

Efecto protector de la vacuna estacional inactivada trivalente para uso en 2008-2009, contra virus pandémico A/H1N1

Hernández-Collazo A*, Cuéllar-Garrido E*, Rivera. Barragán V.**

Resumen

De abril a junio de 2009, se reportaron casos confirmados de influenza por un nuevo virus A/H1N1, que obligaron a la OMS a elevar el nivel de alerta de pandemia de fase 3 a fase 6. Se conoce la vacunación como medida clave en la prevención; sin embargo, se obtuvieron pocos datos que evalúan la eficacia de la vacuna estacional 2008-2009 contra la nueva cepa pandémica. **Objetivo:** Evaluar la asociación de la vacuna estacional trivalente 2008-9 de virus inactivados con los casos de influenza del Hospital General ISSSTE Aguascalientes, durante la epidemia en México. **Material y métodos:** 24 pacientes con influenza A/H1N1 confirmada por laboratorio y 55 controles con resultado negativo (neumonía no influenza) ingresados a nuestro Hospital. Aplicando la prueba estadística Ji cuadrada para valorar efectividad de vacuna trivalente. **Resultados:** El grupo sin antecedente de vacunación se encontró con mayor probabilidad de admisión hospitalaria debido a diagnóstico confirmado de neumonía por influenza A/H1N1 que aquellos con el antecedente con una diferencia estadísticamente significativa ($p < .05$). **Conclusiones:** La evidencia preliminar sugiere cierta protección de la vacuna trivalente inactivada 2008-2009 contra la influenza pandémica A/H1N1, en especial en formas severas diagnosticada durante la epidemia de influenza 2009. **LUXMÉDICA 6(18): 3-7**

Abstract

From April to June of 2009, there was confirmed cases of influenza caused by a new virus A/H1N1, that forced WHO to raise the pandemic alert from phase 3 to phase 6. It's known that the vaccination is a key measure in prevention; however, there was few data that evaluates the efficacy of the seasonal vaccine 2008-2009 against the new pandemic strain. **Objective:** To evaluate association of the seasonal trivalent inactivated vaccine 2008-9 with the cases of influenza in the Hospital General ISSSTE Aguascalientes, through the epidemic in Mexico. **Methods and materials:** 24 patients with confirmed A/H1N1 influenza by laboratory, and 55 controls with negative result (Pneumonia without influenza) admitted in our Hospital. Applying the Ji² statistic test, to assess the effectivity of the trivalent vaccine. **Results:** The group without vaccine background were more likely of hospital admission with confirmed diagnosis of pneumonia by A/H1N1 influenza than the ones with the background of vaccination, with a significant statistic difference ($p < .05$). **Conclusions:** Preliminary evidence suggests some protection from the 2008-9 trivalent inactivated vaccine against the pandemic influenza A/H1N1, especially in severe forms, diagnosed during the influenza epidemic of 2009. **LUXMÉDICA 6(18): 3-7**

Palabras clave: Influenza, vacuna, A/H1N1, protección cruzada, vacuna estacional.

Keywords: Influenza, vaccine, A/H1N1, cross-protection, seasonal vaccine.

* Médicos Pasantes de Servicio Social en la Unidad Médica Didáctica del Centro de Ciencias de la Salud de la UAA.

** Jefe de Enseñanza del ISSSTE, Ags,

Fecha de recibido: 1 abril 2011

Fecha de aceptación 30 abril 2011

Correspondencia: Adameck Abraham Hernández Collazo, Unidad Médica Didáctica del CCS de la UAA. Avenida Universidad #940 Ciudad Universitaria, Ags, correo electrónico adam_ck11@hotmail.com

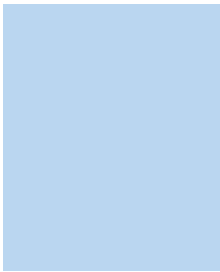
Introducción

La influenza es una enfermedad respiratoria viral aguda de distribución universal que afecta a personas de todas las edades, de aparición aislada, en forma de brote o epidémica y estacional en invierno o principios de primavera; y que en algunos casos trae consigo la aparición de complicaciones severas y potencialmente mortales.¹ La vacunación y el uso de fármacos antivirales, aunque con limitaciones, han mostrado ser medidas útiles para el control de esta enfermedad.² La Organización Mundial de la Salud (OMS), y otras autoridades sanitarias internacionales, recomiendan de manera general la aplicación de la vacuna en los grupos de edades de 6 a 23 meses de edad, adultos mayores de 60 años, y población en riesgo.³⁻⁵

Esta vacuna es una mezcla de solución salina tamponada con fosfatos de virus de cada una de las cepas circulantes, concentrados y purificados por formaldehído; fabricada con los antígenos correspondientes a los serotipos que con probabilidad circularán en la próxima temporada de la enfermedad y que son recomendados anualmente por la Organización Mundial de la Salud, esto gracias a la mutagenicidad frecuente y periódica característica de estos virus.⁶ Año con año ha incluido los antígenos de una cepa A/H1N1, diferente a la cepa pandémica 2009 (A/California/7/2009 H1N1), la vacuna estacional del 2009 incluyó la cepa A/Brisbane/59/2007 (H1N1)-like virus.^{7,8} De estas cepas la letra H es abreviatura de hemaglutinina y N de neuroaminidasa, las cuales son proteínas de la cápside del virus de la influenza⁹, estas proteínas aunque no idénticas en el virus estacional y en el pandémico, son similares; se conoce que la inmunidad tras la vacunación a cepas homólogas o estrechamente relacionadas varía.

La gripe porcina A/H1N1 del 2009 es la primera pandemia por influenza en décadas, su estructura antigénica es extremadamente similar a los virus H1N1 circulantes en los inicios del siglo XX.⁹ De manera similar a la pandemia de influenza de 1918-1919, el mayor impacto en términos de mortalidad ha ocurrido en el grupo de adultos jóvenes, lo que indica quizá una respuesta inmune exuberante en ausencia de inmunidad previa. La mortal oleada de esta histórica pandemia fue precedida por una pequeña intrapandemia estacional en la ciudad de Copenhagen, que fue causada por el virus precursor de la pandemia que fue transmitido de forma eficaz pero sin la extrema virulencia; de forma interesante, la oleada otoñal (causante de tantas muertes en Europa) fue de menor letalidad en esta ciudad, sugiriendo que la menor transmisibilidad en ese otoño puede ser explicada por una protección cruzada parcial subsecuente a la exposición a los virus relacionados a la influenza.^{9,10,11,12}

La inmunidad cruzada puede ocurrir entre diferentes subtipos de influenza (inmunidad heterosubtípica) o entre variantes del tipo drift de un solo subtipo (inmunidad homosubtípica).¹¹ Recientemente, Stephenson et al en el Center for Disease Control and Prevention (CDE) han demostrado reactividad cruzada a los virus altamente patogénicos de la Influenza aviar H5N1 a través de la vacunación con la vacuna coadyuvada MF59 Influenza A/Duck/Singapore/97



(H5N3) como estrategia potencial a una posible epidemia.^{13,14} El concepto de reactividad cruzada no es nuevo, fue debatido inmediatamente después de la pandemia de 1918, incluso décadas previas a que el virus de la influenza fuera aislado, y actualmente encabeza una de las áreas de mayor investigación científica.^{13,14} Nuestro objetivo fue estudiar el probable efecto protector de la vacuna estacional contra influenza 2008-2009 en el brote pandémico de influenza A/California/7/2009 H1N1.

Material y métodos

Se tomaron como muestra a los pacientes ingresados en el Hospital General del ISSSTE de Aguascalientes por diagnóstico clínico de neumonía atípica tipo influenza desde el 25 de Abril del 2009 al 16 de febrero del 2010. Se recogieron al momento de su ingreso muestra nasofaríngea usando un hisopo, en su caso, aspiración de tubo orotraqueal, envío de la muestra en transporte a 2-4° C para realización de Reacción en cadena de polimerasa (PCR) para identificar infección por virus de in-

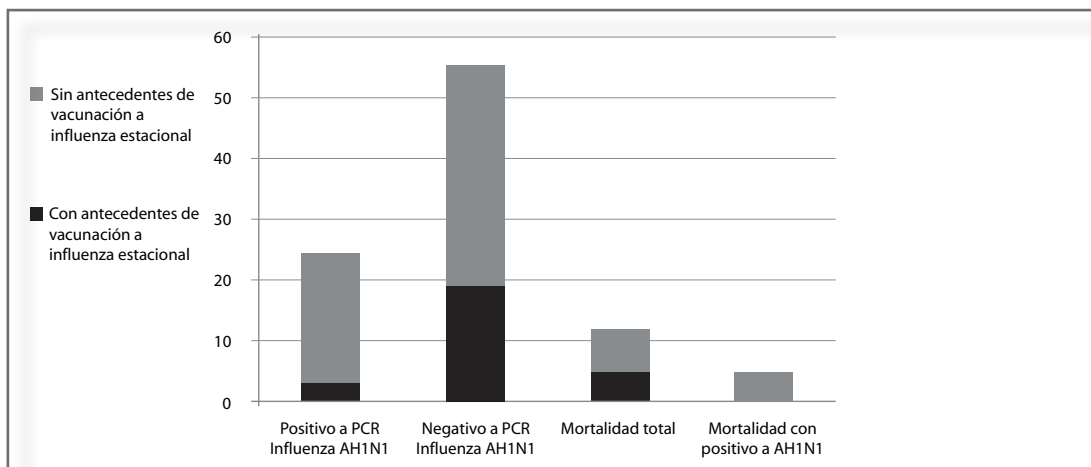
fluenza pandémica A/California/7/2009 H1N1, de acuerdo a las guías publicadas por el CDC.^{15, 16}

La muestra fue dividida en dos grupos por su estado de vacunación previa con la vacuna estacional de influenza 2009. Se comparó este antecedente con la positividad o negatividad de infección por virus de influenza pandémica A/California/7/2009 H1N1. El análisis estadístico fue mediante estadística descriptiva y se aplicó prueba de X². Cuando fue pertinente, se consideró seguir frecuencia estadística con p<0.05.

Resultados

La muestra incluyó 79 pacientes con diagnóstico de neumonía atípica por probable influenza, sus edades oscilaban entre 2 y 79 años, 42 hombres y 37 mujeres; 22 pa-

cientes habían sido vacunados con la vacuna estacional contra influenza 2009, 57 pacientes no tenían antecedente de haber sido vacunados.(gráfica 1)



Gráfica 1. Resultado de pacientes ingresados con diagnóstico de neumonía atípica con respecto a antecedente de vacunación, positividad para influenza A H1N1 y mortalidad

De los veintidós pacientes con antecedente de vacunación tres tuvieron resultado positivo en la prueba de PCR para influenza A/California/7/2009 H1N1. De los cincuenta y siete pacientes sin antecedente de vacunación 21 tuvieron resultado positivo en la prueba de PCR para influenza A/California/7/2009 H1N1. (Tabla 1) $\chi^2=4.04$, $p> 0.03$.

Tabla 1

Resultados de análisis de datos de relación entre antecedente de vacunación y positividad para influenza A/H1N1

| | Prueba para AH1N1 pandémica positiva | Prueba para AH1N1 pandémica negativa | Totales |
|------------------------|---|---|---------|
| Pacientes vacunados | 3 | 19 | 22 |
| Pacientes no vacunados | 21 | 36 | 57 |
| Totales | 24 | 55 | 79 |

En cuanto a mortalidad, doce pacientes fallecieron, cinco con antecedente de vacunación y todos con diagnóstico negativo para influenza A/H1N1; mientras que siete fallecieron sin antecedente de vacunación, dos con diagnóstico negativo para influenza y cinco con diagnóstico positivo para influenza A/California/7/2009 H1N1.(tabla 2)

Tabla 2

Resultados de análisis de datos de relación entre antecedente de vacunación, mortalidad , sexo y edad.

| Pacientes ingresados con diagnóstico de neumonía atípica por probable influenza A H1N1 (n=79) | | | | | | | |
|---|------------|--|---------|---------|----------|-------------------|------------------|
| | Mortalidad | Mortalidad con positivo a Influenza A/H1N1 | Mejoría | <2 años | >60 años | Sexo masculino | Sexo femenino |
| Con antecedente de vacunación a influenza estacional. | 5 | 0 | 17 | 0 | 5 | 15 | 7 |
| Sin antecedente de vacunación a influenza estacional | 7 | 5 | 50 | 1 | 17 | 27 | 30 |
| Total | 12 | 5 | 67 | 1 | 22 | 42 | 37 |

Discusión

Los resultados de nuestra investigación muestran que la vacuna estacional de influenza 2008-2009 provee cierta protección contra la influenza pandémica A/California/7/2009 H1N1. Probablemente esto se deba a algún tipo de inmunidad cruzada conferida a través de antígenos integrados en la vacuna trivalente de virus atenuados correspondiente a la versión 2009 con el

subtipo A/Brisbane/59/2007 (H1N1)-like virus, sin embargo se requieren investigaciones capaces de medir la proporción de individuos sanos que demuestren respuesta celular y humoral cruzada antes y después de la vacunación estacional, acontecimiento científico que se está llevando a cabo en investigaciones actuales. García-García y colaboradores publicaron en 60 pacientes con diagnóstico confirmatorio

de influenza A/H1N1 en forma preliminar el mismo efecto protector que describimos en este estudio, particularmente hacia las formas severas de la enfermedad durante la pandemia de influenza en la ciudad de México.¹⁷ Esto refuerza la idea de la vacunación como medida sanitaria para mitigar el impacto ante pandemias emergentes de patógenos aún no conocidos con transmisibilidad aún ineficaz.

El impacto global de la pandemia H1N1 no ha sido todavía estimado, reportándose cuentas de más de 16 mil muertes confirmadas a través de reportes de países

capaces de corroborar el diagnóstico, por lo tanto aún es subestimada.^{18, 19} La vacunación es la acción más importante para contener pandemias de virus emergentes como en este caso, sin embargo lo más probable es que no se cuente con vacunas específicas a tiempo. El Comité Nacional para Seguridad en Salud, producto de recomendaciones de organismos internacionales, menciona la cultura de la vacunación a través de la aplicación de la vacuna de la influenza estacional como medida no comunitaria para mitigar el impacto ante una pandemia A/H1N1.²⁰

Bibliografía

- Martínez M, Amín N, Aguilar A. Influenza. Vacunas clásicas y novedosas a las puertas de otra pandemia, *VacciMonitor* 2006; Año 15 No. 2
- Monto AS, Kiomerh F. The Tecumseh Study of respiratory illness. IX. Occurrence of influenza in the community, 1966-1971. *Am J. Epidemiol* 1975;102:553-63.
- Haber P, DeStefano F, Angulo FJ, et al. Guillain-Barre syndrome following influenza vaccination. *JAMA* 2004; 292: 2478-81.
- Belshe RB. The origins of pandemic influenza--lessons from the 1918 virus. *N Engl J Med* 2005;353:2209-11.
- Santos Preciado JI, Franco Paredes C. Influenza vaccine in childhood: a preventive strategy of national priority. *Salud Publica Mex* 2004;46:498-500.
- World Health Organization 2005. WHO guidance on public health measures in countries experiencing their first outbreaks of H5N1 avian influenza. October 2005. http://www.who.int/entity/csr/disease/avian_influenza/guidelines/firstoutbreak/en/index.html.
- World Health Organization 2009, Recommended composition of influenza virus vaccines for use in the 2009-2010 influenza season, at February 2009, at <http://www.who.int/docstore/wer/pdf/2002/wer7728.pdf>.
- World Health Organization. Influenza A(H1N1)-update 58. 2009. www.who.int/csr/don/2009_07_06/en/index.html.
- Xu R, et al. (2010) Structural basis of preexisting immunity to the 2009 H1N1 pandemic influenza virus. *Science* 328:357-360.
- Gioia C, Agrati C, Castilletti C, Capobianchi M, Martini F. Influenza pandemics, immune cross-reactivity and pandemic control strategies. *J Infect Dis* 2008; 198:294-5.
- Andreasen V, Viboud C, Simonsen L. Epidemiologic characterization of the 1918 influenza pandemic summer wave in Copenhagen: implications for pandemic control strategies. *J Infect Dis* 2008; 197:270-8.
- Taubenberger JK, Morens DM. 1918 influenza: the mother of all pandemics. *Emerg Infect Dis* 2006 12-15.
- Stephenson I, Bugarini R, Nicholson KG, Podda A, Wood JM, Zamboni MC, Katz JM. Cross-reactivity to highly pathogenic avian influenza H5N1 viruses after vaccination with nonadjuvanted and MF59-adjuvanted influenza A/Duck/Singapore/97 (H5N3) vaccine: a potential priming strategy. *J Infect Dis* 2005;191(8):1210-5.
- Lee LY, Ha DLA, Simmons C et al. Memory T cells established by seasonal human influenza A infection cross-react with avian influenza A (H5N1) in healthy individuals. *J Clin Invest* 2008 118:3478-3490.
- Perez-Padilla R, de la Rosa-Zamboni D, Ponce de Leon S, Hernandez M, Quinones-Falconi F, Bautista E, et al. Pneumonia and respiratory failure from swine-origin influenza A (H1N1) in Mexico. *N Engl J Med* 2009;361:680-9.
- World Health Organization. CDC protocol of realtime RTPCR for influenza A (H1N1). Geneva: WHO, Apr 2009. www.who.int/csr/resources/publications/swine-flu.
- García-García L, Valdespino-Gómez JL, Lazcano-Ponce E, et al. Partial protection of seasonal trivalent inactivated vaccine against novel pandemic influenza A/H1N1 2009: case-control study in Mexico City. *BMJ* 2009;339:b3928.
- World Health Organization. Swine flu illness in the United States and Mexico-update 2. 2009. www.who.int/csr/don/2009_04_26/en/index.html.
- World Health Organization. Swine flu illness in the United States and Mexico. 2009. www.who.int/csr/don/2009_04_24/en/index.html.
- Gobierno Federal. Manual de Vacunación 2008-2009. www.censia.salud.gob.mx/interior/vacunacion/vacunacion_index.html.

Agradecimientos.

Los autores desean dar un reconocimiento especial al departamento de Epidemiología y Archivo clínico del Hospital General del ISSSTE de Aguascalientes y al Comité organizador del XXVI Congreso Internacional de Medicina "Salud Global 2010" del cual este estudio fue finalista dentro del concurso de Carteles Científicos.