

Original breve

## Influencia del criterio de selección de pacientes para la toma de frotis en la estimación de la efectividad de la vacuna antigripal

Iván Martínez-Baz<sup>a,b,\*</sup>, Marcela Guevara<sup>a,b</sup>, Fernando Elía<sup>c</sup>, Carmen Ezpeleta<sup>d</sup>, Mirian Fernández Alonso<sup>e</sup> y Jesús Castilla<sup>a,b</sup>

<sup>a</sup> Instituto de Salud Pública de Navarra, Pamplona, España

<sup>b</sup> CIBER de Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP), España

<sup>c</sup> Dirección de Atención Primaria, Servicio Navarro de Salud, Pamplona, España

<sup>d</sup> Servicio de Microbiología Clínica, Complejo Hospitalario de Navarra, Pamplona, España

<sup>e</sup> Servicio de Microbiología Clínica, sección de Virología, Clínica Universidad de Navarra, Pamplona, España

### INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

*Historia del artículo:*

Recibido el 11 de julio de 2013

Aceptado el 13 de septiembre de 2013

On-line el 4 de diciembre de 2013

*Palabras clave:*

Gripe

Estudios de muestreo

Diagnóstico de laboratorio

Vacuna antigripal

Estudio de casos y controles

Vigilancia centinela

Sesgo de selección

*Keywords:*

Influenza

Sampling studies

Laboratory diagnoses

Influenza vaccine

Case control study

Sentinel surveillance

Selection bias

### R E S U M E N

**Objetivo:** Estimar la efectividad de la vacuna antigripal según el criterio de selección en la toma de frotis. **Método:** Estudio de casos y controles de casos confirmados (n=909) y controles negativos para gripe (n=732) en las temporadas 2010-2011 a 2012-2013 en Navarra. La efectividad ajustada de la vacuna se estimó incluyendo todos los frotis de pacientes con síndrome gripal y seleccionando sólo los dos primeros por médico y semana.

**Resultados:** Los dos primeros pacientes por médico y semana estaban menos vacunados (7,9% frente a 12,5%, p=0,021) y se confirmaron menos para gripe (53,6% frente a 66,4%, p <0,001), diferencias que se redujeron al ajustar por covariables. La efectividad de la vacuna calculada con todos los frotis fue del 49% (intervalo de confianza del 95% [IC95%]: 23-66%) y del 55% (IC95%: 27-72%) al analizar los dos primeros frotis semanales.

**Conclusión:** La selección de los primeros pacientes semanales puede sesgar la efectividad de la vacuna antigripal, aunque en las temporadas analizadas este sesgo fue pequeño.

© 2013 SESPAS. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

### Influence of distinct criteria for selecting patients for swabbing on estimation of the effectiveness of the influenza vaccine

#### A B S T R A C T

**Objective:** To estimate the effectiveness of the influenza vaccine under different criteria for selecting patients for swabbing.

**Method:** A case-control study was performed of laboratory-confirmed cases (n=909) and negative controls for influenza (n=732) in the 2010-2011 to 2012-2013 seasons in Navarre (Spain). The adjusted vaccine effectiveness was estimated by including all swabs from patients with influenza-like-illness and selecting only the first two cases per physician and week.

**Results:** The first two patients per physician and week were less frequently vaccinated against influenza (7.9% vs. 12.5%, p=0.021) and less often received confirmation of influenza (53.6% vs. 66.4%, p <0.001) than subsequent patients. These differences decreased after adjustment for covariates. The effectiveness of the influenza vaccine was 49% (95% CI: 23-66%) when all swabs were included and was 55% (95% CI: 27-72%) when we selected the first two swabs per week and physician.

**Conclusion:** The selection of the first two patients per physician and week may bias assessment of the effectiveness of the influenza vaccine, although this bias was small in the seasons analyzed.

© 2013 SESPAS. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

### Introducción

La gripe es un importante problema de salud pública, y la principal medida para hacerle frente es la vacuna. La vacuna antigripal debe ser reformulada cada año para que coincida con el virus que se espera que circule, por lo que su efectividad varía<sup>1</sup>.

Los estudios observacionales estiman la efectividad vacunal en condiciones reales, pero han de superar los posibles sesgos<sup>2-5</sup>. El diseño de casos y controles que compara casos confirmados de gripe y controles negativos se ha convertido en la opción de elección para evaluar la efectividad de la vacuna antigripal, ya que aprovecha información de determinaciones realizadas con fines asistenciales o de vigilancia epidemiológica, y garantiza la comparabilidad entre los casos y los controles al ser el reclutamiento ciego desde el punto de vista del paciente y del médico<sup>6-9</sup>. Aunque la situación ideal es tomar frotis a todos los pacientes con síndrome gripal<sup>10,11</sup>, con frecuencia no es posible y se seleccionan muestras de pacientes

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [imartinba@navarra.es](mailto:imartinba@navarra.es) (I. Martínez-Baz).

con criterios sistemáticos<sup>12,13</sup>; sin embargo, no se ha evaluado la influencia de esta selección en las estimaciones de la efectividad vacunal.

En Navarra, la red de médicos centinela estableció desde 2009 la toma de frotis para la detección de gripe en todos los pacientes con síndrome gripal. El objetivo fue estimar, para las temporadas 2010-2011 a 2012-2013, la efectividad de la vacuna antigripal aplicando tres criterios de selección de pacientes en la toma de frotis: 1) todos los casos con síndrome gripal atendidos por médicos centinelas, 2) los dos primeros casos por médico a la semana, y 3) el criterio anterior añadiendo todos los pacientes de 65 y más años de edad.

## Método

La red de médicos centinela para la vigilancia de la gripe en Navarra estaba formada, entre 2010 y 2013, por 76 a 80 médicos que recibieron la instrucción de tomar frotis nasofaríngeo a todos los pacientes con síndrome gripal que consultasen en los primeros 5 días desde el comienzo de los síntomas, previo consentimiento verbal. Los frotis se analizaron para la detección de virus de la gripe mediante reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa (RT-PCR, *reverse transcription polymerase chain reaction*).

De las bases de datos asistenciales se obtuvieron las consultas por síndrome gripal atendidas por cada médico con variables sociodemográficas, clínicas y de vacunación frente a la gripe. Se consideró que un paciente estaba vacunado 14 días tras la administración de la vacuna antigripal de la temporada correspondiente.

El análisis se restringió a los pacientes a quienes se realizó frotis. Se compararon las características de los dos primeros pacientes por cada médico y semana con las de los siguientes pacientes. La comparación se repitió entre los dos primeros pacientes y todos los de 65 y más años de edad frente al resto. Mediante un diseño de casos y controles se estimó la efectividad de la vacuna antigripal. Los casos fueron los pacientes con gripe confirmada, y controles los que resultaron negativos. Mediante regresión logística se calcularon *odds ratios* (OR) ajustadas con intervalos de confianza del 95% (IC95%). La efectividad de la vacuna se calculó como  $(1 - OR) \times 100$ .

## Resultados

Durante el periodo de estudio se diagnosticaron 1641 casos de síndrome gripal, a los que se tomó frotis nasofaríngeo para la detección de virus de la gripe por RT-PCR: 555 en la temporada 2010-2011, 528 en 2011-2012 y 558 en 2012-2013. El 55,4% de los pacientes resultaron positivos para el virus de la gripe, y el 85,9% representaron los dos primeros frotis semanales tomados por cada médico.

En comparación con el resto de los pacientes, entre los dos primeros reclutados por cada médico y semana fue menos frecuente estar vacunado de gripe (7,9% frente a 12,5%; OR = 0,60; IC95%: 0,39-0,93), la confirmación del diagnóstico de gripe (53,6% frente a 66,4%; OR = 0,59; IC95%: 0,44-0,78), el padecer enfermedades crónicas (OR = 0,67; IC95%: 0,50-0,91) y la presentación durante el pico de circulación de la gripe (OR = 0,09; IC95%: 0,04-0,21), y fue más frecuente la residencia en medio urbano (OR = 1,54; IC95%: 1,10-2,15) (tabla 1). Al ajustar por la edad, las enfermedades crónicas, el periodo epidemiológico y la temporada, se redujo la asociación entre ser uno de los dos primeros pacientes reclutados a la semana tanto con estar menos vacunado de la gripe (OR = 0,76; IC95%: 0,46-1,26) como con la menor frecuencia de confirmación de gripe (OR = 0,87; IC95%: 0,64-1,18), y ambas asociaciones perdieron la significación estadística.

En una comparación similar seleccionando los dos primeros casos por médico y semana además de todos aquellos de edad

igual o superior a 65 años, los seleccionados estaban vacunados en proporción similar al resto (8,5% y 9,0%; OR = 0,94; IC95%: 0,57-1,46), pero se confirmó la gripe en un menor porcentaje (53,8% y 66,0%; OR = 0,60; IC95%: 0,44-0,81) (tabla 1). En el análisis ajustado, esta diferencia dejó de ser estadísticamente significativa (OR = 0,88; IC95%: 0,64-1,21).

Entre los pacientes con frotis de las tres temporadas, los controles estaban más vacunados (10,2%) que los casos (7,2%;  $p=0,026$ ). En el análisis de regresión logística ajustado por los posible confundidores, la efectividad de la vacuna antigripal para prevenir casos confirmados cuando se analizaron todos los pacientes con frotis fue del 49% (IC95%: 23-66%). Cuando se incluyeron sólo los dos primeros frotis por cada médico y semana, la estimación de la efectividad aumentó al 55% (IC95%: 27-72%), y cuando se incluyeron además todos los frotis tomados a pacientes de 65 años o más fue del 56% (IC95%: 30-72%). Las diferencias entre las estimaciones ajustadas de efectividad obtenidas según los tres criterios de selección de pacientes se mantuvieron sin cambios en el análisis restringido al periodo de detecciones continuadas de gripe, fueron más pronunciadas en la temporada 2010-2011 y casi no afectaron a las otras dos temporadas (tabla 2).

## Discusión

La selección de los primeros pacientes que consultan por síndrome gripal cada semana es un criterio de fácil aplicación en el sistema asistencial, pero tiende a seleccionar pacientes algo diferentes del resto, por estar menos vacunados de gripe y tener menor probabilidad de confirmarse el virus de la gripe. Al añadir todos los pacientes de 65 años o más de edad en la selección desaparecen las diferencias en el estado vacunal, pero no en la probabilidad de diagnóstico de gripe. Estas diferencias por estado vacunal y probabilidad de diagnóstico de gripe pueden introducir un sesgo de selección en la estimación de la efectividad de la vacuna antigripal.

En el Sistema de Vigilancia de la Gripe en España y en el estudio de casos y controles para evaluar la efectividad de la vacuna de la gripe en España (cycEVA) se aplica el criterio de selección de los dos primeros pacientes de cada médico y semana, añadiendo todos los pacientes a partir de los 65 años de edad<sup>12</sup>. Así se pretende descargar el exceso de trabajo que se produce en la red durante el pico de gripe y optimizar el gasto de determinaciones de laboratorio<sup>14</sup>. A la vista de los resultados de nuestro estudio, el sesgo que introduce esta selección no produce desviaciones importantes en las estimaciones ajustadas de la efectividad de la vacuna en las tres temporadas analizadas.

La selección sistemática de los primeros pacientes de la semana tiende a sobrerrepresentar las colas con respecto al pico de circulación del virus de la gripe. Desde el punto de vista de la vigilancia virológica, esto permite mantener una alta sensibilidad en la detección de virus circulantes al comienzo y al final de la onda de gripe, pero hace que el porcentaje de positividad de los frotis infraestime la proporción de casos de gripe en los pacientes con síndrome gripal de la temporada.

La selección de pacientes con criterios sistemáticos puede aproximarse a una selección aleatoria, pero conviene tener presentes los posibles sesgos que pueden producirse por los patrones de uso de los servicios sanitarios por parte de la población<sup>3</sup>.

En resumen, la selección de los pacientes de gripe para la toma de frotis con un criterio sistemático puede introducir un sesgo al estimar la efectividad de la vacuna. Aunque en las temporadas analizadas las desviaciones en la estimación de la efectividad fueron pequeñas, convendría incluir todos los pacientes o aplicar criterios de muestreo que no se vean afectados.

**Tabla 1**

Comparación de los pacientes seleccionados mediante dos diferentes criterios con respecto al resto de pacientes a quienes se tomó frotis (Navarra, 2010-2011 a 2012-2013)

	Total N (%)	Dos primeros pacientes por semana y médico	Resto de pacientes	OR cruda (IC95%)	p	Dos primeros pacientes por semana y médico y todos los ≥65 años	Resto de pacientes	OR cruda (IC95%)	p
		N (%)	N (%)			N (%)	N (%)		
<i>Grupos de edad, años</i>									
0 - 17	308 (18,8)	269 (19,1)	39 (16,8)	1		269 (18,8)	39 (18,4)	1	
18 - 59	1120 (68,2)	962 (68,3)	158 (68,1)	0,88 (0,61-1,29)	0,515	962 (67,3)	158 (74,5)	0,88 (0,61-1,29)	0,515
≥ 60	213 (13,0)	178 (12,6)	35 (15,1)	0,74 (0,45-1,21)	0,227	198 (13,9)	15 (7,1)	1,91 (1,03-3,57)	0,041
<i>Enfermedades crónicas</i>									
No	1229 (74,9)	1071 (76,0)	158 (68,1)	1		1081 (75,6)	148 (69,8)	1	
Sí	412 (25,1)	338 (24,0)	74 (31,9)	0,67 (0,50-0,91)	0,010	348 (24,4)	64 (30,2)	0,74 (0,54-1,02)	0,068
<i>Entorno urbano</i>									
No	286 (17,4)	232 (16,5)	54 (23,3)	1		234 (16,4)	52 (24,5)	1	
Sí	1355 (82,6)	1177 (83,5)	178 (76,7)	1,54 (1,10-2,15)	0,012	1195 (83,6)	160 (75,5)	1,66 (1,18-2,34)	0,004
<i>Vacuna estacional</i>									
No	1501 (91,5)	1298 (92,1)	203 (87,5)	1		1308 (91,5)	193 (91,0)	1	
Sí	140 (8,5)	111 (7,9)	29 (12,5)	0,60 (0,39-0,93)	0,021	121 (8,5)	19 (9,0)	0,94 (0,57-1,46)	0,810
<i>Infección por gripe</i>									
No (controles)	732 (44,6)	654 (46,4)	78 (33,6)	1		660 (46,2)	72 (34,0)	1	
Sí (casos)	909 (55,4)	755 (53,6)	154 (66,4)	0,59 (0,44-0,78)	<0,001	769 (53,8)	140 (66,0)	0,60 (0,44-0,81)	0,001
<i>Temporada</i>									
2010-2011	555 (33,8)	478 (33,9)	77 (33,2)	1		485 (33,9)	70 (33,0)	1	
2011-2012	528 (32,2)	442 (31,4)	86 (37,1)	0,83 (0,59-1,16)	0,267	450 (31,5)	78 (36,8)	0,83 (0,59-1,18)	0,301
2012-2013	558 (34,0)	489 (34,7)	69 (29,7)	1,14 (0,81-1,62)	0,456	494 (34,6)	64 (30,2)	1,11 (0,78-1,60)	0,558
<i>Momento epidemiológico</i>									
Colas	326 (19,9)	320 (22,7)	6 (2,6)	1		320 (22,4)	6 (2,8)	1	
Pico de incidencia	1315 (80,1)	1089 (77,3)	226 (97,4)	0,09 (0,04-0,21)	<0,001	1109 (77,6)	206 (97,2)	0,10 (0,04-0,23)	<0,001
<b>Total</b>	<b>1641 (100)</b>	<b>1409 (100)</b>	<b>232 (100)</b>			<b>1429 (100)</b>	<b>212 (100)</b>		

OR: odds ratio; IC95%: intervalo de confianza del 95%.

**Tabla 2**  
Efectividad de la vacuna antigripal en la prevención de casos confirmados de gripe bajo diferentes criterios de selección de pacientes en la toma de frotis (Navarra, 2010-2011 a 2012-2013)

	Casos Vacunados/ no vacunados	Controles Vacunados/ no vacunados	Efectividad cruda (IC95%)	p	Efectividad ajustada (IC95%) <sup>a</sup>	p
<i>Análisis conjunto de las tres temporadas</i>						
Todos los frotis	65/844	75/657	32% (4, 52)	0,026	49% (23, 66)	0,001
Dos primeros frotis por semana y médico	48/707	63/591	36% (6, 57)	0,024	55% (27, 72)	0,001
Dos primeros frotis por semana y médico, y todos los ≥65 años	54/715	67/593	33% (3, 54)	0,035	56% (30, 72)	0,001
<i>Análisis restringido al periodo con resultados positivos<sup>b</sup></i>						
Todos los frotis	64/823	62/461	42% (16, 60)	0,003	49% (23, 67)	0,002
Dos primeros frotis por semana y médico	47/688	50/397	46% (18, 64)	0,004	56% (29, 73)	0,001
Dos primeros frotis por semana y médico, y todos los ≥65 años	53/969	54/399	44% (16, 62)	0,005	57% (41, 73)	<0,001
<i>Análisis temporada 2010-2011</i>						
Todos los frotis	11/280	27/237	65% (29, 83)	0,004	72% (38, 88)	0,002
Dos primeros frotis por semana y médico	6/240	21/211	75% (37, 90)	0,003	83% (52, 94)	0,001
Dos primeros frotis por semana y médico, y todos los ≥65 años	6/242	24/213	78% (45, 91)	0,001	85% (58, 95)	<0,001
<i>Análisis temporada 2011-2012</i>						
Todos los frotis	40/266	23/199	-30% (-124, 24)	0,344	29% (-43, 65)	0,341
Dos primeros frotis por semana y médico	30/214	20/178	-25% (-127, 31)	0,470	34% (-45, 70)	0,304
Dos primeros frotis por semana y médico, y todos los ≥65 años	35/217	20/178	-44% (-157, 20)	0,225	30% (-51, 68)	0,363
<i>Análisis temporada 2012-2013</i>						
Todos los frotis	14/298	25/221	58% (18, 79)	0,011	56% (5, 80)	0,038
Dos primeros frotis por semana y médico	12/253	22/202	56% (10, 79)	0,025	53% (-1, 80)	0,081
Dos primeros frotis por semana y médico, y todos los ≥65 años	13/256	23/202	55% (10, 78)	0,025	55% (-3, 81)	0,057

IC95%: intervalo de confianza del 95%.

<sup>a</sup> Análisis multivariado de regresión logística ajustado por grupos de edad (0-17, 18-59 y ≥60 años), sexo, condición de inmigrante, fumador, presencia de alguna enfermedad crónica, convivientes <15 años, residencia (rural/urbano), número de visitas de atención primaria en el año previo, hospitalización en el año previo, momento epidemiológico y temporada.

<sup>b</sup> Semanas consecutivas con resultados positivos de gripe: semanas 47/2010 a 12/2011, semanas 50/2011 a 13/2012 y semanas 1/2013 a 16/2013.

### ¿Qué se sabe sobre el tema?

Habitualmente no es posible confirmar la gripe en todos los casos de síndrome gripal y se selecciona una muestra sistemática de pacientes. Esta selección puede sesgar los estudios que estiman la efectividad de la vacuna antigripal.

### ¿Qué añade el estudio realizado a la literatura?

La toma de frotis a los primeros pacientes semanales puede sesgar la estimación de la efectividad de la vacuna antigripal, aunque en las tres temporadas analizadas este sesgo fue pequeño. La validez de estos resultados es aceptable, pero sería más correcto tomar frotis a todos los pacientes con síndrome gripal o aplicar criterios de muestreo que no se afecten por este sesgo.

### Editor responsable del artículo

Pere Godoy.

### Contribuciones de autoría

I. Martínez-Baz y J. Castilla han diseñado el estudio, realizado el análisis y elaborado el manuscrito. M. Guevara participó en el análisis y en la redacción. F. Elía realizó la aplicación para la recogida de información de los médicos centinela. C. Ezpeleta y M. Fernández Alonso fueron las responsables de las determinaciones de laboratorio. Todos los autores han aprobado la versión final del artículo.

### Financiación

Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad (EC11-302), Instituto de Salud Carlos III (GR09/0028, PS09/01179 y PS12/00087) y Programa I-MOVE (Influenza Monitoring Vaccine Effectiveness in Europe) del European Centre for Disease Prevention and Control.

### Conflictos de intereses

Ninguno.

### Agradecimientos

Agradecemos la colaboración de los médicos de la red centinela de Navarra para la vigilancia de la gripe.

### Bibliografía

- Osterholm MT, Kelley NS, Sommer A, et al. Efficacy and effectiveness of influenza vaccines: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis.* 2012;12:36-44.
- Orenstein WA, Bernier RH, Hinman AR. Assessing vaccine efficacy in the field. Further observations. *Epidemiol Rev.* 1988;10:212-40.
- Valenciano M, Kissling E, Ciancio BC, et al. Study designs for timely estimation of influenza vaccine effectiveness using European sentinel practitioners networks. *Vaccine.* 2010;28:7381-8.
- Jackson LA, Jackson ML, Nelson JC, et al. Evidence of bias in estimates of influenza vaccine effectiveness in seniors. *Int J Epidemiol.* 2006;35:337-44.
- Jefferson T, Rivetti A, Rudin M, et al. Efficacy and effectiveness of influenza vaccines in elderly people: a systematic review. *Lancet.* 2005;366:1165-74.
- Castilla J, Martínez-Baz I, Martínez-Artola V, et al. Decline in influenza vaccine effectiveness with time after vaccination, Navarre, Spain, season 2011/12. *Euro Surveill.* 2013;1:8, pii: 20388.
- Martínez-Baz I, Martínez-Artola V, Reina G, et al. Effectiveness of the trivalent influenza vaccine in Navarre, Spain, 2010-2011: a population-based test-negative case-control study. *BMC Public Health.* 2013;13:191.

8. Jackson ML, Nelson JC. The test-negative design for estimating influenza vaccine effectiveness. *Vaccine.* 2013;31:2165–8.
9. Foppa IM, Haber M, Ferdinands JM, et al. The case test-negative design for studies of the effectiveness of influenza vaccine. *Vaccine.* 2013;31:3104–9.
10. Fleming DM, Andrews NJ, Ellis JS, et al. Estimating influenza vaccine effectiveness using routinely collected laboratory data. *J Epidemiol Community Health.* 2010;64:1062–7.
11. Kelly H, Carville K, Grant K, et al. Estimation of influenza vaccine effectiveness from routine surveillance data. *PLoS One.* 2009;4:e5079.
12. Savulescu C, Jiménez-Jorge S, de Mateo S, et al. Using surveillance data to estimate pandemic vaccine effectiveness against laboratory confirmed influenza A(H1N1)2009 infection: two case-control studies, Spain, season 2009-2010. *BMC Public Health.* 2011;11:899.
13. Valenciano M, Kissling E, Cohen JM, et al. Estimates of pandemic influenza vaccine effectiveness in Europe, 2009-2010: results of Influenza Monitoring Vaccine Effectiveness in Europe (I-MOVE) multicentre case-control study. *PLoS Med.* 2011;8:e1000388.
14. Larrauri A, Savulescu C, Jiménez-Jorge S, et al. Influenza pandemic (H1N1) 2009 activity during summer 2009. Effectiveness of the 2008-9 trivalent vaccine against pandemic influenza in Spain *Gac Sanit.* 2011;25: 23–8.