

IMPACTO EN NEUMONÍAS Y MENINGITIS CON LA INTRODUCCIÓN DE LA VACUNA CONJUGADA 13 VALENTE VCN13 EN NIÑOS MENORES DE CINCO AÑOS EN VENEZUELA

José Levy Mizrahi (1), Luis Echezuría M (2), Alejandro Risquez P (2), María Graciela López (3), Robiro Daboin (4), Carlos D'Suze (5), José Vicente Franco (6)

Recibido: 30-04-2018
Aceptado: 30-10-2018

RESUMEN

La vacunación contra neumococo es considerada una intervención costo efectiva en menores de 5 años. En Venezuela la carga de la enfermedad por neumonías llevó a incluir la vacuna conjugada 13 valente en el Programa Ampliado de Inmunización en julio 2014. Objetivo: Determinar el impacto de la vacuna conjugada 13 valente en la reducción de hospitalizaciones y muertes por neumonías y meningitis en menores de 5 años en 3 hospitales en Venezuela. Método: Se obtuvieron tasas de hospitalizaciones y muertes por neumonías adquiridas en la comunidad (NAC) y meningitis en niños de 2 meses-1 año y 1 a 4 años, en hospitales de Lara, Trujillo y Distrito Capital. Resultados: Se observó reducción en las tasas de hospitalización por NAC en 2 de las 3 regiones estudiadas posterior a la introducción de VCN13 (Dtto Capital y Trujillo). Las tasas de mortalidad por NAC disminuyeron en 1 de las 3 regiones (Dtto Capital). Se observó reducción de las tasas de hospitalización por meningitis en 2 de las 3 regiones (Lara y Trujillo). Las tasas de mortalidad por meningitis se redujeron en una región (Lara). Conclusiones: Las diferencias de morbilidad de 110,34 del primer año vs 36,5 del último año fueron estadísticamente significativas ($Z= 5,93$; $p= 0,000$) solo en el grupo <1 año (Dtto Capital), mostrando el impacto de la vacunación en la población más vulnerable, objeto del programa de inmunizaciones. Estos resultados muestran reducción leve en la morbi-mortalidad por neumonías y meningitis a pesar de las bajas coberturas vacunales descritas para el período estudiado.

Palabras clave: Neumonía, meningitis, vacuna, neumococo, Venezuela

IMPACT ON PNEUMONIA AND MENINGITIS AFTER THE INTRODUCTION OF PCV13 VACCINE IN VENEZUELA

SUMMARY

Introduction: universal pneumococcal vaccination is considered as a cost-effective public health intervention in children less than five years of age. Invasive pneumococcal disease is one of the leading causes of morbidity and mortality in children under 5 years. In Venezuela, pneumonia is recognized as an important cause of morbidity and mortality among various age groups. This disease burden led to the official inclusion of 13 valent Pneumococcal conjugate vaccine into the National Immunization Program (NIP) by July 2014. Objective: This study is aimed to determine the impact of PCV 13 in the reduction of hospitalization for community acquired pneumonias (CAP) and meningitis as well as mortality rates among children under 5 years from 3 country regions in Venezuela. Results: Reduction in hospitalization rates for CAP and meningitis was observed in 2 of the 3 regions studied. There was a reduction in mortality rates for CAP in 1 of the 3 regions. and in mortality rates for meningitis in 2 of 3 regions. Conclusion: The morbidity for pneumonia between the first and third year of the following report shows a statistical significance ($Z= 5,93$; $p= 0,000$) only achieved in infants under 1 year from Dtto Capital, who were the target population of the immunization program. These results show slight evidence of CAP and meningitis decline in young children, in spite of the low vaccination coverage achieved during the studied period.

Key words: Pneumonia, meningitis, vaccine, pneumococcal, Venezuela

INTRODUCCIÓN

La vacunación universal contra el neumococo es conocida, hoy en día, por muchos países y organismos internacionales (OPS/OMS), como una medida de salud pública, costo-efectiva para mejorar el estado de salud en la población infantil (1). La enfermedad invasiva por neumococo constituye una de las principales causas de enfermedad y

muerte en los menores de cinco años, en especial en los menores de un año a nivel mundial. (2). La herramienta más efectiva conocida hasta la fecha para su prevención es la vacunación (3-9).

En Latinoamérica existen experiencias en la utilización de vacunas conjugadas contra neumococo (7, 10 y 13 valente) con reducción de la morbilidad (número de casos ambulatorios y de hospitalizados) de forma importante en corto plazo, así como de las muertes por estas afecciones ocasionadas por *Streptococcus pneumoniae*, especialmente de los serotipos presentes en las mismas, tal es el caso de Uruguay, Argentina y Chile (10,11). En Venezuela las neumonías, y las meningitis, ocupan un importante espacio como causa de morbilidad y mortalidad en diferentes grupos etarios. Esta realidad epidemiológica llevó a que el Ministerio del Poder Popular para la Salud (MPPPS) incluyera la vacuna conjugada antineumocócica 13 valente (VCN13) en forma universal y oficialmente en el Esquema Nacional de Inmunizaciones, más conocido como el Programa Ampliado de inmunizacio-

- (1) Pediatra puericultor. Centro Médico Docente LaTrinidad, Caracas
- (2) Pediatra epidemiólogo. Escuela de Medicina Luis Razetti, Universidad Central de Venezuela
- (3) Pediatra infectólogo Hospital J.M de los Ríos Dtto. Capital
- (4) Pediatra epidemiólogo Facultad de Medicina. San Cristóbal, Universidad de Los Andes, Estado Tachira,
- (5) Pediatra epidemiólogo Hospital Pediátrico Agustín Zubillaga Barquisimeto, Edo Lara,
- (6) Pediatra infectólogo Dirección de Epidemiología, Valera Edo. Trujillo

Autor correspondiente:

Dr. José Levy / Email: levyped@gmail.com / Tlf.: 0416 6237467

nes (PAI) en Julio del año 2014, dirigida a la población menor de un año. En Venezuela ya existe una experiencia a nivel regional (Estado Táchira) con la utilización de la vacuna contra neumococo 7 valente (VCN7) desde el año 2009 y posteriormente, con la vacuna conjugada 13 valente (VCN13), observándose disminución importante en los indicadores médico sanitarios, como son la morbilidad y mortalidad de esta enfermedad en los menores de cinco años, y muy particularmente en los menores de un año (12).

El objetivo de esta investigación fue evaluar el impacto en la morbilidad y mortalidad por neumonías y meningitis de cualquier causa en la población menor de 5 años, posterior a la introducción de la vacuna VCN13 en tres centros de atención médica

MÉTODOS

Este estudio consta de tres etapas: la primera de pre intervención (Julio 2013 - Junio 2014), la segunda durante el año de la introducción de la vacuna en el PAI (Julio 2014 - Junio 2015) y la tercera post intervención (Julio 2015 - Junio 2016). Contempla análisis de datos de morbilidad y mortalidad hospitalaria en la población menor de cinco años en tres hospitales centrales tipo IV en capitales de estados: Hospital Pediátrico de Barquisimeto Andrés Riera Zubillaga, Barquisimeto, Edo Lara, (Región Centro Occidental), Hospital Central de Valera, Valera, Edo Trujillo (Región Andina) y Hospital de Niños J.M. de Los Ríos, Caracas, Distrito Capital.

Se estableció como instrumento una ficha epidemiológica debidamente probada y validada previamente para conocer la frecuencia y distribución de las neumonías y meningitis, previa y posteriormente a la introducción de la vacuna (13-16).

A los fines de revisar los diagnósticos de neumonías y meningitis de toda causa, como motivo de ingreso de la institución hospitalaria, se consideraron los mismos en base al Clasificador Internacional de Enfermedades (CIE10), analizándolos en lo particular y luego agrupados por edades y sexo durante los meses julio 2013 a junio 2016. Los datos recolectados se analizaron por años separados. Este enfoque del estudio se justifica para conocer la carga epidemiológica de la enfermedad (morbilidad y mortalidad) antes de la intervención, (2013-2014), para luego evaluarla durante el período de la implementación (2014-2015) con las mismas variables (casos y muertes por neumonías y meningitis) en el grupo menor de cinco años. Finalmente se evaluaron los casos y muertes por neumonías y meningitis, en menores de cinco años, durante el segundo año de aplicación de la vacuna (2015-2016), etapa en la cual se infiere que estaría más consolidado el programa, período que se definió como post intervención.

Con los resultados obtenidos de los 3 centros hospitalarios se pretende hacer una proyección del potencial beneficio que genere la intervención vacunal en la población estudiada y así poder estimar lo que ocurriría en el resto del país luego

de la introducción de la vacuna conjugada VCN13 en el PAI. Los pacientes estudiados fueron niños menores de cinco años, residentes en las entidades federales definidas. Estos tres centros de atención médica cumplen con criterios geográficos, demográficos, sanitarios, socio-culturales y epidemiológicos para representar al país nacional, por su ubicación, tamaño, estructura y composición de su población.

Métodos estadísticos

Las variables cualitativas y cuantitativas se resumen y presentan con estadísticas descriptivas en distribuciones de frecuencia, tanto para los casos, como para las muertes por neumonías y meningitis de toda causa, expresados en porcentajes y porcentajes acumulados.

Adicionalmente se calcularon relaciones, índices, proporciones, tasas, razones, inferencias y validez para identificar si existen variaciones vinculadas a la intervención (17-21). Tratándose de un estudio de revisión de historias médicas, se solicitó la aprobación por parte de la Dirección del Hospital y el Comité de Ética. Cabe resaltar que no se hizo mención explícita de nombres o apellidos de ninguno de los pacientes a fin de resguardar sus derechos fundamentales.

RESULTADOS

Fueron evaluadas las historias clínicas de los pacientes (casos) ingresados en los tres hospitales seleccionados. Se presentan los casos en números absolutos y las tasas por cien mil habitantes por cada grupo de edad, entre corchetes:

Morbilidad por NAC

En el Distrito Capital se registraron 125 casos NAC en todo el lapso estudiado (Julio 2013 a Junio 2016). En el período pre-vacunación (julio 2013 a junio 2014): 61 casos distribuidos en 29 [110,34] en los menores de 1 año y 32 [25,28] en el grupo de 1 a 4 años, con una tasa de morbilidad global en menores de 5 años [41,55]. Entre Julio 2014 y Junio 2015, año de la introducción de la vacuna VCN13, se reportaron 37 casos de NAC, 10 [36,1] en los menores de 1 año y 27 [22,9] para los de 1 a 4 años de edad. Entre julio 2015 y Junio 2016, segundo año de la introducción de la vacuna se reportaron 27 casos, 10 [36,5] en los menores de 1 año y 17 [14,7] en los de 1 a 4 años (Figura 1).

En el Estado Lara se registraron 84 ingresos por NAC entre Julio 2013 y Junio 2014, de los cuales, 27 [73,43] fueron en menores de 1 año y 57 [38,47] en los niños de 1 a 4 años, para una tasa de morbilidad promedio por NAC en menores de 5 años de [45,42]. Entre Julio 2014 y Junio 2015, año de la introducción de la vacuna VCN13 se reportaron 35 casos [95,84] de NAC en menores de 1 año y 102 [68,96] de 1 a 4 años de edad para una tasa global de [74,27] en menores de 5 años. En el período Julio 2015 a Junio 2016, segundo año de la introducción de la vacuna se registraron 39 [108,31] ingresos en menores de 1 año y 77 [52,44] en el grupo de 1 a 4 años, tasa global de 63,42 para los menores de 5 años (Figura 1).

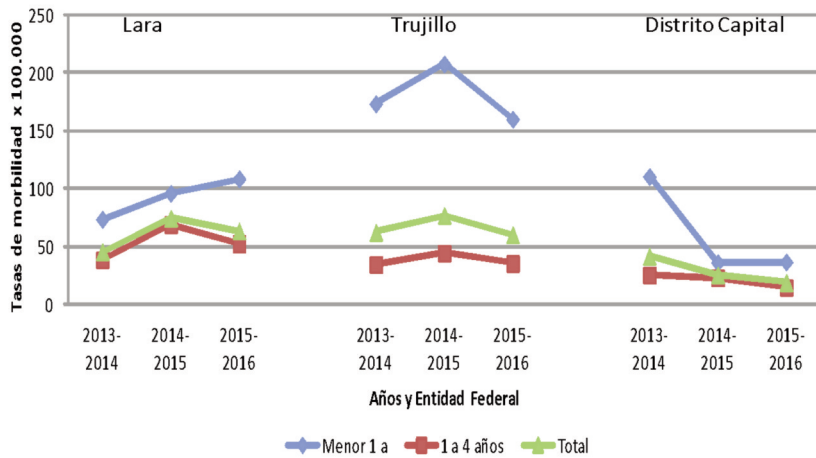


Figura 1. Tasas de morbilidad por neumonías adquiridas en la comunidad en menores de 5 años, según edad y años. Estados Lara, Trujillo y Distrito Capital, Venezuela, 2013-2016

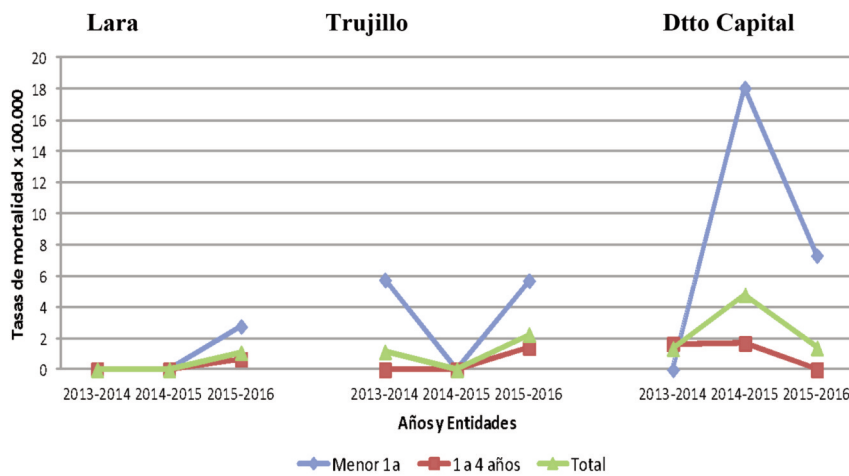


Figura 2. Tasas de mortalidad por neumonías en menores de 5 años según edad y años. Estados Lara, Trujillo y Distrito Capital, Venezuela, 2013-2016

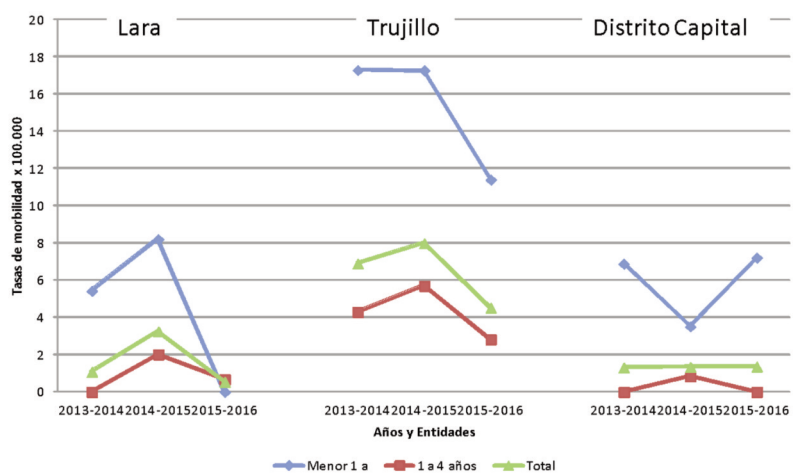


Figura 3. Tasas de morbilidad por meningitis en menores de 5 años según edad y años. Estados Lara, Trujillo y Distrito Capital, Venezuela, 2013-2016

La diferencia de tasas de morbilidad para los menores de 1 año de edad, entre el primer año y el último de seguimiento fue 110,34 por 100.000 menores de 1 año y 36,5 respectivamente, La razón de tasas de la diferencia es de 2,97 con intervalos de confianza (95%) de 2,04 y 4,31. La prueba de hipótesis estadística para la comparación fue estadísticamente significativa (Estadístico $Z = 5,93$; Valor $p = 0,0000$).

En el Estado Trujillo registraron 54 ingresos hospitalarios por NAC en el período Julio 2013 a Junio 2014, de los cuales 30 [173,10] fueron en menores de 1 año y 24 [34,47] de 1 a 4 años, para una tasa global de 62,10 en menores de cinco años. Entre Julio 2014 y Junio 2015, año de la introducción de la vacuna VCN13 se reportaron 36 [207,51] casos de NAC en menores de 1 año y 31 [44,22] de 1 a 4 años de edad, lo que representó una tasa global de [76,61] en los menores de cinco años. En el período Julio 2015 a Junio 2016, segundo año de la introducción de la vacuna, se reportaron 28 casos [159,91] en menores de 1 año y 25 [35,34] en los de 1 a 4 años, con una tasa de morbilidad en los menores de cinco años de [60,06] (Figura 1).

Mortalidad por NAC

En el Distrito Capital en menores de 1 año, la tasa pre vacunación fue [0] y en el año de introducción de la vacuna fue [18,07] y en el segundo año de la vacunación: [7,32]. En los otros estados estudiados no se observó descenso en los diferentes lapsos ni en los dos grupos de edades (Figura 2).

Morbilidad por meningitis

En el estado Lara se observó un descenso de la tasa de hospitalización de menores de un año [8] en el primer año de la vacunación a [0] en el segundo año de la vacunación. Las hospitalizaciones en de niños de 1 a 4 años mostraron una tasa de [2] en el primer año de la vacunación y de [0,68] en el segundo año de la vacunación. En Trujillo en los menores de 1 año, la tasa de mortalidad pre-vacunación fue de [17,31] y post vacunación de [11,42]; en el grupo de 1 a 4 años esta tasa fue de [4,3] pre vacunación y [2,82] post vacunación. En Distrito Capital no se apreció descenso de las tasas de morbilidad por meningitis (Figura 3).

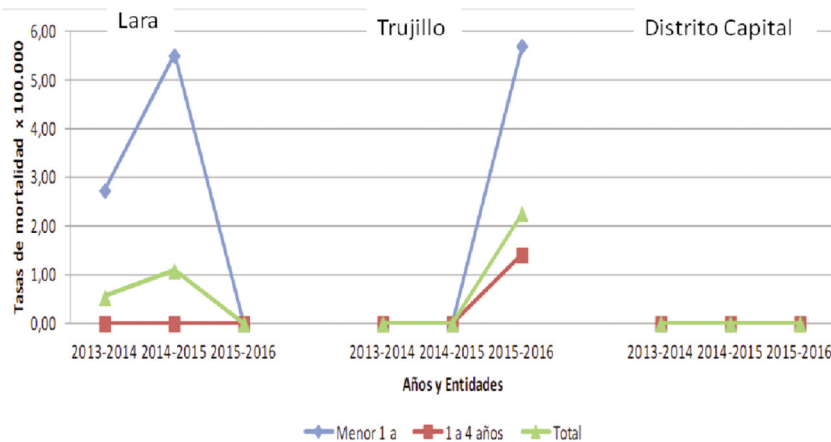


Figura 4. Tasas de mortalidad por meningitis en menores de 5 años según edad y años. Estados Lara, Trujillo y Distrito Capital, Venezuela, 2013-2016

Mortalidad por meningitis

En el estado Lara, la tasa de mortalidad por meningitis fue de [2,7] en los menores de 1 año en el período pre vacunación, luego ascendió hasta [5,8] durante el segundo año y posteriormente descendió a [0] en el segundo año de la vacunación. Es de hacer notar que en el estado Trujillo la tasa de mortalidad para ambos grupos de edad aumentó en el período post vacunal y en el Distrito Capital se mantuvo en [0] para los tres períodos estudiados (Figura 4).

DISCUSIÓN

El impacto observado con la introducción de la VCN13 en el esquema nacional de inmunizaciones a partir de julio 2014 estuvo influenciado por múltiples factores limitantes, entre los cuales los más significativos fueron: 1) Inicio tardío de la vacunación causado por el necesario período de inducción y preparación del personal de enfermería responsable del cumplimiento del programa. 2) Irregularidades en la distribución y disponibilidad del producto biológico en las regiones, difiriendo en forma significativa la fecha de inicio en muchas localidades. 3) Fallas eléctricas repetidas que condicionaron la reducción de la jornada laboral en todos los servicios de salud. 4) Alta conflictividad social, así como la crisis económica evidente en este período de estudio.

El promedio de la cobertura vacunal para VCN 13 reportado por el MPPPS a nivel nacional fue tan solo del 24% en el año 2015 (22) y del 7% en el año 2016 (23). Estos niveles de coberturas sin lugar a dudas pueden explicar el bajo impacto en la mortalidad observado a corto plazo. Otra razón que probablemente pudo influenciar dicho impacto se refiere a la decisión de las autoridades competentes de no considerar la estrategia de vacunación de rescate al grupo etario de 1 a 2 años (catch up) implementada en otros países mostrando resultados contundentes a breve plazo en la reducción de la carga de la enfermedad por neumococo. (11) Todo lo ante-

riormente expuesto pudo afectar la magnitud y trascendencia esperada y referida en otras latitudes.

La gran reflexión que muestra este estudio es que muy probablemente, de haber tenido una mayor cobertura vacunal, se habrían alcanzado mejores cifras en cuanto a la disminución de la carga de enfermedad desde el punto de vista clínico epidemiológico sanitario.

En el presente estudio se evidenció descenso en las tasas de hospitalizaciones por NAC en 2 de las 3 regiones estudiadas (Distrito Capital y Trujillo) luego de la introducción de VCN13. Las tasas de hospitalización por meningitis descendieron en 2 regiones (Lara y Trujillo) y solo en el estado Lara descendieron las tasas de mortalidad,

sin llegar a ser estadísticamente significativas ($p > 0,05$). El impacto observado posterior a la introducción de la vacuna en general fue mayor en la morbilidad que en la mortalidad, con variaciones notables en las diferentes regiones. Las diferencias de razones de tasas de incidencia solo se observaron en el grupo de los menores de 1 año, mostrando el impacto de la vacunación contra el neumococo en la población más vulnerable y objeto del programa de inmunizaciones.

AGRADECIMIENTOS

Fue invaluable la contribución de las Dras. Diana López (Hospital J.M. de los Ríos), Cecilia Tovar (Hospital Pediátrico Agustín Zubillaga) y Yelitza Morillo (Dirección de Epidemiología, Valera) en la obtención de la data en cada uno de los centros de estudio, así como el Dr. Mariano Fernández (Facultad de Medicina, Escuela de Salud Pública UCV) en su valiosa contribución al análisis metodológico y la planificación estratégica para llevarlo a cabo con éxito

REFERENCIAS

1. World Health Organization, Challenges in global immunization and the Global Immunization Vision and Strategy 2006–2015. *Wkly Epidemiol Rec* 2006; 19:190–195. Disponible en: <http://www.who.int/wer/2006>. [Consultado: 1/9/2016]
2. World Health Organization. Pneumococcal conjugate vaccine. *Weekly Epidemiol Rec* 2012;87: 129–144. Disponible en: <http://www.who.int/wer/2012>. Consultado: 1/9/2016
3. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Pneumococcal Disease. *CDC Pink Book*. 2011; 16: 233-248.
4. World Health Organization. Pneumococcal conjugate vaccine for childhood immunization-WHO position paper. *Wkly Epidemiol Rec* 2007; 82:93-104.
5. Harboe ZB, Thomsen RW, Riis A, Valentiner-Branth P, Christensen JJ. Pneumococcal Serotypes and Mortality following Invasive Pneumococcal Disease: A Population-Based Cohort Study. *PLoS Med* 2009;6 (5): e1000081. doi:10.1371/journal.pmed.1000081

6. Mandell G, Bennett J, Dolin R. Strept Pneumoniae. En: Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. 7th Edition Elsevier. New York, NY 2010, 2623-2642 pp.
7. Levine O, Farley M, Harrison L. Risk factors for invasive pneumococcal disease in children: A population-based case-control study in North America. *Pediatrics* 1999; 103:1-5
8. Black S, Eskola J. Pneumococcal conjugate vaccine In: S.A. Plotkin, W.A. Orenstein, P.A. Offit (eds.). *Vaccines*. Saunders Elsevier. Philadelphia, PA 2008, 531-567 pp.
9. Center K, Strauss A. Safety experience with heptavalent pneumococcal CRM197-conjugate vaccine (Prevenar®) since vaccine introduction. *Vaccine* 2009;27: 3281-3284
10. Macías Parra M, Gentile A, Tregnaghi M, Ruvinsky R, Falleiros Carvalho L. Consenso de la Sociedad Latinoamericana de Infectología Pediátrica (SLIPE) sobre Epidemiología del Neumococo en Latinoamérica. *Rev Enf Infec Pediatr* 2012; (94)1-29.
11. Pirez M. Changes in Hospitalizations for Pneumonia after Universal Vaccination with Pneumococcal Conjugate Vaccines 7/13 Valent and Haemophilus influenzae Type b Conjugate Vaccine in a Pediatric Referral Hospital in Uruguay. *Pediatr Infect Dis J* 2014;33(7):753-759.
12. Rojas M, Franco JV, Labrador M, Mora C. Impacto de la vacunación antineumocócica sobre la hospitalización por enfermedades asociadas a neumococo en niños mayores de 2 meses y menores de 5 años de edad en el Hospital Central de San Cristóbal y Hospital Dr. Patrocinio Peñuela Ruíz 2005-2011 Venezuela 2012. Tesis de especialización. Universidad de Los Andes - Facultad de Medicina - Postgrado en Puericultura y Pediatría (artículo en Internet). Disponible en: <http://bdigital.ula.ve/documento/29715>. Consultado el 12/07/2011].
13. Organización Panamericana de la Salud. Clasificación Estadística Internacional de Enfermedades y Problemas Relacionados con la Salud. CIE-10. Oficina Sanitaria Panamericana, Oficina Regional de la Organización Mundial de la Salud. 525, 23rd St, NW. Washington, DC. 20037. 52-58. Consultado: 1/9/2016
14. Rodríguez Malagón M, Ruiz Peláez J. Plan de análisis. Análisis y presentación de datos. En: A. Ruiz Morales, L. Morillo Zárate (editores). *Epidemiología Clínica. Investigación Clínica aplicada*. Editorial Médica Panamericana. Bogotá 2004, Capítulo 26 455-464 pp.
15. Gil Laverde J, Vanegas H, Rodríguez Malagón M, Rondón Sepúlveda M. Recolección captura y procesamiento de datos de investigación. En: A. Ruiz Morales, L. Morillo Zárate (editores). *Epidemiología Clínica. Investigación Clínica aplicada*. Editorial Médica Panamericana. Bogotá 2004, Capítulo 27 465-486 pp.
16. García Servén J. Guía Práctica de los Indicadores de Gestión para Establecimientos de Atención Médica. DISINLIMED, C.A. Caracas, 1993. 477 pp.
17. Garner M, Altman, D. Statistics with confidence. In: Altman, D. Confidence intervals and statistical guidelines. British Medical Journal. The Universities Press (Belfast) Ltd. Great Britain 1989. 139-152 pp.
18. Evans R; Muñoz S, Alvarado C, Levy J. Epidemiología Analítica. En: *Epidemiología Cardiovascular. Factores de Riesgo*. Disinlimed. Caracas 1994, Capítulo 4 47-104 pp.
19. Gazzotti L, Arias A, Echezuria L, Amaro L, Del Nogal B, Spadola Caruso E, et al. Primer Consenso Venezolano de Enfermedad Neumocócica. *Epidemiología y vigilancia de la enfermedad neumocócica*. 2009;72 (Suppl.1). pp: 9-12.
20. D'Suze C, Fernández M. Estudios Ecológicos. En L. Echezuria Marval, M. Fernández Silano, A. Rísquez Parra, A. Rodríguez-Morales. *Temas de Epidemiología y Salud Pública*. Ediciones de la Biblioteca UBUC, Caracas 2013, Capítulo 21 483-490 pp.
21. Urosa de Rodríguez R. Ética en investigación biomédica. En L. Echezuria Marval, M. Fernández Silano, A. Rísquez Parra, A. Rodríguez-Morales. *Temas de Epidemiología y Salud Pública*. Ediciones de la Biblioteca UBUC, Caracas 2013, Capítulo 12. pp:289-304.
22. Organización Panamericana de la Salud/Organización Mundial de la Salud, Enfermedades Transmisibles y Análisis de Salud/Información. Situación de Salud en las Américas: Indicadores Básicos 2016. Indicador número 67. Washington, D.C 2016, 12 pp.
23. Organización Panamericana de la Salud/Organización Mundial de la Salud, Enfermedades Transmisibles y Análisis de Salud/Información y Análisis de Salud: Situación de Salud en las Américas: Indicadores Básicos 2017. Washington, D.C. 2017. pp:6-12.