área de Salud.

Se revisaron el total de las historias epidemiológicas de los casos reportados de enfermedad meningocócicas en la población de 0 a 9 años desde 1996 al año 2009, para conocer el estado vacunal, fecha de administración de las dosis de vacunas, fecha de los primeros síntomas y tipos de diagnósticos utilizados.

Se obtuvo el porcentaje de la población vacunada y no vacunada para cada uno de los años de estudio desde 1996 a 2009, se tuvo en cuenta la dinámica de los nacidos vivos y las exclusiones del estudio.

Se determinó la eficacia vacunal por cada año de observación en el estudio de cobertura de acuerdo al siguiente procedimiento:

$$\text{Eficacia Vacunal} = \frac{P - C}{P(1 - C)}$$

Donde:

$$P = \text{Proporción de la población vacunada}$$
$$C = \text{Proporción de casos vacunados}$$

Para cada cohorte se calculó las tasas densidad de incidencia (DI) de la enfermedad para cada año desde el 1996 hasta el 2009 y de forma global al final del estudio. Además, se calcularon estas tasa por grupos de edades utilizando como denominador los años personas acumulados para las tasas de densidad de incidencia (DI).

Se calculó el riesgo relativo (RR) para cada año de estudio utilizando la densidad de incidencia (DI) y con este estimador se calculó la eficacia vacunal en cada año y por grupo de edades utilizando los estadígrafos:

$$\text{Riesgo Relativo} = \frac{\text{Densidad de incidencia en vacunados}}{\text{Densidad de incidencia en no vacunados}}$$

Para conocer el impacto preventivo de la intervención realizada se utilizó el cálculo de la Fracción Preventiva en Expuestos (FPE) y la Fracción Preventiva Poblacional (FPP).

$$FPE = \frac{P(1 - RR)}{RR + P(1 - RR)}$$

Donde:

P = Proporción de la población que aceptó la intervención

RR = Riesgo Relativo

El estudio evaluó la efectividad de la VA-MENGOC-BC aplicada a la población infantil de Ciego de Ávila nacida a partir del año 1996 hasta el 2009, para lo cual utilizamos dos tipos de estudios epidemiológicos:

- a) Un estudio de cobertura que contempló la medición de la efectividad con los cambios ocurridos en la cobertura vacunal alcanzada en cada años desde 1996.
- b) Estudio de cohorte retrospectivo con toda la población infantil nacida a partir del año 1996 a la que se le suman todos los nacimientos ocurridos en los años subsiguientes y que a partir de recibir sus dosis de vacuna Antimeningocócica según el esquema de vacunación nacional se constituyen en dos grupos o cohortes dinámicos y supuestamente estables según los criterios para la inclusión en cada una de ellas (vacunados y no vacunados), a los cuales se les medirá la densidad de incidencia durante el período observado.

Para ambos diseños se tuvo en cuenta los cuatro aspectos básicos para la realización de estudios de efectividad de las vacunas (5).

Criterios de Inclusión en la Cohorte de Vacunados: Todo niño nacido en la provincia Ciego de Ávila que recibieron sus dos dosis según el tiempo de aplicación establecido en el Esquema de Vacunación Nacional de acuerdo a su fecha de nacimiento y se recogieron de los reportes de vacunación mensuales emitidos por las áreas de salud y municipios como vacunados y se confirmó su condición verdadera cuando ofrecieran dudas en los Consultorios del Médico de Familia por sus Historias clínicas o en los registros de vacunación en las áreas de salud a la que pertenecen.

Criterios de Inclusión en la Cohorte de No Vacunados: Todos los niños nacidos en la provincia Ciego de Ávila que no recibieron sus dos dosis según el tiempo de aplicación establecido en el Esquema de Vacunación Nacional de acuerdo a su fecha de nacimiento y se recogieron de los reportes de vacunación mensuales emitidos por las áreas de salud y municipios como no vacunados y se confirmó su condición verdadera cuando ofrecieran dudas en los Consultorios del Médico de Familia por sus Historias clínicas o en los registros de vacunación en las áreas de salud a la que pertenecen.

Criterios de exclusión de la Investigación: Todos los niños que se incorporaron a la provincia como trasladados o que recibieron alguna dosis de vacuna como tránsito o que aunque nacieron en la provincia fueron vacunados en otro territorio o fallecido por otra causa que no sea enfermedad por meningococo tipo B antes de haber recibido la primera dosis.

Para el estudio se definieron las siguientes variables:

- Variable independiente: Antecedente vacunal.
- Variable dependiente: Casos de Enfermedad Meningocócica.

Los resultados se presentaron en tablas de contingencia

RESULTADOS

En la Tabla No. 1 se observa que el mayor número de enfermos en la cohorte de vacunados ocurrió en el año 1998 con 3 casos y una tasa de 10.74×10^5 años personas, le sigue el año 1999 con dos casos y tasa de 4.26×10^5 años personas; a partir de estos años ocurrió una disminución significativa de la incidencia con una tasa promedio en el período de estudio de 1.96×10^5 años personas. En la cohorte de no vacunados se diagnosticaron casos en los años 1998, 1999, 2000, 2001, 2002 y 2009, con un acumulado de 6 enfermos en el periodo de estudio, las tasas de densidad de incidencia (DI) fluctuaron en forma descendente según los diferentes años desde 38.89×10^5 años personas en 1998 a 2.71×10^5 años personas en el 2009; la del período de estudio en los no vacunados es de 14.27×10^5 años personas, que representa más de 6 veces la densidad de incidencia en los vacunados.

En la Tabla No. 2 se muestran los valores del riesgo relativo (RR) de enfermar utilizando la DI después de la vacunación con VA-MENGOC-BC (en los años en que no hay incidencia no fue posible su cálculo). Esta ausencia de la enfermedad puede estar en relación con el efecto protector de la vacuna de forma individual y con el efecto protector poblacional, que pudo influir en una disminución de los portadores sanos en la población infantil vacunada. El RR mostró una reducción a partir del año 1998 y hasta el 2001 (desde 0.28 a 0.09) con intervalos de confianza para el 95% de [0.022176 - 14.498949] y [0.001148 - 7.072627] respectivamente. El riesgo de enfermar en la población de las cohortes en estudio durante todo el periodo es de 0.14 con un intervalo de confianza para un 95% de confiabilidad de [0.045126 - 0.458784]. La prueba de Mantel-Haenszel resultó de 20.38 y un valor p de 0.0000064 lo que corrobora la significación estadística de asociación del RR y permite aceptar la hipótesis que la vacuna VA-MENGOC-BC alcanza alta protección contra la enfermedad meningocócica en la población infantil. La eficacia vacunal de acuerdo al RR, resultado de la exposición de cada cohorte a la vacunación con VA-MENGOC-BC (factor de protección) es de 86,30% durante los 14 años estudiados y la FPE obtuvo un valor de 85,37% con intervalos de confianza para un 95% entre [54.1216 - 95.4874]. Con relación a la fracción prevenible en expuestos (FPE) en la cohorte vacunada, sólo en el año 1998 mostró resultado por debajo del 80% (70.63%) y en los años 2000 y 2001 es superior al 90%. La Fracción Prevenible Poblacional o sea el efecto protector o preventivo que provoca la vacuna en la población infantil estudiada muestra un resultado del 79,74% con intervalos de confianza entre [50.0096 - 88.2325] su comportamiento por años alcanza valores entre 66.27% y 83.47% entre los años de 1998 y 2001 con intervalos de confianza para un 95% de [12.3609 - 89.5393] y [55.7070 - 91.6293].

DISCUSIÓN

En el estudio analítico de cohortes realizado en Ciego de Ávila sobre la efectividad de la VA-MENOC-BC se obtuvo que la Densidad de Incidencia en la cohorte de vacunados fue de 10×10^5 años personas en 1988 descendiendo posteriormente hasta 4.1 en 1992, las tasas obtenidas en la cohorte de no vacunados fluctuaron entre 111.2 a 18.2 en 1992 (6).

En estudio realizado por Dickinson FO y Pérez AE en el Instituto "Pedro Kouri" de Ciudad de La Habana concluyen que la incidencia de meningitis meningocócicas (B y C) se mantuvo muy baja a partir de la vacunación rutinaria contra estos agentes desde hace años, el meningococo tuvo fluctuaciones de sus tasas de incidencia entre valores de 0,4; 0,5 y 0,6 casos $\times 10^5$ habitantes, muy similares a los valores de incidencia obtenidos en esta investigación (7).

En los años 1998 y 1999 se alcanzo una eficacia de 72.38% y 81.77% respectivamente y en los años 2000 y 2001 la misma era mayor que el 90%, resultados que están en correspondencia con los alcanzados en la provincia en el estudio realizado por Artigas S, J.R. y Borges Acosta, O. en los años 1987-1992 (6).

En una investigación realizada por Rico Cordeiro en la provincia de Holguín, basado en la comparación entre vacunados y no vacunados, la efectividad vacunal se elevó en los menores 6 años a más del 85% (8).

Un estudio realizado en varios estados de Brasil, demostró una eficacia global del 75% en niños menores de 7 años y en Colombia, una cohorte de niños entre 3 meses y 4 años vacunada en 1991, fue estudiada retrospectivamente, estimándose una eficacia vacunal del 98% (9-10).

CONCLUSIONES

El riesgo de enfermar en la población de las cohortes de vacunados y no vacunados durante el periodo de estudio es muy bajo, por lo que se demuestra que la vacuna cubana VA-MENGOC-BC alcanza una alta protección en la niñez, expresado además en una significancia estadística y valores de eficacia vacunal elevados con fracción de prevención poblacional también alta.

ABSTRACT

A retrospective, observational and cohort investigation was carried out during 14 years to determine the effectiveness of the meningococcal B-C vaccine applied in the vaccinated and not vaccinated cohort from 1996 to 2009. The study universe was represented by the total of vaccinated and not vaccinated live births from 1996 to 2009 constituted in two cohorts of vaccinated and not vaccinated with the meningococcal B-C vaccine and that were followed until they were 10 years. The information compilation technique was by means of compulsory declared cards and clinical records of notified cases, looking for the vaccination antecedents. The results were represented in tables and the information was analyzed determining the effectiveness by vacunal cover, relative risk and population preventable fraction. The main results were: the risk of becoming ill in the cohorts population of vaccinated and not vaccinated during the study period is very low and the Cuban vaccine VA-MENGOC-BC reaches a high protection in the childhood. Only the group of 5 to 9 years shows the high-risk value although with magnitude of protection.

Key words: MENINGOCOCCAL VACCINES, EFFICIENCY.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Quintana López L, Serrano Jerez J, Guerrero Jiménez G, Rodríguez López A. Caracterización de los pacientes ingresados por meningoencefalitis: 1995-2001. Arch Med Camagüey [Internet]. 2003 [citado 10 Jul 2010]; 7(5): 25-32. Disponible en: <http://www.amc.sld.cu/amc/2003/v7supl1/781.pdf>
2. Delgado Ross F, Rubio Rodríguez A, Hernández Pupo A. Morbimortalidad por meningoencefalitis bacteriana, Hospital General Docente "Vladimir Ilich Lenin", Holguín, 2000-2004. Correo Cient Med Holguín [Internet]. 2006 [citado 10 Jul 2010]; 10(1): 21-30. Disponible en: <http://www.cocmed.sld.cu/no101/n101ori6.htm>
3. Roos KL, Tyler KL. Meningitis bacterianas y otras infecciones supurativas. En: Bravawald E, Hauser SL, Fruti AS, Longo DL, Lasper DL, Jamerson JL. editores. Principios de Medicina Interna. 15 ed. Madrid: McGraw Hill; 2002. p. 2880-2892.
4. Sierra VG, Campa C, Valcárcel M, Sotolongo F, Figueredo L. Efficacy evaluation of the Cuban vaccine VA-MENGOC-BC against disease caused by serogroup B *Neisseria meningitidis*. En: Markachtman C, et al., editors. Neisseriae 1990. Proceedings of the Seventh International Conference on Pathogen Neisserias; 1990 Sept. 9-14; Berlin, Federal Republic of Germany. Berlín: Walter Dgryuter, 1991:129.
5. Ortegas Verdecia BP. Búsqueda de portadores. Rev Cubana Hig Epidemiol. 1978; 16(2): 123-128.
6. Artigas Serpa JR, Borges Acosta O. Eficacia postlicenciamiento de la vacuna antimeningocócica B-C cubana en la población de 0 a 24 años de la provincia de Ciego de Ávila. 1993. [documento no publicado]
7. Dickinson Meneses FO, Pérez Rodríguez AE. Las meningoencefalitis bacterianas en la población infantil cubana: 1998-2000. Rev Cubana Pediatr [Internet]. 2002 [citado 10 Jul 2010]; 74(2): 106-114. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75312002000200002&Ing=es&nrm=iso
8. Rico Cordeiro O. Eficacia postlicenciamiento de la vacuna antimeningocócica B-C en menores de 6 años de la provincia Holguín. Informe Técnico, 1992. [documento no publicado]
9. Costa EA. Relatoria sobre a avaliacao da eficacia da vacina antimeningócosa BC de origem cubana. Inf Epidemiol SUS. 1994; 2:7-32.
10. Echeverry ML. Efectividad de la vacuna antimeningocócica en una cohorte de Itagui, Colombia. Bol Epidemiol Antioquia. 1995; 2: 47-51.

ANEXOS

Tabla No. 1. Densidad de incidencia de las cohortes vacunadas y no vacunadas con VAMENGOC-BC. Provincia Ciego de Ávila. Años 1996-2009.

Años	Vacunados			No vacunados		
	Años Personas	Casos	Tasa DI x 10 ⁵	Años Personas	Casos	Tasa DI x 10 ⁵
1996	4457	-	--	439	-	--
1997	13800	-	--	1293	-	--
1998	27927,5	3	10,74	2571,5	1	38,89
1999	46924,5	2	4,26	4276,5	1	23,38
2000	70823,5	1	1,41	6426	1	15,56
2001	99311	1	1,01	8948,5	1	11,18
2002	132994	-	--	11884	1	8,41
2003	171500	-	--	15154	-	--
2004	214564	1	0,47	18721	-	--
2005	262223,5	1	0,38	22601,5	-	--
2006	309170,5	-	--	26316	-	--
2007	355235	1	0,28	29882	-	--
2008	400971,5	-	--	33486	-	--
2009	446658	-	--	36947	1	2,71
Total	511381	10	1,96	42048	6	14,27

Fuente: Anuario estadístico. Departamento Provincial de Estadísticas de Salud.

Tabla No. 2. Eficacia vacunal según RR. Provincia Ciego de Ávila. Años 1996 - 2009.

Años	RR	Eficacia Vacunal Según RR	Fracción Prevenible en Expuestos	Fracción Prevenible Poblacional
1996	--	--	--	--
1997	--	--	--	--
1998	0,28	72,38	70,63	66,27
1999	0,18	81,77	80,47	74,94
2000	0,09	90,93	90,17	83,36
2001	0,09	90,99	90,31	83,47
2002	--	--	--	--
2003	--	--	--	--
2004	--	--	--	--
2005	--	--	--	--
2006	--	--	--	--
2007	--	--	--	--
2008	--	--	--	--
2009	--	--	--	--
Total	0,14	86,30	85,37	79,74

Fuente: Anuario estadístico. Departamento Provincial de Estadísticas de Salud.