

# Efectividad de una vacuna antigripal en una población laboral colombiana

Stella Sofía Mesa Duque,<sup>1</sup> Alberto Pérez Moreno,<sup>1</sup>  
Graciela Hurtado<sup>2</sup> y María Patricia Arbeláez Montoya<sup>1</sup>

## RESUMEN

**Objetivos.** Determinar si una vacuna contra la influenza disminuye significativamente los episodios de infección respiratoria superior aguda (IRSA) y la incapacidad laboral por esta causa, en trabajadores adultos sanos de una entidad bancaria en la ciudad de Medellín.

**Métodos.** Se realizó un estudio aleatorizado con doble enmascaramiento y placebo en 493 voluntarios. Mediante asignación aleatoria se conformaron dos grupos, uno de estudio y otro de control, con 247 y 246 empleados, respectivamente. Se utilizaron por participante dosis de 0,5 mL de una vacuna contra la influenza que contiene antígenos de superficie de las cepas recomendadas por la OMS para el período 1996–1997 con los subtipos A/Wuhan/359/95 (H3N2), A/Texas/36/91 (H1N1) y B/Beijing/184/93. Se consideró episodio de IRSA cuando algún participante refería dolor de garganta, fiebre y tos con más de 24 horas de duración. La evaluación se realizó quincenalmente durante seis meses; la gravedad de los episodios se estudió por el ausentismo laboral debido a IRSA, según la novena Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE-9), mediante la evaluación mensual de las ausencias laborales por incapacidad certificada por la Seguridad Social en Salud, a lo largo de un año.

**Resultados.** La descripción de los efectos colaterales asociados con la vacuna fueron el eritema (riesgo relativo (RR) = 8,0; P = 0,02) y el edema local (RR = 4,5; P = 0,03). La incidencia acumulada anual de los episodios de IRSA fue 78,5% para los vacunados y 91,5% para el grupo placebo, con una reducción de 14%, observándose valores entre 7 y 20% (RR = 0,86; IC95%: 0,80–0,93). La incidencia acumulada anual de IRSA con discapacidad fue de 15,8% en el grupo de vacunados, con una reducción de 31% respecto al grupo placebo (22,8%), con valores entre 0 y 52% (RR = 0,69; IC95%: 0,48–1,0). Estos niveles de protección, tanto contra las formas menos sintomáticas de IRSA como contra las causantes de incapacidad laboral, aumentaron de manera significativa (entre 62 y 89%) en los meses de mayo y octubre, cuando se confirmaron en Colombia brotes originados por el virus de la influenza.

**Conclusiones.** Los resultados demostraron que la estrategia de inmunización con la vacuna disminuyó los episodios y el número de ausencias por incapacidad laboral debido a IRSA en adultos sanos trabajadores de una entidad bancaria en la ciudad de Medellín. El impacto de la influenza en este grupo poblacional es pequeño y el efecto de esta medida es mayor cuando se encuentra en circulación el virus.

## Palabras clave

Influenza, IRSA, vacunación.

<sup>1</sup> Universidad de Antioquia, Facultad Nacional de Salud Pública "Héctor Abad Gómez". Dirección postal: Departamento de Ciencias Básicas. AA 51922, Medellín, Colombia. Dirección electrónica: mpam@guajiros.udea.edu.co

<sup>2</sup> Programa de Salud Ocupacional, Corporación Nacional de Ahorro y Vivienda CONAVI, Gerencia de Recursos Humanos, Medellín, Colombia.

Los virus de la influenza son miembros de la familia Orthomyxoviridae y se conocen tres géneros: A, B y C. La razón principal para la aparición periódica de influenza epidémica es la acumulación de un número suficiente

de individuos susceptibles en una población y la presencia de una cepa vírica con variaciones genéticas. El virus de la influenza se transmite por el contacto de una persona susceptible con secreciones respiratorias de una per-

sona infectada; la dispersión del virus se hace por estornudos, tos y al hablar. Una sola persona infectada puede transmitir el virus a un gran número de personas susceptibles (1).

La vacuna contra la influenza ha sido recomendada desde la década de 1940 para disminuir la morbilidad, hospitalización y mortalidad por influenza, así como sus complicaciones, en personas consideradas de alto riesgo, incluidas las mayores de 65 años, residentes en instituciones para personas de la tercera edad, personas con enfermedades crónicas de base, niños mayores de seis meses con enfermedades que inhiban su sistema inmunitario y personas en contacto con miembros de grupos en alto riesgo (2). También se recomienda para personas entre 18 y 64 años con diagnóstico de enfermedad crónica o si residen en áreas de alta incidencia de influenza (3, 4). Además, las recomendaciones e informes del Comité Asesor sobre Prácticas de Inmunización (Advisory Committee on Immunization Practices, ACIP) para el año 2000 introdujeron cambios en las recomendaciones para la prevención de la influenza, entre las cuales están la reducción de la edad universal para los programas de vacunación de 65 a 50 años y que dichas campañas deben ser organizadas y planeadas con tiempo para desarrollarse después del inicio de la estación de invierno (5).

Las personas sanas de la población trabajadora generalmente enferman de influenza menos que las personas en alto riesgo, pero periódicamente pueden notificarse picos de infecciones respiratorias cercanos al 20–30%, los que ocasionan una elevada tasa de ausentismo, disminución de la productividad y aumentos de los costos de atención médica durante la estación invernal (3, 6), con variaciones en la magnitud de las epidemias en estos grupos de edad en los diferentes años de ocurrencia (7).

En Colombia ocurren brotes epidémicos de influenza cada año, principalmente en épocas de lluvia (meses de marzo a mayo y de septiembre a noviembre) (8, 9). La circulación de cepas nuevas del virus puede ocasionar tasas de ataque hasta de 50%, como lo docu-

mentaron los estudios del Instituto Nacional de Salud en Ambalema, Tolima, en 1994 (10). En los meses de septiembre a noviembre del año 1996 se presentó en el país una epidemia vírica, popularmente denominada “el abrazo del pato”, y se aisló el virus de la influenza tipo A (H3N2) (8). Anterior a esta epidemia, en Colombia existían estudios de aislamiento del virus que demostraban su circulación endémica y confirmaban la coincidencia de las cepas aisladas con las notificadas en el mundo (11). En 1997, año en que se desarrolló el presente estudio, en Colombia se detectó la circulación de los virus de la influenza tipo A (H3N2) y tipo B/Beijing, este último aislado en la ciudad de Medellín (9, 12).

El Departamento de Salud Ocupacional y la directiva de una entidad bancaria de la ciudad de Medellín encontraron que el ausentismo por infección respiratoria superior aguda (IRSA) representó el 23% de las ausencias laborales en 1995 y el 26% en 1996. A raíz de la epidemia registrada en Colombia en 1996 y dada la alta incidencia y tasa de incapacidad laboral por cuadros respiratorios en esta población, se propuso realizar esta investigación epidemiológica para evaluar la efectividad de la vacunación contra la influenza en la reducción de los episodios y la discapacidad por IRSA en la población laboralmente activa. Por lo anterior, la entidad bancaria decidió adquirir a principios de 1997 la vacuna con las cepas recomendadas por la Organización Mundial de la Salud (OMS) para los años de 1996–1997 (13), cuya eficacia reportada fue del 75% en el primer año de su aplicación (14). Además, la entidad apoyó la utilización de placebo en el presente estudio, dado el desconocimiento que se tenía sobre la efectividad de esta intervención en la población laboral.

## MATERIALES Y MÉTODOS

### Población de estudio

Se realizó un ensayo clínico controlado aleatorizado con placebo y doble enmascaramiento; el universo estuvo

conformado por 1 430 empleados de una entidad bancaria de la ciudad de Medellín. Después de la respuesta voluntaria a una circular, se conformó la población experimental con 493 personas, previo consentimiento escrito.

El tamaño de la muestra fue estimado mediante el programa Epi Info (versión 6.04) empleando los siguientes parámetros: 24% de incidencia de IRSA—de acuerdo con los informes previos de la entidad bancaria—, efectividad de la vacuna estimada en 50% (1-RR), poder del 80% y nivel de confianza del 95%. De esta forma se calculó que se requerían como mínimo 176 participantes en cada grupo. Dado que la convocatoria a voluntarios superó el tamaño calculado, y según la incidencia acumulada encontrada en el estudio (78,5% en vacunados y 91,5% en no vacunados), el poder que se calculó para estimar el nivel de efectividad encontrado del 14% para la vacuna (1-RR, 1-0,86 = 0,14) fue cercano al 98%.

Los criterios de inclusión para participar en el estudio fueron los siguientes: tener vínculo laboral con la entidad bancaria, laborar en oficinas del municipio de Medellín, decidir voluntariamente participar en el estudio, firmar el consentimiento informado y no cumplir ninguno de los criterios de exclusión.

Los criterios de exclusión fueron los siguientes: alergia al huevo o a antibióticos, diagnóstico compatible con inmunosupresión de acuerdo con los interrogatorios realizados por los médicos investigadores, y embarazo o plan de embarazo en los siguientes tres meses.

### Tipo de intervención

La medida de intervención estudiada fue la vacunación contra la influenza con dosis de 0,5 mL por participante de una vacuna compuesta por antígenos virales altamente purificados, obtenidos en embriones de pollo, e inactivados con formaldehído (14). Esta vacuna, adquirida directamente por la entidad bancaria al laboratorio fabricante (Agrippal S1®), contenía antígenos de superficie de las cepas recomendadas por la OMS para el período 1996–1997 con los subtipos A/Wahan/359/95

(H3N2), A/Texas/36/91 (H1N1) y B/Beijing/184/93 (13). La sustancia utilizada como placebo fue vitamina C en dosis de 50 mg en 0,5 mL, sustancia idéntica a la vacuna desde el punto de vista organoléptico. Ambas preparaciones se aplicaron por vía intramuscular en la región deltoidea izquierda.

La aleatorización se realizó por un sistema de bloques: se asignaron cuatro códigos de tres dígitos, dos de ellos correspondientes a la vacuna y dos al placebo, los cuales eran conocidos solamente por la asesora de la investigación (M. P. Arbeláez), que no participó en la aplicación de la medida ni en la evaluación del efecto, y por una enfermera profesional.

La enfermera fue la encargada de coordinar la aplicación de la medida de intervención y recibió la lista de los números aleatorios correspondientes. Durante la jornada de vacunación, la enfermera llenaba las jeringas en un sitio aislado, colocaba en ellas un adhesivo con el código correspondiente y las entregaba a las auxiliares de enfermería previamente entrenadas; una vez aplicada la inyección desprendían el adhesivo con el código y lo colocaban en la planilla con los datos de identificación del voluntario inyectado. La vacunación se realizó entre el 24 de febrero y el 7 de marzo de 1997.

Para conservar el doble enmascaramiento, los investigadores (S. Mesa y A. Pérez) que recolectaron la información no participaron en la vacunación y desconocían los códigos asignados, tanto a la vacuna como al placebo.

## Seguimiento

La comprobación de los efectos colaterales, reacciones locales y sistémicas, la realizaron los investigadores mediante observación directa entre 3 y 5 días después de la vacunación. Los hallazgos se recogieron en una planilla específica diseñada previamente.

El seguimiento de los episodios de IRSA se realizó quincenalmente por parte de dos de los investigadores (S. Mesa y A. Pérez), que desconocían el tipo de sustancia recibida por cada participante. Para el seguimiento, los

investigadores se desplazaron al puesto de trabajo de cada participante y le preguntaron si había presentado algún síntoma de IRSA, consultado al médico por esta causa o si había estado incapacitados durante los 15 días anteriores. El seguimiento clínico se realizó quincenalmente en 12 oportunidades entre el 15 de marzo y el 31 de agosto de 1997.

El seguimiento de las ausencias laborales por incapacidad médica se realizó paralelamente con los seguimientos clínicos, entre marzo de 1997 y febrero de 1998, con el fin de evaluar la efectividad en un ciclo completo de 12 meses. El Departamento de Salud Ocupacional presentaba a los investigadores un informe mensual del ausentismo durante el período y se seleccionaron las ausencias por incapacidad, según los códigos 381, 382, 460 al 466, 480 al 487 y 490 de la novena Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE-9), definidos como IRSA. Las ausencias de los empleados que no participaron en la investigación también fueron analizadas según los mismos códigos durante el año de estudio.

En resumen se evaluaron los siguientes efectos asociados con la vacunación:

- efectos colaterales a partir de las primeras 72 horas
- IRSA clínica mediante interrogatorio quincenal a cada participante durante 6 meses (de marzo a agosto de 1997)
- incapacidad laboral por IRSA (códigos CIE-9) durante un año (de marzo de 1997 a febrero de 1998).

La información sobre las ausencias laborales de la totalidad de los empleados de la entidad bancaria debido a incapacidad por estas causas permitió conformar en el momento del análisis dos grupos de comparación: uno integrado por los que recibieron placebo y otro compuesto por los que no participaron en la vacunación. Los códigos fueron abiertos para el análisis al final del estudio.

Entre los requisitos éticos se contó con la aprobación del proyecto por parte del Centro de Investigaciones de la Facultad Nacional de Salud Pública.

La participación voluntaria de los empleados se motivó mediante una carta de invitación y se utilizó un formato de consentimiento individual, el cual fue firmado por cada participante.

## Procesamiento y análisis de los datos

La entrada de la información se realizó por duplicado y se conformaron dos bases de datos, diseñadas en el programa estadístico Epi Info (versión 6.04). Para controlar su calidad y corregir las incoherencias detectadas en relación con las planillas originales, se confrontaron estas dos bases de datos mediante la función de validación de ese programa.

Se realizó un análisis descriptivo de cada una de las variables sociodemográficas y se compararon los grupos de estudio para determinar la igualdad en sus características generales.

Los efectos colaterales se analizaron con medidas de frecuencia en cada grupo y mediante el cálculo del riesgo relativo (RR). La significación estadística fue valorada mediante la prueba de ji al cuadrado ( $\chi^2$ ) y el nivel de significación se estableció en 0,05. En el análisis de los seguimientos se calculó la proporción de incidencia de IRSA para cada período quincenal y el ausentismo mensual por IRSA mostró la proporción de incidencia de IRSA con discapacidad laboral. La medida de asociación que se utilizó fue el RR—definido como la razón entre la incidencia en el grupo expuesto (vacunados) y la incidencia en el grupo no expuesto (placebo)— para cada seguimiento, y la incidencia acumulada para el todo el período. Para el cálculo de los intervalos de confianza (IC95%) se utilizó el método de Taylor, según el programa Epi Info (versión 6.04).

## RESULTADOS

Los participantes en el estudio (493) representaron el 34,5% del total de empleados de la entidad bancaria en la ciudad de Medellín. Las pérdidas durante el seguimiento fueron el 6% (15)

en el grupo vacunado y el 8% (19) en el grupo placebo ( $\chi^2 = 0,52$ ;  $P = 0,47$ ), y se produjeron, en todos los casos, por retiro de la entidad bancaria o por traslado a otra oficina.

Las mujeres representaron la mayoría en el grupo de estudio, pero no se encontraron diferencias estadísticamente significativas por sexos entre la población participante y la no participante. En la distribución por grupos de edad se observó un predominio notorio del grupo de 18 a 30 años, con más de la mitad de la muestra. Esta distribución por edades fue similar en los que no participaron. Sin embargo, el grado de escolaridad (clasificado en tres categorías: bachilleres, profesionales con carrera universitaria y tecnólogos, y profesionales con estudios de postgrado) mostró diferencias, con un mayor número de empleados con menor grado de escolaridad entre los participantes. Además, los empleados de las agencias de atención al público participaron en mayor proporción que los empleados de las oficinas administrativas (cuadro 1).

Al establecer la comparación entre el grupo que recibió la vacuna con el que recibió placebo, no se observaron diferencias según las variables sociodemográficas (cuadro 2), excepto para las mujeres, 71,7% en el grupo vacunado y 79,7% en el grupo que recibió placebo ( $P = 0,038$ ). A pesar de esto, se consideró que la aleatorización fue adecuada, ya que no se registran diferencias en la susceptibilidad según el sexo.

Los efectos colaterales de la vacunación después de las primeras 72 horas fueron evaluados como locales o sistémicos; solamente hubo diferencias estadísticamente significativas en el edema y el eritema, según lo relatado por los participantes. En el grupo vacunado, aunque la diferencia no fue estadísticamente significativa, se observó una mayor proporción de empleados con sensación de fiebre. Los demás efectos colaterales sistémicos no mostraron diferencias significativas (cuadro 3).

En el análisis bivalente para casos de IRSA (dolor de garganta, fiebre y tos por más de 24 horas), la incidencia entre el grupo vacunado y el grupo

**CUADRO 1. Distribución proporcional de las variables sociodemográficas entre participantes y no participantes. Entidad Bancaria, Medellín, 1997**

Variables	Población participantes n = 493 (%)	Población no participantes n = 937 (%)	$\chi^2$	P
Sexo: mujeres	75,7	77,4	0,35	0,55
Edad (años):				
18-30	58,0	54,1	4,78	0,19
31-40	33,7	34,9		
41-50	7,3	8,7		
51-60	1,0	2,3		
Nivel de escolaridad:				
Hasta secundaria completa	17,0	8,0	76,31	0,00001
Universitaria	76,5	69,1		
Postgrado	6,5	22,9		
Oficios:				
Jefes	10,1	9,4	0,21	0,90
Analistas — auxiliares	82,5	83,2		
Oficios generales	7,3	7,4		
Áreas de trabajo:				
Agencias de atención al público	63,0	45,8	37,8	0,00001
Oficinas administrativas	37,0	54,2		

**CUADRO 2. Distribución proporcional de las variables sociodemográficas entre el grupo de estudio y el grupo control. Entidad Bancaria, Medellín, 1997**

Variables	Vacunados n = 247 (%)	Placebo n = 246 (%)	$\chi^2$	P
Sexo: mujeres	71,7	79,7	4,29	0,038
Edad (años):				
18-30	57,9	58,1	0,20	0,98
31-40	33,6	33,7		
41-50	7,3	7,3		
51-60	1,2	0,8		
Nivel de escolaridad:				
Hasta secundaria completa	19,4	14,6	2,05	0,36
Universitaria	74,5	78,5		
Postgrado	6,1	6,9		
Nivel socioeconómico:				
Estrato bajo	4,0	2,0	3,13	0,53
Estrato medio bajo	22,3	25,2		
Estrato medio medio	58,7	57,5		
Estrato medio alto	14,6	15,0		
Estrato alto	0,4	0,0		
Oficios:				
Jefes	10,1	10,2	0,74	0,86
Analistas	25,9	24,4		
Auxiliares	55,9	58,9		
Oficios generales	8,1	6,5		
Áreas de trabajo:				
Agencias de atención al público	63,1	63,4	0,00	0,95
Oficinas administrativas	36,9	36,6	0,00	0,95

placebo mostró diferencias en el sexto seguimiento (de mayo 15 al 31) y para todo el semestre. Se observó una disminución significativa de casos en los

vacunados, con una incidencia de 78,5% en este grupo, en comparación con el 91,5% en el grupo placebo, lo que representa una protección (1-RR)

del 14% contra estos episodios, con valores entre el 7 y el 20% (0,80–0,93), como se muestra en el cuadro 4.

Como casos de IRSA con discapacidad laboral fueron considerados los trabajadores que estuvieron incapacitados según la Seguridad Social en Salud a causa de IRSA o sus complicaciones, de acuerdo con la CIE-9 (códigos 381, 382, 460 al 466, 480 al 487 y 490). Estos casos se analizaron en 12 cortes mensuales, de marzo de 1997 a febrero de 1998. La incidencia acumulada de IRSA con discapacidad laboral en el año de seguimiento fue 15,8% en el grupo vacunado y 22,8% en el grupo

placebo. Esta disminución de la incidencia acumulada anual de episodios de IRSA representó una efectividad de la medida de intervención estudiada, del 31% (RR = 0,69), con valores entre 0 y 52% (IC95%: 0,48–1,0). Si se hace el análisis mensual de todo el año de seguimiento, esta efectividad fue significativamente mayor en el mes de octubre con un RR de 0,11 (IC95%: 0,01–0,87) (cuadro 5).

Al comparar la incidencia acumulada anual de IRSA con discapacidad laboral en el grupo de vacunados con la población que no participó en el estudio, se encontró una efectividad del

52% (RR = 0,48), con valores entre 35 y 74% (IC95% 0,36–0,65). Al realizar esta misma comparación entre el grupo placebo y la población que no participó se encontraron diferencias significativas en el seguimiento del mes de mayo, y cercanas al nivel de significación en el mes de septiembre. En el mes de octubre no se reportaron diferencias como las señaladas anteriormente (cuadro 6).

El total de días de ausencia fue de 109 (39 personas) en el grupo de vacunados, 150 (56 personas) en el grupo de placebo y 784 (307 personas) en el grupo que no participó. Se calculó para la entidad bancaria en estudio un costo promedio por día de incapacidad de US\$ 24,00 y un costo anual de vacunar a un trabajador de US\$ 4,80. Según los resultados de este estudio, por cada 100 trabajadores se perdieron 61 días laborables, con un costo total diario directo para la empresa de US\$ 1 464,00, mientras que el costo de vacunar a 100 trabajadores sería de US\$ 480,00, lo que representaría una ganancia moderada al reducir a la mitad el costo directo por los días perdidos por discapacidad, sin incluir los costos indirectos que la ausencia de un trabajador ocasiona a la empresa.

Al analizar las ausencias laborales por enfermedades no incluidas en los códigos correspondientes a IRSA, se encontró que 114 vacunados (46%) y 93 participantes del grupo de placebo (38%) se ausentaron del trabajo por discapacidad, mientras que esta proporción fue del 104% (974 ausencias) en el grupo no participante. Esta diferencia fue altamente significativa ( $P < 0,001$ ).

**CUADRO 3. Distribución proporcional de los efectos colaterales, locales y sistémicos, según la medida de intervención. Entidad Bancaria, Medellín, 1997**

Efectos colaterales	Vacunados <i>n</i> = 247		Placebo <i>n</i> = 246		Riesgo relativo (IC95%)	<i>P</i>
	No.	(%)	No.	(%)		
<b>Locales:</b>						
Eritema	8	(3,2)	1	(0,4)	8,0 (1,0–63,2)	0,02
Edema	9	(3,6)	2	(0,8)	4,5 (1,0–20,5)	0,03
Dolor	128	(51,8)	133	(54,1)	1,0 (0,8–1,1)	0,62
Brote	0	(0,0)	2	(0,8)	—	0,25 <sup>a</sup>
<b>Sistémicos:</b>						
Fiebre	8	(3,2)	4	(1,6)	2,0 (0,6–6,5)	0,25
Malestar	50	(20,2)	51	(20,7)	1,0 (0,7–1,4)	0,89
Cefalea	32	(13,0)	29	(11,8)	1,1 (0,7–1,8)	0,69

<sup>a</sup> Prueba exacta de Fisher.

**CUADRO 4. Proporciones de incidencia de IRSA<sup>a</sup> por período quincenal de seguimiento según medida de intervención. Entidad Bancaria, Medellín, 1997**

Período de seguimiento	Vacunados <i>n</i> = 247		Placebo <i>n</i> = 246		Riesgo relativo (IC95%)	<i>P</i>
	Casos	%	Casos	%		
Marzo 1–14	22	8,9	29	11,8	0,76 (0,45–1,28)	0,29
Marzo 15–30	23	9,3	20	8,1	1,15 (0,65–2,09)	0,64
Abril 1–14	15	6,1	21	8,5	0,71 (0,38–1,35)	0,29
Abril 15–30	18	7,3	21	8,5	0,85 (0,47–1,56)	0,61
Mayo 1–14	16	6,5	19	7,7	0,85 (0,47–1,56)	0,59
Mayo 15–31	8	3,2	32	13,0	0,25 (0,12–0,53)	< 0,000
Junio 1–14	20	8,1	17	6,9	1,17 (0,63–2,18)	0,62
Junio 15–30	14	5,7	9	3,7	1,55 (0,68–3,51)	0,29
Julio 1–14	15	6,1	9	3,7	1,65 (0,74–3,73)	0,21
Julio 15–31	9	3,6	15	6,1	0,60 (0,27–1,34)	0,21
Agosto 1–14	15	6,1	16	6,5	0,93 (0,47–1,85)	0,84
Agosto 15–31	19	7,7	17	6,9	1,12 (0,59–2,09)	0,74
Total	194	78,5	225	91,5	0,86 (0,80–0,93)	< 0,000

<sup>a</sup> IRSA: Infección respiratoria superior aguda, definida como dolor de garganta, fiebre y tos de más de 24 horas de duración, según informaran los empleados durante los seguimientos quincenales.

## DISCUSIÓN

El diseño de este estudio permitió evaluar la efectividad de una vacuna contra la influenza —preparada con las cepas recomendadas por la OMS para el período 1996–1997—, en una población de adultos sanos, trabajadores de una entidad bancaria de la ciudad de Medellín, Colombia. Para tal fin se definieron tres grupos de comparación: un grupo que recibió la va-

**CUADRO 5. Proporciones de incidencia de IRSA con discapacidad laboral<sup>a</sup> por mes según medida de intervención. Entidad Bancaria, Medellín, 1997–1998**

Período de seguimiento	Vacunados n = 247		Placebo n = 246		Riesgo relativo (IC95%)	P
	Casos de discapacidad	%	Casos de discapacidad	%		
Marzo	4	1,6	6	2,4	0,66 (0,19–2,32)	0,52
Abril	4	1,6	4	1,6	1,0 (0,25–3,94)	0,99
Mayo	5	2,0	8	3,2	0,62 (0,21–1,88)	0,39
Junio	4	1,6	3	1,2	1,33 (0,30–5,87)	0,71
Julio	3	1,2	3	1,2	1,0 (0,20–4,89)	0,99
Agosto	1	0,4	3	1,2	0,33 (0,03–3,17)	0,31
Septiembre	1	0,4	5	2,0	0,2 (0,02–1,69)	0,10
Octubre	1	0,4	9	3,7	0,11 (0,01–0,87)	0,01
Noviembre	5	2,0	10	4,1	0,50 (0,17–1,44)	0,19
Diciembre	6	2,4	2	0,8	2,99 (0,61–14,7)	0,16
Enero	3	1,2	1	0,4	2,99 (0,31–28,5)	0,32
Febrero	2	0,8	2	0,8	1,0 (0,14–7,01)	0,99
Total	39	15,8	56	22,8	0,69 (0,48–1,0)	0,05

<sup>a</sup> IRSA con discapacidad laboral: ausencias laborales por discapacidad médica certificada por la Seguridad Social en Salud según los siguientes códigos CIE-9: 381, 382, 460–466, 480–487 y 490.

**CUADRO 6. Proporciones de incidencia de IRSA con discapacidad laboral<sup>a</sup> por mes entre los vacunados y los no participantes. Entidad Bancaria, Medellín, 1997–1998**

Período de seguimiento	Vacunados n = 247		Placebo n = 937		Riesgo relativo (IC95%)	P
	Casos de discapacidad	%	Casos de discapacidad	%		
Marzo	4	1,6	26	2,8	0,58 (0,21–1,66)	0,30
Abril	4	1,6	40	4,3	0,38 (0,14–1,05)	0,05
Mayo	5	2,0	51	5,4	0,37 (0,15–0,92)	0,02
Junio	4	1,6	26	2,8	0,58 (0,21–1,66)	0,30
Julio	3	1,2	21	2,2	0,54 (0,16–1,8)	0,31
Agosto	1	0,4	17	1,8	0,22 (0,03–1,67)	0,11
Septiembre	1	0,4	20	2,1	0,19 (0,03–1,41)	0,07
Octubre	1	0,4	12	1,3	0,32 (0,04–2,42)	0,24
Noviembre	5	2,0	28	3,0	0,68 (0,26–1,74)	0,41
Diciembre	6	2,4	31	3,3	0,73 (0,31–1,74)	0,48
Enero	3	1,2	14	1,5	0,81 (0,24–2,81)	0,74
Febrero	2	0,8	21	2,2	0,36 (0,09–1,53)	0,15
Total	39	15,8	307	32,8	0,48 (0,36–0,65)	<0,000

<sup>a</sup> IRSA con discapacidad laboral: ausencias laborales por discapacidad médica certificada por la Seguridad Social en Salud según los siguientes códigos CIE-9: 381, 382, 460–466, 480–487 y 490.

cuna, un grupo que recibió placebo y otro grupo compuesto por los trabajadores de la entidad bancaria que no fueron vacunados. Las características sociodemográficas fueron similares en los tres grupos de comparación.

Los participantes reportaron pocos efectos secundarios, en su mayoría locales, y solo el edema y el eritema mostraron significación estadística. Este

hallazgo concuerda con lo notificado en poblaciones similares a la de esta investigación (3, 6, 13).

La definición de IRSA utilizada en este estudio estuvo basada en la auto-notificación de síntomas y en los registros de incapacidad laboral, por lo que muchos casos clasificados como IRSA pudieron no haber sido producidos por el virus de la influenza. Esto im-

plica una subestimación de la eficacia real de la vacuna, ya que clasifica como casos de IRSA infecciones producidas por otros agentes contra los cuales la vacuna no tiene efecto. No se realizó la confirmación etiológica mediante aislamiento vírico en ninguno de los casos encontrados en el estudio, lo que impidió mejorar la especificidad de la definición de caso. Solo se analizó la información epidemiológica del comportamiento de la influenza, tanto en Medellín como en toda Colombia, con el fin de buscar una asociación epidemiológica entre los casos notificados en el estudio y los brotes de influenza confirmados en el país, según se discute más adelante.

Tampoco se realizó la titulación de anticuerpos contra la hemaglutinina y la neuroaminidasa del virus de la influenza antes y después de la medida de intervención, debido a limitaciones de presupuesto, su alto costo y por considerar que la inmunogenicidad de la vacuna ya había sido documentada (14).

Los resultados de este estudio mostraron un bajo nivel de protección, aunque con una reducción significativa de los episodios de IRSA a nivel global (14%, RR = 0,86; IC95%: 0,80–0,93). Sin embargo, cuando se analizan los períodos de seguimiento, se observa que el nivel de protección aumentó a 75% en el seguimiento realizado entre el 15 y el 31 de mayo (RR = 0,25; IC95%: 0,12–0,53) y resultó estadísticamente significativo. Esto coincidió con el brote causado por el virus de la influenza B/Beijing en Colombia, confirmado por aislamiento vírico, durante los meses de abril, mayo y junio de 1997, posterior a la fecha de aplicación de la vacuna en el presente estudio (9). Se podría suponer entonces que los casos de IRSA registrados en la entidad bancaria durante este período fueron causados por esta cepa vírica, lo que elevó la efectividad de la vacuna a valores semejantes a los notificados por el fabricante (14) y en otros estudios que incluyeron definiciones de caso similares también en poblaciones laborales (6, 15, 16).

Un estudio realizado en el invierno de 1994 en trabajadores adultos sanos

en la región de Minneapolis-St. Paul, Estados Unidos (15), demostró que la vacunación contra la influenza permitió disminuir los casos de IRSA en 25% y las ausencias por incapacidad laboral por causa médica en 43%. Asimismo, disminuyó el ausentismo por todas las enfermedades en 36% y las consultas médicas en 44%. Sin embargo, este estudio ha sido criticado por el corto período de seguimiento (1 año) y la cobertura de una sola estación y una sola localidad, lo que podría dar como resultado una sobreestimación del nivel real de protección por la vacunación (17). Aunque en el presente estudio se hizo también un seguimiento de un año, se debe tener en cuenta que el comportamiento de la influenza en zonas tropicales, como Colombia, difiere del que se observa en países con cuatro estaciones bien delimitadas. Para el año del estudio, de acuerdo con la vigilancia para el virus de la influenza que realiza el Instituto Nacional de Salud de Colombia (INS), en el país se registraron dos períodos epidémicos confirmados (9).

Otro estudio experimental, con doble enmascaramiento, aleatorizado y con placebo, realizado también en una población laboral, fue llevado a cabo por Bridges y colaboradores (16). Este estudio analizó durante dos años la efectividad y los beneficios en función del costo de la vacunación contra la influenza en 2 375 trabajadores, y mostró una eficacia de 86% ( $P = 0,001$ ), así como una reducción de los síntomas, visitas al médico y días perdidos por incapacidad de 34%, 42% y 32%, respectivamente. La eficacia de la vacunación contra la enfermedad comprobada por serología fue de 53% ( $P = 0,33$ ). Este estudio concluyó que el efecto protector de la vacuna es modesto y, aunque puede reducir los síntomas, el ausentismo y las consultas al médico, este efecto dependerá de que la composición de la vacuna se corresponda con las cepas víricas circulantes (16).

Al analizar las formas más graves de IRSA, expresadas por la incapacidad

laboral certificada, el efecto protector global fue mucho mayor de 3% (RR = 0,69; IC95%: 0,48–1,0) al comparar el grupo vacunado con el grupo placebo, y de 52% (RR = 0,48; IC95%: 0,63–0,65) al comparar el grupo placebo con los que no participaron. Esto confirma que la vacuna podría conferir una mayor protección contra aquellas formas de la enfermedad que ocasionan discapacidad laboral.

Al hacer el análisis de los niveles de protección durante el año de seguimiento de las ausencias por discapacidad laboral, llama la atención cómo durante los meses de abril y mayo —en los que se confirmó en Colombia el brote por influenza B/Beijing— no hubo diferencias significativas entre el grupo vacunado y el grupo placebo. Sin embargo, estas diferencias sí alcanzaron significación estadística cuando se comparó el número de ausencias por discapacidad laboral del grupo vacunado con el grupo no participante, con una efectividad del 63% en el mes de mayo (RR 0,37%; IC95%: 0,15–0,92). Esto podría explicarse por el efecto Hawthorne (18) si consideramos que, al comparar la presencia de síntomas de IRSA según las visitas quincenales realizadas a cada uno de los participantes, el grupo placebo puede haber modificado su conducta y consultar menos al médico, por lo cual habría recibido menos certificaciones de discapacidad. Esto pudo no suceder en el grupo de no participantes que, al no estar en seguimiento, consultó al médico de forma habitual. Se debe subrayar que, al hacer el análisis de las ausencias por discapacidad laboral por causas diferentes a IRSA, el número de ausencias fue de 114 (46%) en el grupo vacunado, 93 (38%) en el grupo placebo y 977 (104%) en el grupo no participante, lo que pudiera apoyar esta hipótesis.

Sin embargo, cuando se hace el mismo análisis de las formas de IRSA con discapacidad laboral durante el mes de octubre —época en la cual se confirmó en Colombia un brote de influenza A/H3N2 (9)— se observa un

nivel de protección contra esas formas de IRSA entre los vacunados del 89% (RR 0,11; IC95%: 0,01–0,87) en comparación con los que recibieron placebo, significación que no se alcanzó para ese mes entre el grupo vacunado y el grupo no participante, posiblemente debido a la falta de poder estadístico. Como se observa en el cuadro 6, el RR para el mes de octubre fue de 0,32 (IC95% 0,04–2,42), lo que daría un nivel de protección de 68%, muy similar al obtenido en el mes de mayo, pero sin significación estadística por haberse reportado solo una ausencia por esta causa en el grupo vacunado durante este mes.

En el presente estudio no se buscó el agente etiológico causal de IRSA, sino que se adoptó una definición clínica de caso. Esto no permitió demostrar la verdadera eficacia de la vacuna, en tanto que por la baja especificidad de la definición en torno al virus causal de la influenza se podría esperar que la eficacia de la vacuna fuera mayor, aunque se encuentran niveles de protección similares a los notificados, cuando se tienen en cuenta los meses en que se presentaron brotes confirmados por el virus de la influenza en Colombia.

Una de las ventajas del presente estudio fue la posibilidad de contar con los datos de las ausencias por discapacidad, tanto de la población participante (grupo de vacunados y placebo) como de la población no participante, lo que permitió demostrar la eficacia de la vacuna contra formas más graves de la enfermedad.

Los hallazgos de este estudio, si bien muestran un ligero beneficio en la población trabajadora, no implican que el beneficio de la inmunización se extienda a toda la población adulta de un país como parte de la política de vacunación del estado. Sería recomendable, antes de considerar la vacunación de la población adulta joven a nivel nacional, que se apliquen las recomendaciones internacionales de vacunar a los grupos en alto riesgo, no contemplados en esta investigación.

## REFERENCIAS

1. Jawetz E. Microbiología médica. 10a. ed. México: Manual Moderno; 1983. p 434.
2. Riddiough MA, Pharm D, Sisk J, Bell J. Influenza vaccination: cost effectiveness and public policy. JAMA 1983;243:3189-3195.
3. Gardner P, Schaffner W. Immunization of adults. N Engl J Med 1993;328:1252-1258.
4. Sox HC. Preventive health services in adults. N Engl J Med 1994;330(22):1589-1595.
5. Prevention and control of influenza: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR April 14, 2000;49(RR03):1-38.
6. Campbell DS, Rumley M. Cost-effectiveness of the influenza vaccine in a healthy, working-age population. JOEM 1997;39(5):408-414.
7. Brammer L, Izurieta H, Fukuda K, Schmeltz L, Regnery H, Hall H, et al. Surveillance for Influenza. United States 1994-95, 1995-96, and 1997-97 seasons. MMWR April 28, 2000; 49(SS03);13-28.
8. Colombia, Ministerio de Salud. Instituto Nacional de Salud. Epidemia de influenza A/H3N2 en Colombia, agosto-octubre de 1996. Informe Quincenal Epidemiológico Nacional (IQEN) 1996;1 (1):2-6.
9. Colombia, Ministerio de Salud. Instituto Nacional de Salud. Vigilancia epidemiológica para influenza y otros virus respiratorios. Informe Quincenal Epidemiológico Nacional (IQEN). 1998; 3(1):1-6.
10. Colombia, Ministerio de Salud. Instituto Nacional de Salud. Epidemia de influenza A/H3N2/Beijing/32/92 en Amabalema, Tolima, 1994. Informe Quincenal Epidemiológico Nacional (IQEN). 1996;1(1):6-8.
11. Colombia, Ministerio de Salud. Instituto Nacional de Salud. Epidemia de influenza A/H3N2 en Colombia en 1996: actualización. Informe Quincenal Epidemiológico Nacional (IQEN). 1996;1(3):39-41.
12. Colombia, Ministerio de Salud. Instituto Nacional de Salud. Influenza 1997: un nuevo aislamiento en Colombia. Informe Quincenal Epidemiológico Nacional (IQEN). 1997;2(12): 172-173.
13. U.S. Department of Health and Human Services. CDC. Prevention and control of Influenza. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) MMWR 1996;45(RR-5):1-24.
14. Gasparini R, Guazzi B. Evaluation of the tolerability and immunogenicity of the licensed Influenza vaccine AgrippalS1 (Biocine S.p.A.). Formulation 1993/1994 in adults. Siena: Istituto di Igiene, Università di Siena. p. 42.
15. Nichol K, Lind A, Margolis K, Murdoch M, McFadden R, Hauge M, et al. The effectiveness of vaccination against influenza in healthy working adults. N Engl J Med 1995;333(14): 889-893.
16. Bridges CB, Thompson WW, Meltzer MI, Reeve GR, Talamonti WJ, Cox NJ, et al. Effectiveness and cost-benefit of influenza vaccination of healthy working adults, a randomized controlled trial. JAMA, 2000;284(13): 1655-1663.
17. Patriarca P. Influenza vaccine for healthy adults? [Editorial]. N Engl J Med 1995;333(14): 933-934.
18. Knapp RG, Miller C. Clinical epidemiology and biostatistics. Baltimore, Maryland: Williams and Wilkins; 1992. p. 131.

Manuscrito recibido el 26 de febrero de 2001 y aceptado para publicación, tras revisión, el 3 de agosto de 2001.

### ABSTRACT

## Effectiveness of an influenza vaccine in a working population in Colombia

**Objective.** To determine if a vaccine against influenza significantly decreases episodes of acute upper respiratory infection (AURI) and work absenteeism caused by AURI, in healthy adult employees of a banking entity in the city of Medellín, Colombia.

**Methods.** This was a double-blind randomized placebo-controlled study with 493 volunteers. The volunteers were randomly assigned to two groups, an experimental group and a control group, with 247 and 246 employees, respectively. The experimental group participants received a dose of 0.5 mL of an influenza vaccine containing surface antigens of the strains recommended by the World Health Organization for the 1996-1997 period, with subtypes A/Wuhan/359/95 (H3N2), A/Texas/36/91 (H1N1), and B/Beijing/184/93. An illness was considered an episode of AURI when a participant reported having a sore throat, fever, and a cough lasting more than 24 hours. Evaluations were made every 2 weeks over a 6-month period; the severity of the episodes was assessed in terms of lost workdays due to AURI (defined according to the ninth revision of the *International Classification of Diseases*, or ICD-9), through monthly evaluations of incapacitating work absences certified by the Colombian Social Security system, over the period of a year.

**Results.** Side effects associated with the vaccine were erythema (relative risk (RR) = 8.0;  $P = 0.02$ ) and local edema (RR = 4.5;  $P = 0.03$ ). The proportion of the annual cumulative incidence of episodes of AURI was 78.5% for the vaccinated persons and 91.5% for those in the placebo group, with a reduction of 14%, with values between 7% and 20% (RR = 0.86; 95% confidence interval (CI) = 0.80-0.93). The annual cumulative incidence of incapacitating AURI was 15.8% in those vaccinated, with a reduction of 31% in comparison to the placebo group (22.8%), with values between 0% and 52% (RR = 0.69; 95% CI = 0.48-1.0). These levels of protection, both against more mildly symptomatic forms of AURI and those causing lost workdays, increased significantly (between 62% and 89%) in the months of May and October, when outbreaks caused by the influenza virus were confirmed in Colombia.

**Conclusions.** The results demonstrated that the influenza vaccination strategy decreased the AURI episodes as well as the number of work absences due to AURI in the healthy adult employees of a banking entity in the city of Medellín, Colombia. The impact that influenza has on this population group is small, and the effect of this vaccination measure is greater when the influenza virus is in circulation.