

ORIGINAL BREVE**IMPACTO DE LA VACUNACIÓN FRENTE A LA GRIPE (H1N1) 2009 EN NAVARRA: COMPARACIÓN DE DIFERENTES ESCENARIOS (*)**

Jesús Castilla, Marcela Guevara, Manuel García Cenoz, Fátima Irisarri, Maite Arriazu, Aurelio Barricarte, Red de Médicos Centinela y Red de Vigilancia Epidemiológica y Microbiológica de Gripe de Navarra.

Instituto de Salud Pública de Navarra, Pamplona.
CIBER Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP)

(*) Financiación: Esta actividad ha sido financiada parcialmente por el European Centre for Disease Prevention and Control (Proyecto I-MOVE), y el Instituto de Salud Carlos III (GR09/0028 y PS09/01179).

RESUMEN

Fundamento: En 2009 se realizó una campaña de vacunación específica frente a la gripe (H1N1) 2009. El objetivo de este trabajo es evaluar su impacto en Navarra.

Métodos: En la cohorte de población no institucionalizada de enfermos crónicos cubiertos por el Servicio Navarro de Salud (N=131.333), asumiendo una efectividad del 100% desde el octavo día tras la administración de la vacuna pandémica, estimamos su impacto en la prevención de casos y de hospitalizaciones por gripe (H1N1) 2009 entre las semanas 47/2009 y 3/2010.

Resultados: En las nueve semanas del estudio se diagnosticaron 973 casos de síndrome gripal (7 por 1000). El 28% fueron debidos a gripe (H1N1) 2009. Además hubo 14 personas hospitalizadas con confirmación virológica (11 por 100.000). Con una cobertura de vacuna del 19% (frente al 40% de la estacional) se logró prevenir el 7,7% de los casos y el 10,5% de las hospitalizaciones durante el periodo de estudio. Se administraron 1.092 dosis de vacuna pandémica por cada caso prevenido y 15.021 dosis por cada hospitalización evitada. Con una cobertura idéntica a la de la vacuna estacional se habría conseguido prevenir 16,2% de los casos y 22,2% de las hospitalizaciones. Si se hubiese duplicado esta cobertura y adelantado la campaña de vacunación dos semanas se habrían prevenido 70,7% de los casos y 68,0% de los ingresos, necesitando 261 dosis para prevenir un caso y 6206 dosis para evitar una hospitalización.

Conclusión: A pesar de la elevada efectividad de la vacuna su impacto en Navarra fue mínimo, debido a la baja cobertura y al inicio tardío de la campaña de vacunación.

Palabras clave: Gripe. Vacuna. Pandemia.

ABSTRACT**Impact of Vaccination against Influenza (H1N1) 2009 in Navarre: Comparison of Different Scenarios**

Background: A specific vaccination campaign against influenza A (H1N1) was conducted in 2009. We evaluated its impact in Navarre.

Methods: In the cohort of non-institutionalised population with chronic diseases covered by the Navarre Health Service (n=131,333), assuming 100% effectiveness from day 8 after administration of the pandemic vaccine, we estimated its impact on the prevention of influenza A(H1N1)2009 cases and hospitalisations between weeks 47/2009 and 3/2010.

Results: In the nine weeks of the study, 973 cases of influenza syndrome were diagnosed (7 per 1000); but only 28% were due to influenza A(H1N1)2009. In addition, there were 14 hospitalisations with virological confirmation (11 per 100,000). With 19% coverage with the pandemic vaccine (versus 40% with the seasonal vaccine), 7.7% of cases and 10.5% of hospitalisations were prevented during the study period. For each case prevented, 1092 doses of pandemic vaccine were administered, and for each hospitalisation avoided 15,021 doses were administered. If coverage had been the same as for the seasonal vaccine, it would have been possible to prevent 16.2% of cases and 22.2% of hospitalisations. If coverage had been double than for the seasonal vaccine and vaccination campaign had taken place two weeks earlier, it would have been possible to prevent 70.7% of cases and 68.0% of hospitalizations, with 261 doses needed to prevent one case and 6206 doses to avoid one hospitalisation.

Conclusion: Despite the high effectiveness of the vaccine, its impact in Navarre has been minimal due to low coverage and late initiation of the vaccination campaign.

Keywords: Human influenza. Vaccine. Pandemic.

Correspondencia:

Jesús Castilla. Instituto de Salud Pública
Leyre 15
31003 Pamplona
jcastile@navarra.es

INTRODUCCIÓN

En abril de 2009 se detectó por primera vez la afectación en humanos por el virus de la gripe (H1N1) 2009 de origen porcino¹ frente al cual la mayoría de la población carecía de defensas² y en poco tiempo se extendió por el mundo llevando a la Organización Mundial de la Salud a declarar la situación de pandemia¹. Para hacer frente a esta situación varios laboratorios fabricaron vacunas monovalentes específicas frente al virus (H1N1) 2009. La mayoría de las vacunas incluyeron adyuvante para mejorar la respuesta inmune y poder reducir la dosis.

Varios ensayos clínicos demostraron que dicha vacuna producía niveles protectores de anticuerpos en la mayoría de los sujetos vacunados³⁻⁹. Algunos estudios han descrito posteriormente una efectividad muy elevada¹⁰. En España la campaña de vacunación frente a la gripe (H1N1) 2009 se inició oficialmente el día 16 de noviembre de 2009, cuando la onda de gripe pandémica se encontraba muy avanzada¹¹.

El objetivo de nuestro estudio fue cuantificar el impacto que consiguió la vacunación específica frente al virus (H1N1) 2009 durante la temporada pandémica 2009-2010 en Navarra.

MATERIAL Y MÉTODOS

Desde 2007 se viene realizando en Navarra estudios de cohorte prospectivos anuales basados en las bases de datos clínicas y de los laboratorios para evaluar la efectividad y el impacto de las vacunas antigripales. Para el presente estudio la cohorte incluyó a todas las personas no institucionalizadas, cubiertas por el Servicio Navarro de Salud y con un diagnóstico previo de enfermedad crónica.

El 16 de noviembre de 2009 se inició en España la campaña de vacunación frente a la gripe (H1N1) 2009. La vacuna se ofreció exclusivamente a enfermos crónicos, muje-

res embarazadas y determinadas profesiones. En enfermos crónicos se utilizaron vacunas adyuvadas con pautas de una sola dosis¹¹. Se utilizó el registro autonómico de vacunas para completar la información sobre las dosis administradas y fechas en los sujetos de la cohorte.

El síndrome gripal es enfermedad de declaración obligatoria individualizada en Navarra. La notificación se efectúa de forma automatizada desde el programa de historia clínica que está implantado en todos los centros de atención primaria y consultorios de la red asistencial pública. Esta información se complementa con la declaración del resto de los dispositivos asistenciales. Se aplica la definición de síndrome gripal de la Clasificación Internacional de Atención Primaria, segunda versión, que requiere la presencia de al menos cuatro síntomas generales o respiratorios¹².

La vigilancia virológica se nutre de los dos laboratorios que realizan la prueba de confirmación de gripe. Mediante una red de 78 médicos centinela de atención primaria que cubrían al 16% de la población se obtuvieron frotis nasofaríngeos de todos los pacientes con síndrome gripal que dieron su consentimiento informado. También se analizaron todos los pacientes atendidos en urgencias u hospitalizados con síndrome gripal o con infección respiratoria aguda severa.

Los frotis nasofaríngeos fueron analizados en el laboratorio mediante reacción en cadena de la polimerasa (PCR) y cultivo viral. Las muestras positivas a gripe se caracterizaron para el virus A (H1 y H3) y B mediante inmunofluorescencia y PCR. En todos los frotis se aplicaron técnicas que permiten detectar el virus (H1N1) 2009.

Con información obtenida de la historia clínica de atención primaria se definió la cohorte de personas no institucionalizadas con diagnóstico de alguna enfermedad cró-

nica de las siguientes: las enfermedades cardiovasculares, pulmonares, renales, hepatopatía, diabetes mellitus, demencia, ictus, inmunodeficiencia y obesidad mórbida (índice de masa corporal mayor de 40).

El análisis abarcó desde la semana 47 de 2009, siguiente al inicio de la campaña de vacunación pandémica, hasta la 3 de 2010, primera en la que ya no se detectó ningún caso confirmado para gripe (H1N1) 2009.

Para estimar el número de casos de gripe por el virus (H1N1) 2009 se aplicó a la incidencia de síndromes gripales de cada semana el porcentaje de los frotis procesados en esa semana que habían resultado positivos para el virus (H1N1) 2009. Para los casos hospitalizados no fue necesario este cálculo porque todos los casos sospechosos fueron analizados y en el presente estudio sólo incluimos los que se confirmaron para gripe (H1N1) 2009. Puesto que en Navarra ninguno de los 129 casos de gripe (H1N1) 2009 confirmados por laboratorio había recibido la vacuna pandémica 8 ó más días antes de consultar al médico y los 67 vacunados que presentaron síntomas resultaron negativos a gripe, se consideró que la vacuna pandémica confería protección completa frente a la enfermedad por el virus A (H1N1) 2009 desde el octavo día de su administración.

El impacto conseguido con la vacunación se evaluó en la prevención de casos de gripe ambulatorios e ingresos hospitalarios por el virus (H1N1) 2009. Para cuantificar el impacto se utilizaron dos indicadores: la fracción prevenida en la población, definida como la proporción de todos los casos en la población durante el periodo de estudio que se evitaron con la administración de la vacuna, y el número de dosis administradas por cada caso prevenido. Además del impacto observado de la vacuna se calculó el impacto bajo cuatro escenarios teóricos: que el ritmo y cobertura de la vacunación pandémica hubiese sido igual al que tuvo la vacuna estacional en estos mismos sujetos; que la

vacunación pandémica hubiese duplicado la cobertura de la vacuna estacional en enfermos crónicos; que la vacunación pandémica se hubiera realizado dos semanas antes sin aumentar la cobertura; y que se hubiera realizado dos semanas antes y los niveles de cobertura hubiesen sido el doble que los de la vacuna estacional.

RESULTADOS

La cohorte quedó conformada por 131.333 personas con enfermedades crónicas, un 22% de la población no institucionalizada. En las nueve semanas del estudio se diagnosticaron 973 casos de síndrome gripal en esta cohorte (7,4 por 1000 personas). Sin embargo, en conjunto sólo el 28% de los analizados se confirmaron con gripe (H1N1) 2009, por lo que estimamos que el número de casos ambulatorios debidos realmente al virus (H1N1) 2009 habría sido de 272 (2,1 por 1000). Además hubo 14 casos ingresados con confirmación de gripe A (H1N1) 2009 (10,7 por 100.000 personas) (figura 1).

La cobertura que alcanzó la vacuna estacional de la temporada 2009-2010 en esta población fue del 39,6%. En contraste con ello, al final del periodo la cobertura alcanzada por la vacuna pandémica fue del 18,7%. Aproximadamente un tercio de estas vacunas se administraron en la primera semana de la campaña (semana 46), y otro tercio en la segunda semana (semana 47) (figura 1).

La estimación de la fracción prevenida poblacional indica que la vacuna pandémica habría conseguido prevenir el 7,7% de todos los casos en la cohorte durante el periodo de estudio, y el 10,5% de los ingresos (figura 2). Se habrían administrado 1092 dosis de vacuna pandémica en esta población por cada caso de gripe prevenido y 15.021 dosis por cada ingreso hospitalario prevenido (figura 3).

Figura 1
Casos e ingresos hospitalarios por gripe (H1N1)2009, y proporción de población inmunizada frente a este virus según las dosis administradas y bajo el supuesto de una cobertura similar a la vacuna de la gripe estacional. Cohorte de enfermos crónicos cubiertos por el Servicio Navarro de Salud, 2009-2010

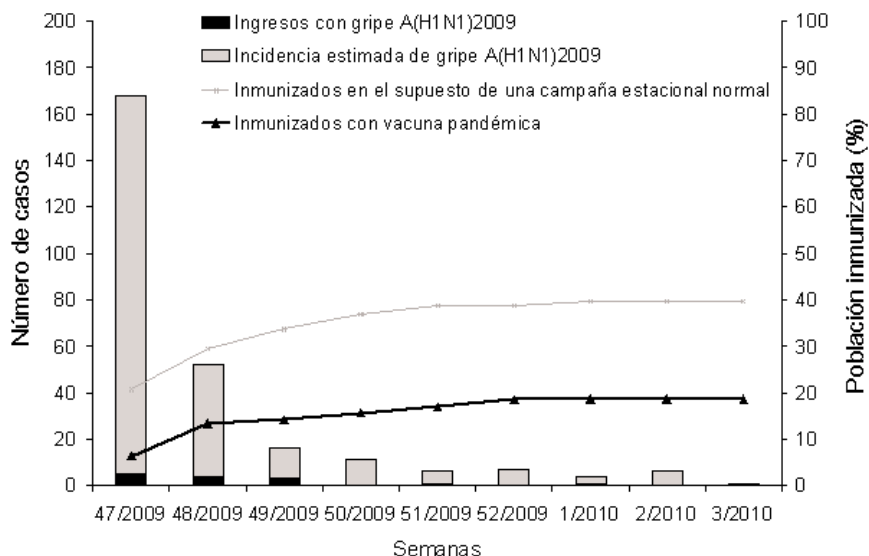


Figura 2

Fracción prevenida poblacional con la vacuna pandémica según distintos supuestos. Cohorte de personas no institucionalizadas, con enfermedades crónicas y cubiertas por el Servicio Navarro de Salud. Semanas 47 de 2009 a 3 de 2010

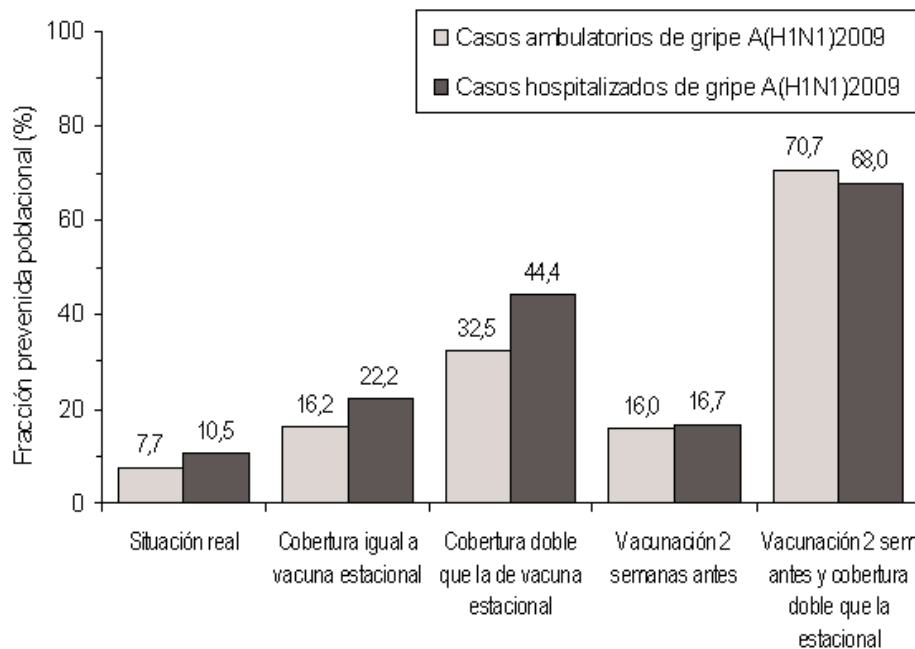
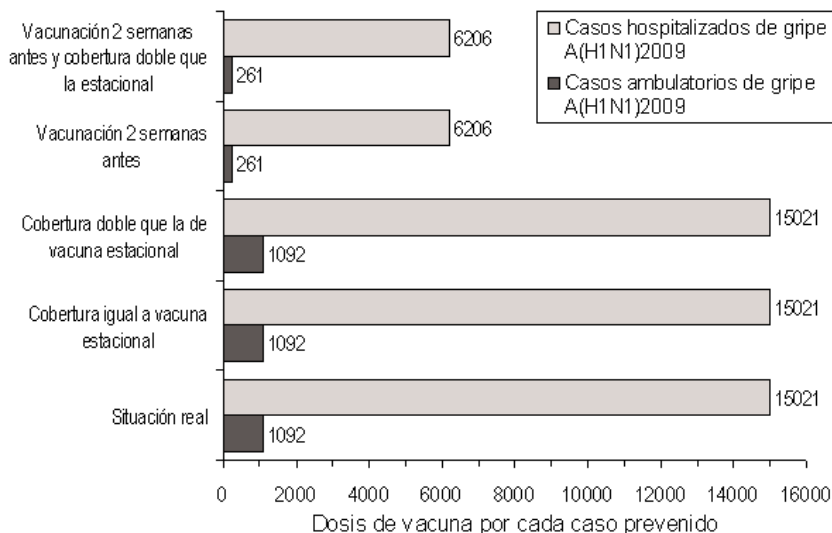


Figura 3

Dosis de vacuna antigripal pandémica administradas por cada caso prevenido según distintos supuestos. Cohorte de personas no institucionalizadas, con enfermedades crónicas y cubiertas por el Servicio Navarro de Salud. Semanas 47 de 2009 a 3 de 2010



El primer escenario teórico considerado consistió en haber conseguido con la vacuna pandémica una cobertura idéntica a la que alcanzó esta población con la vacuna estacional. Bajo este supuesto la vacuna habría conseguido prevenir el 16,2% de los casos ambulatorios de gripe y el 22,2% de los ingresos. Sin embargo, no se habrían reducido las dosis necesarias por cada caso prevenido. En el segundo supuesto se consideró que la vacuna pandémica hubiese alcanzado una cobertura el doble que la de la gripe estacional. Con ello se habrían prevenido el 32,5% de los casos ambulatorios y el 44,4% de los ingresos. El tercer supuesto contempló un adelanto de la campaña en dos semanas, con lo que se habría podido prevenir el 16,0% de los casos y el 16,7% de los ingresos. En este supuesto se habrían necesitado 261 dosis por cada caso ambulatorio prevenido y 6206 por cada ingreso. Por último, se consideró un supuesto bajo el cual se hubiese adelantado la campaña dos semanas y consiguiendo duplicar la cobertura de la vacuna estacional. Según este supuesto se habrían conseguido prevenir el 70,7% de los

casos ambulatorios y el 68,0% de los ingresos, y se habría necesitado administrar 261 dosis para prevenir un caso y 6206 dosis para prevenir un ingreso.

DISCUSIÓN

En 2009 dispusimos de una vacuna frente al virus de la gripe (H1N1) 2009 que demostró una elevada inmunogenicidad y efectividad en la prevención de casos confirmados³⁻¹⁰. A pesar de ello, el impacto conseguido con su aplicación en Navarra fue muy pobre.

El escaso impacto que observamos puede ser debido a la coincidencia de diversas circunstancias. La vacuna llegó cuando la onda gripal se encontraba muy avanzada y empezaba una fase de rápida remisión. Además, la vacuna requiere al menos una semana para conferir protección a los vacunados. Dentro del periodo de análisis, las semanas con mayor incidencia fueron las que tuvieron menor proporción de población inmunizada. En las semanas posteriores al inicio de la campaña de vacunación, coincidió la circulación del virus (H1N1) 2009 con la de otros

virus respiratorios. En la población de estudio se estima que sólo el 28% de los casos de gripe fueron debidos al virus (H1N1) 2009 y por tanto sólo serían éstos los que se habrían beneficiado del efecto de la vacuna pandémica. La campaña de vacunación fue dirigida principalmente a personas con riesgo elevado de complicaciones por la gripe, mayormente enfermos crónicos, con el objeto de prevenir casos graves¹¹. Por el contrario, las mayores tasas de incidencia se produjeron en niños y adultos jóvenes, en su mayor parte sanos. Por tanto la evaluación del impacto de la vacuna no ha de interpretarse sólo desde el punto de vista del número de casos evitados, sino también de la potencial gravedad de estos casos.

Las coberturas que se alcanzaron con la vacuna pandémica en las poblaciones diana fueron muy bajas en comparación con las que se alcanzan habitualmente con la vacuna de la gripe estacional. La llegada de la vacuna pandémica vino precedida de algunas polémicas sobre su fabricación y la inclusión de adyuvantes. Además, cuando llegó la vacuna, la sensibilización social y de los profesionales con relación a la gripe pandémica había disminuido¹³. Por otra parte, la indicación de la vacuna a grupos de riesgo en lugar de utilizar criterios de edad, ha demostrado en otros casos alcanzar niveles de cobertura muy bajos¹⁴.

El análisis de otros escenarios teóricos ilustra cómo para haber conseguido un impacto sustancialmente mayor de la vacuna hubiera sido necesario, no sólo aumentar la cobertura vacunal, sino también haber podido disponer de la vacuna con antelación. La cobertura vacunal alcanzada marcó el techo en el porcentaje de todos los casos de la población que conseguimos prevenir. Los aumentos de la cobertura no mejoran la razón entre dosis administradas por cada caso prevenido, mientras que el adelanto de la vacunación o la vacunación de las personas más expuestas es esencial para mejorarla.

Los resultados de nuestro estudio pueden estar sujetos a algunas limitaciones. El estudio se ha realizado en Navarra y puede no ser aplicable a otros lugares. No obstante, la onda de gripe pandémica circuló en fechas similares en otras comunidades autónomas¹⁵ en todas ellas se utilizaron las mismas vacunas, con idénticas indicaciones, y con campañas de vacunación realizadas de forma simultánea¹¹. Las coberturas vacunales alcanzadas fueron, igualmente, mucho menores de las esperadas¹¹. Asumimos una efectividad de la vacuna del 100% en la prevención de casos de gripe (H1N1) 2009; por lo que cabe la posibilidad de que esta asunción sea optimista, y que el impacto de la vacunación haya sido aún peor que el que hemos estimado en este estudio.

En conclusión, la vacunación frente a la gripe pandémica (H1N1) 2009 en Navarra tuvo un impacto mucho menor del esperado. Esto demuestra que las características de inmunogenicidad y efectividad de la vacuna son requisitos necesarios, pero no suficientes para conseguir buenos resultados. Algunos aspectos inherentes a los programas de vacunación, como la cobertura y la oportunidad en su puesta en marcha, son también fundamentales.

AGRADECIMIENTOS

A todos los médicos declarantes del sistema de Enfermedades de Declaración Obligatoria y a todos los profesionales que colaboran en el circuito de esta información. Agradecemos su colaboración a Agurtzane Zabala y Edurne Garde.

BIBLIOGRAFÍA

1. New influenza A/H1N1 virus: global epidemiological situation, June 2009. *Wkly Epidemiol Rec.* 2009; 84:249-57.
2. Hancock K, Veguilla V, Lu X, Zhong W, Butler EN, Sun H, et al. Cross-reactive antibody responses to the

- 2009 pandemic H1N1 influenza virus. *N Engl J Med.* 2009;361:1945-62.
3. Greenberg ME, Lai MH, Hartel GF, Wichems CH, Gittleson C, Bennet J, et al. Response to a monovalent 2009 influenza A (H1N1) vaccine. *N Engl J Med.* 2009; 361:2405-13
 4. Clark TW, Pareek M, Hoschler K, Dillon H, Nicholson KG, Groth N, et al. Trial of 2009 influenza A (H1N1) monovalent MF59-adjuvanted vaccine. *N Engl J Med.* 2009; 361:2424-35.
 5. Zhu FC, Wang H, Fang HH, Yang JG, Lin XJ, Liang XF, et al. A novel influenza A (H1N1) vaccine in various age groups. *N Engl J Med.* 2009; 361:2414-23.
 6. Plennevaux E, Sheldon E, Blatter M, Reeves-Haché MK, Denis M. Immune response after a single vaccination against 2009 influenza A H1N1 in USA: a preliminary report of two randomised controlled phase 2 trials. *Lancet.* 2010; 375:41-8.
 7. Liang X-F, Wang H-Q, Wang J-Z, Fang HH, Wu J, Zhu FC, et al. Safety and immunogenicity of 2009 pandemic influenza A H1N1 vaccines in China: a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2010; 375:56-66.
 8. Vajo Z, Tamas F, Sinka L, Jankovics I. Safety and immunogenicity of a 2009 pandemic influenza A H1N1 vaccine when administered alone or simultaneously with the seasonal influenza vaccine for the 2009–10 influenza season: a multicentre, randomised controlled trial. *Lancet.* 2010; 375:49-55.
 9. Nolan T, McVernon J, Skeljo M, Richmond P, Wadia U, Lambert S, et al. Immunogenicity of a monovalent 2009 influenza A(H1N1) vaccine in infants and children : a randomized trial. *JAMA.* 2010; 303:37-46.
 10. Puig-Barberà J, Arnedo-Pena A, Pardo-Serrano F, Tirado-Balaguer MD, Pérez-Vilar S, Silvestre-Silvestre E et al. Effectiveness of seasonal 2008-2009, 2009-2010 and pandemic vaccines, to prevent influenza hospitalizations during the autumn 2009 influenza pandemic wave in Castellón, Spain. A test-negative, hospital-based, case-control study. *Vaccine.* 2010; 28:7460-7.
 11. Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud. Campaña de vacunación frente al nuevo virus gripal pandémico H1N1. Recomendaciones oficiales. Madrid: Ministerio de Sanidad y Política Social, 2009. Disponible en: http://www.aemps.es/actividad/documentos/infoInteres/docs/campanaVacunacion_H1N1_recomenOficiales.pdf
 12. ICPC-2. International Classification of Primary Care, 2nd edition. Oxford: Oxford University Press, 1998.
 13. Apiñaniz A, López-Picado A, Miranda-Serrano E, Latorre A, Cobos R, Parraza-Diez N, et al. Estudio transversal basado en la población sobre la aceptabilidad de la vacuna y la percepción de la gravedad de la gripe A/H1N1: opinión de la población general y de los profesionales sanitarios. *Gac Sanit.* 2010;24:314-20.
 14. Rodríguez C, Castilla J, del Romero J, Lillo A, Puig ME, García S. Prevalencia de infección por el virus de la hepatitis B y necesidades de vacunación en colectivos de alto riesgo. *Med Clin (Barc).* 2003; 121:697-699.
 15. Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica. Vigilancia de la Gripe en España. Evolución de la gripe pandémica por AnH1N1 desde la semana 20/2009 hasta la semana 20/2010. Madrid: Instituto de Salud Carlos III, 2010. Disponible en: http://vgripe.isciii.es/gripe/documentos/20092010/InformesAnuales/Informe_anual_temporada_2009-2010.pdf