

UNIVERSIDAD NACIONAL MAYOR DE SAN MARCOS

FACULTAD DE MEDICINA HUMANA

UNIDAD DE POST GRADO

**Vacunación con DPT y neumonitis intersticial en
lactantes fallecidos durante el 2001 y el 2002**

TESIS

para optar el grado académico de Magíster en Epidemiología

AUTOR

Javier Róger Raúl Vargas Herrera

Lima – Perú

2007

JURADO CALIFICADOR

La presente tesis fue revisada y calificada por el siguiente Jurado:

Dr. FELIO PALOMINO PAZ	Presidente
Dr. RICARDO TERUKINA TERUKINA	Miembro
MG. CAROLINA BEATRIZ TARQUI MAMANI	Miembro
MG. YOVANNA MARITZA SECLLEN UBILLUS	Miembro
Dr. JORGE ALARCON VILLAVERDE	Asesor

DEDICATORIA

Al amor de mi vida,

Ángela,

*A quien siempre encuentro
cuando busco sobre mi hombro vacío*

*Por su imprescindible
compañía en la gerencia
de nuestros proyectos
más importantes:*

*Javier Emilio,
Anabella
y Lucas*

AGRADECIMIENTOS

Al Instituto Nacional de Salud.

Al Instituto Nacional de Medicina Legal.

A la Universidad Nacional Mayor de San Marcos

Al Dr. Jorge Alarcón Villaverde, por su paciente revisión crítica del presente estudio.

A la Dra. Elizabeth Carrera Palao, por su asesoramiento en los aspectos técnicos histopatológicos.

A la Mg. Carolina Tarqui Mamani, por sus acertados consejos.

A la Bióloga Ángela Isabel San Miguel Vargas por su apoyo en la recolección de la información sobre el efecto en los niños fallecidos.

A la Lic. Enf Vilma Yarlequé Dioses, por su apoyo en la recolección de la información sobre la exposición.

INDICE GENERAL

1.	Resumen	8
2.	Introducción	10
	2.1. Planteamiento del problema.....	15
	2.2. Antecedentes	16
	2.3. Bases teóricas	21
	2.4. Hipótesis.....	26
3.	Materiales y métodos	27
	3.1. Tipo de estudio y diseño general	27
	3.2. Universo y población, tamaño de muestra, unidad de análisis y observación, selección de los sujetos, aplicación de los criterios de exclusión	27
	3.3. Definiciones operacionales de las variables	32
	3.4. Recolección de información y métodos para el control de calidad de los datos	36
	3.5. Plan de análisis estadístico de datos	38
	3.6. Consideraciones éticas del estudio	39
4.	Resultados	41
	4.1. Descripción de los hallazgos	41
	4.2. Análisis bivariado	48
	4.3. Análisis multivariado	59
5.	Discusión	62

6.	Conclusiones	71
7.	Recomendaciones	72
8.	Bibliografía	73
9.	Anexos	79
9.1.	Glosario de términos	79
9.2.	Glosario de siglas	84
9.3.	Cuestionario empleado en la recolección de datos	87
9.4.	Ficha técnica para el reporte de pacientes no ubicados	94

INDICE DE FIGURAS Y GRÁFICOS

1. Figura N° 1 Neumonitis Intersticial, imagen representativa de sujetos del grupo casos	46
2. Figura N° 2 Enfisema pulmonar, imagen representativa de sujetos del grupo controles	46
3. Gráfico N° 1 Vacunación con DPT al menos una dosis, en casos y controles	57
4. Gráfico N° 2 Vacunación con DPT, 120 horas antes de morir, en casos y controles	58

RESUMEN

Objetivo: Probar si existe asociación entre la administración de vacuna DPT y el diagnóstico de Neumonitis Intersticial, como hallazgo histopatológico en niños fallecidos, de dos a seis meses de edad.

Materiales y métodos: Realizamos un estudio observacional, descriptivo y analítico, de casos y controles no pareado. Los casos fueron lactantes de 2 a 6 meses de edad, fallecidos en los años 2001 y 2002 con estudios histopatológicos realizados en la Morgue Central de Lima y diagnóstico de neumonitis intersticial. Los controles fueron niños de la misma edad, fallecidos en el mismo periodo, con diagnóstico diferente a neumonitis intersticial. Se utilizó el Odds Ratio para analizar la fuerza de asociación y la regresión logística para realizar un análisis multivariado.

Resultados: La muestra estuvo conformada por 25 casos y 52 controles. No se encontró asociación entre la Vacunación con DPT y Neumonitis Intersticial ($p = 0,55$). Las variables asociadas a Neumonitis Intersticial en el análisis bivariado fueron: Posición al dormir decúbito dorsal ($OR = 3,74$; $p = 0,02$), Atención del parto a cargo de un ginecólogo ($OR = 3,14$; $p = 0,043$), Prematuridad ($OR = 4,08$; $p = 0,07$), Peso al nacer menor a 3000 gr. ($OR = 8,21$; $p = 0,001$), Estancia hospitalaria de 3 a más días ($OR = 3,66$; $p = 0,009$), Diagnóstico al egreso del parto ($OR = 5,29$; $p = 0,008$). Las variables asociadas en el análisis multivariado fueron: Peso al nacer menor a 3000 gr. ($OR = 3,76$; $p = 0,038$), Diagnóstico al egreso del parto ($OR = 3,77$; $p = 0,048$).

Conclusión: No existe evidencia que sustente una asociación entre la administración de vacuna DPT y el diagnóstico histopatológico de neumonitis intersticial. La neumonitis intersticial estaría asociada a otros factores: peso al nacer inferior a los 3000 gramos y el un diagnóstico patológico al egreso después del parto.

Palabras clave: Neumopatías Intersticiales, Vacuna DPT, Muerte Súbita del Lactante

ABSTRACT

Objective: To prove if there is association between immunization with vaccine DTP and Interstitial Pneumonitis, in children, between two and six months of age, died.

Materials and methods: We made observacional, descriptive and analytical a case control study. The cases were children of 2 to 6 months old, died in 2001 and 2002 with histopathology studies made in the forensic office of Lima and diagnosis of interstitial pneumonitis. The controls were children of the same age, died in the same period, with diagnosis different from interstitial pneumonitis. Odds Ratio was used to analyze the force of association and the logistic regression to make a multivaried analysis.

Results: The sample was conformed by 25 cases and 52 controls. We did not find association between the vaccination with DTP and Interstitial Pneumonitis ($p = 0.55$). The variables associated to Interstitial Pneumonitis in the bivaried analysis were: position when sleeping dorsal position (OR = 3,74; $p = 0.02$), attention of the childbirth in charge of a gynecologist (OR = 3,14; $p = 0.043$), premature birth (OR = 4,08; $p = 0.07$), weight born smaller to 3000 gr. (OR = 8,21; $p = 0.001$), hospital stay of 3 to more days (OR = 3,66; $p = 0.009$), diagnosis to the debit of childbirth (OR = 5,29; $p = 0.008$). The variables associated in the multivaried analysis were: weight when being born smaller to 3000 gr. (OR = 3,76; $p = 0.038$), diagnosis to the debit of childbirth (OR = 3,77; $p = 0.048$).

Conclusion: There is no evidence that sustains to an association between the vaccine administration DTP and interstitial pneumonitis. The interstitial pneumonitis would be associate with other factors: weight when being born smaller to 3000 grams and pathological diagnosis after the childbirth.

Key words: Lung Diseases, Interstitial, DTP vaccine, Sudden Infant Death

INTRODUCCIÓN

La presentación de muerte súbita en niños a quienes se les administró, horas o días antes, vacuna contra la Difteria, el Tétanos y la Pertusis (DPT) no corresponde a un evento completamente inusitado. Existen, en la literatura internacional, varios reportes de una asociación temporal entre la administración de vacuna DPT y el Síndrome de Muerte Súbita Infantil o del Lactante (SMSI) (1 - 3).

Un capítulo del reporte del Comité de Revisión de las Reacciones Adversas de las Vacunas Pertusis y Rubéola del Instituto de Medicina de los Estados Unidos publicado en 1991 (4) revisa específicamente la evidencia relacionada a vacuna pertusis y muerte clasificada como SMSI. El reporte concluye que la evidencia no indica una relación causal y que los estudios que muestran una relación temporal entre la vacunación y el SMSI, son consistentes con la ocurrencia esperada del SMSI para el rango de edad en la cual, la vacuna DPT se administra.

Sin embargo, existen estudios que destacan una asociación significativa entre la administración de DPT y el SMSI. Uno, el más controversial, fue publicado por Walker (5) en 1987, en el cual se reportó en una población usuaria de servicios cooperativos de salud que la tasa del SMSI fue 7 veces mayor en los 3 días que siguieron a la administración de DPT que a los 30 días después de la misma. El otro, publicado por Baraff (6), estudió 145 casos de SMSI en el condado de Los Ángeles y encontró que la proporción de casos hasta una semana después de la inmunización con DPT fue mayor que la esperada.

El principal argumento en contra de la asociación entre la administración de DPT y el Síndrome de Muerte Súbita Infantil (SMSI) es que los casos de SMSI se producen con mayor frecuencia en los primeros meses de vida, los cuales coinciden con el periodo

en que se aplican las vacunas. Los estudios de Walker y de Baraff (5, 6) son criticados porque asumen que la tasa de SMSI es la misma a través del tiempo; sin embargo, esta alcanza su pico entre los 2 y 3 meses de edad y desciende después (7, 8). En Estados Unidos se notifican anualmente más de 5000 casos de muerte súbita infantil (7), de los cuales hasta 55 podrían coincidir con la administración de vacunas de acuerdo con el calendario de inmunizaciones establecido.

En el Perú carecemos de información sobre la incidencia de SMSI y, en consecuencia, tenemos dificultades para calcular el número de casos esperados alrededor de las fechas en que los niños reciben vacuna antipertusis. De acuerdo con un reporte de la Dirección General de Estadística e Informática del Ministerio de Salud (9), de un total de 7453 muertes registradas en menores de un año para el año 2000, 220 (cerca de 3%) se clasificaron por grupo de causas como “signos, síntomas y afecciones mal definidas”. En este grupo, que contiene 99 entidades en la décima versión de la clasificación internacional de las enfermedades (CIE 10), una de ellas (la R95) corresponde al Síndrome de Muerte Súbita Infantil.

En el segundo semestre de 2001, se reportaron en el Perú (10, 11), en diferentes regiones del país, 9 casos de muerte en lactantes de 2 y 3 meses de edad, en un lapso de 8 a 78 horas después de administrárseles vacunas DPT, antipolio, y en un caso además vacuna contra tuberculosis, BCG. Los estudios de control de calidad practicados en los lotes de vacunas involucrados con las muertes revelaron que las vacunas cumplían con los parámetros de conformidad recomendados por la OMS.

Reportes de eventos similares al acontecido en el Perú se han producido en otros países. En marzo de 1986 se produjeron en Francia 5 casos de SMSI después de inmunización con DPT(3); y en España, a inicios de 1994, se reportaron otros 5 casos (12); pero probablemente el más conocido sea el ocurrido en Tennessee, Estados

Unidos a fines de 1978 y comienzos de 1979 (1). En esa ocasión se registraron 8 casos de muerte después de la vacunación, de los cuales 4 acaecieron antes de cumplirse 24 horas después de ser vacunadas las víctimas. Todos los casos estuvieron relacionados con vacuna del mismo lote. Aunque la vacuna cumplió con todos los estándares recomendados, este episodio culminó con la suspensión del lote de vacuna involucrado.

La investigación de la serie de casos en el Perú identificó patrones similares tanto de los cuadros clínicos como de la morfología macroscópica y microscópica en los tejidos de los fallecidos. Desde el punto de vista microscópico, los tejidos observados (principalmente pulmón y cerebro) mostraron un componente inflamatorio multifocal, parenquimal, intersticial y de tejidos blandos periféricos con predominio perivascular y mononuclear linfocítico, que a juicio de los médicos patólogos podría corresponder a una infección viral. Posteriormente, la investigación de varios agentes virales en los tejidos de los niños fallecidos por técnicas de inmunohistoquímica no logró revelar la presencia específica de ningún agente patógeno viral.

Un patrón de anatomía patológica como el descrito es bastante inespecífico, pero, nos llamó la atención el hecho de que todos los casos, presentaron el diagnóstico anatomopatológico de Neumonitis Intersticial. Este diagnóstico puede estar presente en infecciones en general, aunque más característicamente en aquellas de curso crónico; reacciones de hipersensibilidad retardada e incluso intoxicaciones. Entre las causas agudas específicas relacionadas con este patrón en pulmones (13), se cuentan las infecciones por *mycoplasma pneumoniae*, virus sincitial respiratorio y otras enfermedades virales. En estos casos, es característica una reacción inflamatoria localizada en las paredes del alveolo, edema, infiltrado inflamatorio mononuclear linfocítico, histiocítico y ocasionalmente de células plasmáticas.

Sin embargo, es posible que la vacuna esté implicada en este patrón de anatomía patológica encontrado. La toxina pertusis y las otras toxinas presentes en la vacuna de células integras de *Bordetella pertussis* que se utiliza en nuestro país son responsables de las reacciones adversas que siguen a la aplicación de las vacunas. Se ha comprobado el papel de la toxina pertusis en la promoción de la linfocitosis y en la activación de células de los islotes, así como el rol que juega la adenilatociclasa en el compromiso de las funciones de las células fagocíticas, tales como la quimiotaxis, la fagocitosis y la muerte bacteriana (14), por citar algunos efectos que podrían explicar los cambios observados en los lactantes fallecidos. Además Ibarz (15) describe que la prueba de control de calidad, tradicionalmente utilizada para determinar la toxicidad de la vacuna antipertusis denominada, “prueba de ganancia de peso en el ratón”, puede conllevar a la obtención de resultados contradictorios, dada la elevada variabilidad de la respuesta biológica. Es decir, que los resultados satisfactorios en las pruebas de evaluación de la toxicidad de la vacuna DPT no garantizarían completamente la inocuidad de la misma.

Un aspecto por considerar en el estudio de la relación entre la administración de DPT y el SMSI es el método para diagnosticar SMSI. El comité de estudio y prevención de muerte súbita del Uruguay (16) recoge la definición propuesta inicialmente en 1969 (2) para el síndrome de muerte súbita infantil o del lactante (SMSL) como “la muerte repentina e inesperada de un niño menor de un año de edad, que permanece sin explicación luego de una profunda investigación que incluye el estudio necrópsico completo, el examen de la escena de la muerte y la historia clínica”.

Se reconoce que no existen patrones patognomónicos para juzgar el SMSI mediante estudios anatomopatológicos. Sin embargo, se han descrito petequias en las superficies de pulmones, pericardio y timo indicando que corresponderían a características de anoxia agónica (4). El diagnóstico de SMSI es frecuente en los

países desarrollados, pero la información es escasa en Latinoamérica. Un estudio realizado en Montevideo (17) reveló que de 115 autopsias en niños que fallecieron en sus domicilios, el 20% correspondió a causas inexplicables. Otro estudio en Riberáo Preto en el Brasil (18) encontró que sólo 10 casos (2.7%) de 369 autopsias cumplieron criterios para ser clasificados como SMSI; sin embargo, sólo un caso consignó el diagnóstico en el certificado de defunción. Finalmente, otro estudio similar realizado en Cuba (19) sobre muertes extrahospitalarias en menores de 1 año no identificó ningún caso de muerte súbita. En nuestro país, un estudio descriptivo realizado en Arequipa (20), que revisó el periodo comprendido entre 1987 y 1996, encontró que 1228 autopsias correspondieron a menores de un año, de las cuales sólo 8 casos (0.65%) se relacionan a causas no explicables.

Esta variabilidad podría corresponder más que a una diferencia en la incidencia de cada país, a los diferentes criterios para juzgar si la muerte es explicada por los hallazgos de la anatomía patológica, bajo el entendido de que se trata de un diagnóstico de descarte. En el Perú, ninguno de los 8 casos de muerte en lactantes que siguió a la administración de vacuna DPT, fueron calificados como SMSI en los certificados de defunción respectivos. Todos los casos presentaron el diagnóstico de Neumonitis Intersticial y otros diagnósticos que variaban entre uno y otro caso; tales como meningitis o meningoencefalitis linfocítica, hepatitis aguda, esteatosis hepática, material extraño bronquioalveolar, pielonefritis aguda, etc.

Un aspecto que no se puede dejar de mencionar en este contexto, es la existencia de grupos o movimientos antivacuna que, aunque han existido desde que Jenner descubrió la primera vacuna, han tenido particular éxito en ganar a su favor la opinión de algunos salubristas, en algunos países desarrollados, para retirar la vacuna antipertusis de células enteras del mercado, trayendo como consecuencia el incremento de la incidencia de Tos Ferina, incluyendo complicaciones y muertes por

estas causas (21). Estos movimientos antivacuna son numerosos, bastante activos y se les puede encontrar muy fácilmente a través de la Internet (22). Cuestionan la falta de investigación en este tema y respecto a la insuficiente evidencia que asocie el SMSI con la administración de DPT, argumentan que la mayoría de los estudios están basados en el registro de los certificados de defunción y no en los efectos sobre los tejidos que supuestamente causaría el componente pertusis de la vacuna, entre estos, neumonitis.

Planteamiento del Problema

En resumen, ante un tema controversial, en el cual: 1) está aceptado que la vacuna DPT es una de las más reactogénicas; 2) no existe evidencia de que su administración esté asociada al Síndrome de Muerte Súbita Infantil; 3) ocho casos de muerte que se presentaron en el Perú, después de la administración de vacuna DPT no fueron diagnosticados como SMSI, sino que presentaron un diagnóstico anatomopatológico común, Neumonitis Intersticial; 4) existen grupos antivacuna que cuestionan la falta de investigación de los posibles efectos tóxicos de las vacunas; 5) el diagnóstico de SMSI en el Perú y en otros países de Latinoamérica está sub registrado; y 6) en el Perú no existe un protocolo para diagnosticar y clasificar el SMSI; el presente estudio se propuso esclarecer si el diagnóstico de Neumonitis Intersticial está asociado con la administración de DPT o simplemente se trata de un hallazgo inespecífico, que forma parte del espectro del Síndrome de Muerte Súbita Infantil (SMSI), que está presente también en lactantes que no fueron expuestos a la vacuna anti pertusis.

Antecedentes

La información acerca de la relación entre Neumonitis Intersticial y vacunación con DPT es bastante escasa en la literatura científica. La vacunación con DPT no se cuenta entre las causas reconocidas de Neumonitis Intersticial, así como tampoco la Neumonitis Intersticial se reconoce como un efecto inducido por la vacuna. Sin embargo, las toxinas de *Bordetella pertussis*, componente pertusis de la vacuna de células integras, son responsables de cuadros de Neumonitis evidenciado radiológicamente, así como de Neumonitis Intersticial diagnosticada por histopatología en niños que fallecieron a causa de tos ferina (37, 38).

También son escasas las descripciones histopatológicas de los pulmones, en los reportes de casos o de serie de casos de niños que fallecieron poco tiempo después de recibir vacunación con DPT. Torch (23) presentó en el congreso de la Asociación Americana de Neurología de 1986, un compendio de más de 150 muertes en niños que siguieron a la vacunación con DPT, ocurridas en 12 países y recopiladas por 37 autores. Entre los hallazgos de la anatomía patológica en pulmones se citan: hemorragias, congestión vascular y neumonitis, entre otros.

En contraste, existe bastante información acerca de la relación entre la vacunación con DPT y SMSI. A continuación, presentaremos lo que se conoce acerca de esta relación. De acuerdo con la revisión de la evidencia relacionada a la asociación entre vacunación antipertusis y SMSI (4), los reportes más antiguos de esta asociación en los Estados Unidos datan de 1946, año en el que Werne y Garrow reportan la muerte de gemelos, 24 horas después de recibir vacuna DPT; a partir de entonces, se han presentado varios reportes de series de casos y algunos estudios epidemiológicos al respecto, resumiremos los hallazgos de los estudios controlados.

Baraff et al, (6) publicó en el año 1983 un estudio sobre 145 niños víctimas de SMSI, ocurridas en el condado de Los Angeles, entre enero de 1979 y agosto de 1980. Los autores encontraron que el número de muertes observadas fue significativamente mayor que el número de muertes esperadas entre los 7 días después de la inmunización con DPT. Sin embargo el mismo estudio reporta un hallazgo similar asociado con la visita al médico; las muertes observadas son mayores que las muertes esperadas, entre los niños que visitaron al médico, de 0 a 7 días antes de morir y que no se vacunaron con DPT. Es de destacar que en la introducción a este artículo, Baraff et al refieren que, ya en los años 80, se aceptaba que el SMSI tiene entre sus posibles causas, un componente importante de patología respiratoria.

En el año 1987, Walker et al (5) realizó un estudio de casos y controles realizado en una institución de servicios de salud cooperativos del estado de Washington. Tomó como caso a las muertes en niños entre 30 y 365 días, con un peso al nacer mayor que 2500 gramos, que se produjeron entre los años 1972 y 1983 y que presentaron SIDS como causa de muerte. Los controles fueron niños de la misma población pareados por la edad. El estudio encontró que la tasa de mortalidad en los niños que se vacunaron con DPT entre 0 y 3 días antes de morir fue 7 veces mayor que la tasa de mortalidad en los niños que se vacunaron 30 días a más antes de morir.

En 1987, se publica la comunicación de un grupo de científicos americanos (24) que visitan el Japón en 1985 con el propósito de conocer los cambios en el comportamiento de la Tos Ferina, después de la introducción de vacuna acelular antipertusis en 1981. En este reporte se recuerda que el uso de la vacuna de células enteras contra la pertusis fue suspendida en el invierno de 1974 y a 1975, debido a la notificación de dos niños que fallecieron antes de 24 horas después de haber sido vacunados con DPT. Los estudios que revisaron también demostraron que la vacuna acelular era significativamente menos reactogénica que la vacuna de células enteras.

En 1987, Hoffman et al (25) publicaron los resultados de un estudio epidemiológico cooperativo del Instituto Nacional de Salud del Niño y Desarrollo Humano de los Estados Unidos (en inglés NICHD), realizado en Chicago, California y Nueva York. El estudio se basó en la comparación de la historia de inmunización de 800 casos de SMSI que fallecieron entre octubre de 1978 y diciembre de 1979, con 2 grupos de controles. Los grupos de controles correspondieron a 1600 niños vivos; un grupo, conformado por 800 niños, fue pareado por la edad y el otro grupo, conformado por otros 800 niños, fue pareado por la edad, la raza (negra y no negra) y el peso al nacer. La tasa de vacunación por DPT en los casos de SMSI fue 39,8%, fue significativamente mucho menor que la tasa de vacunación en el grupo de controles pareados por la edad (55%) y que la tasa de vacunación por DPT en el grupo de controles pareados por la edad, la raza y el bajo peso al nacer (53,2%). Adicionalmente informan que el riesgo relativo de presentar SMSI, en los grupos de controles es de 0,54 ($p < 0,001$) y 0,58 ($p < 0,001$), respectivamente. Con estos hallazgos los autores concluyen que las inmunizaciones no son un factor de riesgo para el SMSI.

Griffin et al (26), en 1988, publicaron un estudio realizado en una cohorte de 129,834 niños de 4 condados del estado de Tennessee, nacidos entre 1974 y 1984; en los cuales se estimó el riesgo de presentar SMSI de acuerdo con el tiempo transcurrido desde la fecha de inmunización con DPT. Se compararon las tasas de SMSI en los periodos de tiempo de 0 a 3, de 4 a 7, de 8 a 14 y de 15 a 30 días respectivamente; versus la tasa de SMSI en el periodo de tiempo de 31 a más días después de la inmunización. El riesgo relativo de presentar SMSI entre 0 a 3 días después de la vacunación fue 0,18 (0,04 - 0,8); entre 4 a 7 días fue de 0,17 (0,04 - 0,8); entre 8 a 14 días fue de 0,75 (0,4 - 1,5); y entre 15 a 30 días después de la vacunación fue de 1,00 (0,6 - 1,6). Los autores concluyeron que no hay evidencia de que la tasa de SMSI se incremente después de la inmunización.

Howson et al. (4) en representación del Instituto de Medicina de la Academia Nacional de Ciencias de los Estados Unidos publicaron en el año 1991, una exhaustiva revisión de toda la información publicada hasta entonces referida a la vacunación contra la Tos Ferina y las muertes clasificadas como SMSI. Ellos utilizaron la técnica del meta análisis para comparar los resultados de de estudios controlados, algunos de ellos citados en el presente trabajo (3, 5, 25, 26), en los que se compara el riesgo de SMSI en el periodo inmediato post vacunal con el mismo en un periodo mayor que un mes. Los autores de esta revisión concluyen que la evidencia examinada no indica que exista una relación causal entre la vacunación con DPT y el SMSI: “Los estudios que muestran una relación temporal entre estos eventos son consistentes con la ocurrencia esperada de SMSI en el rango de edad en los cuales la vacunación con DPT comúnmente ocurre”.

Después de la publicación de esta revisión, el volumen de publicaciones acerca de este tema ha disminuido. Sin embargo, los reportes de niños que fallecen después de la administración de vacuna DPT, no. En muchos países, especialmente en los desarrollados, se han creado Sistemas de Vigilancia de los Eventos adversos que siguen a las inmunizaciones. En Estados Unidos, existe el Sistema de Reporte de Eventos Adversos relacionados con Vacunas (en inglés VAERS) (27), en el que se puede consultar, en línea a través de Internet, el número de casos de muerte u otros eventos adversos graves que siguieron a la administración de cualquier vacuna, tanto en los Estados Unidos como en otros países en los que algunos colaboradores voluntarios deseen notificar. A través de este sistema podemos verificar que frecuentemente se siguen produciendo muertes que siguen a la vacunación con DPT.

Entre agosto y diciembre de 2001 (10, 11) se notificaron en el Perú 9 casos de muerte en lactantes entre 8 horas y 3 días después de la aplicación de vacunas DPT y

antipolio. Con el propósito de describir las características clínicas, socio económicas, y patológicas de estos casos se revisaron sus Historias Clínicas, se entrevistó al equipo de salud a cargo de la vacunación y de la última atención recibida y a los padres del niño fallecido. Adicionalmente se revisaron los informes del protocolo de autopsia y los informes de anatomía patológica y se realizaron estudios de control de calidad de las vacunas administradas y exámenes de inmunohistoquímica de los tejidos pulmonares para el diagnóstico de virus.

Los hallazgos principales fueron: El tiempo de inicio de los síntomas varió de 30 minutos y 3 horas después de ser vacunados y el tiempo desde la aplicación de la vacuna hasta la muerte varió entre 8 y 78 horas. Los síntomas más frecuentemente reportados por la madre fueron irritabilidad 8/9, llanto persistente 6/9, somnolencia 5/9, sangrado y/o secreción “espumosa” por nariz y boca 5/9. Todos los casos procedieron de familias pobres o muy pobres, y 7/9 casos los niños compartían la misma cama con los padres. Los controles de la calidad de las vacunas, realizados tanto en el Instituto Nacional de Salud en Perú como en el Instituto de Control de Calidad de la Salud de San Pablo – Brasil, concluyeron que las vacunas cumplieron con los estándares establecidos por la OMS.

Las causas de la muerte reportadas en las necropsias realizadas fueron Neumonía en 2 casos y Edema pulmonar o Edema Agudo de Pulmón en 5 casos. Los informes de anatomía patológica reportaron en todos los casos Neumonitis Intersticial y en la mayoría de ellos, meningitis o meningoencefalitis linfocitaria. Los estudios realizados por el Instituto de Patología de las Fuerzas Armadas de EEUU (AFIP) informaron que no se observaron efectos citopáticos virales en los tejidos pulmonares examinados. Las tinciones de inmunohistoquímica para citomegalovirus, virus de Epstein Barr, virus de Herpes Simple tipo I y II y adenovirus fueron no reactivos. Los estudios toxicológicos también fueron negativos. Finalmente se concluyó que no existe

evidencia de una asociación causal entre los eventos fatales y la administración de las vacunas

En el Perú, desde el año 2002, viene funcionando un Sistema de Vigilancia de Eventos Severos Supuestamente Atribuidos a la Vacunación o Inmunización (ESAVI) y el Ministerio de Salud en su conjunto desarrolla acciones de investigación en respuesta a la notificación de casos. Conocemos que, desde entonces, se han presentado algunos casos de muerte de niños en el periodo inmediato a la vacunación con DPT, en los cuales se ha descartado que la muerte este asociada a la vacunación, sin embargo, no existen reportes oficiales de los resultados de esta vigilancia.

Bases Teóricas

La Neumonitis Intersticial es la manifestación histopatológica de un grupo de enfermedades denominadas: Enfermedades Pulmonares Intersticiales, Enfermedades Intersticiales Difusas del Pulmón o, en el caso de niños pequeños, Enfermedades Intersticiales Crónicas del Lactante (28, 29); se caracterizan por una alteración en la estructura de las paredes alveolares con una consecuente pérdida de las unidades alveolo capilares. Se han descrito más de 100 entidades diferentes que son poco prevalentes en adultos y mucho más infrecuentes en niños; su reporte está referido a series de casos reunidos en varios años o mediante estudios multicéntricos (29).

Desde el punto de vista histopatológico, la Neumonitis Intersticial se caracteriza por un marcado engrosamiento de los septos alveolares de manera difusa y en un grado uniforme en todas las zonas del pulmón. El ensanchamiento se produce a expensas de su infiltración celular. El tipo celular predominante en la infiltración sirve de fundamento para su clasificación. La más conocida incluye: Neumonitis Intersticial Usual, Neumonitis Intersticial Descamativa, Neumonitis Intersticial Linfoide, Neumonitis

Intersticial Aguda, Neumonitis Intersticial de Células Gigantes, Neumonitis Intersticial Inespecífica. Esta clasificación propuesta, hace más de 40 años, por Liebow (28, 29, 30) se ha modificado poco, sin embargo, persisten controversias entre clínicos y patólogos al clasificar a las entidades nosológicas específicas que contiene Neumonitis Intersticial. En resumen, se trata de una forma de Neumonía de los tejidos intersticiales (tejido conectivo de las paredes alveolares) del pulmón que altera la estructura alveolo capilar.

Sus causas reconocidas representan un abanico de posibilidades: infecciones, inhalantes ambientales, efectos tóxicos de fármacos o radiación, neoplasias, enfermedades de depósito, fibrosis quística, alteraciones degenerativas, etc. Incluso un buen grupo de patrones histológicos que cumplen con la definición de Neumonitis Intersticial se clasifican como de causa desconocida o idiopática (13, 29). La tabla N° 1 presenta una clasificación de las entidades que forman parte de las enfermedades pulmonares intersticiales de la infancia.

Entre las infecciones que se presentan en la infancia, y que son causas reconocidas de Neumonitis Intersticial, destacan las de origen viral: Virus Sincitial Respiratorio, Adenovirus, Citomegalovirus, virus de Epstein Barr, etc. Otros agentes biológicos involucrados en este patrón son *Chlamydia sp*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Pneumocystis carinii*, entre otros muchos, por lo que el origen infeccioso de la Neumonitis Intersticial se torna muy importante.

La Neumonitis Intersticial forma parte también de los síndromes de enfermedad pulmonar inducida por drogas (32). Particularmente la Neumonitis Intersticial Aguda puede presentarse como un edema pulmonar no cardiogénico, y su pronóstico es malo. Las drogas que, reconocidamente, causan Neumonitis Intersticial incluyen más de 20 sustancias, entre las que se cuentan: anfotericina B, nitrofurantoina,

carbamazepina, cocaína, heroína, metadona, metotrexate, clorambucil, silicona, aceite mineral, entre las de uso más frecuente. Es importante mencionar que la vacuna contra la Tos Ferina no está considerada como una de las causas de Neumonitis Intersticial; así como tampoco lo están alguno de sus componentes.

El mecanismo etiopatogénico consiste en que un agente infeccioso, un tóxico o un antígeno, que da origen a un fenómeno inmunológico, provocan una lesión de los neumocitos tipo II, responsables de mantener la homeostasis del surfactante pulmonar. Esta afectación inicial produce una alveolitis e inflamación del intersticio con el consecuente engrosamiento de la pared interalveolar. La ocupación del alveolo y el engrosamiento del intersticio dificultan el intercambio gaseoso. En un estadio posterior, el mantenimiento de esta inflamación estimula la formación de colágeno por los fibroblastos que destruyen los alvéolos. En fases tardías se produce una disminución de la movilidad torácica debido a la menor distensibilidad y a la ocupación de los espacios alveolares (33).

La Neumonitis Intersticial podría ser considerada como Muerte súbita explicada en clasificación del Síndrome de Muerte Súbita Infantil propuesta por Suarez et al (34). Usualmente en el cierre de las necropsias, ante un caso de SMSI, ésta se clasifica en cuatro grupos: a) SMSI genuino, b) casos borderline o lesiones insuficientes, c) Muerte súbita explicada y d) Muertes de origen indeterminado. Entre los casos de muerte súbita explicada, las de origen infeccioso representa el 37%; y, dentro de éstas; más de la mitad corresponden a bronconeumonías o bronquiolitis, entre las cuales se podrían ubicar las Neumonitis Intersticiales.

Tabla N° 1
 Clasificación de las enfermedades intersticiales pulmonares del niño

Neumopatías intersticiales secundarias	
<ul style="list-style-type: none"> • Neumopatía aspirativa crónica • Enfermedades sistémicas y colagenosis • Enfermedades digestivas inflamatorias crónicas • Enfermedades metabólicas • Enfermedades que cursan con hemorragias pulmonares crónicas • Neumopatías por reacciones idiosincrásicas a drogas (neumonitis eosinófila...) • Neumopatías intersticiales del paciente con cáncer • Enfermedades infecciosas • Neumopatías en pacientes inmunodeprimidos • Procesos proliferativos intersticiales • Causas vasculares • Neumonitis por hipersensibilidad • Otras • Reflujo gastroesofágico, encefalopatías • Artritis reumatoide, dermatomiositis, • espondilitis anquilopoyética, esclerosis • Sistémica, enfermedad mixta del colágeno, sarcoidosis • Crohn, colitis ulcerosa • Niemann-Pick, lisinuria con intolerancia a las proteínas 	<ul style="list-style-type: none"> • Vasculitis (poliarteritis nodosa, púrpura de Schonlein Henoch), hemosiderosis pulmonar idiopática • Amiodarona, nitrofurantoína, fenitoína, metotrexato • Trasplante de médula ósea, radioterapia, busulfan, bleomicina • Neumonía por Mycoplasma, Epstein Barr, Influenza, Parvovirus, rubéola congénita • Neumonitis intersticial linfoide del síndrome de inmunodeficiencia adquirida, hipergammaglobulinemia M y ataxia • Telangiectasia • Linfangiomatosis pulmonar, linfoma • Enfermedad venoclusiva, drenaje venoso anómalo, insuficiencia cardíaca congestiva • Pulmón del granjero, criador de pájaros • Linfangiectasia pulmonar congénita • Intoxicación por Paraquat • Secuelas de displasia broncopulmonar • Síndrome de distrés respiratorio del adulto • Histiocitosis X • Síndrome de Hermansky-Pudlak, anemia de Fanconi
Neumopatías intersticiales primarias e idiopáticas	
<ul style="list-style-type: none"> • Mutaciones del gen que codifica la proteína C del surfactante • Glucogenosis pulmonar • Neumonitis intersticial crónica del lactante • Neumonitis intersticial celular del lactante • Neumonía intersticial inespecífica • Neumonía intersticial usual • Neumonitis intersticial linfoide • Neumonitis intersticial de células gigantes • Neumonía intersticial descamativa 	

Fuente: Elorz, L et al. Protocolos en Neumología. Asociación Española de Pediatría. Mayo de 2003

Por otra parte, la vacuna DPT que se utiliza en el Perú y en la mayoría de los países pobres es una vacuna de células enteras de *Bordetella pertussis* inactivada. Una célula de *B pertussis* está compuesta por: toxina perstusis, hemaglutinina filamentosa, aglutinógenos, pertactina, adenilato ciclasa, toxina traqueal y toxina dermonecrótica. La mayoría de estos componentes son extracitoplasmáticos y juegan un rol importante tanto en la patogénesis de la enfermedad como en la inmunogenicidad.

La toxina pertusis es el principal antígeno que compone la vacuna de células enteras. Su efecto clínico más reconocido es la promoción de la linfocitosis. Según Mortimer (35), tendría 2 roles principales en la patogénesis de la enfermedad: la adherencia a las células ciliadas del aparato traqueobronquial y la toxicidad celular. La hemaglutinina filamentosa tiene un efecto reconocido de adherencia al epitelio ciliar del tracto respiratorio y a los macrófagos alveolares (36). La pertactina también contribuye a la adherencia de la bordetella al epitelio respiratorio.

Otros componentes importantes de la bacteria son la adenilato ciclasa y la citotoxina traqueal. La primera es una enzima que destruye las defensas del hospedero, comprometiendo las funciones de las células fagocíticas, tales como la quimiotaxis, la fagocitosis y la eliminación bacteriana. La otra, adenilato ciclasa ingresa en las células e incrementa la producción de monofosfato de adenosina cíclica (AMPC) a partir de trifosfato de adenosina, lo que paraliza varias funciones fagocíticas. La citotoxina traqueal tiene como único efecto la destrucción del epitelio ciliar respiratorio. Los otros componentes contribuyen principalmente a la inducción de la inmunidad.

Mortimer (35) indica, explicando el proceso de la patogénesis de la Tos Ferina, que es posible que la toxina pertusis, la adenilatociclasa y la toxina traqueal participen en la inducción del daño de las células del hospedero, incluyendo tanto su muerte o disfunción, como la hipersecreción bronquial. Los aportes de estas sustancias no pueden definirse con precisión; sin embargo, estas hipótesis explican las características respiratorias y las complicaciones de la pertusis. Cuando la *B pertussis* trasciende el epitelio ciliar y llega a los alvéolos, el resultado es una Neumonía que, en el 96% a 100% de los casos, conduce a la muerte (37)

La *Bordetella pertussis* no es una causa reconocida de Neumonitis Intersticial, sin embargo, podría jugar algún rol en el patrón anatomopatológico en niños que fallecen súbitamente tras ser vacunados (38).

Hipótesis

Existe una asociación entre la aplicación de vacuna DPT y la presentación de neumonitis intersticial en los lactantes fallecidos de 2 a 6 meses de edad.

MATERIALES Y MÉTODOS

Tipo de estudio y diseño general

Se realizó un estudio observacional, descriptivo y analítico, de casos y controles no pareado, para conocer si la administración de vacuna DPT está asociada a la presencia de Neumonitis Intersticial. El presente estudio se realizó con la finalidad de complementar la investigación epidemiológica de la serie de casos de niños que murieron súbitamente algunas horas después de recibir una dosis de vacuna DPT entre agosto y diciembre de 2001.

Los casos fueron lactantes de 2 a 6 meses de edad, fallecidos en los años 2001 y 2002 con estudios histopatológicos realizados en la Morgue Central de Lima y diagnóstico de neumonitis intersticial. Los controles fueron lactantes de 2 a 6 meses de edad, fallecidos en el mismo periodo, con estudios histopatológicos realizados en el mismo lugar y con diagnóstico diferente a neumonitis intersticial. Se decidió realizar el estudio en este periodo de tiempo por corresponder al periodo en el que se reportaron más casos de muerte en lactantes que se asociaron temporalmente con la administración de vacunas.

La figura N° 1 esquematiza el diseño empleado.

Universo y población, tamaño de muestra, unidad de análisis y observación, selección de los sujetos, aplicación de los criterios de exclusión.

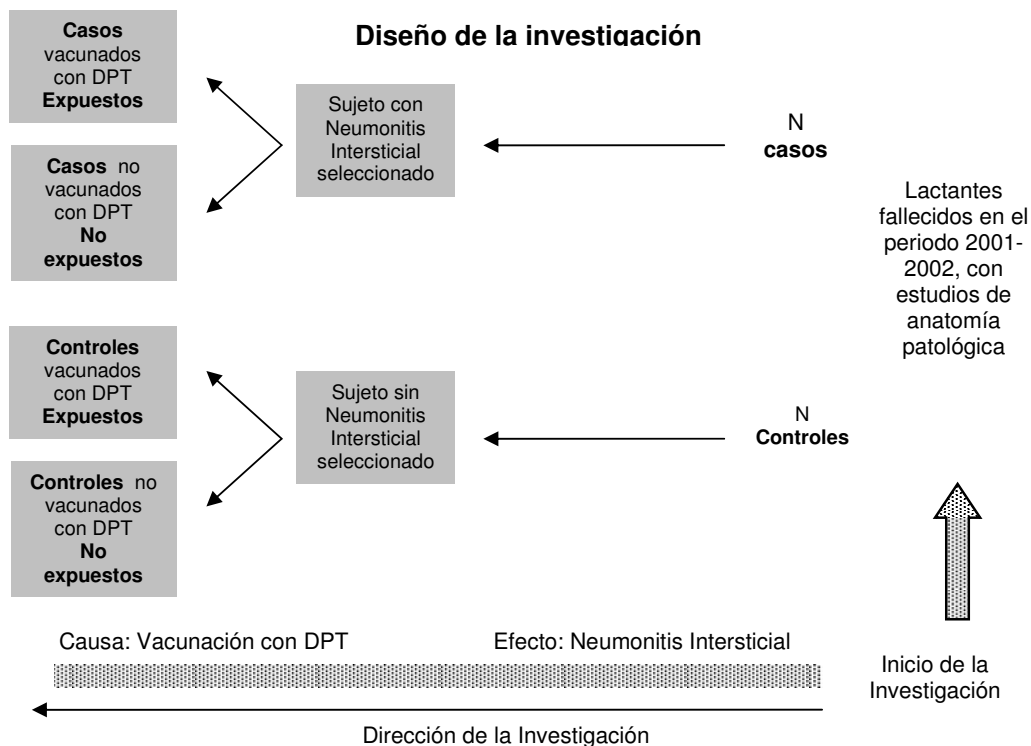
Universo y Población

La fuente de datos fue la División de Estudios Tanatológicos de la Morgue Central de Lima; organismo del Instituto de Medicina Legal del Perú, responsable de realizar los

estudios histopatológicos de personas fallecidas que requieren la función fiscal, judicial y otros que colaboren con la administración de Justicia. Este organismo centraliza, en Lima Metropolitana, el Callao y en algunos casos, a nivel nacional, la información sobre los estudios histopatológicos que se realizan a los niños que fallecen generalmente por causas no explicadas, por lo que se constituye en una reserva disponible para realizar este tipo de estudios.

Figura Nº 1

Diseño de la Investigación: Vacunación con DPT y Neumonitis Intersticial en niños 2 a 6 meses, fallecidos. Lima, 2001 – 2002



De acuerdo con los registros computarizados de la Morgue Central de Lima, durante los años 2001 y 2002, se realizaron exámenes de autopsia y/o estudios de histopatología a 439 niños menores de 6 meses, con el propósito, entre otros, de contribuir a esclarecer la causa de la muerte de estos niños. Además de los datos de filiación, la descripción de los hallazgos histopatológicos y de los diagnósticos

correspondientes, esta dependencia dispone de información acerca de las direcciones de los lugares de residencia de los padres de los niños, las cuales se emplearon para completar información acerca de las inmunizaciones de los niños. El 97% de estos niños procedían de los distritos que conforman Lima Metropolitana y el Callao, y el resto, de otras provincias de Lima o de departamentos cercanos a Lima.

Tamaño de la muestra

En el proyecto se propuso estudiar una muestra de 150 sujetos, conformada por 50 casos y 100 controles. El cálculo de este tamaño muestral se realizó en el programa de computación Epi Info versión 6.04 para D.O.S., el cual utiliza la fórmula para estudios de casos y de controles propuesta por Fleiss (39), considerando un OR esperado de 3, una razón control / caso de 2, un nivel de confianza de 95% y una potencia de 80%:

$$n = m / 4 [1 + \sqrt{1 + 2(c+1) / (m c | p2 - p1|)}]^2$$

$$m = [Z_{\alpha} \sqrt{(c + 1) pq} + Z_{(1-\beta)} \sqrt{c p_1 q_1 + p_2 q_2}]^2 / c (p_2 - p_1)^2$$

Donde:

$$p_2 = p_1 * OR / [1 + p_1 (OR - 1)]$$

$$p = (p_2 + c p_1) / (1 + c)$$

$$q = 1 - p$$

OR : Odds Ratio esperada

c : razón controles casos

Z α : riesgo alpha

Z $_{(1-\beta)}$: poder

P1 : proporción de exposición en la población control

La población estudiada inicial incluyó a 163 sujetos; 53 casos y 110 controles. Posteriormente, al realizar las visitas domiciliarias, sólo se logró recuperar información acerca del antecedente de exposición: vacunación con DPT, en 77 sujetos; 25 casos y 52 controles.

Unidad de análisis

La unidad de análisis fue el niño fallecido de 2 a 6 meses de edad, quien fue sometido a una autopsia médico legal en la Morgue Central de Lima, que incluyó la realización de un estudio histopatológico de órganos y tejidos, en especial de pulmones.

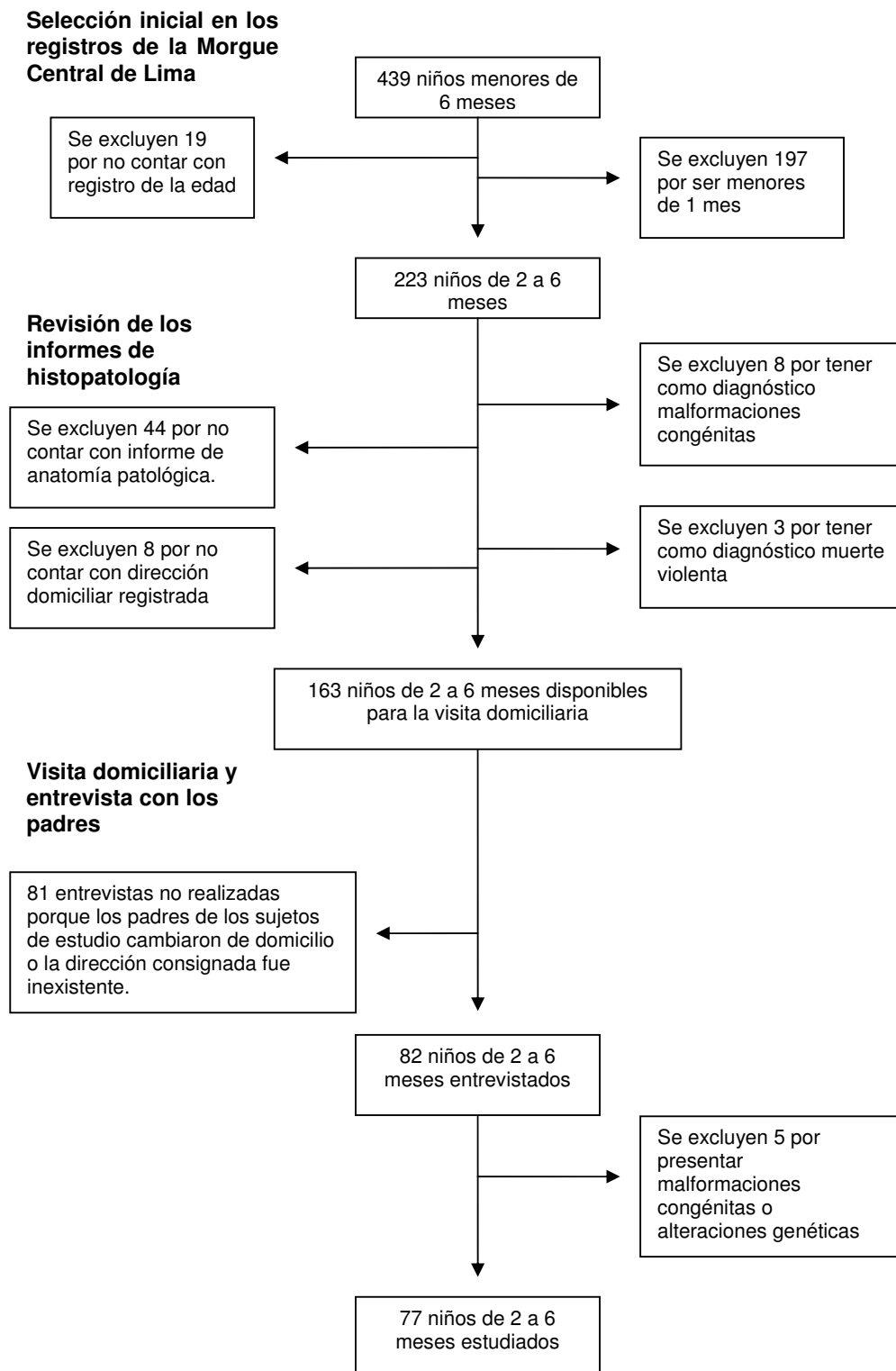
Selección de los sujetos de estudio, aplicación de los criterios de exclusión

Inicialmente se identificaron 439 niños menores de 6 meses. Inmediatamente se excluyeron 19 por carecer de registros de la edad y 197 porque eran menores de un mes y su probabilidad de exponerse a inmunización con DPT era casi nula, quedando disponibles 223 niños entre 2 y 6 meses de edad que fallecieron en el periodo comprendido entre el 1 de enero de 2001 y el 31 de diciembre de 2002.

Seguidamente durante la revisión de los hallazgos histopatológicos, de los 223 niños, considerados inicialmente, se excluyeron a 60, por las siguientes causas: 41 niños no contaban con un informe de anatomía patológica, 8 no consignaban su dirección domiciliaria, otros 8 porque tenían como diagnóstico una malformación congénita y 2 presentaron un diagnóstico de muerte violenta (2 traumatismo craneo encefálico y 1 quemadura). Hasta este punto, la población a estudiar disponible quedó conformada por 163 sujetos.

Figura N° 2

Proceso de selección de los sujetos de estudio. Vacunación con DPT y Neumonitis Intersticial en niños 2 a 6 meses, fallecidos. Lima, 2001 – 2002



Posteriormente, al realizar la recolección de la información acerca de la exposición a inmunización con DPT, de las 163 viviendas visitadas por los encuestadores, sólo se logró recuperar la información de 82 sujetos de estudio, de los cuales se excluyeron 5 sujetos más por presentar malformaciones congénitas y/o alteraciones genéticas (hidrocefalia, 2 casos; síndrome de Down, 2 casos; labio leporino, 1 caso), las cuales se conocieron sólo en el momento de la entrevista con los padres y/o en la revisión de la historia clínica de los sujetos de estudio. Finalmente se encontró disponible la información de 77 sujetos, todos los casos fueron incluidos en el estudio.

La figura N° 2 presenta un esquema del proceso de selección de los sujetos de estudio. Los recuadros del lado izquierdo muestran las exclusiones de carácter administrativo y los recuadros del lado derecho muestran la aplicación de los criterios de exclusión en el protocolo de la investigación.

Definiciones operacionales de las variables

Identificación del efecto: Neumonitis Intersticial

Se utilizó la definición de Neumonitis intersticial propuesta de Liebow (28) y validada por Nicholson (29): presencia de engrosamiento de la pared alveolar (o septal) e infiltrado inflamatorio intralveolar, en el examen histopatológico de los pulmones.

Identificación de la exposición: vacunación con DPT

Administración por vía intramuscular de vacuna contra la Difteria Pertusis y Tétanos (DPT) presentada como vacuna triple o combinada con alguna otra vacuna, acompañada o no de la administración de otras vacunas, 120 horas antes del fallecimiento.

Sin embargo, dada la baja proporción de de la exposición así definida (2,43%), para los análisis bivariado y multivariado, también se empleó la definición sin la restricción del tiempo transcurrido antes del fallecimiento. Es decir, la administración por vía intramuscular de vacuna contra la Difteria Pertusis y Tétanos (DPT) presentada como vacuna triple o combinada con alguna otra vacuna, acompañada o no de la administración de otras vacunas, en una o más dosis.

El estado vacunal se verificó mediante el registro de la Tarjeta de Inmunizaciones del niño. En los casos en los que los padres no tuvieron disponible la Tarjeta, se verificó la información de la Historia Clínica o del registro de vacunados del Programa Ampliado de Inmunizaciones del establecimiento de salud en donde se atendió el niño.

Escolaridad de los padres

Grado de Instrucción que alcanzaron los padres, considerando: analfabeto, primaria incompleta, primaria completa, secundaria incompleta, secundaria completa y superior. Se verificó mediante la declaración a través de la entrevista.

Estado civil de los madre

Estado civil de la madre del sujeto de estudio. Se considera la convivencia como equivalente al matrimonio. Se verificó mediante la declaración a través de la entrevista.

Antecedentes de hermanos fallecidos

Número de hermanos de madre fallecidos antes del nacimiento del lactante, sujeto de estudio. Se dedujo de la fórmula obstétrica de gestaciones y paridad. Se verificó mediante la declaración a través de la entrevista.

Enfermedad materna previa al embarazo

Diagnóstico patológico realizado por personal de salud y registrado en la Historia Clínica de la madre en cualquier establecimiento público o particular en el que haya recibido atención antes del embarazo que involucró al sujeto de estudio. Se verificó mediante la declaración a través de la entrevista.

Enfermedad materna durante el embarazo

Diagnóstico patológico realizado por personal de salud y registrado en la Historia Clínica de la madre en cualquier establecimiento público o particular en el que haya recibido atención durante el embarazo que involucró al sujeto de estudio. Se verificó mediante la declaración a través de la entrevista.

Peso al nacer

Magnitud de la masa corporal del niño en el momento del nacimiento, medida en gramos. Se verificó mediante la revisión de la tarjeta de inmunizaciones y en los casos en el que la madre o el padre no contaban con la tarjeta de inmunizaciones del niño, se visitó el establecimiento de salud en donde se atendió, mediante la revisión de la Historia Clínica del niño.

Prematuridad

Niño nacido antes de cumplir treinta y siete semanas de gestación, según declaración de la madre o padre. En los casos en el que la madre o el padre no contaba con la tarjeta de inmunizaciones del niño, se visitó el establecimiento de salud en donde se atendió y se verificó la condición de prematuridad, mediante la revisión de la Historia Clínica del niño.

Tiempo de estancia hospitalaria del recién nacido

Tiempo en días, que transcurre desde el ingreso de la madre para la atención del parto, hasta el egreso del recién nacido. Se verificó mediante la declaración a través de la entrevista y en los casos en el que la madre o el padre no contaban con la tarjeta de inmunizaciones del niño, se visitó el establecimiento de salud en donde se atendió y se verificó el tiempo de estancia hospitalaria, mediante la revisión de la Historia Clínica del niño.

.

Enfermedad del recién Nacido y lactante al egreso del parto

Diagnóstico patológico al egreso del parto, en cualquier establecimiento público o particular en el que haya recibido atención del parto. Se verificó mediante la declaración a través de la entrevista y en los casos en el que la madre o el padre no contaban con la tarjeta de inmunizaciones del niño, se visitó el establecimiento de salud en donde se atendió y se verificó si presentó enfermedades al egreso del parto, mediante la revisión de la Historia Clínica del niño.

Atención en el Programa de Crecimiento y Desarrollo

Asistencia del lactante sujeto del estudio a un consultorio del Programa de Crecimiento y Desarrollo de un establecimiento. Se verificó mediante la declaración a través de la entrevista y en los casos en el que la madre o el padre no contaban con la tarjeta de inmunizaciones del niño, se visitó el establecimiento de salud en donde se atendió y se verificó si recibió atención en el programa de Crecimiento y Desarrollo, mediante la revisión de la Historia Clínica del niño.

Atención médica

Asistencia del lactante sujeto del estudio a un consultorio médico de un servicio público o privado. Se verificó mediante la declaración a través de la entrevista y en los casos en el que la madre o el padre no contaban con la tarjeta de inmunizaciones del

niño, se visitó el establecimiento de salud en donde se atendió y se verificó si recibió atención médica, mediante la revisión de la Historia Clínica del niño.

Posición al dormir

Posición en que habitualmente es colocado el lactante para dormir. Se considera decúbito ventral, decúbito dorsal, decúbito lateral derecho y decúbito lateral izquierdo. Se verificó mediante la declaración a través de la entrevista.

Dormir junto a los padres

Hábito o costumbre de los padres de compartir la cama con el lactante sujeto de estudio. Se verificó mediante la declaración a través de la entrevista.

Recolección de información y métodos para el control de calidad de los datos:

El efecto se encontró registrado como diagnóstico microscópico en el informe de anatomía patológica para cada sujeto de estudio, en la Morgue Central de Lima. Sin embargo, en la búsqueda de mayor especificidad, se identificó en la descripción de los hallazgos microscópicos los términos: “engrosamiento” o “ensanchamiento” del “septo” o “septum” o “pared” o “tabique”; “alveolar” o “interalveolar”; e infiltrado inflamatorio, consignando el tipo celular predominante.

Adicionalmente se solicitó a los médicos patólogos de la Morgue Central de Lima, que observen nuevamente las láminas de tejido pulmonar fijado y conservado de los individuos sujetos de estudio y que apliquen la definición de caso propuesta. En el momento de la identificación del efecto, los médicos patólogos no tenían conocimiento de la exposición de los sujetos de estudio a la inmunización con DPT.

Para obtener la información acerca de la exposición se realizó una visita domiciliaria a los padres o a los familiares de cada uno de los sujetos de estudio, en la dirección registrada en la Morgue Central de Lima. Se contrataron dos encuestadores a quienes se les entrenó en la técnica de la entrevista y en la aplicación de un cuestionario de investigación (ver anexo N° 1).

Entre octubre y noviembre de 2004, los encuestadores visitaron las 163 direcciones ubicadas en Lima Metropolitana y lograron recuperar información de 82 sujetos de estudio. De las 81 entrevistas no realizadas, el 95% de los casos (76/81) se debió al cambio de domicilio de los padres, o a la existencia de direcciones inadecuadamente registradas. Cuando los actuales residentes de las viviendas proporcionaban información que permitía ubicar a las familias de los sujetos de estudio, los encuestadores los buscaban en su nueva dirección. Sólo 4 de las 81 entrevistas no ejecutadas se debieron al rechazo por parte de los padres y/o familiares a proporcionar información acerca del niño sujeto de estudio.

La información proporcionada por los padres acerca del estado vacunal de sus hijos hasta el momento de su muerte, fue verificada mediante la Tarjeta de Inmunizaciones del niño y en los casos en los que los padres no tuvieron disponible la Tarjeta, los encuestadores acudieron al establecimiento de salud en donde los niños se vacunaron y verificaron la información de la Historia Clínica o del registro de vacunados del Programa Ampliado de Inmunizaciones.

Adicionalmente, el cuestionario recogió información acerca de otras variables, tales como el peso al nacer, prematuridad, enfermedad del recién nacido y del lactante. Estos datos fueron reportados por la madre o verificados por los encuestadores mediante la revisión de la Historia Clínica del niño, en los casos en los que los encuestadores acudieron al establecimiento de salud en donde se atendió el niño,

para obtener información acerca del estado vacunal. Otras variables estudiadas fueron enfermedad materna, antecedentes de hermanos fallecidos, escolaridad de los padres, número de años que estudiaron los padres, estado civil de los padres, residencia rural/urbana, posición al dormir del niño y dormir junto a los padres. Estas variables fueron identificadas a través de una entrevista a los padres de los niños sujetos del estudio.

Plan de análisis estadístico de los datos

Los datos recolectados fueron registrados en un archivo de bases de datos construido en el programa Eped y registrada en el programa Enter del paquete Epi Info para D.O.S. versión 6.04, en base a las variables estudiadas organizadas de acuerdo con el cuestionario empleado. El análisis bivariado se realizó en el programa Analysis del paquete mencionado. El análisis multivariado se realizó en el programa SPSS para Windows versión 10; para ello se exportaron algunas variables de un archivo de bases de datos en formato *.rec de Epi Info a un archivo en formato *.dbf, el cual fue leído por SPSS y posteriormente convertido a un formato *.sav, que es el que comúnmente emplea este programa.

Se realizó un análisis estadístico descriptivo de los hallazgos de histopatología, el cual se presenta en forma de tablas de frecuencias. Se utilizó la prueba de Chi cuadrado para verificar la asociación entre dos o más variables; principalmente las diferencias en las proporciones de las variables independientes entre casos (niños con Neumonitis Intersticial) y controles (niños sin Neumonitis Intersticial). En general, debido al pequeño tamaño muestral, particularmente cuando se encontró cero en alguna de las celdas, para demostrar una asociación se utilizó la corrección de Yates y cuando se encontró un valor esperado menor que 5 en alguna de las celdas se empleó la prueba exacta de Fisher. Se utilizó la prueba t de student para probar la

diferencia entre 2 variables continuas, tales como la edad de los sujetos de estudio y de los padres, el peso al nacer, el tiempo de estancia hospitalaria, etc..

Se utilizó la razón de probabilidad u Odds Ratio, con un intervalo de confianza del 95% para analizar la fuerza de asociación entre las dos variables principales (VI, aplicación de vacuna DPT y VD neumonitis intersticial) propuestas en el estudio y otras que podrían corresponder a factores de riesgo u protección.

Se utilizó la regresión logística para realizar un análisis multivariado entre las variables que teóricamente tienen un poder explicativo sobre la variable dependiente, incluyendo la variable vacunación con DPT. y que alcanzaron significancia estadística en el análisis bivariado.

Se consideró que una asociación fue estadísticamente significativa, cuando el nivel de confianza fue igual o mayor que el 95% ($\alpha = 0,05$).

Consideraciones éticas del estudio

Al tratarse de un estudio retrospectivo en personas fallecidas, el presente estudio no afectó la integridad física de los sujetos de estudio. La identificación de los sujetos de estudio sólo la conocieron los investigadores y los encuestadores, pues la requirieron para recoger la información de diversas fuentes (establecimientos de salud, departamentos legales, la Morgue Central de Lima), etc. sin embargo, ésta nunca fue revelada a terceras personas.

Los padres fueron informados del propósito del estudio y sólo ingresaron al estudio, los sujetos cuyos padres aceptaron su participación y proporcionaron la información solicitada.

Los procedimientos empleados del presente estudio fueron aprobados por el Comité de Ética del Instituto Nacional de Salud.

RESULTADOS

Descripción de los hallazgos histopatológicos

La población estudiada estuvo conformada por 163 sujetos entre 2 y 6 meses de edad, 53 casos y 110 controles. La tabla N° 2 presenta las características según edad y sexo. La mayor proporción de sujetos estudiados (62,7%) tuvieron 2 a 3 meses en el momento de su muerte y se observó una tendencia a la disminución en la proporción de niños fallecidos a medida que aumentaba la edad. Existe una mayor proporción de niños en las edades de dos, tres, cuatro y cinco meses, y las niñas tienen una mayor proporción en el grupo de seis meses, aunque las diferencias no fueron significativas.

Tabla N° 2

Población de niños de 2 a 6 meses de edad, fallecidos en Lima durante los años 2001 y 2002, según grupos de edad y sexo. (n = 163)

Edad en meses	Femenino		Masculino		Total	
	n	%	n	%	n	%
Dos	32	50,8%	31	49,2%	63	38,7%
Tres	15	39,5%	23	60,5%	38	23,3%
Cuatro	12	44,4%	15	55,6%	27	16,6%
Cinco	8	40,0%	12	60,0%	20	12,3%
Seis	9	60,0%	6	40,0%	15	9,2%
Total	76	46,6%	87	53,4%	163	100,0%

Estudio: Vacunación con DPT y Neumonitis Intersticial en niños 2 a 6 meses, fallecidos en Lima, 2001 – 2002

La muestra en la que se realizó el análisis bivariado entre las variables principales del estudio; (Neumonitis Intersticial, variable dependiente) y Vacunación con DPT, variable independiente) y otras variables propuestas en el estudio estuvo conformada por 77 sujetos entre 2 y 6 meses de edad. 25 casos y 52 controles.

A continuación, se presentarán tablas que muestran la descripción de los hallazgos histopatológicos en la población estudiada y en la muestra en la que se recuperó

información sobre el antecedente de vacunación con DPT, con el propósito de verificar la representatividad de dicha muestra sobre la población estudiada.

Tabla N° 3

Población y muestra de niños de 2 a 6 meses de edad, fallecidos en Lima durante los años 2001 y 2002, según distrito de residencia.

Distrito	población (n=163)		muestra (n=77)		p valor (*)
	n	%	n	%	
San Juan de Lurigancho	25	15,3%	15	19,5%	0,42
Villa Maria del triunfo	11	6,7%	2	2,6%	0,30
Ate	15	9,2%	7	9,1%	0,97
San Martín de Porres	10	6,1%	7	9,1%	0,40
Comas	9	5,5%	6	7,8%	0,69
El Agustino	9	5,5%	4	5,2%	0,84
Villa El Salvador	8	4,9%	3	3,9%	0,98
La Victoria	7	4,3%	4	5,2%	0,98
Los Olivos	6	3,7%	5	6,5%	0,52
Chorrillos	5	3,1%	2	2,6%	0,83
Lima	5	3,1%	1	1,3%	0,70
Puente Piedra	5	3,1%	3	3,9%	0,96
Rimac	4	2,5%	3	3,9%	0,83
Surco	4	2,5%	0	0,0%	0,72
Ventanilla	4	2,5%	2	2,6%	0,70
Lurin	4	2,5%	0	0,0%	0,39
Independencia	3	1,8%	3	3,9%	0,92
La Molina	3	1,8%	1	1,3%	0,81
San Juan de Miraflores	3	1,8%	0	0,0%	-
Carabaylo	2	1,2%	1	1,3%	-
Lurigancho	2	1,2%	1	1,3%	-
Pueblo Libre	2	1,2%	0	0,0%	-
Breña	1	0,6%	1	1,3%	-
Callao	1	0,6%	0	0,0%	-
Carmen de la Legua	1	0,6%	0	0,0%	-
Jesus María	1	0,6%	0	0,0%	-
Miraflores	1	0,6%	0	0,0%	-
San Borja	1	0,6%	1	1,3%	-
San Luis	1	0,6%	1	1,3%	-
Surquillo	1	0,6%	0	0,0%	-
Provincias	9	5,5%	4	5,2%	0,84
Total	163	100,0%	77	100,0%	1

(*) Chi cuadrado con corrección de Yates
 Estudio: Vacunación con DPT y Neumonitis Intersticial en niños 2 a 6 meses, fallecidos en Lima, 2001 – 2002

Los niños estudiados procedieron de casi todos los distritos de Lima Metropolitana y del Callao. El 15% residía en el distrito de San Juan de Lurigancho, el distrito con mayor población del país. Otros distritos con el mayor número de sujetos de estudio

fueron: Villa María del Triunfo, Ate, San Martín de Porres, Comas y El Agustino; distritos con un buen número de Asentamientos Humanos urbano marginales.

Los distritos que aportaron un menor número de niños a la población estudiada fueron: Surquillo, San Luis, San Borja, Miraflores, Jesús María, Breña y la provincia constitucional del Callao; barrios residenciales de clase media. Las provincias que aportaron casos fueron Huarochiri, Canta, Huaral, Chancay, Nazca, Cusco, Moquegua y Bagua, ver tabla N° 3.

Los niños de la muestra estudiada procedieron, en proporciones similares, de los mismos distritos que los niños de la población. No se encontraron diferencias significativas entre los porcentajes de la población y la muestra en cada distrito.

Los diagnósticos macroscópicos más frecuentemente reportados en los informes de anatomía patológica fueron: edema pulmonar, 135/163 (82,8%) y neumonía 99/163 (60,7%); las proporciones en la muestra fueron similares. Ver tabla N° 4.

Tabla N° 4
Hallazgos macroscópicos encontrados en la población y muestra de niños de 2 a 6 meses, fallecidos en Lima durante los años 2001 y 2002

Hallazgos macroscópicos	población (n=163)		muestra (n=77)		p valor (*)
	proporción	%	proporción	%	
Neumonía	135/163	82,8%	67/77	87,0%	0,40
Edema agudo de pulmón	99/163	60,7%	47/77	61,0%	0,96

(*) Chi cuadrado

Estudio: Vacunación con DPT y Neumonitis Intersticial en niños 2 a 6 meses, fallecidos en Lima, 2001 – 2002

Los diagnósticos microscópicos más frecuentemente reportados fueron: edema cerebral, 57%; neumonitis intersticial, 45%; congestión visceral, 25%; enfisema, 22%; hemorragia pulmonar, 17%; y meningitis, 17%. A pesar de la inespecificidad de los diagnósticos, ningún caso fue diagnosticado como síndrome de muerte súbita del lactante, ver tabla N° 5.

Los niños de la muestra estudiada presentaron diagnósticos microscópicos en proporciones similares que los niños de la población. No se encontraron diferencias significativas entre los porcentajes de la población y la muestra.

Tabla N° 5

Hallazgos microscópicos encontrados en la población y muestra de niños de 2 a 6 meses, fallecidos en Lima durante los años 2001 y 2002

Hallazgos microscópicos	población (n=163)		muestra (n=77)		p valor (*)
	proporción	%	proporción	%	
edema cerebral	93/163	57,1%	43/77	55,8%	0,86
neumonitis intersticial	74/163	45,4%	40/77	51,9%	0,34
congestion visceral	40/163	24,5%	19/77	24,7%	0,98
enfisema	36/163	22,1%	18/77	23,4%	0,82
hemorragia pulmonar	28/163	17,2%	14/77	18,2%	0,85
meningitis	28/163	17,2%	14/77	18,2%	0,85
atelectasia	27/163	16,6%	14/77	18,2%	0,75
esteatosis hepática	17/163	10,4%	8/77	10,4%	0,99
hepatitis	17/163	10,4%	7/77	9,1%	0,75
hemorragia cerebral	16/163	9,8%	10/77	13,0%	0,46
gastritis / enteritis	14/163	8,6%	9/77	11,7%	0,44
hiperplasia ganglionar	12/163	7,4%	6/77	7,8%	0,91
adenitis mesentérica	11/163	6,7%	6/77	7,8%	0,77
necrosis suprarrenal	10/163	6,1%	5/77	6,5%	0,86
enteritis crónica	8/163	4,9%	6/77	7,8%	0,55
esplenitis	5/163	3,1%	2/77	2,6%	0,83
miocarditis	5/163	3,1%	3/77	3,9%	0,96
laringotraqueitis	4/163	2,5%	3/77	3,9%	0,83
infarto cardiaco	4/163	2,5%	4/77	5,2%	0,47
otros	4/163	2,5%	2/77	2,6%	0,71

(*) Chi cuadrado

Estudio: Vacunación con DPT y Neumonitis Intersticial en niños 2 a 6 meses, fallecidos en Lima, 2001 – 2002

El 58/163 (35,6%) presentaron engrosamiento septal y 114/163 (70,8%) presentaron infiltrado inflamatorio en el espacio alveolar. La tabla N° 6 presenta el tipo de infiltrado inflamatorio en los niños en quienes se informó la presencia de infiltrado inflamatorio: 114 en la población y 52 en la muestra. El infiltrado inflamatorio leucocitario sólo o en combinación con otros tipos celulares fue el más frecuentemente encontrado, seguido por el infiltrado mononuclear (monocitos, macrófagos, histiocitos) y el infiltrado linfocitario.

Los niños de la muestra estudiada presentaron los diferentes tipos de infiltrado inflamatorio en proporciones similares que los niños de la población. No se encontraron diferencias significativas entre los porcentajes de la población y la muestra.

Tabla N° 6

Tipo de Infiltrado inflamatorio alveolar encontrado en la población y muestra de niños de 2 a 6 meses, fallecidos en Lima durante los años 2001 y 2002

Tipo de infiltrado inflamatorio	población (n =114)		muestra (n=52)		p valor (*)
	n	%	n	%	
Leucocitario	35	30,70%	17	32,69%	0,80
mixto (leucocitario linfocitario)	16	14,04%	8	15,38%	0,82
mixto (leucocitario mononuclear)	15	13,16%	6	11,54%	0,77
mononuclear	14	12,28%	8	15,38%	0,58
mixto (linfocitario mononuclear)	13	11,40%	6	11,54%	0,98
linfocitario	8	7,02%	1	1,92%	0,33
Eosinófilo	4	3,51%	1	1,92%	0,95
mixto (otros)	2	1,75%	2	3,85%	0,79
no precisa	7	6,14%	3	5,77%	0,80
Total	114	100,00%	52	100,00%	1

(*) Chi cuadrado

Estudio: Vacunación con DPT y Neumonitis Intersticial en niños 2 a 6 meses, fallecidos en Lima, 2001 – 2002

La tabla N° 7 presenta la distribución de los casos y de los controles en la población estudiada, por edad y sexo, después de la aplicación de la definición de la Neumonitis Intersticial (engrosamiento del septo interalveolar e infiltrado inflamatorio) y de la revisión de los médicos patólogos de las láminas de pulmones de estos niños. Las figuras 1 y 2 muestran imágenes de histopatología en muestras de tejido pulmonar, representativas de casos y controles.

La proporción de niños en cada grupo de edad fue similar en el grupo casos como en el grupo controles. La proporción de varones fue mayor en el grupo casos, mientras que la proporción de las niñas fue similar en ambos grupos. Sin embargo, la edad y el sexo no se asociaron a la presencia de Neumonitis Intersticial ($p > 0,05$).

Figura N° 1
Neumonitis Intersticial, imagen representativa de sujetos del grupo casos

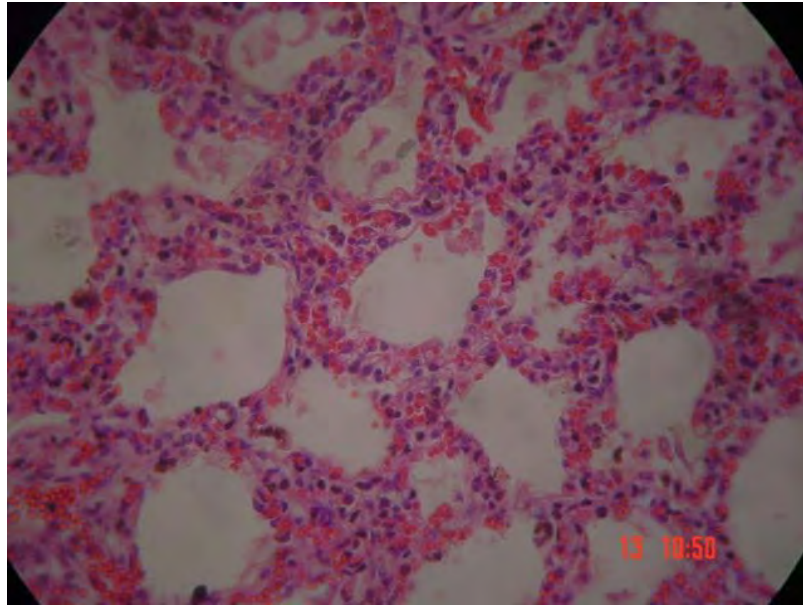
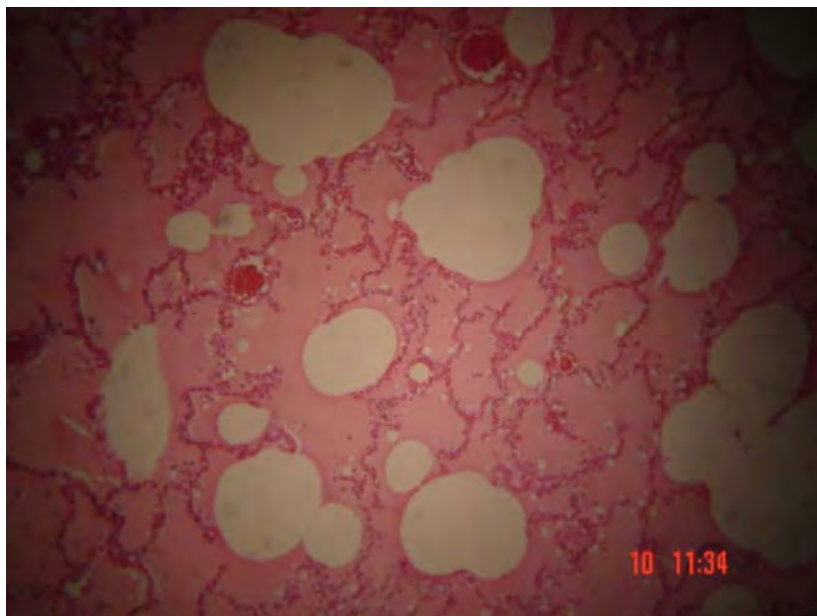


Figura N° 2
Enfisema pulmonar, imagen representativa de sujetos del grupo controles



La probabilidad de presentar Neumonitis Intersticial a los dos meses fue nula, comparada la probabilidad de presentarla entre los 3 y 6 meses (OR = 0.94, IC >0,48 – 1.85<). La probabilidad de presentar Neumonitis Intersticial fue 52% mayor en los varones que en las mujeres (OR = 1.52, IC >0,78 – 2.96<), pero esta diferencia no fue estadísticamente significativa.

Tabla N° 7

Grupos de casos y controles según edad y sexo de niños fallecidos de la población estudiada. Lima: 2001 - 2002

Variables	Casos (n=53)		Controles (n=110)		Total (n = 163)	
Edad en meses	n	%	n	%	n	%
Dos	20	37,7%	43	39,1%	63	38,7%
Tres	12	22,6%	26	23,6%	38	23,3%
Cuatro	10	18,1%	17	15,5%	27	16,6%
Cinco	6	11,3%	14	12,7%	20	12,3%
Seis	5	9,4%	10	9,1%	15	9,2%
Sexo	n	%	n	%	n	%
Femenino	21	39,6%	55	50,0%	76	46,6%
Masculino	32	60,3%	55	50,0%	87	53,4%
Total	53	32,5%	110	67,5%	163	100,0%

Estudio: Vacunación con DPT y Neumonitis Intersticial en niños 2 a 6 meses, fallecidos en Lima, 2001 – 2002

La mayor proporción de sujetos estudiados en la muestra (35,1%) tenía 2 meses en el momento de su muerte y de modo similar que en la población, se observó una tendencia a la disminución en la proporción de niños fallecidos a medida que aumentaba la edad.

El 32,5% de los niños incluidos en la muestra cumplieron con la definición de caso de Neumonitis Intersticial, la cual correspondió a la misma proporción encontrada en la población. La proporción de niños en cada grupo de edad fue similar en el grupo casos como en el grupo controles. La proporción de varones fue mayor en el grupo casos, mientras que la proporción de las niñas fue más o menos similar en ambos grupos. La edad y el sexo no se asociaron a la presencia de Neumonitis Intersticial ($p > 0,05$). La

probabilidad de presentar Neumonitis Intersticial a los dos meses fue 1.37 veces mayor que presentarla entre los 3 y 6 meses (OR = 1,37 IC >0,51 – 3,69<), pero estas diferencias no fueron estadísticamente significativas.

Al igual que en la población, el riesgo de presentar Neumonitis Intersticial, en la muestra, fue de 1,52 veces mayor en los varones que en las mujeres (OR = 1,52 IC >0,57 – 4,07<), pero esta diferencia tampoco fue estadísticamente significativa.

Tabla N° 8

Grupos de casos y controles según edad y sexo de niños fallecidos de la muestra estudiada. Lima: 2001 - 2002

Variables	Casos (n=25)		Controles (n=52)		Total (n = 77)		Chi cuadrado
Edad en meses	n	%	n	%	n	%	valor p
Dos	10	40,0%	17	32,7%	27	35,1%	0,59
Tres	7	28,0%	14	26,9%	21	27,3%	0,51
Cuatro	3	12,0%	10	19,2%	13	16,9%	0,95
Cinco	4	16,0%	6	11,5%	10	13,0%	0,88
Seis	1	4,0%	5	9,6%	6	7,8%	0,72
Sexo	n	%	n	%	n	%	valor p
Femenino	9	36,0%	24	46,1%	33	42,9%	0,58
Masculino	16	64,0%	28	53,8%	44	57,1%	0,58
Total	25	32,5%	52	67,5%	77	100,0%	116,0%

(*) Chi cuadrado de la comparación con la población

Estudio: Vacunación con DPT y Neumonitis Intersticial en niños 2 a 6 meses, fallecidos en Lima, 2001 – 2002

Análisis bivariado

La tabla N° 9 presenta variables socioeconómicas familiares con relación a la presencia de Neumonitis Intersticial. En el 80% de los casos y en el 64% de los controles, los padres fueron casados o convivientes. Los ingresos familiares de la mayoría de los casos, 68% y de los controles, 45% fueron inferiores a los 500 soles mensuales; sólo los familiares de uno de los sujetos en el grupo de los casos informó tener ingresos familiares mayores de 1000 soles.

Tabla N° 9

Variables socio económicas en niños de 2 a 6 meses, con diagnóstico de Neumonitis Intersticial (casos) y en sus controles, incluidos en el análisis bivariado, fallecidos en Lima durante los años 2001 y 2002 (n=77)

(n=77)	Casos (n=25)		Controles (n=52)				
Estado civil de la madre ‡	n	%	n	%	OR	IC	valor p
Soltera, separada o similar	5	20,0%	4	7,6%	3,00	0,73 – 12,34	0,12
Casada o conviviente	20	80,0%	48	92,4%			
Ingresos familiares	n	%	n	%	OR	IC	valor p
Menos de 500 soles al mes	17	68,0%	34	65,3%	1,13	0,41 – 3,11	0,98
Más de 500 soles al mes	8	32,0%	18	34,7%			
Información de los padres †	media	D.E.	media	D.E.	diferencia	valor p	
Edad del padre (años)	30,68	8.54	29,09	7.31	1,58	0,4	
Edad de la madre (años)	25,8	6.62	24,38	6.35	1,41	0,36	
Nº de hijos de la madre	2,02	1,48	2,21	1,31	1,61	0,65	
Grado de Instrucción del padre	n	%	n	%	n	%	valor p
Primaria	0	0,0%	8	15,4%	8	10,39%	0,14
Secundaria incompleta	6	24,0%	9	17,3%	15	19,48%	
Secundaria completa	13	52,0%	30	57,7%	43	55,84%	
Superior	6	24,0%	5	9,6%	11	14,29%	
Gdo. de Instruc. del padre	n	%	n	%	OR	IC	valor p
Secundaria incompleta o menos	6	0,0%	17	32,7%	0,65	0,22 – 1,92	0,61
Secundaria completa a más	19	100,0%	35	67,3%			
Grado de Instruc. de la madre	n	%	n	%	n	%	valor p
Ninguno	0	0,0%	1	1,9%	1	1,30%	0,18
Primaria	5	20,0%	16	30,8%	21	27,27%	
Secundaria incompleta	9	36,0%	10	19,2%	19	24,68%	
Secundaria completa	6	24,0%	19	36,5%	25	32,47%	
Superior	5	20,0%	6	11,5%	11	14,29%	
Ocupación del padre	n	%	n	%	n	%	valor p
Obrero	8	32,0%	18	34,6%	26	33,77%	0,32
Chofer /cobrador de combi	5	20,0%	9	17,3%	14	18,18%	
Desocupado	2	8,0%	6	11,5%	8	10,39%	
Comerciante ambulante	3	12,0%	4	5,33%	7	9,09%	
Tecnico	3	12,0%	3	7,7%	6	7,79%	
Otras	4	16,0%	12	23,1%	16	20,78%	
Ocupación de la madre	n	%	n	%	n	%	valor p
Ama de casa	19	76,00%	44	58,67%	63	81,82%	0,28
Obrera	3	12,00%	3	4,00%	6	7,79%	
Otras	3	12,00%	5	6,67%	8	10,39%	

† para el análisis de variables continuas se utilizó la prueba t de student en la comparación de medias

‡ prueba exacta de Fisher

Estudio: Vacunación con DPT y Neumonitis Intersticial en niños 2 a 6 meses, fallecidos en Lima, 2001 – 2002

Los promedios de la edad de los padres fueron; 31 años entre los casos y 29 años entre los controles mientras que los promedios de la edad de las madres fueron de 26 años en los casos y 24 años en los controles. El promedio del número de hijos de la madre, incluido el niño fallecido, fue de 2 tanto entre los casos como entre los controles.

La mayor proporción de los padres y de las madres informaron tener secundaria completa. No se encontraron diferencias significativas entre casos y controles, según el grado de instrucción de los progenitores presentado como primaria, secundaria completa e incompleta y superior, sin embargo, se observó que el grado de instrucción de los padres (papás y mamás) de los casos fue mejor que el de los controles. Ningún padre en el grupo de los casos informó tener un grado de instrucción menor que secundaria. Al dicotomizar la variable grado de instrucción de los papás entre primaria o menos y secundaria incompleta a más, se encontró que el mayor grado instrucción se asoció con la presencia de Neumonitis Intersticial ($p = 0,03$ prueba exacta de Fisher).

Las ocupaciones más frecuentes de los padres fueron obrero y chofer o cobrador de combi u ómnibus, 34% y 18% respectivamente. La desocupación del padre alcanzó el 10% de la muestra estudiada. Otras ocupaciones reportadas fueron las de comerciante ambulante, técnico de computo y otros que incluyó músico, profesional, estudiante, policía, vigilante, cocinero. No hubo diferencias significativas entre casos y controles. La ocupación más frecuente de las madres fue la de ama de casa, 82%, seguida por la de obrera, 8%. Otras ocupaciones informadas fueron costurera, trabajadora del hogar, comerciante, técnico de computo, oficinista. No hubo diferencias significativas entre casos y controles.

Tabla N° 10

Hábitos al dormir en niños de 2 a 6 meses, con diagnóstico de Neumonitis Intersticial (casos) y en sus controles, incluidos en el análisis bivariado, fallecidos en Lima durante los años 2001 y 2002 (n=77)

(n=77)	Casos (n=25) Controles (n=52)						
<i>Dormir con los padres</i>	<i>n</i>	<i>%</i>	<i>n</i>	<i>%</i>	<i>OR</i>	<i>%</i>	<i>valor p</i>
Dormía con los padres	20	80,0%	36	73,5%	1,78	0,57 – 5,58	0,47
Dormía solo	5	20,0%	16	32,7%			
<i>Posición al dormir (n=74)</i>	<i>n</i>	<i>%</i>	<i>n</i>	<i>%</i>	<i>n</i>	<i>%</i>	<i>valor p</i>
Decúbito dorsal	13	54,2%	12	24,0%	25	33,8%	0,041
Decúbito ventral	6	25,0%	25	50,0%	31	41,9%	
Lateral	5	20,8%	13	26,0%	18	24,3%	
<i>Posición al dormir (n=74)</i>	<i>n</i>	<i>%</i>	<i>n</i>	<i>%</i>	<i>OR</i>	<i>%</i>	<i>valor p</i>
Decúbito dorsal	13	54,2%	12	24,0%	3,74	1,33 – 10,51	0,021
Decúbito ventral o lateral	11	45,8%	38	76,0%			

Estudio: Vacunación con DPT y Neumonitis Intersticial en niños 2 a 6 meses, fallecidos en Lima, 2001 – 2002

La tabla N° 10 presenta la relación entre la costumbre de los padres de dormir con el lactante, la posición al dormir del lactante y Neumonitis Intersticial. El 80% de los padres de los casos y el 74% de los padres de los controles informaron que tienen la costumbre de dormir con los niños, cuando son pequeños; esta variable no mostró diferencias significativas. Entre los casos, el 52% informó que los niños dormían en posición decúbito dorsal y 25% informó que los niños dormían en posición decúbito ventral. Entre los controles, en proporciones inversas el 24% informó que los niños dormían en posición decúbito dorsal y 51% informó que los niños dormían en posición decúbito ventral. Estas diferencias fueron estadísticamente significativas ($p=0,021$). Los padres de 3 niños refirieron no recordar la posición en que dormían sus hijos.

Otra variable que incluyó el estudio fue el antecedente de un hermano fallecido. El dato se extrajo de la fórmula obstétrica de la madre hasta el momento del fallecimiento del niño sujeto del estudio (N° de partos – N° de hijos vivos). Sólo los padres de uno de los casos informaron que el niño sujeto de estudio tuvo un hermano fallecido.

La tabla N° 11 presenta variables acerca del embarazo, el parto y el egreso hospitalario después del parto y Neumonitis Intersticial. Nueve madres, 12%, informaron haber padecido alguna enfermedad antes de quedar embarazada del niño sujeto de estudio. Esta proporción fue idéntica en casos y en controles. Las enfermedades reportadas fueron infección urinaria, 7; anemia, 1; y bronquitis, 1.

El promedio del número de controles prenatales fue 5,6 controles prenatales en los casos y de 5,8 en los controles y no mostró diferencias significativas. El 36% de las madres de los casos y el 23% de las madres de los controles informó haber padecido alguna dolencia durante el embarazo, estas diferencias tampoco fueron significativas. Entre los casos, 3 madres informaron hipertensión arterial y 6 infección urinaria. Entre los controles 3 madres informaron hipertensión arterial y 9 infección urinaria.

Los partos de todos los sujetos de estudio fueron atendidos en establecimientos de salud. Los partos del 49% de los sujetos de estudio fueron atendidos por un médico ginecólogo y el 51% por otro profesional de salud, que en la mayoría de los casos (41%) fue una obstetriz. 68% de los partos de los casos y el 40% de los controles fue atendido por un médico ginecólogo. Los niños que presentaron Neumonitis Intersticial tuvieron 3,14 veces más probabilidades de ser atendidos por un médico ginecólogo, que por otro profesional o personal de salud. Esta asociación fue significativa ($p = 0,043$).

El 10% de los sujetos de estudio fue prematuro, esta proporción fue de 20% entre los casos y sólo 6% en los controles. Los niños que presentaron Neumonitis Intersticial tuvieron 4,07 veces más probabilidades de ser prematuros, sin embargo esta asociación no alcanzó niveles de significación estadística ($p = 0,07$).

Tabla N° 11

Factores del embarazo, el parto y el egreso del parto, en niños de 2 a 6 meses, con diagnóstico de Neumonitis Intersticial (casos) y en sus controles, incluidos en el análisis bivariado, fallecidos en Lima durante los años 2001 y 2002 (n=77)

(n=77)	Casos (n=25)		Controles (n=52)				
Enf previas de la madre	n	%	n	%	OR	IC	valor p
Presente	3	12,0%	6	11,5%	1,05	0,24 – 4,57	0,75
Ausente	22	88,0%	46	88,5%			
Nº de controles pre natales †	media	D.E.	media	D.E.	diferencia	valor p	
Nº de controles pre natales	5,6	2.99	5,8	3.19	-0,206	0,78	
Enf de la madre gestante	n	%	n	%	OR	IC	valor p
Presente	9	36,0%	12	23,1%	1,83	0,64 - 5,18	0,38
Ausente	16	64,0%	39	75,0%			
Atención del parto	n	%	n	%	OR	IC	valor p
A cargo de médico ginecólogo	17	68,0%	21	40,4%	3,14	1,15 – 8,58	0,043
A cargo de otro profesional	8	32,0%	31	59,6%			
Prematuridad ‡	n	%	n	%	OR	IC	valor p
Presente	5	20,0%	3	5,8%	4,08	0,89 – 18,72	0,07
Ausente	20	80,0%	49	94,2%			
Peso al nacer (n=74) †	media	D.E.	media	D.E.	diferencia	valor p	
Peso en gramos	3092,5	622.86	3359	431.73	-266,7	0,0353	
Peso al nacer (n=74) ‡	n	%	n	%	OR	IC	valor p
Menos de 3000 gr	10	41,7%	4	8,0%	8,21	2,23 – 30,29	0,001
de 3000 gr a más	14	58,3%	46	92,0%			
Estancia hospitalaria †	media	D.E.	media	D.E.	diferencia	valor p	
Estancia hospitalaria	7,96	13.41	4,15	9.79	3,8	0,16	
Estancia	n	%	n	%	OR	IC%	valor p
De 3 días a más	16	64,0%	17	32,7%	3,66	1,34 – 9,96	0,009
hasta 2 días	9	36,0%	35	67,3%			
Dx al egreso	n	%	n	%	n	%	valor p
“Sano” o sin diagnóstico	16	64,0%	47	90,4%	63	81,8%	0,006
asfixia /aspiración	5	20,0%	1	1,9%	6	7,8%	
Enf Ap respiratorio	3	12,0%	0	0,0%	3	3,9%	
Enf Ap cardiovascular	0	0,0%	3	5,8%	3	3,9%	
Prematuridad	0	0,0%	1	1,9%	1	1,3%	
Bajo peso al nacer	1	4,0%	0	0,0%	1	1,3%	
Dx de egreso ‡	n	%	n	%	OR	%	valor p
Algún Dx al egreso	9	36,0%	5	9,6%	5,29	1,54 - 18,12	0,008
Dx de egreso "sano" o sin dx	16	64,0%	47	90,4%			

† para el análisis de variables continuas se utilizó la prueba t de student en la comparación de medias

‡ prueba exacta de Fisher

Estudio: Vacunación con DPT y Neumonitis Intersticial en niños 2 a 6 meses, fallecidos en Lima, 2001 – 2002

El promedio del peso al nacer en los casos fue de 3093 gr. mientras que en los controles fue de 3359 gr. La diferencia de estos promedios fue significativa (t de student, $p = 0,035$). El bajo peso al nacer (inferior a 2500 gr) no se encontró asociado a la presentación de Neumonitis Intersticial, sin embargo, al dicotomizar el peso al nacer en inferior a 3000 gramos y de 3000 gramos a más, se observó que el 42% de los casos y el 8% de los controles tuvieron un peso al nacer menor de 3000 gr. Los niños que presentaron Neumonitis Intersticial tuvieron 8,21 veces más probabilidades de haber pesado al nacer menos de 3000 gramos, diferencia estadísticamente significativa ($p = 0,001$).

El promedio de la estancia hospitalaria después del parto fue de 7,9 días en los casos y de 4,15 días en los controles. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas. Al dicotomizar la estancia hospitalaria en menos de 3 días y de 3 a más días, encontramos que el 64% de los casos y el 33% de los controles presentaron una estancia hospitalaria de 3 a más días después del parto. Estas diferencias fueron estadísticamente significativas ($p = 0,001$).

El 36% de los casos y el 10% de los controles presentaron algún diagnóstico al egreso hospitalario después del parto. Estas diferencias fueron estadísticamente significativas ($p = 0,007$). Los diagnósticos más frecuentes fueron asfixia o aspiración y enfermedades del aparato respiratorio. El 20% de los casos y el 2% de los controles presentaron asfixia o aspiración. Todos los diagnósticos de enfermedades respiratorias (tres) se presentaron en los casos, mientras que todos los diagnósticos de enfermedades cardiovasculares (tres) se presentaron en los controles. Estas diferencias también fueron significativas ($p = 0,006$).

El 84% de los casos y el 78% de los controles, asistieron por lo menos una vez al Programa de Crecimiento y Desarrollo de un establecimiento de salud, asimismo el 60% de los casos y el 46% de los controles acudieron por lo menos una vez a una consulta médica. Las diferencias de las proporciones entre casos y controles no fueron estadísticamente significativas. Los diagnósticos más frecuentes en ambos grupos fueron enfermedades respiratorias y cardiovasculares. El 40% de los casos y el 29% de los controles fueron hospitalizados antes de morir. Estas diferencias tampoco fueron significativas. (ver tabla N° 12)

Tabla N° 12

Atenciones recibidas en un servicio de salud, en niños de 2 a 6 meses, con diagnóstico de Neumonitis Intersticial (casos) y por sus controles, incluidos en el análisis bivariado, fallecidos en Lima durante los años 2001 y 2002 (n=77)

<i>(n=77)</i>	Casos (n=25)		Controles (n=52)				
Control de crecimiento y desarrollo	<i>n</i>	<i>%</i>	<i>n</i>	<i>%</i>	OR	IC	valor p
Asistió al menos 1 vez ‡	21	84,0%	41	78,8%	1,41	0,40 -4,96	0,41
Nunca asistió	4	16,0%	11	21,2%			
Consulta médica	<i>n</i>	<i>%</i>	<i>n</i>	<i>%</i>	OR	IC	valor p
Asistió al menos 1 vez	15	60,0%	24	46,2%	1,75	0,66 – 4,61	0,37
Nunca asistió	10	40,0%	28	53,8%			
Dx de la At. Médica (n = 36)	<i>n</i>	<i>%</i>	<i>n</i>	<i>%</i>	<i>n</i>	<i>%</i>	valor p
Enf Ap respiratorio	9	36,0%	14	26,9%	23	29,9%	0,61
Enf Ap cardiovascular	4	16,0%	5	9,6%	9	11,7%	
Bajo peso	1	4,0%	1	1,9%	2	2,6%	
Enf gastrointestinal	1	4,0%	0	0,0%	1	1,3%	
Ictericia	0	0,0%	1	1,9%	1	1,3%	
Hospitalización	<i>n</i>	<i>%</i>	<i>n</i>	<i>%</i>	OR	IC	valor p
Se hospitalizó	10	40,0%	15	28,8%	1,64	0,60 – 4,47	0,47
no se hospitalizó	15	60,0%	37	71,2%			

‡ prueba exacta de Fisher

Estudio: Vacunación con DPT y Neumonitis Intersticial en niños 2 a 6 meses, fallecidos en Lima, 2001 – 2002

La tabla N° 13 presenta la relación entre las inmunizaciones recibidas y la presencia de Neumonitis Intersticial. Al menos el 87% de los niños en la muestra estudiada recibió alguna de las tres siguientes vacunas: BCG, anti polio y DPT. De acuerdo con

la revisión de las tarjetas de vacunación o la historia clínica del niño, ninguno recibió vacuna anti sarampionosa o vacuna pentavalente.

Tabla N° 13

Administración de vacunas en niños de 2 a 6 meses, con diagnóstico de Neumonitis Intersticial (casos) y en sus controles, incluidos en el análisis bivariado, fallecidos en Lima durante los años 2001 y 2002 (n=77)

<i>(n=77)</i>	Casos (n=25)		Controles (n=52)				
<i>Vacunación con BCG ‡</i>	<i>n</i>	<i>%</i>	<i>n</i>	<i>%</i>	<i>OR</i>	<i>IC</i>	<i>valor p</i>
Vacunado	21	84,0%	43	82,7%	1,10	0,30 – 3,98	0,58
No vacunado	4	16,0%	9	17,3%			
<i>Vacunación con anti polio</i>	<i>n</i>	<i>%</i>	<i>n</i>	<i>%</i>	<i>n</i>	<i>%</i>	<i>valor p</i>
Ninguna dosis	5	20,0%	13	25,0%	18	23,4%	0,2
1 dosis	4	16,0%	14	26,9%	18	23,4%	
2 dosis	5	20,0%	16	30,8%	21	27,3%	
3 dosis	7	28,0%	8	15,4%	15	19,5%	
4 dosis	3	12,0%	1	1,9%	4	5,2%	
<i>Vacunación con anti polio, 1 o más dosis</i>	<i>n</i>	<i>%</i>	<i>n</i>	<i>%</i>	<i>OR</i>	<i>IC</i>	<i>valor p</i>
Vacunado	20	80,0%	39	75,0%	1,33	0,42 – 4,27	0,84
No vacunado	5	20,0%	13	25,0%			
<i>Vacunación con DPT</i>	<i>n</i>	<i>%</i>	<i>n</i>	<i>%</i>	<i>n</i>	<i>%</i>	<i>valor p</i>
Ninguna dosis	8	32,0%	19	36,5%	27	35,1%	0,53
1 dosis	6	24,0%	15	28,8%	21	27,3%	
2 dosis	7	28,0%	15	28,8%	22	28,6%	
3 dosis	4	16,0%	3	5,8%	7	9,1%	
<i>Vacunación con DPT 5 días antes de morir ‡</i>	<i>n</i>	<i>%</i>	<i>n</i>	<i>%</i>	<i>OR</i>	<i>IC</i>	<i>valor p</i>
Vacunado	1	4,0%	1	1,9%	2,13	0,03 -170,01	0,55
No vacunado	24	96,0%	51	98,1%			
<i>Vacunación con DPT 10 días antes de morir (n = 50)</i>	<i>n</i>	<i>%</i>	<i>n</i>	<i>%</i>	<i>OR</i>	<i>IC</i>	<i>valor p</i>
Vacunado de 1 a 10 días	2	11,8%	4	12,1%	0,97	0,11 -7,45	0,97
Vacunado 10 días a más	15	88,2%	29	65,9%			
<i>Vacunación con DPT, 1 o más dosis</i>	<i>n</i>	<i>%</i>	<i>n</i>	<i>%</i>	<i>OR</i>	<i>IC</i>	<i>valor p</i>
Vacunado	17	68,0%	33	63,5%	1,22	0,44 -3,37	0,89
No vacunado	8	32,0%	19	36,5%			

‡ prueba exacta de Fisher

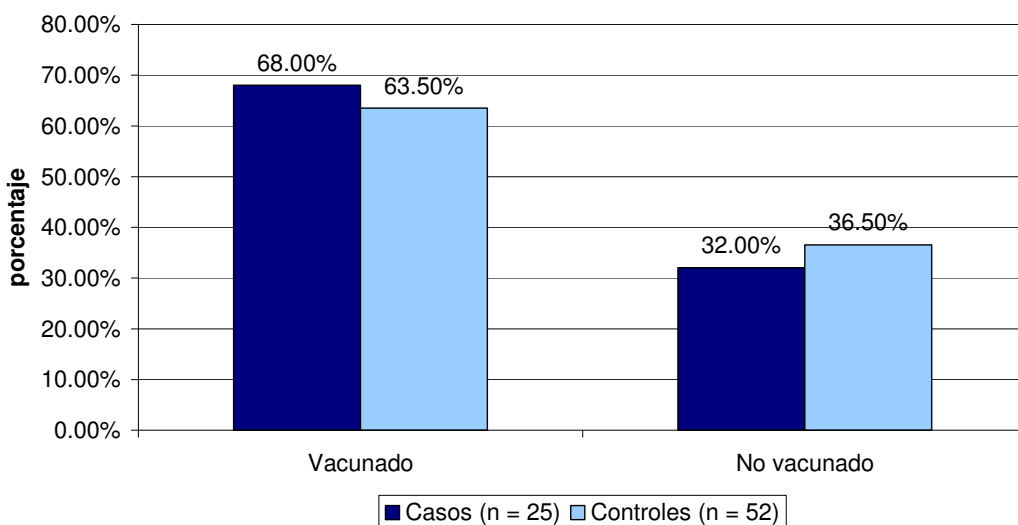
Estudio: Vacunación con DPT y Neumonitis Intersticial en niños 2 a 6 meses, fallecidos en Lima, 2001 – 2002

El 84% de los casos y el 83% de los controles fueron inmunizados con BCG. El 80% de los casos y el 77% de los controles recibieron vacuna anti polio, asimismo, el 12% de los casos y el 5% de los controles recibieron hasta 4 dosis antes de morir. Las Odds Ratio de estos factores se encontraron alrededor de 1 y no fueron estadísticamente significativos.

El 68% de los casos y el 63,5% de los controles fueron inmunizados por lo menos con una dosis de vacuna DPT antes de morir. (Gráfico N° 1)

Gráfico N° 1

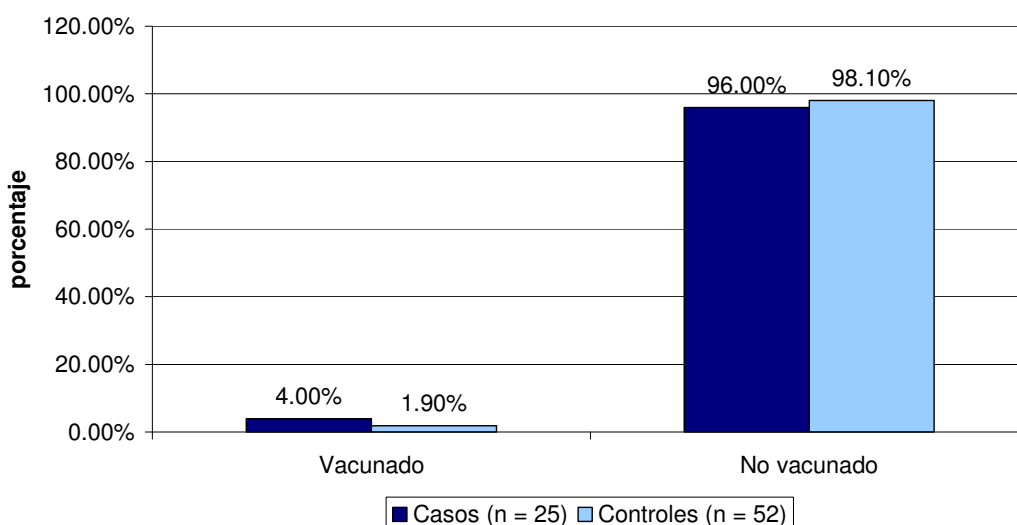
Vacunación con DPT, al menos una dosis, en casos y controles (p = 0,89)



Asimismo el 16% de los casos y el 6% de los controles recibieron hasta 3 dosis de vacuna DPT antes de morir. En cuanto a la variable exposición principal, se encontró que los niños con neumonitis intersticial tuvieron 2,13 veces más probabilidades de haber sido vacunados con DPT cinco días antes de morir, sin embargo, esta asociación no fue estadísticamente significativa (Gráfico N° 2). Al seleccionar sólo a niños que se vacunaron las proporciones de niños que fallecieron 10 días antes de morir fueron similares en casos y en controles.

Gráfico N° 2

**Vacunación con DPT, 120 horas antes de morir,
en casos y controles (p = 0,55)**



Las inmunizaciones en general y la vacuna DPT en particular, no se encontraron asociadas a la presentación de Neumonitis Intersticial en la muestra estudiada.

Tabla N° 14

Variables asociadas a Neumonitis Intersticial en niños de 2 a 6 meses. Lima: 2001 - 2002 (n=77)

Variables asociadas a Neumonitis Intersticial en el análisis bivariado	OR	intervalo de confianza	valor p
Atención del parto a cargo de médico ginecólogo	3,14	1,15 – 8,58	0,043
Prematuridad ‡	4,08	0,89 – 18,72	0,070
Peso al nacer menor de 3000 gramos ‡ (n = 74)	8,21	2,23 – 30,29	0,001
Estancia hospitalaria mayor de 3 días	3,66	1,34 – 9,96	0,009
Algún diagnóstico patológico al egreso del parto	5,29	1,54 – 18,12	0,008
Posición de cubito dorsal al dormir (n=74)	3,74	1,33 – 10,51	0,021

‡ prueba exacta de Fisher

Estudio: Vacunación con DPT y Neumonitis Intersticial en niños 2 a 6 meses, fallecidos en Lima, 2001 – 2002

La tabla N° 14 presenta las variables que se encontraron asociadas a la presentación de Neumonitis Intersticial en la muestra estudiada, incluyendo la medición de la fuerza de asociación y el intervalo de confianza. Las variables que mostraron una mayor fuerza de asociación con la presentación de Neumonitis Intersticial fueron: Atención

del parto a cargo de un ginecólogo (OR = 3,14 1,15 – 8,58), Peso al nacer inferior a los 3000 gramos (OR = 8,21 2,23 - 30,29), Diagnóstico patológico en el momento de egreso del establecimiento inmediatamente después del parto (OR = 5.29 1,54 - 18,12) y Estancia mayor de 3 días en establecimiento después del parto (OR = 3,66 1,34 -9,96)

Adicionalmente, en esta tabla se incluyó la variable prematuridad, ya que, a pesar de no alcanzar el nivel de significancia estadística elegido ($p = 0,07$), tiene una potencial capacidad explicativa sobre el efecto, Neumonitis Intersticial. Otra variable que se encontró estadísticamente asociada a la presentación de Neumonitis Intersticial fue la Posición en de cubito dorsal al dormir (OR=3,74 1,33-10,51).

Análisis multivariado

Tabla N° 15

Regresión logística de las variables asociadas a Neumonitis Intersticial (primer modelo, n=74)

<i>Variables en la ecuación</i>	<i>Estadístico Wald</i>	<i>Exp (B) / OR</i>	<i>Intervalo de confianza</i>	<i>valor p</i>
Atención del parto por ginecólogo	0,840	1,918	0,476 – 7,725	0,359
Prematuridad	0,020	1,150	0,167 – 10,617	0,887
Peso al nacer menor de 3000 gr.	2,561	3,574	0,751 – 17,006	0,109
Estancia de 3 a más días	0,766	0,519	0,120 – 2,253	0,381
Dx patológico al egreso del parto	0,781	2,070	0,412 -10,395	0,377
Posición de cubito dorsal al dormir	7,401	5,700	1,627 – 19,973	0,007
Vacunación con DPT 1 o más dosis	0,064	1,179	0,328 - 4,243	0,801

Estudio: Vacunación con DPT y Neumonitis Intersticial en niños 2 a 6 meses, fallecidos en Lima, 2001 – 2002

Para realizar el modelo de regresión logística se seleccionaron las variables asociadas a Neumonitis Intersticial que superaron el nivel de significación estadística en el análisis bivariado: Atención del parto por un médico ginecólogo, Prematuridad, Peso al nacer menor a 3000 gramos, Estancia hospitalaria igual o mayor a 3 días, Diagnóstico patológico en el egreso después del parto y la Posición en de cubito dorsal al dormir.

En este grupo de variables se incluyó la Vacunación con DPT en una o más dosis. La única variable asociada que alcanzó el nivel de significancia estadística propuesto en este modelo fue la Posición en de cubito dorsal al dormir (OR = 5,7). El nivel de predicción global del modelo fue 77%, para la presencia de Neumonitis 54,2% y para la ausencia de Neumonitis 88%. (Ver tabla N° 15)

Para un segundo modelo se seleccionó sólo a las variables con mayor poder explicativo desde el punto de vista teórico, por lo que se optó por retirar Atención del parto a cargo de un ginecólogo y Posición en de cubito dorsal al dormir.

Tabla N° 16
Regresión logística de las variables asociadas a Neumonitis Intersticial (segundo modelo, n=74)

<i>Variables en la ecuación</i>	<i>Estadístico Wald</i>	<i>Exp (B) / OR</i>	<i>Intervalo de confianza</i>	<i>valor p</i>
Prematuridad	0,362	1,770	0,275 – 11,368	0,887
Peso al nacer menor de 3000 gr	1,640	2,562	0,607 – 10,817	0,109
Estancia de 3 a más días	0,590	0,605	0,167 – 2,183	0,381
Dx patológico al egreso del parto	2,280	3,010	0,720 -12,580	0,377
Vacunación con DPT 1 o más dosis	0,051	1,153	0,336 – 0,3960	0,801

Estudio: Vacunación con DPT y Neumonitis Intersticial en niños 2 a 6 meses, fallecidos en Lima, 2001 – 2002

En este modelo no se encontró ninguna variable asociada. El retiro de estas dos variables elevó la capacidad global de predicción del modelo a 78,4%, pero disminuyó el porcentaje de predicción para la presencia de Neumonitis a 50% y elevó la predicción para la ausencia de Neumonitis a 92%. Por otra parte, se incrementó el OR de la variable Diagnóstico patológico en el egreso después del parto, de 2,07 a 3,01 y redujo el OR de Peso al nacer menor de 3000 gr. de 3,57 a 2,56. Es decir la variable Posición en de cubito dorsal al dormir interactúa con la variable Diagnóstico patológico en el egreso después del parto y es confusora del efecto de la variable Peso al nacer menor de 3000 gr. (Ver tabla N° 16)

En un siguiente modelo (tercer modelo) se retiraron las variables que presentaron un menor nivel de significancia estadística: prematuridad y estancia después del parto de 3 a más días.

Tabla N° 17

Regresión logística de las variables asociadas a Neumonitis Intersticial (tercer modelo, n = 74).

<i>Variables en la ecuación</i>	<i>Estadístico Wald</i>	<i>Exp (B) / OR</i>	<i>Intervalo de confianza</i>	<i>valor p</i>
Peso al nacer menor de 3000 gr	4,307	3,758	1,08 - 13,12	0,038
Dx patológico al egreso del parto	3,914	3,770	1,012 - 14,041	0,048
Vacunación con DPT 1 o más dosis	0,030	1,110	0,338 - 3,64	0,863

Estudio: Vacunación con DPT y Neumonitis Intersticial en niños 2 a 6 meses, fallecidos en Lima, 2001 – 2002

El nuevo modelo (tabla N° 17) alcanzó un porcentaje global de predicción del 77% (62,5% para la neumonitis intersticial presente y 84% para la neumonitis intersticial ausente) y presentó como variables asociadas libres de confusión a las variables; Peso al nacer menor de 3000 gr. y presentar Diagnóstico patológico al egreso después del parto.

La vacunación con DPT no está asociada a la presentación de Neumonitis Intersticial, pero aporta a la proporción predictiva del modelo para la presencia de Neumonitis Intersticial. En los tres primeros modelos la Odds Ratio de esta variable se encuentra en un rango de 1,11 a 1,17, sin embargo, cuando esta variable es retirada del modelo, el porcentaje predictivo de la presencia de Neumonitis Intersticial desciende de 62,5% a 17.7%.

DISCUSIÓN

Los resultados del presente estudio no encontraron evidencia que sustente una asociación entre la administración de vacuna DPT y el diagnóstico histopatológico de neumonitis intersticial en niños que fallecieron entre los dos y los seis meses de edad en Lima y en algunas provincias cercanas, durante los años 2001 y 2002. Colateralmente, el estudio reveló que la neumonitis intersticial se encontró asociada con el peso al nacer inferior a los 3000 gramos y con tener un diagnóstico patológico al egreso después del parto.

La importancia de evaluar la existencia de una asociación entre la neumonitis intersticial y la vacunación con DPT, es contribuir a esclarecer si la vacunación con DPT jugó algún rol en el desarrollo de la neumonitis intersticial que presentaron ocho niños de 2 a 3 meses de edad, quienes murieron súbitamente horas a días después de que se les administró vacuna DPT, entre agosto y diciembre del año 2001 (10, 11).

En la serie de casos de niños que murieron súbitamente en el Perú, tras ser vacunados, se atribuyó la muerte de 8 de 9 de los niños a neumonitis intersticial. Siendo la vacunación con DPT la exposición común más cercana a la muerte de estos niños (20 horas en promedio) y al no encontrarse ninguna otra causa que explique el hallazgo, después de haberse descartado alguna infección viral (10) nos preguntamos si la vacunación con DPT fue responsable del proceso inflamatorio pulmonar que se encontró en los exámenes histopatológicos.

Si bien existen algunos reportes aislados del hallazgo de neumonitis intersticial en niños con diagnóstico de Síndrome de Muerte Súbita Infantil (SMSI) que previamente se vacunaron con DPT (23), no existen estudios que hayan evaluado la asociación entre vacunación con DPT y neumonitis intersticial.

El presente estudio reveló que la probabilidad de haberse vacunado alguna vez con DPT, entre casos y controles no fue estadísticamente diferente (68% y 63.5%, respectivamente, $p = 0,89$). Al seleccionar sólo a los vacunados, la probabilidad de haberse vacunado 10 días antes de morir fue también similar entre casos y controles (11,8% y 12,1%, respectivamente, $p = 0,97$). Los niños con neumonitis intersticial, aparentemente presentaron más probabilidades de haber sido vacunados 120 horas antes de morir, sólo se encontró un vacunado en cada grupo (casos y controles), pero la asociación no fue estadísticamente significativa ($p = 0,55$).

Por otra parte, se encontró que la frecuencia de neumonitis intersticial entre niños que fallecieron sin causa conocida (descartando enfermedades pre existentes y muerte violenta) fue de 32,5%, lo que sugiere que el hallazgo histopatológico de neumonitis intersticial en niños menores de seis meses que fallecen sin causa aparente es frecuente y que probablemente la vacunación con DPT, cuando ocurre, sea un evento coincidente.

Los procesos inflamatorios en pulmones son hallazgos frecuentes en niños víctimas de SMSI y no necesariamente son letales. Un estudio realizado por Yip et al. (43) en Hong Kong en 1986, reporta el hallazgo histopatológico de neumonitis intersticial en el 36,9% de niños menores de un año fallecidos súbitamente sin causa conocida, atribuyéndose la muerte a la neumonitis Intersticial. Otro estudio realizado por Krous et al. (41) en el año 2003, que compara los síntomas respiratorios y los hallazgos histopatológicos de inflamación de las vías aéreas en niños con diagnóstico de SMSI, con los de niños fallecidos por causa accidental o violenta en San Diego, Estados Unidos; informa que la frecuencia de neumonitis intersticial leve a moderada en niños con diagnóstico de SMSI fue de 17% y que en niños fallecidos por causa accidental o violenta fue de 15%, por lo que cuestiona que la presencia de infiltrado inflamatorio

microscópico encontrado en víctimas de SMSI fuera necesariamente letal. Ambos estudios revelan que el diagnóstico de histopatológico en niños pequeños que mueren súbitamente es frecuente.

Análogamente, a lo que ocurre con la relación entre vacunación con DPT y SMSI, es posible que la mayor frecuencia de neumonitis intersticial en niños que fallecen sin causa aparente y la elevada cobertura de vacunación con DPT explique que ambos eventos hayan coincidido sin tener una relación causal. Dos grandes estudios controlados, realizados por Hoffman et al y Griffin et al, respectivamente (25, 26) presentan datos convincentes en contra de la asociación causal entre la vacunación con DPT y el SMSI. Ambos estudios, fueron un sustento importante para que la Academia Nacional de Ciencias (4) concluyera que la relación temporal entre la vacunación con DPT y el SMSI que a veces se produce, se debe a que el pico de la incidencia esperada de casos de SMSI coincide en el rango de edad en los cuales los niños se vacunan con DPT. Recientemente, Brotherton et al (46) evaluando los casos de SMSI que se produjeron en Australia entre 1997 y 2001, estimaron en 1,3% la probabilidad de la ocurrencia de SMSI en un niño que se haya vacunado en las últimas 24 horas y en 2,6% para uno que se haya vacunado en las últimas 48 horas.

Aunque estos estudios no evaluaron la relación entre vacunación con DPT y neumonitis intersticial, ayudan a explicar la posibilidad que un evento tan frecuente como la vacunación, guarde relación temporal con otro hallazgo bastante inespecífico y también frecuente como neumonitis intersticial.

La elevada prevalencia de neumonitis intersticial encontrada, 32,5%, particularmente mayor, a los dos meses, 38,7%, edad en la que se recomienda iniciar el programa de vacunación con DPT en el Perú, puede haber condicionado la coincidencia de estos dos eventos. Es también probable que las infecciones respiratorias, que son la

segunda causa de muerte en menores de 1 año (50), principalmente de origen viral, tengan alguna carga, en la presentación de esta enfermedad y que en algunos casos, su desenlace fatal coincida temporalmente con la administración de las vacunas.

Colateralmente, el estudio demostró asociaciones estadísticamente significativas entre la atención del parto a cargo de un médico ginecólogo; el peso al nacer menor de 3000 gramos ($p = 0,001$); la estancia hospitalaria mayor de 3 días al egreso después del parto ($p = 0,009$); un diagnóstico patológico al egreso del parto ($p = 0,008$); y la posición decúbito dorsal al dormir ($p = 0,02$); y la neumonitis intersticial.

El análisis de regresión logística confirmó que la vacunación con DPT no estuvo asociada con neumonitis intersticial, sin embargo, es posible que la administración de vacuna DPT contribuya a incrementar el riesgo de presentar neumonitis intersticial, en niños que presentaron problemas peri natales, ya que el nivel de predicción para neumonitis intersticial disminuye cuando se retira la variable del modelo. Así mismo, la regresión logística reveló que la atención del parto a cargo de médico ginecólogo y la estancia hospitalaria mayor de 3 días al egreso después del parto, eran variables confusoras.

La mayor frecuencia de neumonitis intersticial, en los niños que tuvieron alguna dificultad en el periodo peri natal, que en aquellos que nacieron sin mayores dificultades, se puede explicar en la naturaleza crónica del trastorno, que podría haber tenido su origen en el nacimiento. Las variables peso al nacer inferior a los 3000 gramos y algún diagnóstico patológico al egreso del parto, es posible que representen indirectamente a trastornos en el desarrollo pulmonar y que éstas, sean condicionantes para el posterior desarrollo de neumonitis intersticial. El diagnóstico patológico al egreso después del parto, que en la mayoría de los casos correspondió a patología del aparato respiratorio (asfixia, aspiración o infecciones), refuerza la

explicación del desarrollo evolutivo de una inflamación que conlleva a una alteración de la pared alveolar y a una consecuente pérdida de unidades funcionales alveolocapilares (29), en un proceso que puede durar más de un mes.

La etiología de la neumonitis intersticial en lactantes es desconocida, pero, según Elorz et al (33) correspondería a una respuesta alterada ante una infección o a un tóxico en pulmones previamente anómalos por una alteración en su desarrollo o por inmadurez. También está reconocido que la vacuna DPT, que contiene el componente pertussis de células íntegras, causa una mayor frecuencia de apnea, en niños prematuros o de bajo peso al nacer (52). Hipotéticamente, la vacunación con DPT podría actuar como un agente que induce una respuesta inflamatoria pulmonar en niños que presentaron problemas peri natales, pero, definitivamente no tiene una relación causal con esta condición. Es también probable que las infecciones, principalmente de origen viral, jueguen un rol central en la presentación de esta enfermedad en nuestro país y que en algunos casos, su desenlace fatal coincida temporalmente con la administración de las vacunas.

Por otra parte, la neumonitis intersticial también se encontró fuertemente asociada con niños que dormían en posición decúbito dorsal, una posición reconocidamente protectora del SMSI (53). Este hallazgo es aparentemente controversial, sin embargo, es necesario considerar que todos los niños estudiados murieron súbitamente, sin causa conocida y que los casos tuvieron una mayor probabilidad de tener un diagnóstico patológico al egreso del parto. Pensamos que esta condición puede haber influido en la mayor probabilidad de colocar a los niños casos en esa posición por recomendación del personal de salud.

Otra hipótesis, acerca de este hallazgo es que los sujetos del grupo control corresponden a una muestra de niños de SMSI "genuina" (34), puesto que no

presentaron malformaciones congénitas evidentes al nacer, fallecieron de manera natural no violenta y no presentaron Neumonitis Intersticial al examen histopatológico. Por su parte, una proporción de los casos podría corresponder a una muestra de niños que podrían ser clasificados como casos de SMSI “explicada” y de alguna manera representar a niños, que estudiados con mayor profundidad no hubieran sido clasificados como SMSI. Bajo estas premisas, no es extraño que la posición al dormir decúbito dorsal, reconocidamente protectora contra el SMSI (17, 18, 34, 42) se asocie al hallazgo de Neumonitis Intersticial, sin embargo, los datos disponibles no pueden probar estas hipótesis.

Los resultados del presente estudio revelan que no existe una asociación entre la administración de vacuna DPT y el diagnóstico histopatológico de Neumonitis Intersticial en niños que fallecieron entre los dos a los seis meses de edad. La elevada frecuencia de Neumonitis Intersticial en las autopsias practicadas en niños de 2 a 6 meses estudiados, edades en las que se inicia el programa de vacunación con DPT en el Perú, puede haber jugado un papel importante en el incremento de la probabilidad de la coincidencia de estos dos eventos.

Colateralmente se estableció que la neumonitis intersticial está asociada con el peso al nacer menor de 3000 gramos y con un diagnóstico patológico al egreso hospitalario después del parto. Estos factores asociados podrían ser indicativos de deficiente o insuficiente desarrollo del aparato respiratorio, lo cual pudo condicionar el posterior desarrollo de la enfermedad. En estas circunstancias, es posible que la administración de vacuna DPT contribuya a incrementar el riesgo de presentar neumonitis intersticial, pero no es un factor causal de la enfermedad.

De acuerdo con lo investigado, el presente estudio no encontró evidencia a favor de que la vacunación con DPT sea un factor de riesgo de neumonitis intersticial;

entonces, es poco probable que la vacunación con DPT sea responsable del diagnóstico de neumonitis intersticial que presentaron ocho de nueve niños de 2 a 3 meses de edad, quienes murieron súbitamente horas a días después de que se les administró vacuna DPT, en el año 2001 (10, 11).

Una de las limitaciones de este estudio fue el pequeño tamaño de la población estudiada. Al respecto, una comparación de las características de edad, sexo y procedencia entre los 77 niños, cuyos padres fueron entrevistados y el total de los 163 niños que fueron visitados (110 no fueron encontrados en los domicilios registrados en la morgue), indicó que no existieron diferencias entre ellos ($p > 0,1$). Así mismo, la proporción de los hallazgos histopatológicos macroscópicos y microscópicos, fue similar en ambas poblaciones y la proporción de neumonitis intersticial fue igual: 32,5% (IC 32,32 -32,59, $p = 0,88$). Finalmente, mediante una prueba inferencial (prueba Z), se estimó, con un 95% de confianza, que la variación de la proporción de niños vacunados en los 110 niños que no fueron visitados, con respecto a los 77 niños analizados no sería mayor al 5,8%. Estos cálculos demuestran que los resultados de la asociación entre la vacunación con DPT y neumonitis intersticial no se modificarían sustancialmente si se hubieran incluido los 110 niños que no se ubicaron en sus domicilios.

La recolección de información acerca de la exposición podría estar afectada por el sesgo de recuerdo de los padres de los niños sujetos de estudio. Los padres respondieron sobre hechos que ocurrieron 2 ó 3 años antes de la entrevista, esta tal vez afecte los hallazgos referidos a la asociación entre las variables secundarias y neumonitis intersticial, pero no afectan la medición de la asociación principal entre vacunación con DPT y neumonitis intersticial, puesto que la vacunación se midió mediante el registro de las inmunizaciones en los carnés de vacunación que aún

conservaban lo padres o mediante el registro de las inmunizaciones en los establecimientos de salud en donde se atendió el menor.

Los periodos, peri natal, neonatal y de la lactancia corresponden a los de mayor vulnerabilidad del ser humano. Particularmente en este último, se realizan las vacunaciones con el propósito de disminuir precisamente esa vulnerabilidad, específicamente contra infecciones que potencialmente ponen en riesgo su salud y su vida. Dado que las vacunaciones son las intervenciones reconocidamente más exitosas de la salud pública y su mayor cobertura un indicador de desarrollo; a medida que ésta se acerca al 100% se hace plausible su coincidencia con condiciones de salud pre existentes, que en el caso de que lleven a la muerte, sean fácilmente atribuidas a la vacunación.

Actualmente en el Perú, la cobertura de vacunación con DPT es mayor al 90% (10), lo que significa aproximadamente 1,8 millones de dosis al año administradas a aproximadamente 600,000 niños que nacen cada año. Esta amplia exposición, sumada a la elevada frecuencia de neumonitis intersticial en niños fallecidos, explica que en una serie de casos de niños que fallecen tras ser vacunados, se encuentre el hallazgo de la neumonitis intersticial, sin que esta sea responsable del hallazgo.

Al generar evidencia en contra de la asociación entre vacunación con DPT y neumonitis intersticial en niños que fallecen súbitamente, estamos contribuyendo a resaltar las inmunizaciones como uno de los principales logros de la salud pública y a fortalecer el programa nacional de inmunizaciones, incrementando la confianza del personal de salud y de la población en general en la eficacia y la seguridad de las vacunas.

Es necesario realizar una serie de investigaciones para conocer la incidencia del síndrome de muerte súbita infantil en el Perú y su caracterización. También es importante fortalecer la vigilancia de los eventos supuestamente atribuidos a la vacunación y las inmunizaciones en el Perú.

CONCLUSIONES

No existe evidencia de que la vacunación con DPT sea un factor de riesgo de la neumonitis intersticial que presentan niños de 2 a 3 meses de edad, quienes mueren súbitamente.

La frecuencia del hallazgo de neumonitis intersticial en niños fallecidos súbitamente, procedentes de Lima Metropolitana y provincias cercanas, examinados en la Morgue Central de Lima es de 32,5%

La neumonitis intersticial estaría asociada a alteraciones que se presentan o se descubren al nacimiento, tales como: bajo peso al nacer, partos distócicos, enfermedades, etc., las cuales deben ser estudiadas más específicamente.

RECOMENDACIONES

Ejecutar investigaciones para conocer la incidencia del síndrome de muerte súbita infantil en el Perú y su caracterización.

Realizar estudios controlados para identificar los factores de riesgo asociados a la presencia de Neumonitis Intersticial en lactantes fallecidos.

Fortalecer la vigilancia de los eventos supuestamente atribuidos a la vacunación y las inmunizaciones en el Perú.

BIBLIOGRAFÍA

1. Bernier, R; Frank J; Dondero, T; Turner, P. Diphtheria-tetanus toxoids-pertussis vaccination and sudden infant deaths in Tennessee. Clinical and laboratory observations. Vol 101 Number 3 pp 419-421.
2. Torch, William. Diphtheria-pertussis-tetanus (DPT) immunizations: A Potential Cause of the Sudden Infant Death Syndrome (SIDS). Session on Child Neurology I. Neurology 32(2). April 1982.
3. Bouvier-Colle MH, Flahaut A, Messiah A, Jouglu E, Hatton F. Sudden infant death and immunization: an extensive epidemiological approach to the problem in France--winter 1986. Int J Epidemiol. 1989 Mar;18(1):121-6.
4. Howson, C; Howe C; Fineberg H. A Report of the Committee to Review the Adverse Consequences of Pertussis and Rubella Vaccines. Division of Health Promotion and Disease Prevention. Institute of Medicine. National Academy Press. Washington, D.C. 1991.
5. Walker AM, Jick H, Perera DR, Thompson RS, Knause TA. Diphtheria-tetanus-pertussis immunization and sudden infant death syndrome. Am J Public Health 1987;77:945-51
6. Baraff LJ, Ablon WJ, Weiss, R. Possible temporal association between diphtheria-tetanus toxoid-pertussis vaccination and sudden infant death syndrome. Pediatr Infect Dis. 1983 Jan-Feb;2(1):7-11.
7. Advisory Committee on Immunization Practices. Update: Vaccine Side Effects, Adverse, Reactions, Contraindications and Precautions. MMWR September 6, 1996 / Vol. 45 / No. RR-12.
8. Mortimer, Edward. DTP and SIDS. Correspondence. Pediatr Infect Dis. 1983; 2(6):492-493.
9. Ministerio de Salud – Oficina de Estadística e Informática. Informe Estadístico de Defunción - Peru 2000. Lima Perú 2001.

10. Ministerio de Salud, Organización Panamericana de la Salud. Investigación de Muertes Supuestamente Atribuidas a la Vacunación con DPT. Informe Preliminar. Noviembre, 2001.
11. Vargas, J. et al. Administración de Vacuna DPT y Síndrome de Muerte Súbita Infantil en el Perú: Una serie de casos (inedito).
12. Carvajal A, Caro-Paton T, Martín de Diego I, Martín Arias LH, Álvarez Requejo A, Lobato A. DTP vaccine and infant sudden death syndrome. Meta-analysis Med Clin (Barc). 1996 May 4;106(17):649-52.
13. Cotran, Kumar, Robbins. Pathologic Basis of Disease. 4th ed. Saunders Company. United States of América, 1989.
14. Mortimer Edward A. Pertussis vaccine. Vaccines. 2nd ed. Saunders Company. United States of América, 1994.
15. Ibarz de H., M; Fajardo, T; Gorrín, et al. Avances en el estudio de la toxicidad específica de la vacuna pertussis elaborada por el INH "RR". Rev. Inst. Nac. Hig; 29:8-14, 1998.
16. Sociedad Uruguaya de Pediatría - Comité de Estudio y Prevención de la Muerte Súbita del Lactante. Síndrome de Muerte Súbita del Lactante. <http://www.sup.org.uy/index.asp>.
17. Gutiérrez C, Palenzuel S, Rodríguez A, Balbela B, Rubio I, Lemes A, Scavone C. Kanopa V, Ramos S. Muerte inesperada del lactante. Diagnóstico de situación en la ciudad de Montevideo. Rev. chil. pediatr. v.74 n.2 Santiago mar. 2003.
18. Peres. Luiz Cesar. Sudden unexpected infant death síndrome in Ribeirão Preto, Brazil. in Ribeirão Preto, Brazil. Rev Paul Med 1998; 116(5):1803-07
19. García F, Pérez T, Perea J, Núñez J, Wong-Shue. Muerte extrahospitalaria en menores de 1 año, 1991-1993. Rev Cubana Pediatr 2001;73(4):199-205.
20. Herrera Delgado, Angel Jesús. Muerte infantil súbita natural y violenta: Estudio médico legal y estadístico en el decenio 1987 - 1996, Arequipa. Tesis

presentada a la Universidad Nacional de San Agustín. Facultad de Medicina para la obtención del grado de Bachiller. Arequipa, 1997.

21. Gangarosa, EJ; Galazka, AM; Wolfe, CR; Phillips, LM; Gangarosa, RE; Miller, E; Chen, RT. Impacto of Anti Vaccine Movements on Pertussis Control: The Untold Store. *Lancet*. 1998 351(9099): 356-361.
22. Davies P, Chapman S, Leask J. Antivaccination activists on the World Wide Web. *Arch Dis Child* 2002;87:22–25.
23. Torch, William. Characteristics of Diphtheria-Pertussis-Tetanus (DPT) Postvaccinal Deaths and DPT – caused Sudden Infant Death Syndrome (SIDS): A Review. Session on Child Neurology I. *Neurology* 36(Suppl 1), April 1986.
24. Noble, G; Bernier, R; Esber E; Hardegree, C; Hinman, A; Klein, D; Saah, A. Acellular and Whole-Cell Pertussis Vaccines in Japan. Report of a visit by US Scientists. *JAMA* 1987;257:1351-1356.
25. Hoffman, H; Hunter, J; Damus, K; Pakter, J; Peterson, D; Belle, Van, G; Hasselmeyer, E. Diphtheria-Tetanus-Pertussis immunization and Sudden Infant Death: Results of the national Institute of Child Health and Human Development Cooperative Epidemiological Study of Sudden Infant Death Syndrome Risk Factor. *Pediatrics* 1987;79 (4) 598-611
26. Griffin, M; Wayne, R; Livengood, John; Schaffner, W. Risk of Sudden Infant Death Syndrome After Immunization With The Diphtheria-Tetanus-Pertussis Vaccine. *The New England Journal of Medicine*. 1988, p 618 – 623.
27. Iskander JK, Miller ER, Chen TR. The role of the Vaccine Adverse Event Reporting system (VAERS) in monitoring vaccine safety. *Pediatr Ann*. 2004 33(9):599-606.
28. Villa Asensi, J. R. Diagnóstico de la enfermedad pulmonar intersticial en la infancia. Mesa Redonda. Pruebas diagnósticas en Neumología Pediátrica: puesta al día. *Anales Españoles de Pediatría*. Vol 54, Suplemento 2, 2001.

29. Vázquez Cordero C. Neumonitis intersticial crónica del lactante. Mesa redonda: Patología pulmonar pediátrica de escasa prevalencia. *An Esp Pediatr* 2002; 56 [Supl 2]: 54-58.
30. Liebow, A; Steer, A; Billingsley J. Descamative interstitial pneumonia. *Am J Med* 1965; 39:369-404.
31. Nicholson AG, Kim H, Corrin B, Bush A, Du Bois RM, Rosenthal M, et al. The value of classifying interstitial pneumonitis in childhood according to defined histological patterns. *Histopathology* 1998; 33:203-211.
32. Ozcan, Metin; Dweik, Raed; Ahmad, Muzaffar. Drug-induced lung disease. *Cleveland Clinic Journal of Medicine*. 2001; 68(9):782-795.
33. Elorz Lambarri J, Aldamiz-Echevarria Azuara L, Orive Olondriz B. Neumopatías intersticiales crónicas. En: Asociación Española de Pediatría. Protocolos diagnósticos y terapéuticos en pediatría. Protocolos en Neumonía. Mayo de 2003.
34. Suarez, M; Aguilera Tapia, B; Sancho Ruiz, M, Clasificación de las muertes súbitas del lactante. Sistemática en el cierre de necropsias. En: Grupo de Trabajo para el Estudio y Prevención de la Muerte Súbita Infantil de la Asociación Española de Pediatría. Síndrome de la Muerte Súbita del Lactante (SMSL) LIBRO BLANCO 2ª edición. 2003.
35. Mortimer, Edward A. Pertussis Vaccine. En: Plotkin S; Mortimer E. *Vaccines*. 2nd ed. QW 805 V1163 1994; 91 – 129.
36. Prasad S; Yin Y; Rodzinski E, Elaine, T; Masure, R. Identification of carbohydrate recognition domain in filamentous hemagglutinin from *Bordetella pertussis*. *Infection and Immunity*. 1993; 61(7):2780-2785.
37. Hewllett, Erik. Pertussis:current concepts of pathogenesis and prevention. *Pedritr Infect Dis J*. 1997; 16:S78-84.

38. Heininger U, Stehr K, Schmidt-Schlapfer G, Penning R, Vock R, Kleemann W, Cherry JD. *Bordetella pertussis* infections and sudden unexpected deaths in children. *Eur J Pediatr.* 1996 Jul;155(7):551-3.
39. Fleiss JL. *Statistical methods for rates and proportions.* New York: John Wiley & Sons, 1981; p. 218-25.
40. Heininger U; Kleemann W; Cherry J. A controlled study of the relationship between *Bordetella pertussis* infections and sudden unexpected deaths among German infants. *Pediatrics.* 2004 Jul; 114(1):e9-e15.
41. Krous Henry F., Nadeau Julie M., Silva Patricia D., Blackbourne Brian D. A Comparison of Respiratory Symptoms and Inflammation in Sudden Infant Death Syndrome and in Accidental or Inflicted Infant Death. *The American Journal Forensic Medicine and Pathology.* 24(1):1 – 8, 2003
42. Keens, Thomas. Sudden Infant Death Syndrome. 22nd Annual Sudden Infant Death Syndrome Conference: The Dimensions of Hope: Yesterday, Today and Tomorrow California Sudden Infant Death Syndrome Program, Indian Wells, California. / October, 2002.
43. Yip, David C.P.; Khin, Khin Sein; Kong, Hau Lung. A Retrospective Study of Interstitial Pneumonitis ('Viral' Pneumonia) As a Cause of Sudden and Unexpected Natural Death. *Journal of the Hong Kong Medical Association* Vol. 38, No. 2, 1986.
44. Lee, J.C.K. Editorial. Cot Death. A Syndrome of Negative Findings. *Journal of the Hong Kong Medical Association* Vol. 38, No. 2, 1986.
45. Mortimer, Edward A. Editorial. DTP and SIDS: When data differ. *AJPH,* August, 1987. Vol. 77 N° 8
46. Brotherton Julia M.L., Hull Brynley P, Hayen Andrew, Gidding Heather F. and Burgess, Margaret A. Probability of Coincident Vaccination in the 24 or 48 Hours Preceding Sudden Infant Death Syndrome Death in Australia. *Pediatrics,* 2005;115;643-646

47. Instituto Nacional de Estadística e Informática: Peru: Mortalidad Infantil, Pobreza y Condiciones de vida. INEI, Lima, octubre de 1999.
48. Katz, J; West, K; Khatry, S; Christian, P; LeClerq,S; Kimbrough E; Ram, S. Risk factors for early infant mortality in Sarlahi district, Nepal. Bulletin of the World Health Organization 2003, 81 (10).
49. Xaubet A Mir; Morell Brotad F. Enfermedades Intersticiales difusas del pulmón. En: Farreras Rozman Medicina Interna, 13va ed. Edit Mosby Doyma, pp 799 – 810, 1996.
50. MINSA, Análisis de la Situación de Salud en el Perú. Documento de Trabajo, Lima, noviembre, 2001.
51. Perez, E; Hernandez M; Marrero A. Principales hipótesis y teorías patogénicas del SMSL. En: Grupo de Trabajo para el Estudio y Prevención de la Muerte Súbita Infantil de la Asociación Española de Pediatría. Síndrome de la Muerte Súbita del Lactante (SMSL) LIBRO BLANCO 2ª edición. 2003.
52. Slack MH, Schapira D. Severe apneas following immunization in premature infants. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 1999;81: F67-8.
53. Galland B C, Bolton D P G, Taylor B J, Sayers R M and Williams S M. Ventilatory sensitivity to mild asphyxia: prone versus supine sleep position. Arch Dis Child 2000;83:423–428.

ANEXOS

Anexo N° 1

Glosario de Términos

1. Administración

Término farmacológico asociado a la acción de introducir fármacos u otras sustancias en el interior de un organismo, por diferentes vías, para conseguir la opacificación de vísceras, alterar su función o tratarlas.

2. Administración de vacunas

Acción de introducir vacunas al interior de un organismo humano por diferentes vías, por ejemplo: oral (por la boca) o parenteral (mediante inyecciones intramuscular, subcutánea, intradérmica).

3. Anatomía Patológica

Rama de la medicina que se ocupa de las alteraciones estructurales del cuerpo y de sus órganos y tejidos, en relación con la enfermedad, incluyendo aspectos sistemáticos y topográfico-funcionales.

4. Autopsia

Examen anatómico de un cadáver.

5. Autopsia médico legal

Examen anatómico de un cadáver que tiene como propósito establecer las causas y circunstancias de la muerte. También se denomina necropsia médico-legal.

6. **Bronquiolitis**

Enfermedad respiratoria que afecta a las pequeñas vías aéreas con inflamación de las mismas, produciendo obstrucción del flujo aéreo. Se conoce como bronquiolitis obliterante a la afectación de las pequeñas vías aéreas del pulmón, con ocupación de la luz por tejido inflamatorio y de granulación, el cual, sin tratamiento, es sustituido por tejido de fibrosis, hasta producir una obstrucción bronquial irreversible.

7. **Componente pertusis**

Bacteria, *Bordella pertussis*, atenuada, que forma parte, junto con los toxoides tetánico y diftérico; de la vacuna DPT, contra la difteria, la tos ferina y el tétanos.

8. **Enfermedad Pulmonar Intersticial o Enfermedades Intersticiales Difusas del Pulmón**

Son un grupo de condiciones que se presentan por la inflamación y cicatrización de los alvéolos y de sus estructuras de sosten (el intersticio). Esto lleva a la pérdida de las unidades funcionales alveolares y a una reducción en la transferencia de oxígeno del aire a la sangre. Se caracteriza predominantemente por la afectación difusa y generalmente crónica del tejido conectivo pulmonar especialmente el más periférico y el del intersticio de las paredes alveolares.

Existen docenas de causas diferentes de las enfermedades pulmonares intersticiales y los sistemas de clasificación a menudo son confusos. De hecho, muchos expertos no se ponen de acuerdo sobre la mejor clasificación de estas condiciones.

9. **Histopatología**

Parte de la medicina que estudia la alteración de la estructura los tejidos y de las células en las enfermedades.

10. **Inmunización**

Exposición deliberada a un antígeno por primera vez con la finalidad de inducir una respuesta inmunitaria primaria que garantice una respuesta subsiguiente, mucho más intensa y por tanto protectora.

11. **Inmunización activa**

Inducción de una respuesta inmunitaria protectora por medio de la exposición (bien sea natural, en el curso de una infección, o artificial, en el contexto de la vacunación) a un microorganismo o a alguno de sus productos.

12. **Inmunización pasiva**

Transferencia pasiva de anticuerpos o de linfocitos específicos de antígeno desde un individuo inmunizado a uno que no lo está. Un ejemplo de inmunización pasiva lo constituye la administración de gammaglobulina a pacientes inmunodeficientes.

13. **Movimientos antivacuna**

Grupos organizados de personas con estrategias de captación y con doctrinas alejadas de las universalmente aceptadas por la comunidad científica, que se oponen a la administración de vacunas debido a razones de orden filosófico-religioso, por los riesgos o supuestas consecuencias de la vacunación, o por una atribuida falta de eficacia de las vacunas.

14. Muerte súbita

Muerte repentina e imprevista.

15. Necropsia

Examen anatómico de un cadáver. Sinónimo de autopsia, ver autopsia.

16. Neumonitis Intersticial

Patrón de histopatología del pulmón, caracterizado por el engrosamiento de la pared alveolar e infiltrado celular. De acuerdo con el infiltrado celular predominante Liebow la clasifica en: neumonitis intersticial usual, neumonitis intersticial descamativa, neumonitis intersticial de células gigantes, neumonitis intersticial de células plasmáticas, neumonitis intersticial linfocítica y bronquiolitis obliterante con neumonitis intersticial.

17. Reactogénica

Que induce una reacción. Es decir un mecanismo biológico que tiende a contrarrestar la influencia de un agente provocador.

18. Síndrome de muerte súbita infantil o del lactante

Muerte repentina e inesperada de un niño menor de un año de edad que permanece sin explicación luego de una profunda investigación que incluye el estudio necrópsico completo, el examen de la escena de la muerte y la revisión de la historia clínica.

19. Toxina pertusis

Es una proteína pequeña compuesta por un protómero y un oligómero de 5 subunidades, localizada en la pared celular de *Bordetella pertussis*,

responsable de los mecanismos patogénicos en una infección natural, tales como la adherencia al epitelio del tracto respiratorio y citotoxicidad; así como, de inmunidad clínica, cuando se administra como parte de una vacuna.

20. **Vacuna antipertusis**

Vacuna contra la Tos ferina o tos convulsiva en cualquiera de sus formas: de células enteras o acelular o cualquiera de sus presentaciones: monovalente (sólo componente pertusis) o combinada con los toxoides tetánicos y pertusis (DPT).

21. **Vacuna antipertusis de células enteras**

Es una suspensión de bacterias muertas de *Bordetella pertussis*, que se presenta generalmente asociada con los toxoides diftérico y tetánico en la denominada vacuna triple o DPT.

22. **Vacuna antipertusis acelular**

Es una suspensión compuesta por diferentes combinaciones de antígenos de *Bordetella pertussis*. Su presentación siempre esta asociada a los toxoides diftérico y tetánico. Produce menos reacciones adversas que la vacuna de células enteras. Se designa como DPaT.

23. **Vacuna DPT**

Vacuna compuesta por antígenos de *Corynebacterium diphtheriae*, *Bordetella pertussis* y *Clostridium tetani*, para la prevención de las enfermedades causadas por la infección que producen.

24. **Vacuna Pentavalente**

Para efectos del presente trabajo; vacuna polivalente que contiene antígenos que inducen inmunidad contra 5 microorganismos: *B pertussis*, *C tetani*, *C difteriae*, *H influenzae b* y virus de la hepatitis b

25. **Vacunación**

Inducción de una inmunidad específica, con objeto de evitar la invasión microbiana y de neutralizar toxinas. Generalmente, se refiere a la prevención de enfermedades infecciosas, pero no está limitada a este grupo de enfermedades.

Anexo N° 2

Glosario de siglas

1. **AFIP**

Siglas en inglés del Instituto de Patología de las Fuerzas Armadas de los Estados Unidos.

2. **BCG**

Bacilo de Calmette Güerin. Vacuna contra la tuberculosis.

3. **CIE 10**

Décima versión de la Clasificación Internacional de las Enfermedades.

4. **D.O.S.**

Siglas en inglés de Sistema Operativo del Disco.

5. **DPT**

Vacuna triple bacteriana, contra la difteria la tos ferina y el tétanos.

6. **EPI**

Enfermedad(es) Pulmonar(es) Intersticial(es).

7. **ESAVI**

Evento Supuestamente Atribuido a la Vacunación o Inmunización.

8. **NICHD**

Siglas en inglés del Instituto Nacional de Salud del Niño y Desarrollo Humano.

9. **OMS**

Organización Mundial de la Salud.

10. **rec, dbf, sav**

Extensiones de archivos de bases de datos utilizados por los programas de computación.

11. **SMSI**

Síndrome de muerte súbita infantil.

12. **SMSL**

Síndrome de muerte súbita del lactante.

13. **VAERS**

Siglas en inglés del Sistema de Vigilancia de Reacciones Adversas Relacionadas con la Vacunación.

14. **VD**

Variable dependiente.

15. **VI**

Variable independiente.

16. **X²**

Prueba estadística Chi cuadrado.

Anexo Nº 3

Vacunación con DPT y Neumonitis Intersticial en lactantes fallecidos durante el 2001 y el 2002.

FICHA DE RECOLECCION DE DATOS

- **Buenos días, somos trabajadoras del Instituto Nacional de Salud que es un organismo del Ministerio de Salud.**
- **Conocemos que usted o su familiar tuvo un niño menor de 6 meses que falleció en los años 2001 y 2002. Esta información la hemos obtenido, de manera debidamente autorizada, de la Morgue Central de Lima.**
- **El propósito de nuestra visita es conocer como se produjo la muerte de su niño y averiguar cual era el estado de salud del niño antes de morir.**
- **Existen muchos niños que fallecen antes de cumplir un año, sin una causa conocida. Esta condición se llama “síndrome de muerte en la cuna”. Su niño pudo ser un caso.**
- **La información que nos proporcione le servirá al Ministerio de Salud, para conocer más sobre estos casos y así poder prevenir situaciones parecidas que se presenten.**
- **¿Sería tan amable de responder algunas preguntas?**

¡Toda la información está referida a la fecha en la que el niño falleció!

I. DATOS DE IDENTIFICACION

Apellidos y Nombres del lactante

Sexo Masculino Femenino

Fecha de nacimiento

Fecha de fallecimiento

II. DATOS DE LOS PADRES Y DEL HOGAR

1. Edad del padre años

2. Grado de Instrucción del padre

- a. Ninguno ()
- b. Primaria incompleta ()
- c. Primaria completa ()
- d. Secundaria incompleta ()
- e. Secundaria completa ()
- f. Superior () Instituto Superior ó Universidad

3. Ocupación del padre

4. Edad de la madre años

5. Años de Instrucción de la madre

- a. Ninguno ()
- b. Primaria incompleta ()
- c. Primaria completa ()
- d. Secundaria incompleta ()
- e. Secundaria completa ()
- f. Superior () Instituto Superior ó Universidad

6. Ocupación de la madre

7. Los padres ¿son casados o convivientes?

- a. Si ()
- b. No ()

8. Ingresos económicos del hogar en el mes del fallecimiento

Soles	Jefe de Familia	Pareja / Conyuge	Hijos	Otros
< de 500				
500 – 800				
801 -1200				
1201 – 1500				
1501 – 2000				
2001 – 3000				
3001 - 4000				
> de 4000				

9. ¿Dormía con los padres?

- a. Si ()
- b. No ()

10. ¿Posición del niño al dormir?

- a. Decúbito dorsal () “boca arriba”
- b. Decúbito ventral () “boca abajo”
- c. Lateral izquierdo () “de costado izquierdo”
- d. Lateral derecho () “de costado derecho”

III. ANTECEDENTES PRENATALES

Hasta el momento del fallecimiento e incluyendo el lactante fallecido indicar:

1. Número de gestaciones
2. Número de partos
3. Número de abortos o nacidos muertos
4. Número de hijos que nacieron vivos
5. Número de hijos que vivían hasta el fallecimiento del caso. (¿Con cuántos niños se quedó en ese momento?)
6. Enfermedades que presentaba antes de estar embarazada del caso

7. ¿Realizó controles pre natales en un establecimiento de salud público o privado?
 - a. Si ()
 - b. No ()

Si la respuesta es negativa, pasar a la siguiente sección

8. Número de controles pre natales
9. Enfermedades o Infecciones detectadas o diagnosticadas durante el embarazo
 - a. Ninguna ()
 - b. VIH ()
 - c. Hepatitis B ()
 - d. Toxoplasma ()
 - e. Rubéola ()
 - f. Citomegalovirus ()
 - g. Herpes ()
 - h. Hipertensión arterial ()
 - i. Diabetes ()
 - j. Otras ()

IV. DATOS DEL NACIMIENTO

1. Lugar de nacimiento

Localidad Distrito
Provincia Departamento

2. ¿Dónde se atendió el parto?

- a. Establecimiento de salud ()
b. Su casa ()

3. Persona que atendió el parto

- a. Médico gineco obstetra ()
b. Médico ()
c. Obstetra/Obstetriz ()
d. Enfermera ()
e. Técnico/Aux ()
f. Partera/Comadrona ()
g. Otro ()

Si la respuesta a la pregunta 2 fue “Su casa” pasar a la siguiente sección”

4. ¿El niño fue prematuro? (nació antes de cumplir 9 meses de gestación)

- a. Si ()
b. No ()

5. Peso al nacer gramos

6. Tiempo de estancia en el establecimiento días

7. Diagnóstico de egreso

8. Vacunación con BCG al nacimiento

- a. Si ()
b. No ()

V. ANTECEDENTES DEL FALLECIDO
(Desde el nacimiento hasta el fallecimiento)

1. El niño ¿recibió atenciones en los Programas de Control del Niño Sano o de Crecimiento y Desarrollo?

- a. Si ()
- b. No ()

Si la respuesta a la anterior pregunta fue negativa, pasar a la pregunta 4

2. Si la respuesta a la anterior pregunta fue afirmativa ¿Cuántas veces?

3. ¿Cuál fue el diagnóstico en la última atención del programa?

- 1. Niño Sano ()
- 2. Desnutrido o Bajo Peso ()
- 3. Otro ()

4. El niño ¿recibió atenciones médicas antes de morir, a causa de alguna enfermedad?

- a. Si ()
- b. No ()

Si la respuesta a la anterior pregunta es negativa, pasar a la siguiente sección

5. Si la respuesta a la anterior pregunta fue afirmativa ¿Cuántas veces?

6. ¿Cuál fue de diagnóstico en la última atención médica?

7. ¿Se hospitalizó?

- 1. Si ()
- 2. No ()

8. ¿Cuál fue de diagnóstico en la hospitalización?

9. Tiempo de Hospitalización días

VI. DATOS DE LA VACUNACION

1. Vacunas recibidas

Vacuna	Fecha 1° dosis	Fecha 2° dosis	Fecha 3° dosis
BCG			
Anti polio			
DPT			
Anti Sarampión			
Pentavalente			

2. ¿Se aplicó alguna vacuna 120 horas (5 días) antes del fallecimiento?

- a. Si ()
b. No ()

Si la respuesta es negativa, concluir la entrevista.

Si la respuesta es afirmativa, completar el siguiente cuadro y continuar

Vacuna	Fecha	Hora
BCG		
Anti polio		
DPT		
Anti Sarampión		
Pentavalente		

VII. DATOS CLINICOS POST VACUNALES

1. Fecha y hora de la vacunación

2. Fecha y hora del inicio de los síntomas

3. Fecha y hora de la muerte

4. Signos y Síntomas reportados

Signos / Síntomas	Si	No
Dolor en el lugar de la inyección		
Enrojecimiento en el lugar de la inyección		
Fiebre		
Irritabilidad (el niño está intranquilo o agitado)		
Hipo/ anorexia (el niño deja de lactar o de mamar)		
Vómitos		
Llanto persistente (no deja de llorar por más de 3 horas)		
Somnolencia (Se despierta con dificultad, sólo quiere dormir)		
Sangrado Nasal (Le salió sangre por la nariz)		
Espuma nariz – Boca (Le salió espuma por la nariz)		
Cianosis (El niño se puso de color morado o azul)		

5. Lugar del fallecimiento

- a. Su domicilio ()
- b. En el trayecto al establecimiento de salud ()
- c. En el establecimiento de salud ()
- d. Otro ()

--

6. Describa brevemente el relato de los padres desde la vacunación hasta el momento del fallecimiento

--

Anexo Nº 4

Vacunación con DPT y neumonitis intersticial en lactantes fallecidos durante los años 2001 y el 2002.

**FICHA TECNICA PARA EL REPORTE
DE PACIENTES NO UBICADOS**

Fecha de la visita

--	--	--

I. DATOS DE IDENTIFICACION

Código del paciente

--

Apellidos y Nombres del Lactante Fallecido

--

Distrito

--

Urbanización / Asentamiento Humano / Barrio

--

Dirección

--

II. MOTIVOS DE LA NO UBICACIÓN DE LA VIVIENDA

11. Causa de la no ubicación de la vivienda

- a. Dirección inexistente ()
- b. Dirección incorrecta ()

12. ¿Es subsanable, investigando y volviendo a intentar?

- a. Si ()
- b. No ()

Si la respuesta es afirmativa, señalar la fecha en que se retornará. Si es negativa concluir la visita.

--	--	--

III. MOTIVOS DE LA NO UBICACIÓN DEL MENOR

10. Causa de la no ubicación del lactante

- a. Desconocen al menor, no saben de él ()
- b. Sus familiares ya no viven en esta dirección ()
- c. Los familiares no son sus padres y desconocen la información que se está solicitando ()
- d. Los padres o los familiares se niegan a proporcionar información ()

11. ¿Es subsanable, investigando y volviendo a intentar?

- c. Si ()
- d. No ()

Si la respuesta es afirmativa, señalar la fecha en que se retornará y la nueva dirección Si es negativa concluir la visita.

--	--	--

--