

## Ponencia

# Criterios de introducción de las vacunas en los calendarios vacunales

R. Ramírez Fernández<sup>1</sup>, M.A. Gutiérrez Rodríguez<sup>1</sup> y J.C. Sanz Moreno<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Epidemiología, <sup>2</sup>Laboratorio Regional de Salud Pública, Dirección General de Salud Pública y Alimentación, Comunidad de Madrid

### INTRODUCCIÓN

La primera vacuna que se introdujo en España fue la de la viruela. En 1798, una Real Cédula obligaba a las Casas de Expósitos y Misericordia a practicar la inoculación de las viruelas, en 1805 una nueva cédula amplía la vacunación a toda la población (Archivo de la Real Academia de Medicina), y en el año 1903 se publica el Decreto que hace obligatoria la vacunación contra la viruela (1). En la Fig. 1 se observa la evolución de la mortalidad por viruela tras la vacunación obligatoria (2).

En España se implantó el primer calendario de vacunación infantil en el año 1975, tras la experiencia exitosa de las campañas de vacunación de los años 1963 y 1965. En la Tabla 1 se muestran los cambios que se han producido en el calendario de vacunaciones de nuestro país.

Entre 1981 y 1996 no se realizan nuevas recomendaciones de calendario vacunal, al producirse en el año 1981 el traspaso de competencias en materia de salud pública a las comunidades autónomas. A partir del año 1995, el Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud comienza de nuevo a publicar calendarios de vacunación por intervalos de edad, recomendados en todo el territorio nacional.

La Tabla 2 muestra el calendario de vacunaciones propuesto en el año 2006 por el Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud, y la Tabla 3 el de vacunaciones recomendado en la Comunidad de Madrid en noviembre de 2006. Como se puede observar, entre ambos calendarios existen diferencias, pues la Comunidad de Madrid incluye la vacuna heptavalente frente al neumococo. Y también exis-

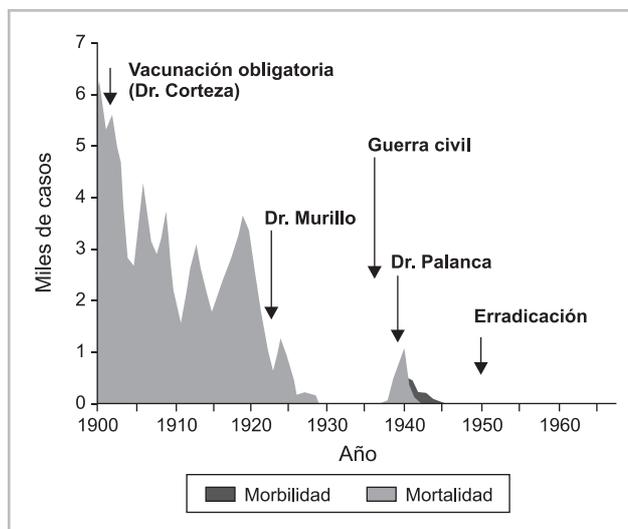


Figura 1. Gráficas de morbilidad y mortalidad. Museo Virtual de Sanidad. Instituto de Salud Carlos III. Ministerio de Sanidad.

**Tabla 1. Cambios en los calendarios de vacunación en España.**

Fecha	Campaña/calendario	Vacuna	Edad
1963	Campaña nacional de vacunación	VPO	Vacunación niños de 2 a 7 años
1965	Campaña de vacunación	DTP	
1975	Primer calendario de vacunación	VPO, DTP y viruela	3, 5 y 7 meses, recuerdo a los 18 meses y a los 6 y 14 años Viruela a los 20 meses
1978		Sarampión	A los 9 meses
1979		Rubéola	Niñas de 11 años
1980		Se elimina la de la viruela	
1981		Sarampión, rubéola, parotiditis	15 meses, se elimina la del sarampión a los 9 meses
1996		Hepatitis B	
1998		<i>Haemophilus influenzae</i> b	
2000		Meningococo C	

ten diferencias entre los calendarios de vacunación de otras comunidades autónomas, tanto en las edades en que se administra la vacuna como en las vacunas recomendadas; por ejemplo, en el País Vasco se incluye la vacunación con BCG y en Cataluña la hepatitis A.

Como consecuencia de los programas de vacunación, la morbilidad y la mortalidad de enfermedades como la polio-mielitis, el sarampión, la tos ferina, la difteria, la rubéola y la parotiditis ha disminuido más del 95% en comparación con la época prevacunal, e incluso en algunos casos, como la poliomiélitis, se ha interrumpido la transmisión autóctona de la

**Tabla 2. Calendario de vacunación recomendado en el año 2006 por el Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud.**

VACUNAS	EDAD													
	2 meses	4 meses	6 meses	12 meses	15 meses	18 meses	3 años	4 años	6 años	10 años	11 años	13 años	14 años	16 años
Poliomielitis	VPI1	VPI2	VPI3		VPI4 <sup>(a)</sup>									
Difteria, tétanos, tos ferina	DTP1 (c/a)	DTP2 (c/a)	DTP3 (c/a)		DTP4 <sup>(a)</sup>			DTP5 <sup>(a)</sup> o DT						Td
<i>H. influenzae</i> serotipo b	Hib1	Hib2	Hib3		Hib4									
Sarampión, rubéola, parotiditis				TV1			TV2 <sup>(b)</sup>							
Hepatitis B	HB 3 dosis 0; 1-2; 6 meses									HB 3 dosis <sup>(b)</sup>				
Meningitis meningocócica C	Men-C1		Men-C2 <sup>(c)</sup>		Men-C3 <sup>(d)</sup>									
Varicela										VVZ <sup>(d)</sup>				

<sup>(a)</sup> Se puede contemplar la posibilidad de una quinta dosis que, en caso de que se estime necesario, será administrada entre los 4 y 6 años de edad.

<sup>(b)</sup> Niños no vacunados en este rango de edad recibirán la segunda dosis entre los 11 y 13 años.

<sup>(c)</sup> Para algunas vacunas comercializadas sólo se requieren dos dosis (2 y 4 meses).

<sup>(d)</sup> Personas que refieran no haber pasado la enfermedad ni haber sido vacunados con anterioridad, siguiendo indicaciones de la ficha técnica.

DTPc = DTP de células completas.

DTPa = DTP acelular.

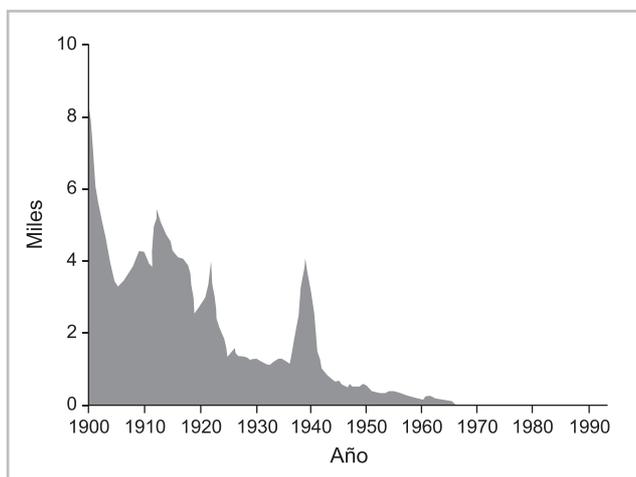
**Tabla 3. Calendario de vacunación de la Comunidad de Madrid, noviembre de 2006.**

Vacuna	RN	2 m	4 m	6 m	15 m	18 m	4 a	11 a	14 a
Hepatitis B	HB <sup>1</sup>	HB		HB					
Difteria-tétanos-pertussis		DTPa	DTPa	DTPa		DTPa	DTPa		Td
<i>Haemophilus influenzae b</i>		Hib	Hib	Hib		Hib			
Poliomielitis		VPI	VPI	VPI		VPI			
Meningococo C		MenC	MenC		MenC				
Neumococo		Nc7v	Nc7v	Nc7v		Nc7v			
Sarampión, rubéola y parotiditis					TV <sup>2</sup>		TV		
Varicela					Var			Var <sup>3</sup>	

<sup>1</sup>Esquema vacunal para los niños nacidos de madres HBsAg (-). En los hijos de madre HBsAg (+) se seguirá la pauta 0-1-6 más gammaglobulina, y si no se ha hecho *screening* la de 0-1-6 sin gammaglobulina. No es necesaria la revacunación en población inmunocompetente si han recibido tres dosis de hepatitis B, y tampoco procede determinar anticuerpos posvacunales.

<sup>2</sup>Niños en riesgo se puede adelantar a los 12 meses. Las dosis administradas antes de esta edad no deben contabilizarse.

<sup>3</sup>Personas que refieran no haber pasado la enfermedad ni haber sido vacunadas con anterioridad.

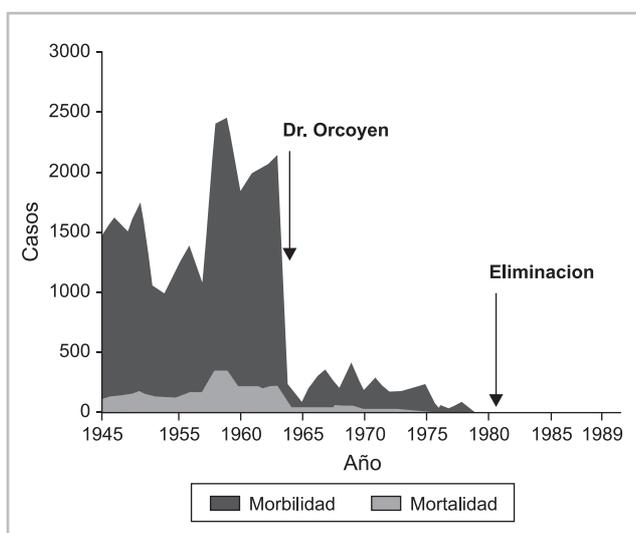
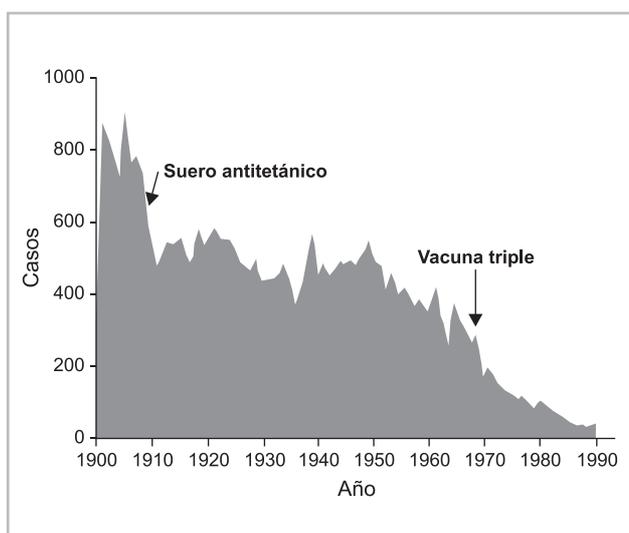
**Figura 2.** Mortalidad por difteria.

infección. En las Figs. 2 a 4 se muestra la evolución de la difteria, la poliomiélitis y el tétanos en la etapa prevacunación y tras la vacunación.

La decisión de incorporar una nueva vacuna a un programa de inmunización o de modificar las pautas de vacunación debe basarse en criterios técnicos contrastados y que cuenten con un amplio consenso, de forma que las influencias sociales, mediáticas o políticas puedan ser valoradas en su justa medida (3).

### CRITERIOS PARA LA INTRODUCCIÓN DE UNA NUEVA VACUNA

Antes de tomar la decisión de introducir una nueva vacuna en el calendario de vacunación o hacer alguna modi-

**Figura 3.** Morbilidad y mortalidad por poliomiélitis.**Figura 4.** Mortalidad por tétanos.

ficación respecto a la pauta de administración o la combinación de vacunas, se ha de poder contestar a las siguientes preguntas (4):

- ¿Es la enfermedad un problema de salud pública?
- ¿La vacuna disponible es segura y eficaz?
- ¿Cómo puede repercutir añadir una nueva vacuna al calendario actual?
- ¿Cuál será el coste-efectividad de la vacuna?

### ¿Es la enfermedad un problema de salud pública?

Ésta es la pregunta clave a la hora de tomar la decisión de introducir una nueva vacuna en el calendario. La respuesta será posible si existen datos sobre la carga de la enfermedad: morbilidad (incidencia), discapacidad y mortalidad causadas por la enfermedad en el ámbito territorial en que se desee tomar la decisión.

Cuando no se cuente con información que permita una aproximación objetiva a la carga de la enfermedad será necesario diseñar estudios prospectivos que la aporten. Un problema que suele producirse en estos estudios en nuestro país es que cuando se realizan ya se ha introducido en la población la intervención (vacuna) que quiere valorarse.

En el año 2000 se introdujo en el calendario la vacuna conjugada frente al meningococo C, después de detectarse un incremento del número de casos en el año 1996-1997, que cursó con cifras elevadas de letalidad. Previamente a su introducción en el calendario se realizaron diferentes campañas de vacunación con vacuna de polisacárido capsular.

En las Figs. 5 y 6, y en las Tablas 4 y 5, se expone la información sobre la enfermedad meningocócica por el serogrupo C en relación a la situación prevacunacional y posvacunal (5). Los datos de vigilancia de la enfermedad meningocócica en España desde la temporada 1996-1997 hasta la temporada 2004-2005, obtenidos de la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica, muestran que la incidencia de enfermedad meningocócica por el serogrupo C sigue la tendencia decreciente iniciada tras las campañas de vacunación con vacuna de polisacárido capsular y la introducción posterior de la vacuna conjugada (Fig. 5) (5).

Los casos debidos al serogrupo C han descendido un 71% en esta última temporada (2004-2005) en comparación con la previa a la introducción de la vacunación (1999-2000), y suponen la incidencia más baja registrada desde entonces, con una tasa de 0,28 por 100.000 habitantes. Se observa un aumento en los otros serogrupos.

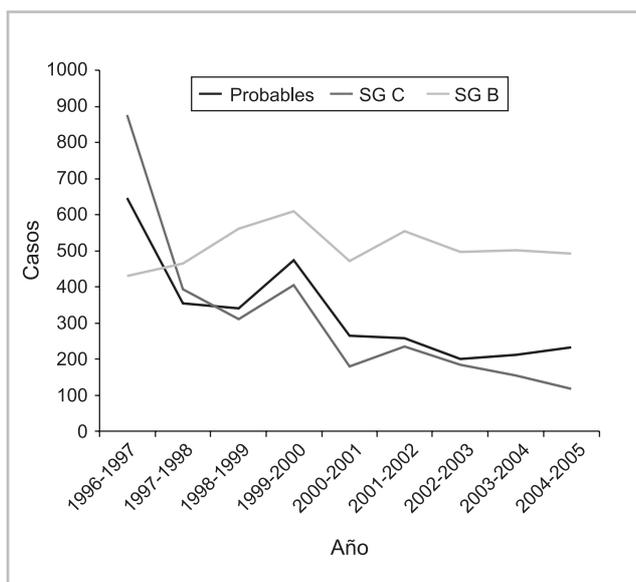


Figura 5. Casos de enfermedad meningocócica. Principales datos microbiológicos. Temporadas 1996-1997 a 2004-2005 (Centro Nacional de Epidemiología).

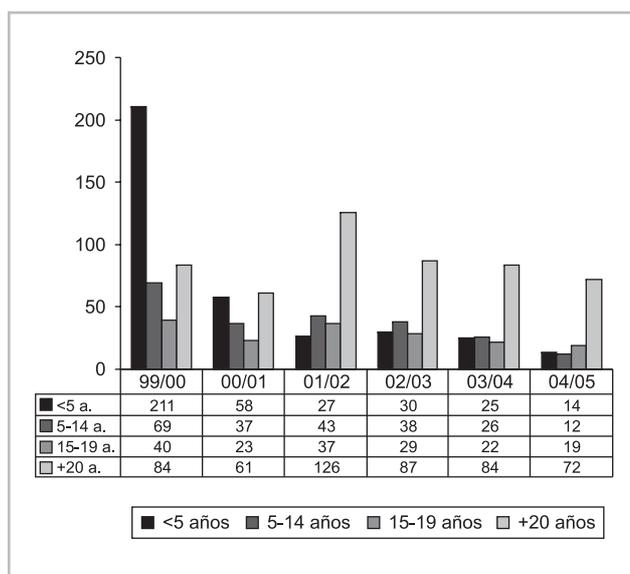


Figura 6. Enfermedad meningocócica por el serogrupo C por grupos de edad (1999-2000 a 2004-2005, Centro Nacional de Epidemiología).

**Tabla 4. Enfermedad meningocócica, casos y tasas por 100.000 habitantes. Porcentaje de cambio con respecto a la temporada prevacunal (1999-2000) en los principales serogrupos.**

Clasificación de los casos	1999-2000		2004-2005		% Cambio
	Casos	Tasas	Casos	Tasas	
Total confirmados	1123	2,81	689	1,67	-38,6
SGB	610	1,53	492	1,19	-19,3
SGC	404	1,01	117	0,28	-71,0
No grupables	82	0,21	38	0,09	-53,7
Otros SG	19	0,05	26	0,06	36,8
SG desconocido	8	0,02	16	0,04	100,0
Casos probables	473	1,18	230	0,56	-51,3

**Tabla 5. Casos y tasas de enfermedad meningocócica por el serogrupo C por grupos de edad. Porcentaje de cambio entre las temporadas prevacunal y posvacunal.**

Edad	1999-2000		2004-2005		% Cambio
	Casos	Tasas	Casos	Tasas	
<1	55	14,25	1	0,23	-98,2
1-4	156	10,57	13	0,78	-91,7
5-9	43	2,21	3	0,16	-9,30
10-14	26	1,25	9	0,45	-65,4
15-19	40	1,56	19	0,88	-52,5
20-24	17	0,53	10	0,38	-41,2
25-44	26	0,21	29	0,21	-11,5
45-64	17	0,19	20	0,20	-17,6
65 y más	24	0,36	13	0,18	-45,8
Total	404	1,01	117	0,28	-71,0

En cuanto a la distribución por grupos de edad, se ve una tendencia descendente en los menores de 25 años y en los mayores de 65 años (Fig. 6 y Tabla 5). El mayor descenso se ha registrado en los menores de 1 año, del 98% con respecto a la época prevacunal. En los grupos de niños de 1 a 4 y de 5 a 9 años el descenso ha sido superior al 90%, y en los de 10 a 24 años se ha notificado un menor número de casos que en épocas anteriores, probablemente debido a la ampliación de las campañas de repesca en estas edades (6).

La medida más utilizada actualmente para cuantificar la carga de la enfermedad atribuible a los distintos problemas de salud en una población son los años de vida ajustados por discapacidad (AVAD o DALY), resultado de la suma de los años de vida perdidos por muerte prematura (AVP) y de los años de vida con discapacidad (AVD) (7).

La Organización Mundial de la Salud ha publicado estimaciones de los AVAD atribuibles a las distintas causas en todas las regiones del mundo, que permiten realizar comparaciones internacionalmente (8).

### ¿La vacuna disponible es segura y eficaz?

En la actualidad las vacunas ofrecen una elevada eficacia y un amplio margen de seguridad, pues los nuevos medios técnicos de producción posibilitan preparados altamente purificados y específicos. Sin embargo, como todo producto biológico, no son seguras al 100%.

Hasta el año 1995, la autorización para la puesta en el mercado de los medicamentos y las vacunas la decidía únicamente la autoridad reguladora nacional por medio de la Dirección General de Farmacia. El Reglamento del Consejo de la Unión Europea 2309/93 estableció que la Comisión Europea, utilizando como instrumento técnico la Agencia Europea para la Evaluación de Medicamentos (9), ejerciera dicha competencia en todos los estados miembros de la Unión para los productos autorizados por medio de los denominados procedimientos centralizados. En 1999, como consecuencia de la aprobación del estatuto de la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS) (10), se transfirieron las competencias de la autorización de medicamentos de la Dirección General de Farmacia a la Agencia Española del Medicamento. Es decir, en la actualidad, tanto la EMEA como la AEMPS actúan como autoridades reguladoras de los medicamentos en España (11).

Para que una vacuna sea autorizada para su comercialización debe presentarse documentación sobre el soporte científico y administrativo del medicamento, que consta básicamente de cuatro apartados:

– Parte I: información administrativa, informes de expertos, ficha técnica, prospecto y material de acondicionamiento.

- Parte II: documentación sobre la calidad de la vacuna, características básicas, especificaciones, ensayos sistemáticos, desarrollo genético, sistema de bancos celulares, producción, caracterización, validación del proceso e información relacionada con el riesgo de transmisión de encefalopatías espongiformes transmisibles humanas.
- Parte III: estudios farmacológicos y toxicológicos. Se debe realizar como mínimo un estudio de toxicidad por administración única en una especie animal, con una dosis que brinde un margen adecuado de seguridad con respecto a la dosis humana. También deben realizarse estudios de toxicidad por administración reiterada, en especies animales escogidas, y de farmacodinámica.
- Parte IV: estudios clínicos que demuestren la eficacia y la seguridad de las vacunas. Para ello se realizan estudios de protección que deben valorar la efectividad vacunal; en determinadas ocasiones, la realización previa de estos estudios es difícil por el tamaño de la muestra a estudiar (Tabla 6), y resulta necesario realizar estudios basados en parámetros subrogados de protección. La identificación de un buen parámetro subrogado de protección es fundamental, ya que facilita información sobre el esquema y el número de dosis a administrar, la interferencia entre vacunas ya incluidas en el calendario y la duración de la inmunidad.

En la Tabla 7 se muestra la frecuencia de aparición de complicaciones graves producidas por las enfermedades y por las vacunas. La introducción de una nueva vacuna en el calendario de vacunaciones debe ir acompañada del desarrollo de sistemas de vigilancia que permitan el cálculo de la efectividad vacunal y la frecuencia de aparición de reacciones adversas.

El seguimiento de la efectividad de la vacuna meningocócica de polisacárido capsular puso de manifiesto un importante descenso de ésta a los tres años de seguimiento en los niños menores de 4 años de edad (Tabla 8), que ocasionó un incremento de las tasas de incidencia en este grupo de edad.

En el año 2000 se introdujo la vacuna conjugada frente al meningococo del serogrupo C en la Comunidad de Madrid y se realizó repesca en los niños nacidos a partir de 1994. Tras la introducción de esta medida se ha vigilado y estudiado la evolución de la efectividad vacunal (Tabla 9), y se ha observado una rápida pérdida de efectividad vacunal en los niños vacunados sistemáticamente. Sin embargo, el número de casos en estos grupos de edad permanece bajo, probablemente debido a un alto grado de protección indirecta. La disminución de la efectividad total en las cohortes vacunadas en la repesca es menor y se mantiene alrededor del 90% a los cuatro años de seguimiento.

Al igual que ocurre con la vacuna frente a *Haemophilus influenzae* serotipo b, la protección conferida por la vacuna antimeningocócica C es dependiente de la edad y las cohortes vacunadas con más edad tienen una mayor y más duradera protección que aquellas vacunadas de forma sistemática en la edad infantil.

La eficacia global de la vacuna de la campaña es de un 96,52% y la de los programas de un 93,16% (Tabla 9). Al analizarla según el tiempo transcurrido tras la vacunación, la eficacia de la vacuna de la campaña disminuye ligeramente (93,75%), pero la de los programas se reduce de forma más importante (72,65%).

En estudios de efectividad vacunal realizados en España, siguiendo la misma metodología que en el Reino Unido, se

**Tabla 6. Tamaño muestral necesario en un ensayo clínico aleatorizado para evaluar la eficacia de protección (12).**

Incidencia de la enfermedad	Tamaño muestral* necesario para detectar una eficacia protectora del	
	50%	75%
8,5/100.000	1.417.400	466.060
25/100.000	481.851	158.446
50/100.000	221.246	86.766
160/100.000	69.084	27.002
500/100.000	24.010	7902

\*La muestra debe estar compuesta por población vacunada y no vacunada (50%),  $p < 0.05$  y poder 0,90.

**Tabla 7. Complicaciones graves producidas por enfermedades seleccionadas y por las vacunas (13).**

Enfermedad	Complicación	Frecuencia de aparición		Razón
		Enfermedad	Vacuna	
Poliomielitis	Parálisis	1-5/1000	1/1.000.000	1000-5000
Sarampión	Encefalitis	1/1000	1/1.000.000	1000
Varicela	Ataxia	4/1000	1/1.000.000	4000
Tétanos	Muerte	1/10	<1/1.000.000	100.000

**Tabla 8. Efectividad de la vacuna meningocócica de polisacárido capsular a los tres años de seguimiento (Comunidad de Madrid).**

Edad de vacunación	Temporadas 1997-1998, 1998-1999 y 1999-2000				Efectividad vacunal* (%) (IC95%)
	Vacunados		No vacunados		
	Casos	Tasas	Casos	Tasas	
18 meses a 2 años	5	9,81	2	9,44	–
18 meses a 4 años	7	4,99	2	8,06	38,2 (–197,6-87,2)
5 a 9 años	2	0,82	1	943,39	99,9 (99,0-100)
10 a 14 años	0	–	0	–	–
15 a 19 años	3	1,07	5	5,15	79,2 (13,0-95,0)
5 a 19 años	5	0,62	6	5,65	89,0 (63,9-96,6)
18 meses a 19 años	12	1,27	8	6,11	79,2 (49,0-91,5)

\*No están incluidos en el cálculo los niños de 18 meses que se vacunaron con posterioridad a la campaña de vacunación.

**Tabla 9. Efectividad de la vacuna conjugada frente al meningococo del serogrupo C en los niños a partir de noviembre de 1994 (Comunidad de Madrid, 2001-2005).**

Cohorte (edad de vacunación)	Casos totales (vacunados)	Cobertura vacunal (%)	Efectividad vacunal (%)		
			Global	≤1 año	>1 año
<b>Total campaña</b>	<b>11 (5)</b>	<b>96</b>	<b>96,52</b>	<b>97,92</b>	<b>93,75</b>
Campaña (7-11 meses)	5 (1)	96	98,96	–	95,83
Campaña (1-5 años)	6 (4)	96	91,65	91,65	91,65
<b>Total programa (2, 4, 6 meses)</b>	<b>8 (4)</b>	<b>93,6</b>	<b>93,16</b>	<b>–</b>	<b>72,65</b>
Programa 2001	6 (3)	96,5	96,37	–	–
Programa 2002	1 (1)	93,16	–	–	–
Programa 2003	1	90,83	–	–	–
Programa 2004	–	93,98	–	–	–
Programa 2005	–	–	–	–	–

ha detectado que la vacuna antimeningocócica C muestra una alta efectividad en los niños vacunados en la campaña de repesca (97,8%; IC95%: 96,0-98,8), así como en los vacunados en el programa de inmunización infantil (95,2%; IC95%: 91,2-97,3), pero se detecta una pérdida de la protección en función del tiempo transcurrido desde la vacunación. Tras un año de haber recibido la vacuna, la eficacia en los niños vacunados sistemáticamente en la infancia desciende al 78% (IC95%: 3,1-95,0), mientras que en los vacunados en el programa de repesca el descenso es mucho menor, siendo la eficacia de la vacuna del 94,3% (IC95%: 71,2-98,8) (14).

En evaluaciones posteriores de la efectividad vacunal se ha detectado que ésta desciende más a mayor tiempo transcurrido desde la administración de la vacuna en la infancia, encontrando una eficacia de la vacuna del 55,7% dos años después de la vacunación infantil (15). Es preciso seguir evaluando la efectividad vacunal para detectar posibles pérdidas de inmunidad a largo plazo.

Cabe señalar que la pérdida de protección vacunal que se produce después de más de un año desde la vacunación, en cohortes vacunadas en la infancia, es de mayor magnitud en el Reino Unido que en España. La diferencia fundamental entre ambos países es la pauta acelerada de vacunación utilizada en el Reino Unido (2, 3 y 4 meses). La hipótesis de que los esquemas acelerados no son óptimos para las vacunas conjugadas se refuerza al comparar los valores mencionados de eficacia de la vacuna en España y en el Reino Unido, que además han sido obtenidos con el mismo método de análisis (16). Por otra parte, se ha detectado una mayor efectividad de la vacuna en los niños inmunizados entre los 5 y 11 meses de edad que en los vacunados a los 2-4 meses, lo que sugiere que la edad con que se recibe la última dosis en la infancia puede ser muy importante.

A pesar de que las estimaciones de la eficacia de la vacuna muestran una pérdida de protección vacunal más acusada en el Reino Unido que en España, en los niños vacunados sistemáticamente, la incidencia de enfermedad por el serogrupo C en los menores de 1 año en el Reino Unido es incluso menor que en España. Los responsables de las políticas de vacunación del Reino Unido consideran que el riesgo de enfermedad en este grupo de edad permanece bajo debido al efecto protector indirecto de inmunidad de grupo conseguido con la vacuna, en gran parte porque la campaña de repesca realizada ha sido más homogénea y uniforme al llevarse a cabo en un periodo de tiempo de un año en todo el territorio nacional.

Esta pérdida de protección de la vacuna antimeningocócica C en función del tiempo transcurrido tras la vacunación ha llevado a plantear la necesidad de una dosis de refuerzo al final de la infancia o en el segundo año de vida.

Estudios realizados en Holanda, donde la vacuna conjugada se introdujo en 2002 con una pauta de una sola dosis en los niños de 14 meses vacunados de forma sistemática y una campaña de vacunación hasta los 19 años, muestran una disminución de la incidencia en los grupos de edad a los que se dirigió la vacunación, tanto en las cohortes vacunadas como en las no vacunadas (17). Hasta el momento, en este país no se ha demostrado pérdida alguna de eficacia de la vacuna. Estos resultados demuestran que la protección vacunal alcanzada con la vacuna antimeningocócica C conjugada cuando la vacunación tiene lugar en los niños mayores de 1 año es más duradera; por otra parte, señalan que una sola dosis en los mayores de 1 año, junto con una campaña de vacunación hasta la adolescencia, no ha producido un aumento del número de casos en los niños menores de 1 año.

### ¿Cómo puede repercutir añadir una nueva vacuna al calendario actual?

La introducción de una nueva vacuna (4) debe considerarse en el contexto del calendario vigente en cuanto a:

- Revisar los estudios sobre compatibilidad con las vacunas incluidas en el calendario.
- Posible aumento de reacciones adversas locales.
- Posible rechazo a la administración de vacunas por aumento en el número de inyecciones.
- Valorar el incremento en la complejidad logística del programa (diferentes vacunas a diferentes edades, administración simultánea de varios antígenos, etc.).

### ¿Cuál será el coste-efectividad de la vacuna?

Los programas de vacunaciones son considerados las intervenciones de salud con el mejor balance coste-beneficio y una de las pocas que de manera constante han demostrado ampliamente que esta relación redonda sistemáticamente en mayores beneficios que costes (Tabla 10) (18).

Se han realizado múltiples estudios de coste-beneficio en relación a programas de vacunación sistemática y comúnmente han demostrado una razón que oscila entre 7:1 y 80:1.

Las nuevas vacunas pueden verse en principio como productos extremadamente caros, en especial cuando se comparan con las más antiguas de uso generalizado. Sin embargo, en la mayoría de los casos, el coste de prevenir episodios no dese-

**Tabla 10. Coste por año de vida salvado para intervenciones seleccionadas.**

Intervenciones	Coste en dólares por año de vida ganado
Vacunación de rubéola, sarampión y parotiditis	<0
Recomendación de dejar de fumar en mujeres embarazadas	<0
Uso obligatorio de cinturón de seguridad	69
Mamografía en mujeres de 50 años	810
Cloración del agua de bebida	3100
Recomendación de dejar de fumar en personas que fuman más de un paquete por día	9800
Airbag de pasajero y conductor	61.000
Dieta baja en colesterol en varones de más de 20 años y con más de 180 mg/dl	360.000

ados, como pueden ser la hospitalización, las complicaciones o el fallecimiento, es relativamente bajo y muy favorable en relación a otros tratamientos o medidas preventivas.

## INTERACCIÓN DE LAS VACUNAS Y LOS ANTIBIÓTICOS

Existen pocos estudios que pongan de manifiesto el efecto que ha tenido la introducción de las vacunas, tanto virales como bacterianas, en los antibióticos. Sin embargo, es indudable que la reducción, y en algunos casos la eliminación, de los casos de las enfermedades que previenen, ha tenido que llevar consigo un descenso del consumo de antibióticos.

Con dos vacunas se ha demostrado, recientemente, su interacción con los antibióticos: la vacuna frente a la varicela y la vacuna conjugada heptavalente frente al neumococo.

La introducción de la vacuna conjugada heptavalente frente al neumococo en Estados Unidos en el año 2000 ha producido un descenso importante en la tasa de enfermedad invasora por neumococos resistentes a los antibióticos. La enfermedad ha descendido en los niños menores de 2 años de edad y en las personas mayores de 65 años; en paralelo, se ha detectado un incremento de la enfermedad invasora por serotipos de neumococo no incluidos en la vacuna (19).

La vacuna introducida en el año 2000 en Estados Unidos se recomendó a todos los niños menores de 2 años de edad y a aquellos de 2 a 4 años que presentaran ciertas enfermedades crónicas o condiciones que supusiesen un riesgo especial.

La tasa de enfermedad invasora por cepas de neumococo no sensible a la penicilina ha descendido de 6,3 en el año 1999 a 2,7 por 100.000 en el año 2004 (el descenso ha sido del 57%). También se observa un descenso en la enfermedad por cepas no sensibles a diversos antibióticos, que de 4,1 por 100.000 en el año 1999 pasó a 1,7 por 100.000 en 2004.

Cuando se estudia la incidencia por grupos de edad, en los niños menores de 2 años la enfermedad causada por cepas no sensibles a la penicilina ha disminuido de 70,3 a 13,1 casos por 100.000 (descenso del 81%; IC95%: 80-82) (Fig. 7).

En la población mayor de 64 años también se observa un descenso de la enfermedad invasora ocasionada por cepas no sensibles a la penicilina, que ha disminuido un 49%, desde una incidencia en el año 1999 de 16,4 por 100.000 a 8,4 en el año 2004 (Fig. 8).

En estos últimos años se ha ido introduciendo en los calendarios sistemáticos de vacunación infantil la vacuna conjugada heptavalente frente al neumococo en diferentes países (Tabla 11 y Fig. 9). En España, únicamente la Comunidad de Madrid ha introducido la vacuna en el calendario, como se comentó anteriormente. Sin embargo, se considera que en nuestro país pueden estar vacunados en la actualidad entre el 44,5% y el 52,3% de la población infantil, con importantes diferencias entre comunidades autónomas (Tabla 12) (35).

Esta situación es concordante con los resultados obtenidos en el estudio VIRA (36), que observa un descenso paulatino de la resistencia a la penicilina en *Streptococcus pneumoniae*. En el año 2001, la proporción de neumococos resistentes era del 59,8%, y descendió al 30,2% en 2004 y al 14,6% en 2006 (Fig. 10).

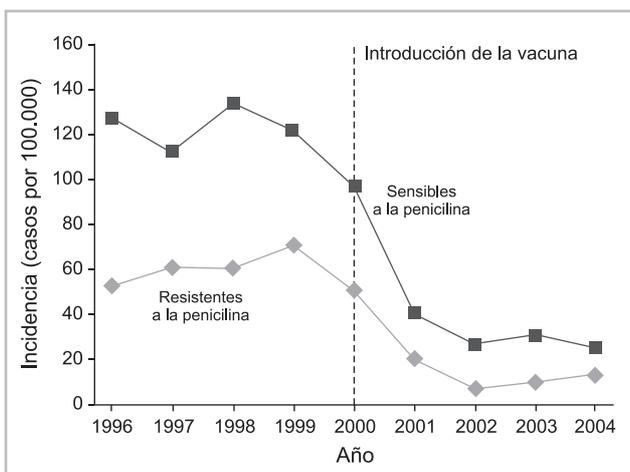


Figura 7. Incidencia anual de enfermedad invasora por neumococos sensibles y resistentes a la penicilina en niños menores de 2 años (1996-2004) (19).

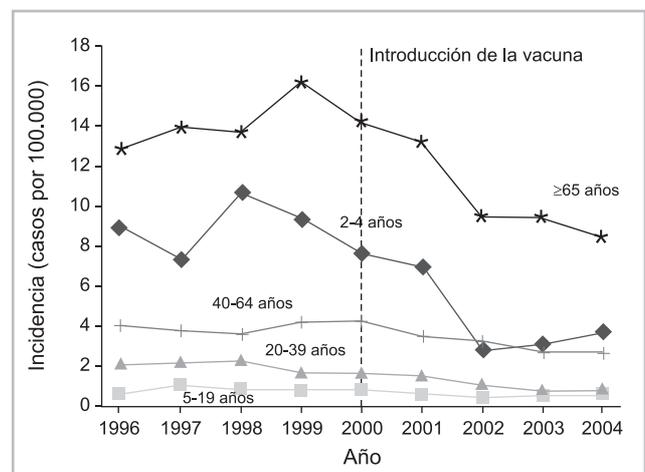


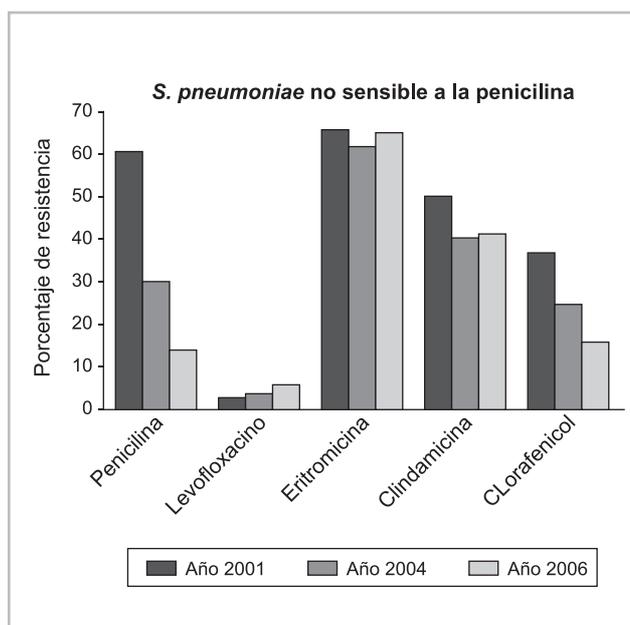
Figura 8. Incidencia anual de enfermedad invasora por neumococos no sensibles a la penicilina en mayores de 2 años (1996-2004) (19).

**Tabla 11. Países que han introducido la vacuna conjugada heptavalente frente al neumococo en el calendario de vacunación infantil.**

País	Año de inclusión	Toda forma de enfermedad neumocócica invasora*	Meningitis*	Ref.
Estados Unidos	2001	135,4 (<2 a) 70,8 (<5 a)	–	20
Canadá	2002-03-05	80 (<2 a)	–	21
Luxemburgo	2003	–	–	–
Francia	2006	41,5 (<1 a) 59,2 (<2 a)	4-10 (<2 a) –	22 23
Italia**	2004	5,9-11,3 (<2 a) 2,8-6,3 (<5 a)	4,7-5,7 (<2 a)	24
Bélgica	2006	104,4 (<2 a) 59,5 (<5 a) 30 (<5 a)	16,1 (<2 a) 7,7 (<5 a) 4 (<5 a)	25 26
Reino Unido	2006	28,4 (<2 a) 42,1 (<2 a) 22,5 (<5 a)	11,8 (<2 a) 15 (<2 a) 6,9 (<5 a)	27 28
Alemania	2006	16-19 (<2 a) 8,9-10,6 (<5 a)	7,2-7,9 (<2 a) 3,9-4,3 (<5 a)	29
Holanda	2006	5,8 (<5 a)	8,2 (<5 a)	30
Noruega	2006	20 (<2 a) 8 (3-5 a)	6,1 (<1 a)	31
Suiza	2006	11,0 (<2 a) 23,6-30,8 (<2 a) 13,7-21,1 (<5 a) 7,6 (<5 a)	5,6 (<2 a) 1,6 (<5 a)	32 33
Grecia	2006	100 (<5 a) 44 (<14 a)	3,1 (<5 a) 6 (<5 a) 2 (<14 a)	32 34

\*Incidencia expresada por 100.000 habitantes de esa edad/año.

\*\*Regiones.

**Figura 9.** Países europeos que han introducido la vacuna conjugada heptavalente frente al neumococo en el calendario de vacunación infantil.**Figura 10.** Vigilancia de las resistencias a los antimicrobianos (estudio VIRA, 2006) (36).

**Tabla 12. Estimación de las coberturas vacunales con vacuna conjugada heptavalente frente al neumococo por comunidad autónoma.**

Comunidad	Dosis	Nacidos	Cobertura escenario A (%)	Cobertura escenario B (%)
Andalucía	106.950	81.980	43,49	51,10
Aragón	16.500	10.393	52,92	62,18
Asturias	3500	6783	17,20	20,21
Baleares	9800	10.351	31,56	37,08
Canarias	18.500	19.020	32,42	38,10
Cantabria	4600	4517	33,95	39,89
Castilla-La Mancha	32.500	16.551	65,45	76,91
Castilla-León	38.222	18.058	70,55	82,90
C. Valenciana	70.400	43.912	53,44	62,79
Extremadura	13.400	9724	45,93	53,97
Galicia	18.300	19.350	31,52	37,04
Madrid	97.000	63.212	51,15	60,10
Murcia	13.500	15.501	29,03	34,11
Navarra	9100	5809	52,22	61,36
La Rioja	4400	2637	57,81	67,93
Total	456.672	327.698	44,58	52,38

## BIBLIOGRAFÍA

1. Porras Gallo, M.I. *Antecedentes, contexto sanitario, gestión y aplicación del decreto de vacunación obligatoria contra la viruela de 1903*. Asclepio 2004; 56: 145-168.
2. Gráficas de morbilidad y mortalidad. Museo Virtual de Sanidad. Instituto de Salud Carlos III. Ministerio de Sanidad. Disponible en: [http://www.isciii.es/htdocs/centros/ens/graficas/museo\\_graficas.jsp](http://www.isciii.es/htdocs/centros/ens/graficas/museo_graficas.jsp)
3. World Health Organization. *Assesing new vaccines for the national immunization programmes. A framework to assist decision makers*. WHO 2000. Disponible en: <http://www.wpro.who.int/pdf/vaccines.pdf>
4. Ministerio de Sanidad y Consumo. *Metodología para fundamentar criterios de cara a la potencial modificación de los Programas/calendarios de vacunas*, abril 2004. Disponible en: [http://www.vacunasaep.org/profesionales/bv\\_gpc.htm](http://www.vacunasaep.org/profesionales/bv_gpc.htm)
5. Centro Nacional de Epidemiología. Área de vigilancia epidemiológica. *Situación de la enfermedad meningocócica en España*. Centro Nacional de Epidemiología. Madrid 2006.
6. Grupo de trabajo de enfermedad meningocócica de la ponencia de Programa y Registro de vacunación. *Situación actual de la enfermedad meningocócica en España*. Ministerio de Sanidad y Consumo. Dirección General de Salud Pública. Madrid, octubre 2005. Disponible en: [http://www.msc.es/ciudadanos/proteccionSalud/infancia/docs/MenC\\_MARZO\\_2006.pdf](http://www.msc.es/ciudadanos/proteccionSalud/infancia/docs/MenC_MARZO_2006.pdf)
7. Pereira, J., Cañón, J., Álvarez, E., Génova, R. *La medida de los problemas de salud en el ámbito internacional: Los estudios de carga de enfermedad*. Rev Administraciones Sanitarias 2001; 19: 441-446.
8. World Health Organization. *The World Health Report 2002. Quantifying selected major risks to health*. Disponible en: <http://www.who.int/whr/2002/chapter4/en/>.
9. Agencia Europea del Medicamento. <http://www.emea.eu.int/pdfs/human/epar/epares.pdf>.
10. Agencia Española del Medicamento. <http://www.agemed.es/Index.htm>.
11. Salmerón, F., Limia, A. *Autorización de comercialización de vacunas*. En: *Vacunaciones Preventivas, principios y aplicaciones*, 2ª ed. Masson, Barcelona 2003; 741-752.
12. Salleras, L. *Concepto, clasificación y características generales de las vacunas*. En: *Vacunaciones preventivas, principios y aplicaciones*, 2ª ed. Masson, Barcelona 2003; 17-37.
13. Halsey, N.A. *The science of evaluation of adverse events associated with vaccination*. Semin Pediatr Infect Dis 2002; 13: 205-214.
14. Larrauri, A., Cano, R., García, M., De Mateo, S. *Impact and effectiveness of Meningococcal C conjugate vaccine following its introduction in Spain*. Vaccine 2005; 23: 4097-4100.
15. Centro Nacional de Epidemiología. Área de vigilancia epidemiológica. *Enfermedad meningocócica. Análisis de la temporada 2003-04*. Centro Nacional de Epidemiología, Madrid 2005.
16. Orestein, W.A., Bernier, R.H., Dondero, T.J. y cols. *Field evaluation of vaccine efficacy*. Bull WHO 1985; 63: 1055-1068.
17. Laboratorio Nacional de Referencia de Meningococos. Holanda. Disponible en: <http://www.rivm.nl/isis/rbm/meningokokRBM.html>
18. Public Health Agency of Canada. *Canadian Immunization Guide*, 7th ed. 2006, Ottawa, Ontario, Canada. Disponible en: [http://www.phac-aspc.gc.ca/publicat/cig-gci/pdf/cig-gci-2006\\_e.pdf](http://www.phac-aspc.gc.ca/publicat/cig-gci/pdf/cig-gci-2006_e.pdf)

19. Kyaw, M.H., Lynfield, R., Schaffner, W. y cols. *Effect of the pneumococcal conjugate vaccine on drug-resistant Streptococcus pneumoniae*. N Engl J Med 2006; 354: 1455-1463.
20. Black, S., Shinefield, H., Baxter, R. y cols. *Postlicensure surveillance for pneumococcal invasive disease after use of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in Northern California Kaiser Permanente*. Pediatr Infect Dis J 2004; 23: 485-489.
21. Kellner, J.D., Church, D.L., MacDonald, J., Tyrrell, G.J., Scheifele, D. *Progress in the prevention of pneumococcal infection*. CMAJ 2005; 173: 1149-1151.
22. Vetchkine, P., Cohen, R., Gaudelus, J. *Mortality due to Streptococcus pneumoniae infection in children. A 5-year retrospective study in Ile-de-France*. Arch Pediatr 2001; 8: 747s-751s.
23. Laurichesse, H., Romaszko, J.P., Nguyen, L.T. y cols. *Clinical characteristics and outcome of patients with invasive pneumococcal disease, Puy-de-Dome, France, 1994-1998*. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2001; 20: 299-308.
24. D'Ancona, F., Alfonsi, V., Caporali, M. y cols. *Pneumococcal conjugate, meningococcal C and varicella vaccination in Italy*. Euro Surveill 2007; 12 [Epub of print]. Disponible en: <http://www.eurosurveillance.org/em/v12n02/1202-225.asp>
25. Vergison, A., Tuerlinckx, D., Verhaegen, J., Malfroot, A.; Belgian Invasive Pneumococcal Disease Study Group Epidemiologic. *Features of invasive pneumococcal disease in Belgian children: Passive surveillance is not enough*. Pediatrics 2006; 118: 801-809.
26. Institut de Veille Sanitaire; Varon, E., Gutmann, L. *CNR des pneumocoques. Rapport d'activité 2005, épidémiologie 2004*. Disponible en: [http://www.invs.sante.fr/surveillance/cnr/rapport\\_cnrpneumo2005.pdf](http://www.invs.sante.fr/surveillance/cnr/rapport_cnrpneumo2005.pdf)
27. Kyaw, M.H., Clarke, S., Jones, I.G., Campbell, H. *Incidence of invasive pneumococcal disease in Scotland, 1099-99*. Epidemiol Infect 2002; 128: 139-147.
28. Isphani, P., Slack, R.C., Donald, F.E., Weston, V.C., Rutter, N. *Twenty year surveillance of invasive pneumococcal disease in Nottingham: Serogroups responsible and implications for immunisation*. Arch Dis Child 2004; 89: 757-762.
29. Von Kries, R., Hermann, M., Hachmeister, A. y cols. *Prediction of the potential benefit of different pneumococcal conjugate vaccines on invasive pneumococcal disease in German children*. Pediatr Infect Dis J 2002; 21: 1017-1023.
30. Spanjaard, L., Van der Ende, A., Rumke, H., Dankert, J., Van Alphen, L. *Epidemiology of meningitis and bacteraemia due to Streptococcus pneumoniae in The Netherlands*. Acta Paediatr Suppl 2000; 89: 22-26.
31. Pedersen, M.K., Hoiby, E.A., Froholm, L.O. y cols. *Systemic pneumococcal disease in Norway 1995-2001: Capsular serotypes and antimicrobial resistance*. Epidemiol Infect 2004; 132: 167-175.
32. Venetz, I., Schopfer, K., Muhlemann, K. *Paediatric invasive pneumococcal disease in Switzerland, 1985-1994. Swiss Pneumococcal Study Group*. Int J Epidemiol 1998; 27: 1101-1104.
33. Bundesamt für Gesundheit, Abteilung Epidemiologie und Infektionskrankheiten. Sektion Bakterielle und Parasitäre Krankheiten "Invasive Pneumokokken-Infektion in der Schweiz 1998-1999: Empfindlichkeit auf Antibiotika und Abdeckung durch 7. und 9-valente Konjugat-Impfstoffe". Bulletin 31, 29 July 2002.
34. Syruipoulou, V., Daikos, G.L., Soulis, K. y cols. *Epidemiology of invasive childhood pneumococcal infections in Greece*. Acta Paediatr Suppl 2000; 89(435): 30-34.
35. Centro Nacional de Epidemiología. Área de Vigilancia Epidemiológica. Enfermedad invasora por *Streptococcus pneumoniae*: Estudio de la incidencia de la enfermedad en menores de 5 años, en España. Centro Nacional de Epidemiología, Informe. Madrid agosto 2004.
36. Picazo, J.J., Betriu, C., Rodríguez-Avial, I., Culebras, E., Gómez, M.; GrupoVIRA. *Vigilancia de resistencias a los antimicrobianos: Estudio Vira 2006*. Enferm Infecc Microbiol Clin 2004; 22: 517-525.