VACUNAS_Maquetación 1 02/08/12 7:18 Página 1

La aportación de las vacunas al bienestar social: una visión general

Instituto Max Weber

FUNDACION GASPAR CASAL
PARA LA INVESTIGACIÓN Y EL DESARROLLO DE LA SALUD
www.fgcasal.org

sanofi pasteur MSD
vacunas para la vida

VACUNAS_Maquetación 1 02/08/12 7:18 Página 1

La aportación de las vacunas al bienestar social: una visión general

Dirección del Proyecto

Álvaro Hidalgo Vega
Director del Seminario de Investigación en Economía y Salud
Universidad de Castilla-La Mancha

Juan del Llano Señarís
Director de la **Fundación Gaspar Casal**

Dirección y coordinación del estudio

Santiago Pérez Camarero
Director del **Instituto Max Weber**

Investigadores

Isabel Cortés Lorenzo
Investigador Junior
Instituto Max Weber

Almudena González Domínguez
Estadística
Instituto Max Weber

María del Carmen Reyes Cabello
Investigador Junior
Instituto Max Weber

Alexandra Ivanova Markova
Investigador Junior
Instituto Max Weber

Luz María Peña Longobardo
Investigador Junior
Instituto Max Weber

Instituciones colaboradoras

Edición: Fundación Gaspar Casal

© Fundación Gaspar Casal, para la investigación y el desarrollo de la salud, Madrid, junio 2012

Depósito Legal: M-28293-2012

Maquetación: V.A. Impresores, SA
Imprime: Central de Gráficas Asociadas, SL

Contenido

Prólogo 7

1. Introducción 9
2. Significado de las vacunas en la historia de la medicina 12
3. Las vacunas: tipología y clasificación 16
   - *3.1. Tipología* 16
   - *3.2. Clasificación microbiológica* 17
4. Contribución de las vacunas a la Salud Pública 21
5. Las vacunas en España 26
   - *5.1. Introducción de las diferentes vacunas* 26
   - *5.2. Calendarios de vacunación* 28
   - *5.3. Coberturas de vacunación* 34
6. Resultados y efectividad de las vacunas en España: datos estadísticos 45
   - *6.1. Infecciones y enfermedades (diagnósticos) evitables con vacunación* 45
   - *6.2. Metodología y fuentes utilizadas* 54
     - *6.2.1. Las Enfermedades de Declaración Obligatoria* 54
     - *6.2.2. La encuesta de Morbilidad Hospitalaria* 55
     - *6.2.3. La Estadística de Defunciones según la Causa de Muerte* 56
   - *6.3. Incidencia de las enfermedades (series 1986-2009)* 57
   - *6.4. Morbilidad hospitalaria asociada (series 1992-2009)* 65
   - *6.5. Mortalidad asociada (series 1980-2009)* 73
7. El valor económico de las vacunas 82
8. Cobertura de vacunación en España en relación al resto de los países (desarrollados y en vías de desarrollo) 102
9. La investigación y el desarrollo de las vacunas: el futuro de las vacunas 111
   - *9.1. Nuevas vacunas* 111
   - *9.2. Nuevas estrategias y enfoques en el desarrollo de vacunas* 114
   - *9.3. Aplicaciones de las vacunas* 116
10. Conclusiones 119
11. Información complementaria 126
12. Referencias 129
13. Índice de tablas, figuras y gráficos 139

Lista de abreviaturas

A+C	Vacuna combinada polisacárida frente al meningococo tipo A y tipo C
ACIP	*Advisory Committee on Immunization Practices*
ADN	Ácido desoxirribonucleico
AEMPS	Agencia Española del Medicamento y Productos sanitarios
ARN	Ácido ribonucleico
AVAC	Año de vida ajustado por calidad
AVAD	Año de vida ajustado por discapacidad
AVG	Año de vida ganado
BCG	Bacilo de Calmette y Guérin
CA	Comunidad Autónoma
CCAA	Comunidades Autónomas
CDC	*Center for Disease Control and Prevention*
CIE	Clasificación internacional de enfermedades
CMBD	Conjunto Mínimo Básico de Datos
D	Vacuna infantil de la difteria
d	Vacuna de adultos de la difteria
dTpa	Vacuna acelular para adultos frente a la difteria, tétanos y tos ferina
DTP/DTPa	Vacuna combinada para niños contra la difteria, tétanos y tos ferina (celular y acelular)
EDO	Enfermedades de declaración obligatoria
EEUU	Estados Unidos de América
EMEA	*European Union Agency for the Evaluation of Medical Products*
EPI	*Expanded Programme on Immunization*
GIVS	*Global Immunization Vision and Strategy*
GM-CSF	Factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos
H_1N_1	Hemaglutinina 1, neuraminidasa 1
H_5N_1	Hemaglutinina 5, neuraminidasa 1
HA	Vacuna frente a la hepatitis A
HB	Vacuna frente a la hepatitis B
Hib	Vacuna frene a *Haemophilus influenzae* tipo b
IFN	Interferón
IgG	Inmunoglobulina G
IgM	Inmunoglobulina M
IIU	Inmunización Infantil Universal
IL	Interleuquina
INE	Instituto Nacional de Estadística
INSALUD	Instituto Nacional de Salud
IRA	Infección respiratoria aguda
ISCIII	Instituto de Salud Carlos III

VACUNAS_Maquetación 1 02/08/12 7:18 Página 6

LCR	Líquido cefalorraquídeo
MCV	Vacuna frente al sarampión
MenC	Vacuna conjugada frente al meningococo C
MMR	Vacuna frente a Measles-Mumps-Rubella (sarampión, parotiditis y rubeola)
MNP	Movimiento natural de la población
OMS	Organización Mundial de la Salud
ONG	Organización no gubernamental
P	Vacuna frente a la tos ferina
Pa	Vacuna acelular frente a la tos ferina para adultos
PCR	Reacción en cadena de la polimerasa
R	Vacuna frente a rubeola
SIDA	Síndrome de la inmunodeficiencia adquirida
SRP	Vacuna combinada frente a sarampión, rubeola y parotiditis
SRPV	Vacuna tetravírica (sarampión, rubeola, parotiditis y varicela)
T	Vacuna frente al tétanos
TAC	Tomografía axial computerizada
TBC	Tuberculosis
Tc	Linfocitos T citotóxicos
Td	Vacuna combinada para adultos de la difteria y el tétanos
TV	Vacuna frente a sarampión y parotiditis
Ty21a	Vacuna anti-tifoidea
UNICEF	Fondo Internacional de Emergencia de las Naciones Unidas para la Infancia
VCN	Vacuna conjugada frente al neumococo
VIH	Virus de la inmunodeficiencia adquirida humana
VPH	Virus del papiloma humano
VPI	Vacuna inyectable de la polio
VPSN	Vacuna polisacárida frente al neumococo

VACUNAS_Maquetación 1 02/08/12 7:18 Página 7

Prólogo

A un especialista de medicina preventiva y salud pública no puede engancharle más un tema como el que tratamos en este estudio: "La aportación de las vacunas al bienestar social". Son varias las razones. Una primera, las vacunas se anclan en la raíz más profunda de la prevención de la enfermedad y la promoción de la salud. Han hecho desaparecer de la faz de la tierra enfermedades antaño devastadoras. Han propiciado mejoras de la supervivencia de la población general. Han hecho aumentar la esperanza de vida en enfermedades que llevaban asociada una alta morbi mortalidad. Una segunda, ponen en valor a la Salud Pública, como disciplina mayor de la Medicina. Si los programas de vacunación se aplican adecuadamente y se consiguen altas coberturas, generan inmunidad colectiva. Un economista de la salud lo llamaría externalidad positiva. Además potencian la equidad.

Sin embargo, a pesar de tan poderosos argumentos, las vacunas, bien por ignorancia, bien por otros factores más cognitivos y sociales, no son percibidas por todos los estratos de nuestra sociedad, como lo que son: el mayor avance biomédico del último siglo en términos de la mejora de la salud individual y poblacional.

Actualmente se investigan vacunas para determinados tipos de cáncer, para el HIV, para la malaria, contra las drogas de abuso como cocaína y nicotina, e incluso para el Alzheimer. Son cada vez más seguras y más eficaces por el desarrollo de la ingeniería genética y de la bioinformática. El panorama es esperanzador pero,desafortunadamente, poco conocido e insuficientemente valorado por la sociedad y, sin duda, con necesidad de ser mejor comunicado.

Dr. Juan del Llano Señarís
Director

Fundación Gaspar Casal
Madrid, 9 abril 2012

1. Introducción

Todos los seres vivos tienen sus propios mecanismos homeostáticos de conservación, sus instrumentos de defensa y ataque para permanecer siendo lo que son. Toda forma de vida tiende por naturaleza a crecer, a reproducirse y multiplicarse, a defenderse y atacar el medio y otras formas de vida en su legítimo derecho a existir. La historia de la tierra cuenta por millones las especies desaparecidas y por millones las que aún permanecen. El hombre es solo una de ellas.

A lo largo de los últimos miles de años el ser humano, en todas sus fases de evolución, ha luchado frente a otras especies y el propio entorno para llegar a ser lo que es. También contra sí mismo, contra las perturbaciones de su propio organismo y contra las agresiones del medio, unas veces de otras especies y otras de la propia agresividad intraespecífica. En esta lucha interminable el hombre ha aprendido no solo a defenderse de las agresiones provenientes del exterior sino también de las propias reacciones y respuestas adversas de su propio organismo.

La medicina ha sido el gran aliado del hombre en este recorrido. Sin embargo, el organismo humano es una máquina lo suficientemente compleja como para que se requieran años y siglos para que los trastornos observados se vuelvan inteligibles; y después se requieren muchos más para encontrar la solución o corrección de los problemas ya entendidos. El discernimiento y la investigación nacen de la necesidad de entender, reparar y corregir. Y este conocimiento, desarrollado durante cientos de años, se ha convertido en el socio permanente del esfuerzo humano por preservar la salud de los seres humanos.

La investigación científica modifica diariamente nuestra vida; su duración, el nivel de satisfacción con que lo vivimos, nuestra visión de la vida misma y del mundo. Cada nuevo descubrimiento de la ciencia, cada pequeño o gran avance en el conocimiento supone un importante paso para el bienestar de toda la humanidad. La ciencia descubre e inventa, aprende y construye; nada de esto es ajeno a la vida humana, a su desarrollo y conservación y a su deseo innato de perdurar y permanecer en la mejor de las condiciones posibles. Este afán nos ha llevado a ser la especie dominante sobre la tierra y alcanzar un elevado nivel de progreso y desarrollo, ciertamente no exento de innumerables desmanes y agresiones frente al medio y otras especies.

La investigación es única. No hay diferencia entre el espíritu y los avances de un biólogo analizando el comportamiento de una célula aislada, y el de un médico estudiando la alteración de las células de un hígado cirrótico. En la práctica moderna hablamos de investigación básica e investigación clínica, pero es un dislate pensar que viven o pueden hacerlo en universos separados. Toda investigación nace con vocación de ser aplicada y toda la investigación vive de intercambios: los que se realizan entre la medicina y la biología son y han sido la mayor fuente de aportaciones a la lucha del ser humano por su propia supervivencia.

El desarrollo de las vacunas es uno de los resultados más trascendentales y prometedores de esta alianza. La influencia más sensible de los progresos de la biología concierne a las enfermedades infecciosas; los descubrimientos terapéuticos sucesivos –vacunas y sueros, bacteriostáticos y antibióticos– las han hecho retroceder hasta el punto de que algunas de ellas como la viruela, han desaparecido del planeta. La erradicación de la infección microbiana ha ido suprimiendo la primera causa de mortalidad infantil en el mundo y con ello impulsando la prolongación de la esperanza de vida al nacer para toda la población. Hay todavía muchos problemas por resolver y no solo de carácter científico y técnico, sino también con una dimensión económica y política. La salud de la población mundial es una res-

VACUNAS_Maquetación 1 02/08/12 7:18 Página 10

ponsabilidad colectiva que no afecta solo a investigadores y médicos.

Todavía millones de niños nacen aún en el mundo sin ser posteriormente vacunados. La falta de vacunas es responsable de millones de muertes en el tercer mundo por enfermedades como la poliomielitis, la tos ferina, el tétanos, la tuberculosis, la difteria o la rubeola. Miles de ellos quedan inválidos. El escenario sanitario de algunos pueblos de la tierra todavía es más cercano a la Europa de la Edad Media que al mundo desarrollado que conocemos. El triunfo sobre la enfermedad no se produce cuando se descubre un medicamento, sino cuando éste puede ser fácilmente asequible para los afectados o cuando –en el caso de las vacunas– éstas pueden ser administradas a toda la población.

Las vacunas y los antibióticos han hecho desaparecer las dramáticas complicaciones no solo de la poliomielitis, la tuberculosis, la meningitis o las enfermedades parasitarias sino también de las paradas respiratorias y otros accidentes torácicos de trágicos recuerdos en la historia de la práctica medica. La introducción generalizada de los medicamentos en la práctica clínica y la producción industrial de vacunas y otros fármacos ha sido, tras la medicina y la investigación, el tercer eslabón necesario en el enorme avance de la lucha contra las enfermedades y la muerte. Sin embargo, la realidad es que todavía en el siglo XXI una tercera parte de la población mundial carece de acceso regular a medicamentos esenciales.

Según la OMS, mejorando el acceso a los medicamentos y vacunas esenciales existentes se podrían salvar aproximadamente 10 millones de vidas cada año. En las zonas más pobres de África y Asia esta cifra puede suponer el 50% de muchas poblaciones locales. En los países de ingresos elevados, más del 70% de los productos farmacéuticos tienen financiación pública, mientras que en los países de ingresos bajos y medianos el gasto público en medicamentos no cubre las necesidades básicas de la mayoría de la población. En estos países entre un 50% y un 90% de los medicamentos tienen que ser pagados por los propios pacientes.

Los costes de los tratamientos con nuevos medicamentos esenciales para la tuberculosis, el VIH/SIDA, las infecciones bacterianas y la malaria son todavía inasequibles para muchos países de ingresos bajos y medianos. Por eso, la inmunización es una de las intervenciones sanitarias más eficaces en relación con el costo. Previene enfermedades debilitantes y discapacidades y salva millones de vidas cada año. Actualmente, se está inmunizando a más niños que en ningún otro momento de la historia: más de 100 millones de niños al año en los últimos años. Y cada vez se dispone de más vacunas para proteger a los adolescentes y a los adultos. Entre ellas figuran vacunas que protegen contra enfermedades que ponen en peligro la vida, como la gripe, la meningitis y ciertos cánceres que aparecen durante la edad adulta.

Al mismo tiempo, el acceso a las vacunas y la inmunización se está haciendo progresivamente más equitativo. Las vacunas contra neumococos y rotavirus, están ahora al alcance de los países que reciben ayuda de la Alianza Mundial para Vacunas e Inmunización, pudiéndose prevenir gran parte de la neumonía y la diarrea, las dos principales causas de la mortalidad en la niñez. Su introducción ofrece hoy la oportunidad de ampliar el uso de otras intervenciones para prevenir y tratar con mejor control general éstas y otras enfermedades. Sin embargo y a pesar de los progresos realizados, aún hay que hacer grandes esfuerzos para llegar a millones de niños, especialmente en los países en desarrollo a los que está resultando difícil alcanzar con los programas de vacunación. Casi el 20% de los niños que nacen cada año en los países en desarrollo no completa el ciclo de inmunizaciones previstas durante el primer año de vida.

La participación comunitaria es un factor indispensable para aumentar la cobertura con vacunas. Concienciar a la población y hacer que ésta reclame los beneficios de la inmunización es un componente indispensable de un programa de vacunación. Asimismo, desde el año 2000, el aumento de las iniciativas de inmunización basadas en evidencias empíricas y la necesidad de disponer de datos de morbilidad para conocer

VACUNAS_Maquetación 1 02/08/12 7:18 Página 11

la repercusión de las nuevas vacunas han puesto de manifiesto la necesidad de fortalecer la vigilancia y el seguimiento en todos los niveles. La valoración y el seguimiento de los programas de inmunización resultan indispensables en la lucha contra las enfermedades pues permiten el establecimiento de prioridades y la movilización de recursos financieros y materiales necesarios para la consecución de los objetivos mundiales en salud.

La falta de información y de conocimientos sobre la importancia de las vacunas y la inmunización es un obstáculo en los países en vías de desarrollo. De igual forma, el temor a la inmunización, estimulado por noticias de eventos adversos de supuesta asociación con las vacunas puede producir enormes costes en salud. La creciente facilidad de acceso a la información por medio de Internet permite que un rumor acerca de una vacuna pueda dar la vuelta al mundo rápidamente y perjudicar los servicios de inmunización, desencadenando brotes de enfermedades y muertes. Puesto que el miedo a las vacunas y la inmunización a menudo se deben a la falta de información, la población debe conocer lo segura que es una vacuna y entender la forma en que puede reducir la morbilidad y la mortalidad. El conocimiento, la información y la concienciación son vehículos indispensables en el proceso de mejora de la salud de toda la población humana. El informe que presentamos en las siguientes páginas pretende contribuir al mejor conocimiento de la importancia y el impacto de las vacunas sobre la salud en España.

2. Significado de las vacunas en la historia de la medicina

Hablar de vacunas es situarse ante uno de los descubrimientos más importantes en investigación biomédica y salud pública [1], [2], [3], [4]. Se trata de una herramienta de prevención tan valiosa como los sistemas de alcantarillado o la refrigeración de los alimentos [2]. Se podría, inclusive, afirmar que la introducción de los programas de vacunación ha resultado ser más relevante que la aparición de los antibióticos [5]. La vacunación ha logrado reducir la incidencia de enfermedades con una gran carga asociada, consiguiendo erradicar patologías como la viruela o reducir la morbilidad y mortalidad de la difteria, el tétanos, la fiebre amarilla, la tos ferina, la enfermedad por el *Haemophilus influezae* tipo b, la poliomielitis (reduciéndose en un 99%, uno de los objetivos de erradicación de la OMS, que ha certificado como "libres de polio" la región de las américas en 1994, la región del pacífico occidental en el año 2000 y la región europea en 2002) [6], el sarampión, las paperas, la fiebre tifoidea o la rabia. Se trata, de la manipulación del sistema inmunitario más eficaz de cara a la prevención de las enfermedades inmunoprevenibles [5], [7], [8].

Para llegar a alcanzar estos objetivos, la vacunación tiene que producir inmunización, tanto individual como colectiva. En otras palabras, se busca la capacidad del organismo de las personas para reconocer y defenderse, por sí mismo, de la agresión que significa la presencia de posibles microbios patógenos [1], [9]. Para conseguir esta inmunización se lleva a cabo la introducción de un antígeno. De este modo, se desarrollará inmunidad hacia un patógeno concreto sin llegar a producir la enfermedad [1], [10], [11]. Por tanto, la vacunación utiliza y estimula la capacidad del organismo de protegerse contra enfermedades infecciosas [1].

Los patógenos implicados en este proceso, pueden ser bacterias o virus. Durante la infección el organismo reconoce el patógeno involucrado creando una respuesta inmune y guardando información sobre el microorganismo mediante la memoria inmunológica. Tras cada exposición se consigue aumentar y mejorar dicha respuesta [12]. Se puede dividir el sistema inmunitario en innato y adquirido (se obtiene tras el proceso de vacunación confiriendo protección duradera [13]) y en pasiva y de corta duración o activa y de larga duración. La inmunidad activa es la que interviene en la vacunación o la que se consigue tras una infección [1], [11]. La inmunidad pasiva es obtenida por el bebé mediante la transmisión de anticuerpos a través de la placenta y gracias a la leche materna [14], [15], [16].

Dado que las vacunas están dirigidas a la prevención de enfermedades que, por su incidencia y el alcance de su morbimortalidad, suponen un importante problema de salud pública, no es de extrañar que la primera vacuna de la historia tuviera como objetivo la inmunización ante la viruela, una enfermedad con gran potencial de causar muertes y discapacidad. Dicha vacuna fue descubierta en 1796 por Edward Jenner aunque no llegó a publicarse el descubrimiento hasta 1798. Jenner observó que los ordeñadores de vacas de la región raramente padecían una enfermedad que sufrían estos animales conocida como *vaccina* o viruela de las vacas. El método que utilizó Jenner para administrar el agente patógeno fue la escarificación de la piel. A través de esta forma de administración conseguía provocar la respuesta inmunitaria en el organismo perceptor [2], [10], [17], [18], [19], [20]. En su momento, Jenner denominó a su descubrimiento variolización. Gracias a este descubrimiento se consiguieron salvar muchas vidas. Dando como resultado, siglos más tarde, la erradicación de la viruela [2],[10].

Posteriormente, Louis Pasteur, padre de la bacteriología, desarrolló un proceso de vacunación contra la viruela más inocuo, seguro y eficaz al que se llamó vacunación. Éste consistía, al igual que la variolización, en la utilización de microorganismos patógenos. La diferencia estaba en la administración

VACUNAS_Maquetación 1 02/08/12 7:18 Página 13

de la forma debilitada o atenuada del microorganismo en lugar del agente patógeno productor de la enfermedad similar a la que se pretendía inmunizar al individuo. Según Pasteur, de este modo se conseguirían unas defensas más puras. También demostró que era posible cultivar en el laboratorio dichos microorganismos atenuados [18].

Sin embargo, el inicio de la vacunación no comienza con el descubrimiento de Jenner. Los primeros en prevenir la viruela fueron los médicos chinos hace un millar de años. Así, ya en el siglo XI, la literatura china habla de la inoculación antivariólica [5],[18]. El proceso de inoculación consistía en inmunizar a los niños haciéndoles inhalar costras desecadas de enfermos de viruela [10]. Del mismo modo, en el siglo XVI, se llevaba a cabo en la India la variolización mediante el pus de las pústulas [5].

Tras la creación de la vacuna contra la viruela comenzó el desarrollo de la Vacunología. En 1885, Louis Pasteur administró, por primera vez, la vacuna de la rabia en un ser humano. Éste se convirtió en un experimento que conmocionó a la comunidad científica por sus implicaciones éticas. A finales del siglo XIX se consiguieron las vacunas contra el tifus, el cólera y la peste [18], [21]. A principios del siglo pasado llegaron más avances, comenzando con el descubrimiento de las bases de la teoría de la inmunidad por parte de Paul Ehrlich, Premio Nobel en 1908. El desarrollo de la técnica del cultivo celular consiguió dar un impulso a la vacunación. Se logró desarrollar la vacuna para la poliomielitis, el sarampión, la parotiditis, la rubeola, las fiebres tifoideas y la varicela. Y con la inactivación química de toxinas se consiguieron los primeros toxoides del tétanos y la difteria. Tras la implantación de la vacuna contra la difteria se redujo notablemente las muertes debidas a ella. La primera vacuna contra la tos ferina apareció en 1926, en combinación con antígenos contra la difteria y el tétanos [17], [18], [21]. Igualmente, a principios de este mismo siglo, se empezó a utilizar la vacunación sistemática de la población como medida de protección colectiva [21], [22].

Las investigaciones contra el meningococo se iniciaron en 1890. Existen dos tipos de vacunas meningocócicas: las polisacáridas y las conjugadas. Esta diferenciación se realiza en función de la eficacia, que a su vez depende de las distintas cepas distribuidas poblacionalmente. Ya en el siglo XX, a finales de los años setenta, se introdujeron las primeras vacunas polisacáridas siendo más efectivas en adultos que en niños. En cuanto a las vacunas conjugadas, se introdujeron en la primera década del siglo XXI, con una ventaja respecto a las primeras en cuanto a la población diana, ya que su uso es preferente desde los 2 años de edad hasta los 55 [18], [21], [23].

En cuanto a la prevención de la tuberculosis, la primera y única vacuna que se ha obtenido es la BCG. En 1908, Albert Calmette y Camile Guérin estudiaron la tuberculosis bovina en el Instituto Pasteur a partir de una cepa aislada de la leche de una vaca con mastitis tuberculosa. Estos investigadores consiguieron desarrollar, a partir de esta cepa, la vacuna BCG, que fue utilizada por primera vez en 1921 en un ensayo clínico con humanos. La vacuna comenzó a distribuirse en todo el mundo a partir del año 1924, continuando la evolución *in vitro* de ésta y de sus numerosas cepas [21], [24].

La introducción de la vacuna contra la difteria se lleva a cabo en 1920. Produciéndose la inmunización gracias a una vacuna toxoide que se suele administrar conjuntamente con el toxoide tetánico y junto con la tos ferina. La Organización Mundial de la Salud incluyó la difteria en su lista de vacunas recomendadas para su Programa Ampliado de Inmunización de los países en desarrollo en 1974 [25].

A mediados de los años 40 aparecieron las primeras vacunas contra el neumococo (primera causa de la neumonía). Antes de la aparición de la vacuna neumocócica heptavalente conjugada para niños en el año 2000, tuvieron lugar las polisacáridas en los años 60 [21]. Las vacunas neumocócicas polisacáridas eran eficaces contra 14 cepas en 1977, pasando a proteger frente a 23 cepas distintas del neumococo en 1983. En el año 2010 la vacuna conjugada frente a 7 cepas pasa a proteger frente a 13 cepas bacterianas [26].

La primera vacuna para la gripe o influenza estacional estuvo disponible en 1945 en Estados Uni-

VACUNAS_Maquetación 1 02/08/12 7:18 Página 14

dos, consiguiéndose en 1967 la forma viva atenuada. Las ventajas de ésta respecto a la primera consistían en que la forma pulverizada era más fácil de administrar en niños (la primera era intramuscular), con una respuesta inmunitaria mayor y con una utilización de nuevas cepas virales [21], [27]. La vacuna viva atenuada no se utilizó en Estados Unidos, hasta el año 2003 [21], [24].

La vacuna contra el sarampión se desarrolla en 1960 [28]. El virus que lo causa había sido aislado en 1954 por John F. Enders y Thomas C. Peebles. Tras el inicio de la vacunación infantil se evitaron las muertes, las hospitalizaciones y otras consecuencias, como la sordera o el daño cerebral, derivadas del padecimiento de esta enfermedad [29].

La vacuna contra las paperas iniciaba su comercialización en 1967, desarrollada por Maurice Hilleman, quien aisló el virus a partir de una muestra de su hija de 5 años infectada. En 1971 se empezó a utilizar en combinación con el sarampión y la rubeola, en una única inyección. Hilleman desarrolló también la vacuna contra la rubeola, que fue autorizada en 1969. El componente de

Tabla 1: Cronología del desarrollo de las vacunas en humanos

Siglo XVIII	
Viruela	
Siglo XIX	
Rabia	Cólera
Fiebre tifoidea	Peste
Primera mitad del siglo XX	
Difteria (toxoide)	Fiebre amarilla
Tos ferina	Gripe
Tétanos (toxoide)	Tifus
Tuberculosis (Bacilo Calmette-Guérin)	
Segunda mitad del siglo XX	
Polio (oral)	Encefalitis trasmitida por garrapatas
Polio (inyectado)	Meningococo conjugada
Neumococo polisacárido	Adenovirus
Hepatitis B (antígeno recombinante de superficie)	Hepatitis A
Sarampión	*Haemophilus influenzae* conjugada
Rabia (cultivo celular)	Fiebre tifoidea (Ty21a)
Meningococo polisacárido	Hepatitis B (derivado plasmático)
Enfermedad de Lyme	Varicela
Paperas	Fiebre Tifoidea (VI) polisacárida
Encefalitis japonesa	Rotavirus recombinantes
Haemophilus influenzae tipo b polisacárida	Tos ferina acelular
Cólera (toxina recombinante B)	Ántrax (proteínas secretadas)
Rubeola	
Siglo XXI	
Cepa de gripe adaptada al frío	Rotavirus (atenuado y nuevo recombinante)
Neumococo conjugado	Meningococo tetravalente conjugado
Virus del papiloma humano recombinante	Zóster

Fuente: [5], [17].

VACUNAS_Maquetación 1 02/08/12 7:18 Página 15

la rubeola se cambió en 1979 [5], [30]. Esta vacuna atenuada fue sustituida por la vacuna viva, esta última desarrollada por Plotkin en 1979 [31]. También en la década de los 70 se introdujeron las vacunas de polisacáridos y las vacunas conjugadas. Las vacunas polisacáridas o subunitarias (formuladas con proteínas purificadas o polisacáridos capsulares) aportan una parte de los microorganismos. Destacan la vacuna meningocócica, neumocócica y la vacuna contra el *Haemophilus influenzae* tipo b. Por otro lado, como hemos comentado, las vacunas conjugadas introdujeron una mayor eficacia y la posibilidad de ser administradas en niños más pequeños. Estas vacunas se valen de un transportador que potencia la inmunogenicidad del polisacárido [18].

Las dos únicas vacunas en la prevención contra el cáncer son la vacuna contra la hepatitis B y el virus del papiloma humano (VPH). En 1982 se obtuvo la primera vacuna contra la hepatitis B,comenzando en los años 80 la investigación contra el VPH y apareciendo, por primera vez, en el 2006. En el año 2009 se desarrolló la segunda vacuna contra el VPH [21], [32].

En cuanto al rotavirus, la primera vacuna se comercializó en 1998, si bien fue retirada en 1999 por algunos problemas de seguridad. Entre el año 2006 y 2008 aparecieron las vacunas de nueva generación que aún siguen en investigación por sus efectos secundarios [21], [33]. La primera década del siglo XXI, ha sido una de las más productivas en el desarrollo de la vacunología. Se han conseguido nuevas vacunas contra la meningitis meningocócica, la diarrea por rotavirus, la gripe aviar provocada por el virus H_5N_1, las enfermedades provocadas por el neumococo y el cáncer cervicouterino causado por el VPH [21].

La prevención de las enfermedades inmunoprevenibles no solo disminuye la mortalidad sino que proporciona la posibilidad a los niños de mantenerse sanos y, consecuentemente, de tener un desarrollo normal. El padecimiento de estas enfermedades constituye una importante causa de discapacidad y morbilidad a largo plazo. Por ello, en el siglo XX se han logrado eliminar la mayoría de las enfermedades infantiles causantes de un gran número de muertes y discapacidades [34]. El hecho de que cada vez se disponga de más vacunas para la inmunización de niños, adolescentes y adultos es, por tanto, un **avance para la humanidad;** se estima que las vacunas están evitando la muerte de unos 2,5 millones de niños cada año [21].

3. Las vacunas: tipología y clasificación

Desde que Jenner y Pasteur iniciaron en los siglos XVIII-XIX las primeras estrategias de vacunación, se han sucedido numerosos intentos dirigidos a ampliar el número de enfermedades susceptibles de prevención y a su vez, conseguir para cada una de ellas el tipo de vacuna ideal [35].

La vacuna ideal es aquella que proporciona una protección inmunológica totalmente equivalente a la adquirida de forma natural, por ser en principio la más completa y eficaz. Por ello, todo el proceso científico-técnico implicado en la producción y desarrollo de las vacunas se orienta en esa dirección [36].

3.1. Tipología

Actualmente están disponibles en el mercado un gran número de vacunas, algunas de ellas en formato único para administrar a niños y adultos, y otras en cambio, presentan diferentes formas de administración así como diferente población diana. Según su composición las vacunas pueden ser monocomponentes, cuando solo contienen un antígeno microbiano, o multicomponente, cuando contienen varios antígenos de la misma especie microbiana. Además, existen las vacunas polivalentes, que son las que están compuestas por varios serotipos o serogrupos de un mismo germen. Un ejemplo claro es la vacuna contra el neumococo de la cual se dispone la versión 7 valente, 10 valente, 13 valente o 23 valente [37], [38].

En relación a su aplicación se puede considerar las vacunas simultáneas o las vacunas combinadas. Las primeras son aquellas que se administran en el mismo acto vacunal, pero separadas físicamente. Las vacunas combinadas son dos o más vacunas unidas físicamente y se administran en el mismo momento y lugar anatómico. Las principales ventajas de este tipo de vacunas es disminuir tanto el número de inyecciones, como el número de visitas al centro de vacunación, mejorar el cumplimiento del calendario vacunal (dentro de la misma región y entre regiones) y abaratar costes [35], [37].

El principal inconveniente de las vacunas combinadas es la complejidad para lograr los necesarios niveles de seguridad, eficacia y efectividad, debido a las imprevisibles interacciones entre sus componentes [37].

Tabla 2: Vacunas y nomenclatura correspondiente

Vacuna	Siglas correspondientes	
	Siglas	Descriptor
Tuberculosis	BCG	Vacuna inyectable infantil/adulto.
Difteria	D	Vacuna infantil.
	d	Vacuna de adulto
	Td	Solo combinada en vacuna antitetánica para adultos
	dTpa	Combinada con vacuna antitetánica y vacuna anti-tosferina acelular para utilización en adultos
	DTPa	Combinada con vacuna antitetánica y vacuna anti-tosferina acelular para utilización en niños
Tétanos	T	Vacuna monocomponente o combinada con difteria y/o con tosferina
Tos ferina o pertussis	Pa o P	Solo se encuentra en combinación
	DTPa	Combinada con vacuna antitetánica y antidiftérica en niños
	dTpa	Combinada con vacuna antitetánica y antidiftérica en adultos

VACUNAS_Maquetación 1 02/08/12 7:18 Página 17

Vacuna	Siglas correspondientes	
	Siglas	Descriptor
Hepatitis A	HA HA+HB	Vacuna monocomponente Vacuna combinada
Hepatitis B	HB HA+HB	Vacuna monocomponente Vacuna combinada
Haemophilus influenzae b	Hib DTPa/HB/VPI/ /Hib	Vacuna inyectable Vacuna inyectable hexavalente
Meningococo	A+C A,C,Y,W135 A,C,Y,W135 serogrupo C A,C,Y,W135	Vacuna bivalente de polisacáridos Vacuna tetravalente de polisacáridos Vacuna conjugada Vacuna conjugada tetravalente
Sarampión	SRP SRPV	Combinada con vacuna frente a rubeola y parotiditis Vacuna tetravírica (sarampión, rubeola, parotiditis, varicela)
Rubeola	SRP SRPV	Combinada con vacuna frente a sarampión y parotiditis Vacuna tetravírica (sarampión, rubeola, parotiditis, varicela)
Parotiditis	SRP SRPV	Combinada con vacuna frente a sarampión y rubeola Vacuna tetravírica (sarampión, rubeola, parotiditis, varicela)
Varicela	Var SRPV	Vacuna monocomponente Vacuna tetravírica (sarampión, rubeola, parotiditis, varicela)
Neumococo	VPSN-23V VCN-7V VCN-13V	Vacuna de polisacáridos de 23 componentes Vacuna conjugada de 7 componentes Vacuna conjugada de 13 componentes
Virus del papiloma humano	VPH	Vacuna inyectable.
Polio	VPO VPI	Vacuna oral (en desuso) Vacuna inyectable
Rotavirus	Rotavirus	Vacuna oral
Vacuna antitifoidea	Ty21a	Vacuna oral y vacuna inyectable

Fuente: Vademécum de Vacunas en España (2011) [39], Asociación Española de Vacunología [35], Agencia Española de Medicamentos y Productos sanitarios (AEMPS) del Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad [40].

3.2. Clasificación microbiológica

Las vacunas pueden clasificarse en base a diferentes criterios. Lo más habitual es dividir las vacunas en víricas y bacterianas, y a continuación en vacunas con microorganismos atenuados o con microorganismos muertos, y en este último supuesto se puede incluir la célula completa o solo alguna fracción. En cualquier caso el material que da origen a las vacunas, son las bacterias y virus que causan la enfermedad frente a la cual se quiere inmunizar.

Desde el punto de vista microbiológico se puede distinguir entre vacunas vivas atenuadas o vacunas muertas o inactivadas. Las vacunas vivas o atenuadas están compuestas por microrganismos vivos (virus o bacterias) que han sido modificados para anular la virulencia pero conservando la inmunogenicidad. Es decir, son capaces de replicarse dando lugar a una infección semejante a la obtenida naturalmente, pero con una nula o mínima expresión clínica. Los mecanismos para la atenuación de la actividad patógena incluyen la utilización de gérmenes que son patógenos para animales pero no para humanos y mantienen una inmunidad cruzada, cultivo en pases sucesivos en medios de crecimiento en bacterias y cultivos celulares para virus, obtención de mutantes avirulentos por ingeniería genética, obtención de mutantes termosensibles (calor o frio) y la obtención de partículas virales mediante la combinación de virus con genomas diferentes [35], [36], [37].

VACUNAS_Maquetación 1 02/08/12 7:18 Página 18

Tabla 3: Clasificación vacunas según el microorganismo y ejemplos de las mismas

VACUNAS VÍRICAS	Vivas atenuadas	Inactivadas
Virus enteros	Sarampión Rubeola Parotiditis Varicela Fiebre amarilla Polio oral	Papilomavirus humano Polio parenteral Gripe Hepatitis A Rabia Encefalitis japonesa
Subunidades		Gripe Hepatitis B
VACUNAS BACTERIANAS	**Vivas atenuadas**	**Inactivadas**
Células enteras	Tuberculosis Cólera oral Tifoidea oral	Tos ferina Tifoidea parenteral Cólera parenteral
Subunidades		Tos ferina acelular
Toxoides		Difteria Tétanos
Polisacáridos		Meningococo A, C, Y, W135 Neumococo (23 valente)
Polisacárido conjugada		Meningococo C Neumococo (7, 13 valente) *Haemophilus influenzae* b

Fuente: Sociedad Española de Pediatría [37], Asociación Española de Vacunología [35], comunicado de vacunas del Gobierno Vasco [41].

El gran inconveniente de este tipo de vacunas es que el proceso de atenuación no está bien controlado y se puede dar la reversión del proceso, causando la enfermedad en el huésped o incluso la propagación a otros sujetos dando lugar a epidemias. Además, son vacunas más inestables, difíciles de producir y más reactógenas, pudiendo causar efectos adversos no deseables. Estas vacunas tienen a su favor la alta inmunogenicidad que producen, generando una protección a largo plazo (inmunidad humoral y celular) con un mínimo de dosis y sin precisar adyuvantes [35], [36].

Las vacunas muertas o inactivadas son las que contienen microrganismos muertos o productos derivados de ellos, sin capacidad patógena. Los métodos de inactivación más usados incluyen los físicos con calor y los químicos (fenol, formol, formaldehído, timerosal, β-propiolactona, glutaraldehído). Es una modalidad muy desarrollada que da lugar a vacunas de fácil fabricación, más puras, mucho más seguras, menos reactógenas y por ello mejor toleradas. Sus principales inconvenientes son que generan una respuesta inmune menos completa, requieren mayor cantidad o masa de antígeno a administrar, se necesitan repetidas dosis para alcanzar la protección del individuo y normalmente requieren adyuvantes [35], [37].

Dentro de las vacunas muertas se puede distinguir entre vacunas de células enteras, de subunidades o fracciones y de toxoides. Las de células enteras como su propio nombre indica contienen el microorganismo entero inactivado. Las vacunas de subunidades son preparados, bien por purificación o por síntesis química, de determinados componentes microbianos. Estas fracciones pueden ser proteínas, péptidos o polisacáridos. En el caso de los polisacáridos (componentes de las capsulas bacterianas) son elementos que evocan una respuesta inmunitaria pobre, y casi inexistente en menores de 2 años. Por ello, estos azúcares se acoplan con proteínas transportadoras inocuas para generar antígenos de carácter proteico au-

VACUNAS_Maquetación 1 02/08/12 7:18 Página 19

Tabla 4: Clasificación de las vacunas según el componente biológico

TIPO DE VACUNA	CARACTERÍSTICA
Vacunas atenuadas	– Deben ser atenuadas mediante diversas técnicas – La protección conferida es de larga duración – Capaces de replicarse, de producir la enfermedad y de transmitirla de individuo a individuo – Tienden a ser menos estables – No requieren adyuvantes – Pueden administrarse a veces por vía natural (oral, respiratoria) – Inducen respuesta de inmunidad humoral y celular – Posibilidad de difusión de la infección entre los individuos no vacunados o personas inmunodeprimidas – Ejemplos: Fiebre amarilla, sarampión, rubeola, parotiditis, tuberculosis, cólera oral
Vacunas inactivadas	– Pueden elaborarse a partir de microorganismos completamente virulentos – Se dan en dosis múltiples (protección más corta y para mantenerla precisa revacunaciones) – Requieren adyuvantes muy a menudo – Por lo general, se administran por vía parenteral – Inducen respuesta de inmunidad humoral (solo anticuerpos) – No es posible la difusión de la infección a los vacunados, es muy segura – Suelen ser menos reactógena – Ejemplos: Gripe, cólera inyectable, hepatitis A y B
Toxoides	– Componentes tóxicos inactivados procedentes de microorganismos – Estos componentes tóxicos son los que provocan la enfermedad – Ejemplos: Tétanos y difteria
Subunitarias	– Componente subcelular purificado de un microorganismo (proteínas, péptidos, polisacáridos) – Ejemplos: Vacuna subunitaria contra la hepatitis B, gripe

Fuente: Sociedad Española de Pediatría [37], Asociación Española de Vacunología [35], comunicado de vacunas del Gobierno Vasco [41], Plotkin 2008 [42].

mentando su inmunogenicidad. Esta técnica da lugar a las vacunas conjugadas, cuyo principal ejemplo son las vacunas contra el neumococo y el meningococo. Las vacunas de toxoides se obtienen de las toxinas bacterianas inactivadas que intervienen en la infección. Tal es el caso de los toxoides tetánico, diftérico y pertúsico [35], [36].

Según el método de obtención del antígeno, se pueden diferenciar las vacunas clásicas y las vacunas recombinantes o génicas. Las vacunas clásicas emplean microorganismos que no han sufrido ningún tipo de modificación externa en su dotación genética. Las recombinantes hacen referencia a aquellas vacunas cuyos agentes microbianos o sus fracciones han surgido de la ingeniería genética. Como método experimental se contempla la inmunización con material genético desnudo (ADN, ARN) a través de inyecciones intramusculares [HYPERLINK \l "_ENREF_36" \o "Ros., 2008 #199" 36], [HYPERLINK \l "_ENREF_43" \o "Cove, 2011 #182" 43], [HYPERLINK \l "_ENREF_44" \o "Plotkin, 2003 #184" 44].

La clasificación sanitaria de las vacunas se basa en los objetivos epidemiológicos que se pretenda alcanzar con la aplicación de las mismas a la población. Por tanto, se consideran dos grupos de vacunas: las de recomendación sistemática o universal y las optativas o no sistemáticas.

Las sistemáticas son las que se administran a toda la población, siendo incluidas en el calen-

VACUNAS_Maquetación 1 02/08/12 7:18 Página 20

Tabla 5: Clasificación de las vacunas según la población susceptible desde el punto de vista sanitario

TIPO DE VACUNA	CARACTERÍSTICA
Sistemáticas	– Interés individual y comunitario – Se aplica a la totalidad de la población diana (excepto contraindicación) – Tienen como objetivo elevar la cobertura vacunal de cara a la inmunidad colectiva
No sistemáticas	– Interés individual y ante brotes epidémicos – En función de circunstancias individuales o ambientales (viajes, exposición profesional, condiciones médicas, estilos de vida, instituciones cerradas o profilaxis) – Ejemplo: Gripe

Fuente: Sociedad Española de Pediatría [37], Asociación Española de Vacunología [35], Sociedad Española de Epidemiología [43].

dario vacunal universal (varía según el momento y el país). Con esta práctica, además de la protección individual, se aporta la protección colectiva conocida como "inmunidad de grupo", que contribuye a romper la cadena de transmisión y obtiene resultados superiores a la suma de las inmunidades individuales. Esta inmunidad colectiva es la que protege a la comunidad del riesgo de una epidemia, confiere protección indirecta a los individuos no vacunados y puede eliminar la enfermedad cuando su tasa es insuficiente para interrumpir la transmisión de la misma. La amplia cobertura conseguida con las vacunas sistemáticas es la responsable del descenso en la morbilidad y mortalidad de infecciones que todavía hace pocos años tenían graves consecuencias. Las vacunas no sistemáticas se administran con una indicación individual ante una situación particular de riesgo (viaje, brotes epidémicos, factores de riesgo) y no forman parte de un programa de salud pública [35], [37].

Por último, existe otro tipo de clasificación que atiende a la forma de administración de las vacunas. Un primer grupo engloba a las vacunas inyectables, que puede ser por vía intradérmica, por vía subcutánea o por vía intramuscular [41]. El segundo grupo lo forman las vacunas orales como la de la polio, la anti-tifoidea y la anti-colérica. El tercer grupo esta formado por las vacunas de administración nasal como la de la gripe, vacuna que actualmente no está autorizada en España [35]. El modo de administración es un aspecto que centra muchas de las investigaciones que hoy tienen lugar. Se explora principalmente las vías de administración no invasivas como la oral, la nasal, la rectal y la vaginal. Su principal escollo y punto clave reside en el diseño apropiado de sistemas de liberación del antígeno que garantice su efectividad [36].

4. Contribución de las vacunas a la Salud Pública

La vacunación es una de las herramientas sanitarias que más ha contribuido a la salud global. Estamos ante uno de los descubrimientos científicos que más aportaciones coste-efectivas han proporcionado a la salud pública. Gracias a los sistemas de vacunación se ha logrado mejorar la supervivencia de la población y generar un aumento en la calidad de vida, desarrollo económico y bienestar social. Esto se ha conseguido mediante la evitación del padecimiento de la enfermedad y de las consecuencias sociales, sanitarias y económicas derivadas de ésta [1], [2], [3], [4], [44].

La repercusión de la inmunización de la población en la salud y, consecuentemente, en muchos de los aspectos de la sociedad en global, tiene que ver con varios aspectos:

- **La vacunación va dirigida a resolver problemas de salud pública:** Un punto importante es el hecho de que la vacunación ha estado y está dirigida a enfermedades que suponen un importante problema de salud pública. La inmunización ha prevenido y cambiado el curso de muchas enfermedades mortales [45], causando un gran impacto en la reducción de la mortalidad y morbilidad de éstas [8],[46]. En las últimas décadas se han evitado las muertes de más de 20 millones de vidas [47]. En el siglo pasado se logró erradicar la viruela y gran parte de la poliomielitis y el sarampión [2],[4]. Entre los años 1967 y 1977, la OMS puso en marcha la campaña para la erradicación de la viruela, que en el comienzo del programa aún amenazaba al 60% de la población mundial.

  Por su parte, los sistemas de control de la poliomielitis han conseguido disminuir la infección en un 99%. La campaña contra el sarampión ha conseguido reducir su mortalidad en más de un 78%, pasando de una cifra estimada de 733.000 muertes en 2000, a 164.000 en 2008. La prevalencia de la polio se ha reducido también drásticamente desde 1990. Desde 2009 el número de casos registrados en todo el mundo ha sido de 1604 y en agosto de 2010 eran ya solo 612 casos. La inmunización es una herramienta de utilidad demostrada para erradicar y controlar enfermedades infecciosas [2], [4], [47], [48], [49]. Su promoción se hace aún más necesaria en aquellas regiones en las que todavía no se ha implementado adecuadamente. [50].

- **Se trata de una de las mejores herramientas en salud pública:** Aunque existen varias medidas de prevención en salud pública como pueden ser los métodos conductuales y ambientales para la prevención del cólera o de las enfermedades de transmisión sexual, puede suceder que este tipo de herramientas fracase. En esta situación, las enfermedades bacterianas pueden ser tratadas con antibióticos pero las infecciones virales son más difíciles de tratar, por lo que la mejor opción es llevar a cabo la vacunación sistemática de la población, consiguiendo que la mayor parte de ésta sea inmune y, por tanto, logrando que únicamente se produzcan casos aislados [10].

- **"Inmunidad colectiva" o "efecto rebaño":** Como señalábamos en el apartado 2, los programas de vacunación no solo persiguen la inmunidad del individuo sino también la inmunización de la población o inmunidad colectiva, es decir, la resistencia de la comunidad frente a la infección [51]. Dicha "inmunidad colectiva", o "efecto rebaño", se obtiene mediante la interrupción del agente causal de la enfermedad objeto de la intervención preventiva, llegando ésta a superar la suma de los efectos de la vacunación individual [1]. Con este efecto se consigue que la mayor parte de la población sea inmune a una determinada enfermedad [10]. Esta es una consecuencia muy deseada de las vacunas que beneficia a las comunidades [21]. Hablamos, por tanto, de

VACUNAS_Maquetación 1 02/08/12 7:18 Página 22

la vacunación como una estrategia preventiva de salud pública y comunitaria.

- **Importante disminución de las muertes infantiles:** Cada país elabora su calendario de vacunación en función del *Expanded Programme on Immunization* (EPI). La OMS puso en marcha este programa en 1974, a través de la Asamblea Mundial de la Salud (WA27.57) [2]. El objetivo que persigue el EPI es la vacunación de los niños en todo el mundo. En 1984 estableció un programa de vacunación infantil [2], [47], [48], [52]. Actualmente, más de 100 millones de niños son vacunados al año, con un ahorro de más de 3 millones de vidas [47]. Sin embargo, todavía mueren al año tres millones de niños como consecuencia de enfermedades que pueden ser prevenidas con las actuales vacunas. La neumonía, la meningitis y la diarrea son responsables de una cuarta parte de estas muertes [2].
  En sus comienzos el EPI estaba dirigido a seis enfermedades mortales: poliomielitis, difteria, tétanos, tuberculosis, tos ferina y sarampión. Alrededor de un 25% de los niños del mundo aún no están vacunados contra éstas enfermedades [47], [48]. Actualmente, se produce alrededor de 10 millones de muertes anuales en niños menores de cinco años y se estima que las enfermedades inmunoprevenibles son responsables del 25%, en parte también porque se está aumentado el listado de enfermedades inmunoprevenibles [4].
  Antes del inicio del EPI, la cobertura vacunal infantil contra la tuberculosis, la difteria, la tos ferina, el tétanos, la poliomielitis y el sarampión se encontraban alrededor del 5%. Ahora la cobertura se ha incrementado hasta el 79%. En cuanto a la hepatitis B, el *Haemophilus influenzae* tipo b, la rubeola y la fiebre amarilla, éstas han experimentado una disminución en la incidencia y mortalidad gracias al programa ampliado de la OMS [47].
  Las muertes por sarampión disminuyeron en un 60% en todo el mundo entre 1999 y 2005. La poliomielitis, aunque se perdió la meta de erradicación para el año 2005, ha disminuido significativamente, encontrándose menos de 2000 casos en el año 2006 [47]. Se estima que se han evitado entre dos y tres millones de muertes infantiles al año por medio de la vacunación contra la difteria, el tétanos, la tos ferina y el sarampión. Los datos de la OMS indican que en el año 2008 cerca de 687.000 muertes han sido evitadas por tos ferina a nivel mundial [4], [53] además de 600.000 muertes prevenidas al año gracias a la vacunación contra la hepatitis B [4]. La cobertura de inmunización contra la hepatitis B y el Hib ha ido en aumento desde 1990, estando incluidas ambas en la actualidad en los programas de inmunización infantil [47] de más de 160 países.
  Más de un millón de bebés y niños pequeños mueren al año por enfermedad neumocócica y diarrea por rotavirus. Un gran número de estas muertes se pueden prevenir mediante las nuevas vacunas contra el rotavirus y el neumococo cuya efectividad está contribuyendo en gran medida a disminuir la mortalidad infantil [4], [49].

- **Extensión de los beneficios de la inmunización infantil al resto del ciclo vital:** Otro aspecto a destacar es que aunque los calendarios de vacunación sistemática están dirigidos, fundamentalmente, a niños y adolescentes, se está viendo una extensión de los beneficios en el ciclo vital (desde la niñez, pasando por la edad adulta y la vejez). De este modo, se está proporcionando protección contra enfermedades potencialmente mortales como el cáncer [49].

- **Disminución de la carga de la enfermedad asociada a las enfermedades inmunoprevenibles:** La estrategia a seguir, hoy en día, sigue siendo emplear la vacunación en enfermedades que suponen un importante problema público debido a la carga de enfermedad asociada [54]. Se pretenden desarrollar vacunas para evitar problemas de salud global tan importantes como el VIH, la malaria o la tuberculosis [2]. Como ejemplo, tenemos la utilización de la vacuna para el virus del papiloma

VACUNAS_Maquetación 1 02/08/12 7:18 Página 23

humano (VPH). Con esta vacuna se pretende disminuir una de sus consecuencias asociadas, el cáncer de cuello uterino, que representa una importante causa de muerte en las mujeres. La vacuna contra el virus del papiloma humano puede prevenir cerca de 250.000 muertes anuales en mujeres por cáncer de cuello uterino [4].

- **Disminución de los costes directos e indirectos provocados por las enfermedades inmunoprevenibles:** Tal y como hemos comentado hasta el momento, la implantación de los calendarios vacúnales supone la eliminación y casi erradicación de las enfermedades inmunoprevenibles, la reducción de la morbimortalidad asociada a muchas de ellas y cambios en sus respectivos cursos. Sin olvidar la disminución en costes directos e indirectos de dichas enfermedades. Cuando mencionamos los costes directos e indirectos para el sistema sanitario, prevenibles mediante la estrategia de vacunación, hacemos referencia a los costes derivados por tratamientos agudos, visitas médicas, hospitalizaciones y a la disminución de la productividad. Ésta última se relaciona, a su vez, con la muerte prematura, el absentismo laboral y escolar, la discapacidad producida por enfermedades vacunables y la atención requerida por parte de los cuidadores informales, entre otros [45].
  Estos elementos repercutirían en un aumento de la calidad de vida. Así, por ejemplo, mediante los programas de vacunación infantil que incluyen la vacuna contra el sarampión se consiguen disminuir no solo el padecimiento de dicho trastorno sino también sus consecuencias derivadas: pulmonía, sordera, ceguera o discapacidad mental, entre otras, y todo lo que conllevan. La inmunización correcta del sarampión conseguiría que la encefalitis provocada por el virus del sarampión pudiera ser erradicada [47], [55].

- **Disminución de la morbilidad asociada a las enfermedades inmunoprevenibles / aumento en la calidad de vida:** La inmunización previene ante las consecuencias derivadas de la infección (enfermedad, discapacidad y muerte) en todos los grupos de edad. Es una de las intervenciones sanitarias más exitosas y rentables que previene 2.5 millones de muertes al año [49]. El aumento en la esperanza de vida, conseguido gracias a la inmunización, revierte en el tiempo dedicado a las actividades productivas, con lo que la vacunación contribuye a la reducción de la pobreza y el aumento de la calidad de vida. Por tanto, conseguir una buena cobertura vacunal (porcentaje de la población correctamente vacunada) es una estrategia eficaz para aumentar la salud y la calidad de vida de una población [1].

- **Repercusión sobre los sistemas sociales:** La vacunación actúa indirectamente en los sistemas sociales [50]. Así, por ejemplo, la inmunización contribuye a las disminución de la desigualdad de la carga de enfermedad de distintas infecciones prevenibles mediante la vacunación, como es el caso de la gripe. No obstante el momento de la introducción de una intervención cualquiera en salud pública, se produce un aumento en las desigualdades en la carga de enfermedad. Este efecto es conocido como "hipótesis de la equidad inversa". Y se debe al hecho de que los grupos de mayor nivel socioeconómico son los primeros en beneficiarse [46]. De aquí las diferencias en inmunidad entre países desarrollados y países en vías de desarrollo.
  Ya que la vacunación está considerada como un instrumento capaz de producir equidad social [56], los objetivos para el siglo XXI son aumentar la expectativa de vida y erradicar las infecciones emergentes y la pobreza consecuente al padecimiento de alguna de las enfermedades inmunoprevenibles [34].

A la hora de interpretar los beneficios de los programas de vacunación en la comunidad hay que tener en cuenta que los resultados son producto de considerar distintos factores: 1) carga de enfermedad, 2) calendario, 3) tasas de inmu-

VACUNAS_Maquetación 1 02/08/12 7:18 Página 24

nización y 4) eficacia de los programas de vacunación [57]. En relación a estas cuatro variables es muy importante hacer hincapié en el seguimiento del protocolo de inmunización en países desarrollados.

En los países con historia vacunal puede darse el fenómeno de desaparición de la "percepción de riesgo" ante determinadas enfermedades en vías de eliminación. Cabe exponer como ejemplo, la decisión tomada, por el Ministerio de Salud de Japón, de eliminar la vacuna de la tos ferina de su calendario vacunal en 1975 (debido en parte al rechazo de la población a los efectos adversos). De 361 casos de tos ferina declarados en 1973, se pasaron a 135.105 casos en 1979. En esta misma línea de toma de decisiones ante la cobertura vacunal de la población, se puede hacer mención a la aparición de nuevos casos de difteria en países de la antigua Unión Soviética. En 1994, las estadísticas poblacionales reflejaban un aumento en la prevalencia, con 50.000 casos de enfermedad y 2.000 defunciones causadas por difteria [58]. ***"… La mayoría de los seres humanos tienen una capacidad casi infinita para dar las cosas por sentado. Que los hombres no aprenden mucho de las lecciones de la historia es la más importante de todas las lecciones de la historia….". Huxley, A.***

Los organismos, oficiales y no oficiales, que se encuentran implicados en la inmunización de la población trabajan en la sostenibilidad de las vacunaciones y persiguen como objetivo lograr una cobertura de vacunación óptima y/o la inmunización completa de las enfermedades inmunoprevenibles. Las organizaciones que trabajan en este objetivo son la OMS, el Banco Mundial, la Fundación Bill and Melinda Gates, la industria de las vacunas, los grupos de la sociedad civil, los grupos de investigación y los institutos técnicos de la salud. Para ello, UNICEF y la Fundación GAVI (Alianza Mundial para Vacunas y e Inmunización), tienen una colaboración público-privada dedicada a aumentar el acceso a las vacunas en los países en vías de desarrollo y cuyo objetivo final es el establecimiento de programas de vacunación a través de una sólida asistencia sanitaria primaria. Se pretende asegurar la vacunación rutinaria en niños menores de un año, alcanzando una cobertura del 90% a nivel nacional y de un 80% en los distintos distritos. Por otro lado, también se aspira a extender los beneficios de las vacunas nuevas y mejoradas a los países en vías de desarrollo [47].

En cuanto a la evaluación de los programas de vacunación, se utilizan dos métodos en función de la infraestructura del país. Si la infraestructura es la adecuada se utilizan los datos de las clínicas públicas y privadas y de las ONG´s, estando la certeza de las evaluaciones limitada por la fiabilidad y disponibilidad de los datos registrados. Si no se puede llevar a cabo este método se utilizan las encuestas basadas en la comunidad, las cuales se aplican usando un método de muestreo elaborado por la OMS [59], [60].

Aunque las encuestas y los cuestionarios suelen ser considerados más inexactos o menos fiables, sin embargo, pueden aportar una información más detallada que la que se obtiene mediante los registros realizados en los centros de salud que llevan a cabo la vacunación. Mediante este tipo de encuestas se indaga sobre el estado de la vacunación, se pueden revisar las fechas de vacunación e identificar las vacunas perdidas [59].

Es muy importante tener en cuenta que la creación de un programa de inmunización requiere el correcto funcionamiento de aspectos como la cadena de frío, la red de transportes, el almacenamiento y mantenimiento de las vacunas, la formación y el seguimiento del personal sanitario, los programas educativos dirigidos a la población y la documentación y registro de las vacunaciones llevadas a cabo. Por ello, su eficacia depende en gran medida de la infraestructura sanitaria de cada país [59].

Del mismo modo que ocurre con otras herramientas preventivas y/o terapéuticas, las vacunas se ven sometidas también a una exigencia de seguridad. La diferencia, respecto a este punto, es que, en el caso de éstas, el grado de exigencia es mayor ya que son administradas a millones de personas sanas, incluyendo de manera importante a la población infantil. Es por esto por lo que se evalúa detenidamente su inmunogenicidad, eficacia y seguridad a lo largo

VACUNAS_Maquetación 1 02/08/12 7:18 Página 25

de los ensayos clínicos, adquiriendo una vital importancia la farmacovigilancia una vez se ha llevado a cabo la comercialización de éstas. Los organismos encargados de este control son la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS) y la *European Union Agency for the Evaluation of Medicinal Products* (EMEA) [54].

Los continuos esfuerzos por mejorar la eficacia y la seguridad de las vacunas, así como la cobertura vacunal en todas las edades, proporcionarán un beneficio general a la salud pública. Los desafíos en el desarrollo de las vacunas, la financiación, la vigilancia, la evaluación y la administración son oportunidades para el futuro [3]. Por tanto, la inmunización debe ser considerada como un factor decisivo para el fortalecimiento de los sistemas sociales y sanitarios [50].

La Organización Mundial de la Salud, en su 58ª Asamblea Mundial de la Salud, definió a la inmunización como "una intervención eficaz con relación a su costo que salva vidas y evita el sufrimiento causado por enfermedades, minusvalías y muertes. Beneficia a todas las personas, no solo porque mejora la salud y la esperanza de vida, sino también por su impacto social y económico a escala mundial, nacional y comunitario" [50].

5. Las vacunas en España

5.1. Introducción de las diferentes vacunas

En España, la historia de la vacunación se inicia en 1800 con la vacuna de la viruela. A lo largo del siglo XIX y principios del XX, al no imponerse la obligatoriedad de la vacuna no se llegan a alcanzar coberturas de vacunación adecuadas para el control de la enfermedad, siendo en 1944, con la implantación de la Ley de bases de Sanidad, cuando se declara la obligatoriedad en toda España de la vacunación de la viruela y la difteria (comenzando la vacunación en 1945). La eliminación de la viruela en España, a excepción de un brote ocurrido en Madrid en 1961 a partir de un caso procedente de la India, se llegó a alcanzar en 1954 [43].

En 1924 comenzó a administrarse en Barcelona la vacuna de la tuberculosis, ampliándose la vacunación al resto del país en 1927 [61]. Hoy en día no es una vacuna de obligada administración, pues solo el País Vasco la incluye en su calendario vacunal infantil.

Entre los años 1959 y 1963 comienza a utilizarse la vacuna inactivada contra la poliomielitis de Salk, entre los 5 meses y los 8 años, con una baja cobertura de vacunación y no repercutiendo en una disminución de la incidencia de la enfermedad en la población. A partir de 1963, siguiendo la experiencia de otros países, se implanta en España la vacunación de la vacuna atenuada contra la poliomielitis de Sabin (VPO). Tras la realización de varios estudios y de una campaña piloto en las provincias de Lugo y León, se realiza la primera campaña de vacunación sistemática gratuita en niños de 2 meses a 7 años. Esta campaña provocó un importante descenso de la incidencia de la enfermedad, de 1900 casos a 195 [43], [44], [54], [62].

En 1965 se incorpora la vacuna frente a la difteria-tétanos-tos ferina, alcanzado coberturas de vacunación del 70% y reduciendo la incidencia a 62 casos. A partir de entonces se instaura la vacunación de estas vacunas mediante campañas realizadas dos veces al año [43], [54], [62].

En 1975 se decide acabar con las campañas de vacunación e implantar un calendario de vacunación infantil que incluía tres dosis de VPO y DTP a los 3, 5 y 7 meses y dosis de recuerdo a los 15 meses de VPO y Td, y a los 6 y 14 años de VPO y tétanos. Y la vacuna de la viruela a los 20 meses [43], [54], [62].

En 1978 se incluye a este calendario las vacuna frente al sarampión y la rubeola (en niñas), a los 9 meses y 11 años, respectivamente [54], [62], [63].

En 1981, a raíz de la declaración que realizó la OMS el 9 de diciembre de 1979, donde notificaba la erradicación de la viruela y realizaba una recomendación de interrupción de la vacuna, en España se suprime la obligación de dicha vacuna (ley 22/80 del 24 de abril). Ese mismo año se remplaza la vacuna del sarampión a los 9 meses por la vacuna triple vírica (SRP) a los 15 meses [43], [44], [54], [62], [63].

En 1982 se comenzó a vacunar frente al virus de la hepatitis B en grupos de riesgo [44].

En 1988 se cambia la administración de la primera dosis de polio monovalente por trivalente. El último caso autóctono que se notificó en España se produjo en ese mismo año [43], [44].

Debido a la creación de las Autonomías y, a consecuencia de la transferencia de competencias en Salud Pública, se establece un calendario vacunal para cada comunidad, con notables diferencias entre ellos [43].

La administración de la segunda dosis de SRP a todos los niños a los 11 años de edad se inicia en Cataluña en 1988. Esta segunda dosis sustituye a la vacuna frente a rubeola que se venía administrando en todo el país, desde 1979, solamente a las niñas. Paulatinamente otras Comunidades Autónomas incorporan en sus calendarios de vacunación esta segunda dosis, de tal forma que

VACUNAS_Maquetación 1 02/08/12 7:18 Página 27

en 1994 ya son doce comunidades las que la administran [63].

En 1995, el Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud aprobó un nuevo calendario de vacunaciones que contempla la administración de la segunda dosis de SRP a edades que oscilan entre los 11 y 13 años. Como consecuencia, el resto de comunidades incorporan la estrategia de segunda dosis a sus respectivos programas de vacunación. En 1999, después de analizar los resultados obtenidos en la Encuesta Seroepidemiológica Nacional, se toma el acuerdo de adelantar la edad de administración de esta segunda dosis a los 3-6 años [43], [63].

En 1996 se introduce, en algunas comunidades, la vacunación de la hepatitis B en adolescentes. En el caso de los lactantes, comenzaron a vacunarse de 1992 a 2002 dependiendo de la comunidad autónoma [54], [62].

En 1995, Cataluña comenzó a recomendar la vacuna de la hepatitis A en grupos de riesgo, aunque no se empezó a administrar de forma sistemática a los adolescentes, en las escuelas, hasta 1998 con la vacuna combinada de la hepatitis A+B [64].

En 1998, se incorpora la vacunación de *Haemophilus influenzae* tipo b (Hib), a los 2, 4 y 6 meses, con una dosis de refuerzo a los 15-18 meses. Ese mismo año se empezó a comercializar la vacuna de la varicela en España. Siendo de uso hospitalario y recomendada únicamente para grupos de riesgo hasta 2005, cuando se aceptó su inclusión para ser administrada en una cohorte de edad entre 10-14 años a aquellas personas que refirieran no haber pasado la enfermedad ni haber sido vacunadas con antelación. Las Comunidades de Madrid, en 2006, Navarra, en 2007 y Ceuta y Melilla, en 2008, incluyeron la administración de dicha vacuna en niños de 15 meses de edad y, en el caso de Navarra, una segunda dosis a los 3 años [43], [54], [62], [65].

La Oficina Regional para Europa de la OMS aprobó un plan estratégico de eliminación del sarampión en 1998, cuyos objetivos generales eran: reducir la morbimortalidad por sarampión en la región y eliminar el sarampión autóctono de la región para el año 2007. En el 2000, de acuerdo con las recomendaciones establecidas por la OMS en el plan estratégico para la eliminación del sarampión en la región Europea y en función del análisis de la situación epidemiológica del sarampión en España, se aprueba el "plan de eliminación del sarampión en España" [63].

En el 2000, se incorporó la vacunación frente a la meningitis C a los 2, 4 y 6 meses de edad [54], [62].

En 2001, se comercializó una vacuna neumocócica conjugada heptavalente (VCN-7V) que es eficaz en niños a partir de los dos meses de edad induciendo memoria inmunológica [61].

En 1988 la 41ª Asamblea Mundial de la Salud llegó al acuerdo de erradicar la poliomielitis en el mundo para el año 2000. Tras grandes esfuerzos, la OMS certificó en 2002 a la región europea como "libre de polio". En consecuencia, en España en 2004, se sustituyó la vacuna atenuada de la poliomielitis (VPO) por la vacuna inactivada (VPI), administrándose a los 2, 4, 6 meses y un refuerzo a los 18 meses [6].

En febrero de 2007, el Consejo Interterritorial del Ministerio de Sanidad y Consumo acordó iniciar la vacunación sistemática con la vacuna del virus del papiloma humano de las niñas de una cohorte, a elegir entre los 11-14 años de edad por cada Comunidad Autónoma, en función de sus necesidades, prioridades y logística de los programas de vacunación. El 22 de junio de 2007, la Ministra de Sanidad y Consumo dio instrucciones para continuar el procedimiento de comercialización de la vacuna del papiloma humano VPH (Gardasil©) [44], [66].

VACUNAS_Maquetación 1 02/08/12 7:18 Página 28

Tabla 6: Calendario Vacunal (cronología de la vacunación en España)

1927	Tuberculosis
1963	Poliovirus 1, 2 y 3
1945	Difteria
1965	Difteria, Tétanos y Tos Ferina (DTP)
1978	Sarampión (cepa Schwartz)
1978	Rubeola (solo a niñas)
1981	Sarampión-Rubeola-Parotiditis
1995	Hepatitis A
1996	Hepatitis B
1998	Varicela
1998	*Haemophilus influenzae* tipo b
2000	Meningococo C (vacuna conjugada)
2001	Neumococo
2008	Virus del papiloma humano

Fuente: [6], [43], [44], [54], [61], [62], [63], [64], [65], [66], [67].

5.2. Calendarios de vacunación

Los calendarios vacunales difieren en cada país respondiendo principalmente al costo de las vacunas y a la epidemiología característica de cada uno de ellos, es decir, a la frecuencia de presentación de cada enfermedad. Es por ello que la Organización Mundial de la Salud realiza una recomendación de calendario distinta para cada país. En la Tabla 7 se muestra la recomendación de la OMS para España [68].

La elaboración a nivel nacional de los calendarios vacunales persigue como objetivo la prevención e inmunidad colectiva. Es por esto por lo que se recomienda, desde el Ministerio de Sanidad, que los niños sean vacunados en el momento en que su sistema inmune sea capaz de responder a la vacunación [53], [62][69].

La administración de las vacunas se realiza de forma gratuita y no obligatoria en centros de salud y/o colegios en las edades recomendadas en cada caso [53], [70].

En España, las competencias sobre los calendarios de vacunación están transferidas a las Comunidades Autónomas, por lo que los diferentes Servicios Regionales de Salud deciden y financian el calendario sistemático de vacunaciones que consideran más idóneo para los ciudadanos de su comunidad. Esta circunstancia es la causa de la variabilidad existente entre los calendarios oficiales de unas y otras CCAA y que fundamentalmente se materializa en pequeñas variaciones en cuanto a las edades concretas de administración de ciertas vacunas y a la inclusión por algunas comunidades de vacunas que no se administran en el resto del país. Estos son los casos de la vacuna contra la tuberculosis (BCG) en el País Vasco, de la hepatitis A en Cataluña, Ceuta y Melilla y la vacuna neumocócica conjugada (VCN) en Madrid, comunidad que junto con Navarra y Melilla también vacuna a todos los niños contra la varicela a los 15 meses de edad, cuando en el resto únicamente se administra en la adolescencia a los que no hubieran pasado dicha enfermedad [43].En la Tabla 8 se presentan dichos calendarios.

VACUNAS_Maquetación 1 02/08/12 7:18 Página 29

Tabla 7: Calendario de vacunaciones redomendado por la OMS para España

Antígeno (o suplemento alimenticio)	Descripción	Calendario	Comentarios
DTPa	La difteria y el tétanos (toxoide) con la vacuna de la tos ferina acelular	4-6 años	
DTPa/HB/VPI/Hib	Hexavalente: difteria, tétanos (toxoide) con la tos ferina acelular, Hib, hepatitis B y la vacuna VPI	2, 4, 6, 15-18 meses en partes del país	
DTPa/Hib/VPI	Difteria, tétanos (toxoide) con la tos ferina acelular, Hib y la vacuna VPI	2, 4, 6, 15-18 meses en partes del país	
HB	Vacuna de la Hepatitis B	0, 2, 6 meses en partes del país	o 1, 2, 6 meses
VPH	Vacuna del virus del papiloma humano	11-14 años (x3)	solo una cohorte de niñas
Gripe	Vacuna virus *Influenza*	>65 años	
MenC	Vacuna del meningococo C conjugada	2, 6, 15-18 meses	
SRP	Vacuna del sarampión, la parotiditis y la rubeola	12-15 meses 3-6 años	
VCN	Vacuna antineumocócica conjugada	2, 4, 6, 15-18 meses	grupos de alto riesgo
VPSN	Vacuna antineumocócica polisacárida	> 65 años	grupos de alto riesgo
Td	Tétanos y difteria (toxoide) en niños mayores y adultos	14-16 años	
Var	Vacuna de la varicela	10-14 años	

Fuente: OMS. Calendario España, [71].

El 29 de febrero de 2012 el Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad y las Comunidades Autónomas acuerdan un calendario básico de vacunaciones y la compra centralizada de la vacunas de la gripe y de aquellas presentes en el calendario. Se trata de un consenso histórico, porque por primera vez, todas las CCAA han acordado hacer efectivas las vacunaciones comunes a las mismas edades. Además, se ha encargado un estudio técnico para la propuesta de calendario 2013, unificando el calendario completo. En concreto, las modificaciones que ya se han aprobado son las siguientes [72]:

- Primer año de vida:
  - Vacunación de la hepatitis B (HB) a los 0, 2 y 4 meses, con un periodo de implantación de un año.
  - Vacunación frente al meningococo C (MenC) a los 2 y 4 meses, con un periodo de implantación de un año.
- Segundo año de vida:
  - DTPa-VPI-Hib, cuarta dosis de refuerzo a los 18 meses, con un periodo de implantación de un año.
  - Triple vírica (SRP), primera dosis a los 12 meses, con un periodo de implantación de un año.
- De 3 a 6 años:
  - DTPa, quinta dosis de refuerzo a los seis años, con un periodo de implantación de un año.
  - Triple vírica (SRP), segunda dosis en la franja de edad de tres a cuatro años, con un periodo de implantación de un año.
- De 10 a 16 años:
  - Td, sexta dosis de refuerzo a los 14 años, con un periodo de implantación de un año.

Tabla 8: Calendario vacunaciones 2008 por CCAA

	RN	1m	2m	4m	6m	12m	15m	18m	2a	3a	4a	6a	7a	10a	11a	12a	13a	14a	16a
Andalucía ene-01	HB	-	HB DTPa Hib VPI MenC	DTPa Hib VPI MenC	HB DTPa Hib VPI	-	DTPa Hib VPI MenC SRP	-	-	SRP	-	Tdpa	-	-	-	3 HB Var*	-	Td 3 VPH	-
Aragón nov-11	HB	-	HB DTPa Hib VPI MenC	DTPa Hib VPI MenC	HB DTPa Hib VPI	-	SRP MenC	DTPa Hib VPI	-	-	-	Tdpa SRP	-	-	3 HB Var*	-	-	Td 3 VPH	-
Asturias ene-09	HB	-	DTPa Hib VPI MenC HB	DTPa Hib VPI MenC	HB DTPa Hib VPI	-	MenC SRP	DTPa Hib VPI	-	SRP	-	DTPa	-	2 Var*	-	-	3 HB 3 VPH	MenC Td	-
Baleares abr-11	-	-	HB DTPa Hib VPI MenC	HB DTPa Hib VPI	HB DTPa Hib VPI MenC	-	SRP	DTPa Hib VPI MenC	-	-	-	Tdpa SRP	-	-	3 HB Var* SRP**	-	-	Td VPH	-
Canarias jul-11	-	-	HB DTPa Hib VPI MenC	HB DTPa Hib VPI MenC	HB DTPa Hib VPI	-	SRP	DTPa Hib VPI MenC	-	SRP	-	Tdpa	-	-	3 HB	-	Var*	Td VPH	-

VACUNAS_Maquetación 1 02/08/12 7:18 Página 30

Tabla 8: Calendario vacunaciones 2008 por CCAA (*Continuación*)

	RN	1m	2m	4m	6m	12m	15m	18m	2a	3a	4a	6a	7a	10a	11a	12a	13a	14a	16a
Cantabria ene-11	HB	HB	DTPa Hib VPI MenC	DTPa Hib VPI MenC	HB DTPa Hib VPI	-	MenC SRP	DTPa Hib VPI	-	-	-	Tdpa SRP	-	-	-	3 HB** Var*	-	Td 3 VPH	-
Castilla y León jun-11	HB	-	HB DTPa Hib VPI MenC	DTPa Hib VPI MenC	HB DTPa Hib VPI	-	SRP	DTPa Hib VPI MenC	-	-	-	Tdpa SRP	-	-	Var*	3 HB**	-	Td 3 VPH	-
Castilla-La Mancha feb-08	HB	HB	DTPa Hib VPI MenC	DTPa Hib VPI MenC	HB DTPa Hib VPI	-	SRP	DTPa Hib VPI MenC	-	-	-	DTPa SRP	-	-	Var*	-	3 HB**	3VPH Td	-
Cataluña sep-11	-	-	HB DTPa Hib VPI MenC	HB DTPa Hib VPI	HB DTPa Hib VPI MenC	SRP	MenC	DTPa Hib VPI	-	-	Tdpa SRP		-	-	VPH HA+HB Var*		-	Td	
CA de Ceuta jun-11	-	-	HB DTPa Hib VPI MenC	HB DTPa Hib VPI MenC	HB DTPa Hib VPI	-	2HA SRP	DTPa Hib VPI MenC Var	-	-	-	SRP Tdpa	-		SRP	Var*	3 HA+HB	Td 3 VPH	-

Tabla 8: Calendario vacunaciones 2008 por CC.AA. (*Continuación*)

	RN	1m	2m	4m	6m	12m	15m	18m	2a	3a	4a	6a	7a	10a	11a	12a	13a	14a	16a
C.A. de Melilla ene-01	-	-	HB DTPa Hib VPI MenC	HB DTPa Hib VPI MenC	HB DTPa Hib VPI	SRP	MenC Var	DTPa Hib VPI 2HA	-	-	SRP	Tdpa	-	2 Var*	-	-	3 HA+HB	Td 3 VPH	-
Comunidad Valenciana mar-11	HB	-	HB DTPa Hib VPI MenC	DTPa Hib VPI	HB DTPa Hib VPI MenC	-	SRP	DTPa Hib VPI MenC	-	-	-	Tdpa SRP	-	-	Var*	-	-	Td 3 VPH	-
Extre-madura sep-08	HB	-	DTPa Hib VPI MenC	DTPa Hib VPI MenC	HB DTPa Hib VPI	-	MenC SRP	DTPa Hib VPI	-	-	-	DTPa SRP	-	Var*	-	-	3 HB	Td 3 VPH	-
Galicia ene-11	HB	-	HB DTPa Hib VPI MenC	DTPa Hib VPI MenC	HB DTPa Hib VPI	-	SRP	DTPa Hib VPI MenC	-	SRP	-	Tdpa	-	-	-	Var* 3 VPH	-	Td	-
Madrid jun-11	-	-	HB DTPa Hib VCN MenC VPI	HB DTPa Hib VCN MenC VPI	HB DTPa Hib VCN VPI	-	MenC Var SRP	DTPa Hib VCN VPI	-	-	Tdpa SRP	-	-	-	Var*	-	-	Td 3 VPH	-

VACUNAS_Maquetación 1 02/08/12 7:18 Página 32

Tabla 8: Calendario vacunaciones 2008 por CCAA (*Continuación*)

	RN	1m	2m	4m	6m	12m	15m	18m	2a	3a	4a	6a	7a	10a	11a	12a	13a	14a	16a
Murcia feb-11	-	-	HB DTPa Hib VPI MenC	DTPa DTPa Hib VPI MenC	HB DTPa Hib VPI	-	MenC SRP	DTPa Hib VPI	-	-	-	Tdpa SRP	-	3 HB** 2 Var*		-	-	Td VPH	-
Navarra may-11	-	-	HB DTPa Hib VPI MenC	HB DTPa Hib VPI MenC	HB DTPa Hib VPI	-	MenC SRP Var	DTPa Hib VPI	-	SRP Var	-	SRP DTPa	-	Var*	-	-	VPH	Td	VPH
La Rioja sep-11	-	-	HB DTPa Hib VPI MenC	HB DTPa Hib VPI MenC	HB DTPa Hib VPI	-	MenC SRP	DTPa Hib VPI	-	SRP	-	DTPa		SRP	VPH		Td Var*		-
Baleares abr-11	-	-	HB DTPa Hib VPI MenC	HB DTPa Hib VPI	HB DTPa Hib VPI MenC	-	SRP	DTPa Hib VPI MenC	-	-	-	Tdpa SRP	-	-	3 HB Var* SRP**	-	-	Td VPH	-
País Vasco nov-07	BCG	-	HB DTPa Hib VPI MenC	HB DTPa Hib VPI MenC	HB DTPa Hib VPI	MenC SRP	-	DTPa Hib VPI	-		SRP	DTPa	-	Var*	-	-	3 HB 3 VPH	-	Td

Fuente: elaboración propia a partir del Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad [45].
Notas:
Las vacunaciones de rescate de la hepatitis B y meningococo C en adolescentes, en vigor en algunas CC.AA., figuran en color rojo.
* Solo se vacuna a quienes no hayan pasado la varicela ni estén previamente vacunados.
** Solo se administrará en caso de no haber recibido vacunación anteriormente.

VACUNAS_Maquetación 1 02/08/12 7:18 Página 33

VACUNAS_Maquetación 1 02/08/12 7:18 Página 34

Tabla 9: Calendario de vacunaciones recomendadas en adultos

Vacunas	18-34	35-64	>64
Gripe[a]			x
Neumocócica[b]			x
Td[c]	x	x	x
Rubeola[d]	x	x	
Varicela[e]	x	x	

(a) Una dosis anual.
(b) Una dosis. Poner una segunda dosis si la primera se la aplicó antes de los 65 años y han transcurrido más de cinco años.
(c) Dos dosis de recuerdo con un intervalo de 10 años entre ellas hasta un total de 5 dosis. En adultos que han sido correctamente vacunados durante la infancia hasta los 14 años es suficiente una dosis de recuerdo entre los 55 y los 65 años.
(d) Deben estar vacunadas todas las mujeres en edad genésica (logísticamente es aconsejable una dosis de triple vírica).
(e) Deben estar vacunadas todas las mujeres en edad genésica siempre que no exista historia anterior de haber padecido la enfermedad.
Fuente: Fisterra [73].

En el caso de los adultos únicamente existen unas recomendaciones de vacunación (vacunas no sistemáticas) en aquellos que presentan determinadas condiciones médicas, exposiciones, conductas de riesgo o situaciones especiales como viajes al extranjero [73].

5.3. Coberturas de vacunación

El impacto de los programas de vacunación en la salud se basa fundamentalmente en alcanzar altas coberturas para todas las enfermedades con vacuna. Por este motivo es importante conocer con la mayor exactitud posible la cobertura de vacunación del país. Ninguna vacuna es totalmente eficaz por lo que los niveles de vacunación no son los mismos que los niveles de inmunidad. Sin embargo, en las vacunas utilizadas en la actualidad en los programas rutinarios de vacunación, los fallos primarios y secundarios son muy bajos y las estimaciones de la cobertura de vacunación proporcionan una medida razonable del progreso del programa [43].

Existen varios métodos para medir la cobertura de vacunación. Directamente mediante registros nominales de vacunación o bien realizando estimaciones indirectas a través de encuestas o notificación de dosis administradas o de dosis distribuidas [43].

En España, en el año 1988, la Comisión Permanente de Seguimiento de Programas de Salud del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud acordó que en todas las Comunidades Autónomas se establezca un registro nominal de vacunados que contenga, al menos, datos de filiación, tipo y fecha de las vacunaciones y número de lote y nombre del fabricante de cada dosis utilizada [43].

En 1990, dicha comisión concretó aún más los contenidos mínimos de información que deberían tener los registros nominales. En el momento actual, hay diversas Comunidades Autónomas que tienen implantado un registro nominal de vacunación, pero en la mayoría se utiliza un método indirecto a través de registros numéricos de dosis administradas [43].

En 1992 el Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud aprobó la propuesta de la Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones sobre la información que las Comunidades Autónomas deberán enviar al Ministerio de Sanidad para poder estimar la cobertura de vacunación de forma uniforme [43].

Dentro del registro de administración de las vacunas no están incluidas las vacunas adquiridas en farmacias y ni las administradas a través del sector sanitario privado [43].

Como ejemplo, para estimar la cobertura de vacunación de primera dosis de triple vírica (SRP) se in-

VACUNAS_Maquetación 1 02/08/12 7:18 Página 35

cluye en el numerador a los niños ≥ 12 meses y ≤ 24 meses que han recibido una dosis en el periodo estudiado y en el denominador los niños nacidos de enero a diciembre de los dos años anteriores [43].
En el año 2003, la Ponencia de Programas y Registro de Vacunaciones, dependiente de la Comisión de Salud Pública y del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud, acordó que para estimar la cobertura a nivel nacional se utilizará como denominador los datos de nacidos vivos del INE con el fin de unificar el mismo denominador para todo el territorio del Estado mientras que los datos del numerador, número de dosis administradas, serán proporcionados por cada Comunidad Autónoma [43].
El porcentaje de vacunación de la tuberculosis en el País Vasco es muy alto, alcanzado valores cercanos al 97%.

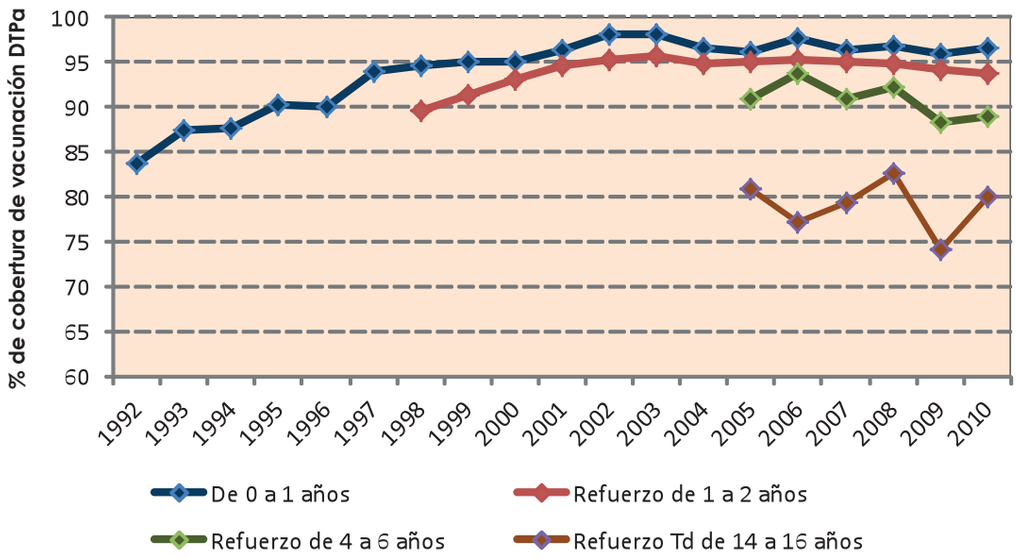
Tabla 10: Porcentaje de cobertura vacunal de la tuberculosis estimada en el País Vasco

Años	Estimación de dosis administradas	Número de niños a vacunar	Cobertura (%)
2003	18.660	19.275	96,81
2005	19.023	19.671	96,71

Fuente: elaboración propia a partir de los datos reflejados en las memorias de unidad de vigilancia epidemiológicas del País Vasco [74], [75].

Desde la inclusión de la vacuna combinada para niños (DTP) contra la difteria, tétanos y tos ferina en el calendario nacional las coberturas de vacunación aumentaron progresivamente y, desde 1998 se alcanzan y mantienen superiores al 95% en primovacunación. Desde 2001 la vacuna de refuerzo de 1 a 2 años es cercana o superior al 95%. Sin embargo, esto no ocurre con la vacuna de refuerzo de 4 a 6 años que en 2009 y 2010 disminuyó a 88% y 89%, respectivamente. En el caso de la vacuna de refuerzo Td de los 14 a los 16 años no llega a superarse el 83%.

Gráfico 1: Coberturas de vacunación DTP/DTPa y Td. Total nacional



Fuente: elaboración propia a partir de datos del Ministerio de Sanidad, Servicios sociales e Igualdad [76].

VACUNAS_Maquetación 1 02/08/12 7:18 Página 36

En el caso de la vacuna de la hepatitis B, desde 2008 se mantienen por encima del 95% en primovacunación. Este porcentaje desciende bruscamente (de 13 a 19 puntos) en la vacuna de refuerzo en adolescentes. Por Comunidades Autónomas, en la vacuna de 0 a 1 años, únicamente no se alcanza el 90% en Madrid (2009). En el caso de la vacuna de refuerzo las comunidades de Castilla León y País Vasco son las únicas que alcanzan altas coberturas de vacunación.

Tabla 11: Porcentaje de cobertura vacunal DPTa según CCAA

CCAA	De 0 a 1 años		Refuerzo: De 1 a 2 años		Refuerzo: De 4 a 6 años		Refuerzo Td: De 14 a 16 años	
	2009	2010	2009	2010	2009	2010	2009	2010
Andalucía	99,2	96,4	97,0	97,6	87,1	82,9	68,3	78,1
Aragón	98,7	97,3	94,9	96,1	96,8	99,8	68,6	80,2
Asturias (P. de)	97,2	99,1	96,5	98,3	91,1	93,6	84,9	84,4
Baleares (Illes)	98,3	99,4	96,0	92,6	96,6	78,9	82,1	89,9
Canarias (Islas)	97,4	97,3	93,1	95,2	91,7	81,4	55,9	51,7
Cantabria	105,0	106,1	96,8	100,9	96,6	94,6	83,6	85,7
Castilla y León	94,2	96,1	94,9	95,2	93,9	94,7	69,3	80,4
Castilla-La Mancha	96,2	96,1	93,7	94,9	91,6	93,3	85,9	86,2
Cataluña	97,8	94,5	87,4	86,7	84,7	83,0	78,8	82,3
C. Valenciana		99,4	-	96,2		95,8	-	88,6
Extremadura	92,8	92,4	89,3	90,0	92,6	69,4	88,3	40,5
Galicia		97,6	-	93,8		96,2	-	82,9
Madrid (Com.)	88,6	97,6	96,9	94,3	82,8	96,4	68,9	86,1
Murcia (R. de)	97,1	95,4	96,1	90,7	92,5	83,4	77,5	70,2
Navarra (C.F.)	97,0	92,8	90,4	92,7	88,6	101,6	74,5	91,5
P. Vasco	94,8	-	95,6	-	93,5	-	93,6	-
La Rioja	98,1	98,5	97,4	97,3	97,8	98,8	94,6	95,7
Ceuta (C.A.)		105,4	-	108,0		63,0	-	53,5
Melilla (C.A.)	97,3	97,6	95,0	89,3	89,6	61,5	73,9	69,3
Total	**95,9**	**96,6**	**94,1**	**93,7**	**88,3**	**88,9**	**74,1**	**80,0**

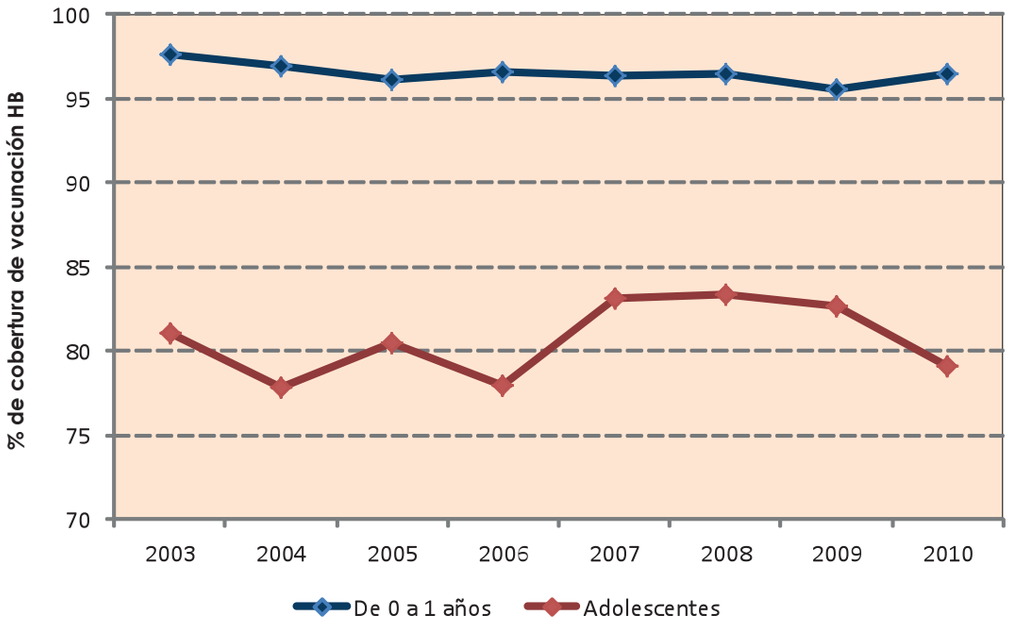
Fuente: elaboración propia a partir de datos del Ministerio de Sanidad, Servicios sociales e Igualdad [76].
Nota: las coberturas superiores al 100% se deben a la inclusión en el numerador de niños vacunados que no están incluidos en la población objeto o que no figuran como residentes de esa comunidad.
(-) → No hay datos disponibles.

La cobertura primovacunación a nivel estatal de *Haemophilus influenzae* tipo b se sitúa en 4 años por encima del 95%, creciendo desde 82% en 1998 hasta el 96% en 2001. A partir de ese año se ha mantenido siempre por encima del 96% llegando a alcanzar en 2003 una cobertura del 98%. En el caso de la vacunación de refuerzo se ha mantenido desde el 2003 entorno al 95%.

Por Comunidades Autónomas, en la vacuna de 0 a 1 años, únicamente no se alcanza el 90% en Madrid (2009). En el caso de la vacuna de refuerzo a excepción de Cataluña y Extremadura (2009) se obtiene una cobertura alta (por encima del 90%), llegando a alcanzar el 97% en muchas comunidades.

VACUNAS_Maquetación 1 02/08/12 7:18 Página 37

Gráfico 2: Coberturas de vacunación hepatitis B. Total nacional



Fuente: elaboración propia a partir de datos del Ministerio de Sanidad, Servicios sociales e Igualdad [76].

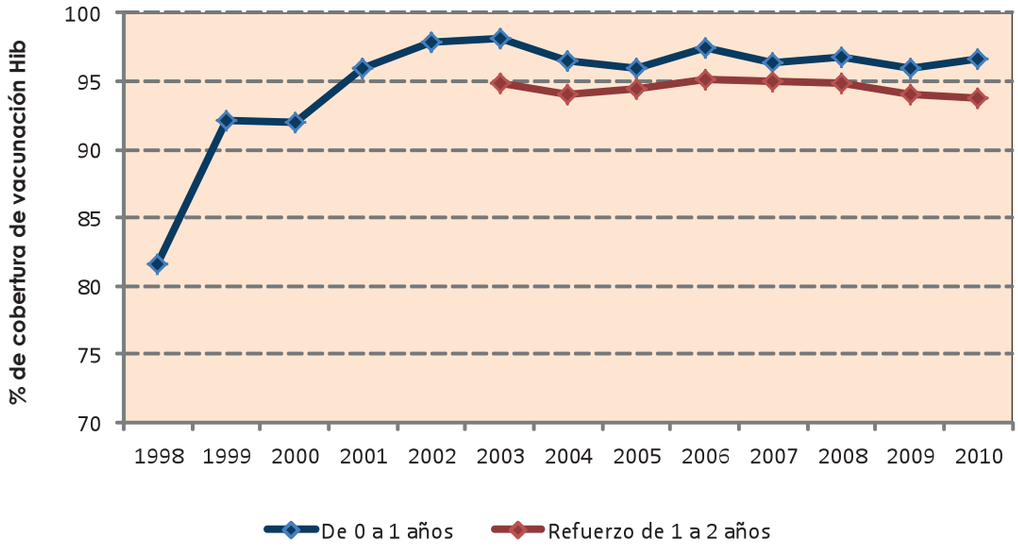
Tabla 12: Porcentaje de cobertura vacunal hepatatis B según CCAA

CCAA	Niños de 0 a 1 años		Adolescentes	
	2009	2010	Curso escolar 2009-2010	Curso escolar 2010-2011
Andalucía	99,2	96,4		
Aragón	99,2	95,3		
Asturias (Principado de)	96,6	98,1	80,7	80,7
Baleares (Illes)	98,3	99,4	-	76,9
Canarias (Islas)	97,4	97,3	67,1	46,0
Cantabria	107,0	110,9		
Castilla y León	94,2	96,1	90,6	88,1
Castilla-La Mancha	96,2	96,1	83,3	84,1
Cataluña	97,8	94,5	85,6	85,9
C. Valenciana	-	99,0		
Extremadura	94,4	92,9	69,2	67,3
Galicia	-	96,8		
Madrid (Comunidad de)	85,3	97,6		
Murcia (Región de)	97,1	95,4	74,8	82,2
Navarra (C. Foral de)	97,0	92,8		
P. Vasco	94,8	-	96,1	-
La Rioja	98,1	98,5		
Ceuta (Ciudad Autónoma)	-	105,4		
Melilla (Ciudad Autónoma)	97,3	97,6	64,2	74,2
Total	**95,5**	**96,5**	**82,7**	**79,1**

Fuente: elaboración propia a partir de datos del Ministerio de Sanidad, Servicios sociales e Igualdad [76].
Nota: las coberturas superiores al 100% se deben a la inclusión en el numerador de niños vacunados que no están incluidos en la población objeto o que no figuran como residentes de esa comunidad.
En las Comunidades Autónomas de Andalucía, Aragón, Cantabria, Valencia, Galicia, Madrid, Navarra, La Rioja y Ceuta la vacunación de la HB no está incluida en el calendario puesto que ha llegado a esta edad la cohorte vacunada en la infancia.
(-) → No hay datos disponibles.

VACUNAS_Maquetación 1 02/08/12 7:18 Página 38

Gráfico 3: Coberturas de vacunación *Haemophilus influenzae* tipo b. Total nacional



Fuente: elaboración propia a partir de datos del Ministerio de Sanidad, Servicios sociales e Igualdad [76].

Tabla 13: Porcentaje de cobertura vacunal *Haemophilus influenzae* tipo b según CCAA

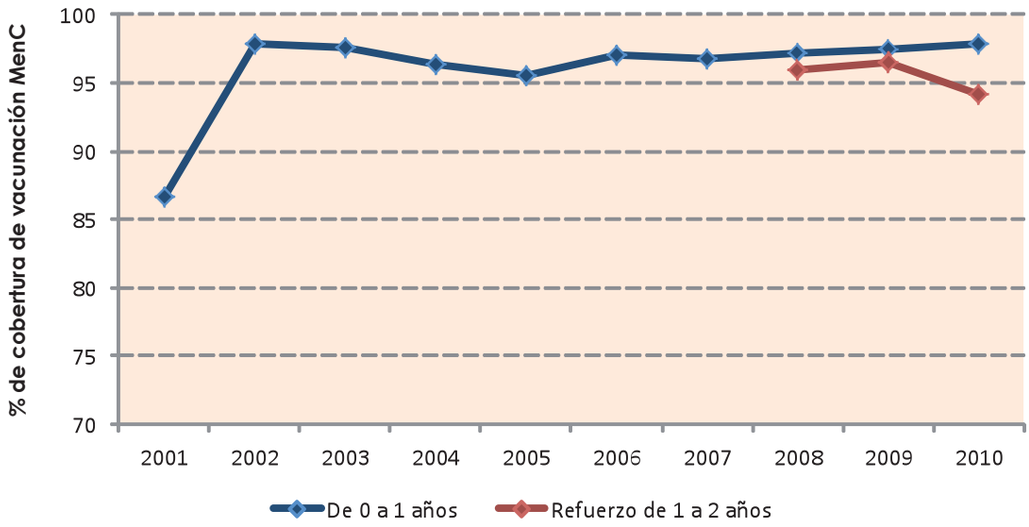
CCAA	Niños de 0 a 1 años		Refuerzo: niños de 1 a 2 años	
	2009	2010	2009	2010
Andalucía	99,2	96,4	97,0	97,6
Aragón	98,7	97,3	94,9	96,1
Asturias (Principado de)	97,2	99,1	96,5	98,3
Baleares (Illes)	98,3	99,4	96,0	92,6
Canarias (Islas)	97,4	97,3	93,1	95,2
Cantabria	105,0	106,1	96,8	100,9
Castilla y León	94,2	96,1	94,9	95,2
Castilla-La Mancha	96,2	96,1	93,7	94,9
Cataluña	97,8	94,5	87,4	86,7
C. Valenciana	-	99,4	-	96,2
Extremadura	92,8	92,4	89,3	90,0
Galicia	-	97,6	-	93,9
Madrid (Comunidad de)	88,6	97,6	96,9	94,3
Murcia (Región de)	97,1	95,4	96,1	90,7
Navarra (C. Foral de)	97,0	92,8	90,4	92,7
P. Vasco	94,8	-	95,6	-
La Rioja	98,1	98,5	97,4	97,3
Ceuta (Ciudad Autónoma)	-	105,4	-	108,0
Melilla (Ciudad Autónoma)	97,3	97,6	95,0	89,3
Total	**95,9**	**96,6**	**94,1**	**93,7**

Fuente: elaboración propia a partir de datos del Ministerio de Sanidad, Servicios sociales e Igualdad [76].
Nota: las coberturas superiores al 100% se deben a la inclusión en el numerador de niños vacunados que no están incluidos en la población objeto o que no figuran como residentes de esa comunidad.
(-) → No hay datos disponibles.

VACUNAS_Maquetación 1 02/08/12 7:18 Página 39

En el caso de la meningitis C, desde 2002 se alcanzan coberturas de vacunación superiores al 95%, incluso superiores al 97% en seis años. La vacunación de refuerzo se sitúa cercana o superior al 95%.

Gráfico 4: Coberturas de vacunación meningitis C. Total nacional



Fuente: elaboración propia a partir de datos del Ministerio de Sanidad, Servicios sociales e Igualdad [76].

Tabla 14: Porcentaje de cobertura vacunal meningitis C según CCAA

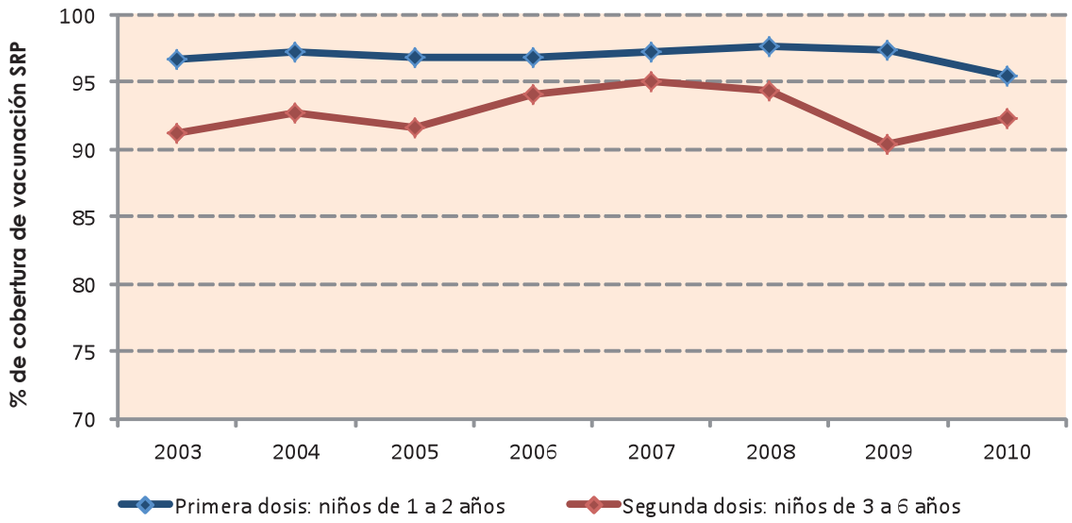
CCAA	Niños de 0 a 1 años		Refuerzo: niños de 1 a 2 años
	2009	2010	2009
Andalucía	99,2	96,4	97,6
Aragón	98,7	96,9	98,1
Asturias (Principado de)	97,4	99,2	99,1
Baleares (Illes)	98,3	98,6	91,5
Canarias (Islas)	97,5	98,8	98,8
Cantabria	104,5	105,7	102,4
Castilla y León	97,8	97,7	95,8
Castilla-La Mancha	96,2	96,1	94,9
Cataluña	99,0	96,5	88,9
C. Valenciana	-	98,7	96,2
Extremadura	91,6	107,3	86,6
Galicia	-	96,1	77,0
Madrid (Comunidad de)	93,8	98,6	96,1
Murcia (Región de)	97,9	96,1	95,7
Navarra (C. Foral de)	98,7	94,3	99,0
P. Vasco	-	-	-
La Rioja	98,1	98,5	97,3
Ceuta (Ciudad Autónoma)	-	125,2	163,9
Melilla (Ciudad Autónoma)	98,1	96,5	89,1
Total	**97,4**	**97,8**	**94,2**

Fuente: elaboración propia a partir de datos del Ministerio de Sanidad, Servicios sociales e Igualdad [76].
Nota: las coberturas superiores al 100% se deben a la inclusión en el numerador de niños vacunados que no están incluidos en la población objeto o que no figuran como residentes de esa comunidad.
(-) → No hay datos disponibles.

VACUNAS_Maquetación 1 02/08/12 7:18 Página 40

En el caso de la vacuna combinada frente al sarampión, la rubeola y la parotiditis (vacuna triple vírica), desde 1999 la cobertura de la primera dosis es superior al 95% a nivel nacional y superior al 90% en todas las Comunidades Autónomas. En la segunda dosis, se supera el 90%, llegando a superar el 95% con la cobertura nacional de 2007.

Gráfico 5: Coberturas de vacunación SRP. Total nacional



Fuente: elaboración propia a partir de datos del Ministerio de Sanidad, Servicios sociales e Igualdad [76].

Tabla 15: Porcentaje de cobertura vacunal SRP según CCAA

CCAA	1ª dosis: niños de 1 a 2 años		2ª dosis: niños de 3 a 6 años	
	2009	2010	2009	2010
Andalucía	96,0	97,5	87,3	85,6
Aragón	96,5	100,0	97,7	95,7
Asturias (Principado de)	97,8	99,1	100,0	97,1
Baleares (Illes)	97,6	97,9	96,6	91,5
Canarias	97,3	95,1	92,9	92,9
Cantabria	100,0	101,0	100,4	97,7
Castilla y León	94,4	96,7	93,2	94,8
Castilla-La Mancha	94,4	95,4	91,6	93,3
Cataluña	99,0	89,4	92,1	93,0
C. Valenciana	-	96,4	-	95,3
Extremadura	96,9	96,5	94,1	89,1
Galicia	-	99,0	-	96,4
Madrid (Comunidad de)	100,0	96,1	83,5	96,7
Murcia (Región de)	96,0	95,7	92,5	83,4
Navarra (C. Foral de)	94,3	93,6	91,4	93,0
P. Vasco	96,8	-	96,6	-
La Rioja	97,8	98,1	95,9	95,7
Ceuta (Ciudad Autónoma)	-	117,6	-	77,6
Melilla (Ciudad Autónoma)	96,0	97,5	85,7	80,1
Total	**97,4**	**95,5**	**90,4**	**92,3**

Fuente: elaboración propia a partir de datos del Ministerio de Sanidad, Servicios sociales e Igualdad [76].
Nota: las coberturas superiores al 100% se deben a la inclusión en el numerador de niños vacunados que no están incluidos en la población objeto o que no figuran como residentes de esa comunidad.
(-) → No hay datos disponibles.

VACUNAS_Maquetación 1 02/08/12 7:18 Página 41

A pesar de estos valores, en el caso del sarampión no se llegan a conseguir los objetivos de alcanzar y mantener coberturas de vacunación ≥95% con dos dosis de sarampión, propuestos por la OMS en las estrategias para la eliminación de la circulación endémica del sarampión en la región europea. Sin embargo, en el caso de la rubeola, sí se han conseguido los objetivos de eliminación, alcanzar y mantener coberturas de vacunación ≥ 95% al menos con una dosis de vacuna contra la rubeola [63],[77].

En el caso de la vacuna del virus del papiloma humano, al ser una vacuna de reciente incorporación, los porcentajes de vacunación son muy bajos. A nivel nacional se obtienen coberturas del 77% y 64% en los cursos escolares 2008-2009 y 2009-2010, respectivamente. Si se observa por Comunidad Autónoma únicamente La Rioja supera el 90% de cobertura en ambos años.

Tabla 16: Porcentaje de cobertura vacunal VPH según CCAA

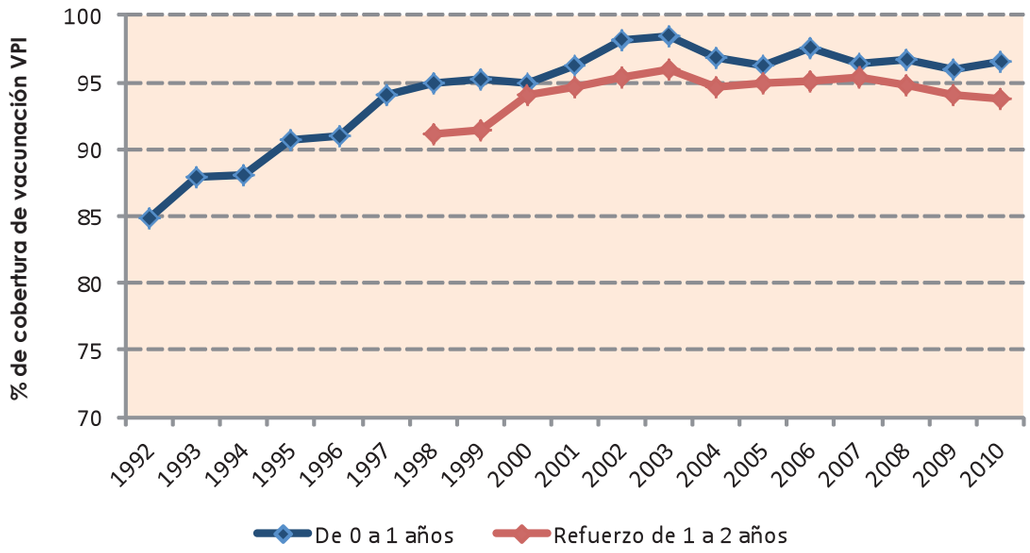
CCAA	Cobertura de vacunación	
	Curso escolar 2008-2009	Curso escolar 2009-2010
Andalucía	62,2	36,9
Aragón	85,7	70,6
Asturias (Principado de)	83,8	83,8
Baleares (Illes)	80,6	49,9
Canarias (Islas)	72,3	69,5
Cantabria	78,2	72,1
Castilla y León	94,2	84,8
Castilla-La Mancha	70,5	51,9
Cataluña	81,5	80,4
C. Valenciana	73,7	58,3
Extremadura	95,9	85,2
Galicia	-	77,9
Madrid (Comunidad de)	76,1	69,5
Murcia (Región de)	90,9	74,3
Navarra (Comunidad Foral de)	91,4	84,6
P. Vasco	93,8	-
La Rioja	97,4	91,1
Ceuta (Ciudad Autónoma)	-	79,3
Melilla (Ciudad Autónoma)	81,4	66,9
Total	**77,2**	**64,3**

Fuente: elaboración propia a partir de datos del Ministerio de Sanidad, Servicios sociales e Igualdad [76].
(-) → No hay datos disponibles.

En niños menores de 1 año, hasta la sustitución de la vacuna de la polio oral por la inyectable en todas las CCAA en 2004, año tras año ha ido aumentando la cobertura de vacunación alcanzando el 91% en 1995, aunque se considera infraestimada esta cobertura al quedar excluidas las vacunaciones administradas fuera del sistema público. Desde la introducción de la vacuna inyectable, cómo se puede observar en el gráfico 6, la cobertura de vacunación tanto a nivel nacional como de Comunidades Autónomas siempre ha estado por encima del 90% en niños menores de 1 año, acción que se marca en España para mantener un estado libre de polio [6]. Respecto a la vacunación de refuerzo en niños de 1 a 2 años desde 1998 siempre se ha mantenido por encima del 90% incluso llegándose a superar en cuatro años el 95%.

VACUNAS_Maquetación 1 02/08/12 7:18 Página 42

Gráfico 6: Coberturas de vacunación poliomielitis. Total nacional



Fuente: elaboración propia a partir de datos del Ministerio de Sanidad, Servicios sociales e Igualdad [76].

Tabla 17: Porcentaje de cobertura vacunal poliomielitis según CCAA

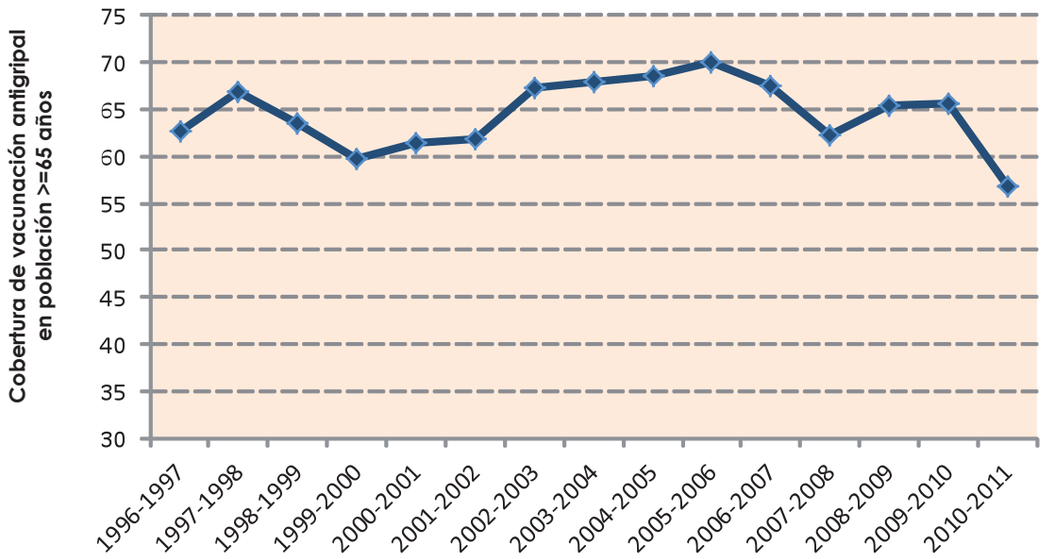
CCAA	Niños de 0 a 1 año		Refuerzo: niños de 1 a 2 años	
	2009	2010	2009	2010
Andalucía	99,2	96,4	97,0	97,6
Aragón	98,7	97,3	94,9	96,1
Asturias (Principado de)	97,2	99,1	96,5	98,3
Baleares (Illes)	98,3	99,4	96,0	92,6
Canarias (Islas)	97,4	97,3	93,1	95,2
Cantabria	105,0	106,1	96,8	100,9
Castilla y León	94,2	96,1	94,9	95,2
Castilla-La Mancha	96,2	96,1	93,7	94,9
Cataluña	97,8	94,5	87,4	86,7
C. Valenciana	-	99,4	-	96,2
Extremadura	92,8	92,4	89,3	90,0
Galicia	-	97,6	-	93,9
Madrid (Comunidad de)	88,6	97,6	96,9	94,3
Murcia (Región de)	97,1	95,4	96,1	90,7
Navarra (C. Foral de)	97,0	92,8	90,4	92,7
P. Vasco	94,8	-	95,6	-
La Rioja	98,1	98,5	97,4	97,3
Ceuta (Ciudad Autónoma)	-	105,4	-	108,0
Melilla (Ciudad Autónoma)	97,3	97,6	95,0	89,3
Total	**95,9**	**96,6**	**94,1**	**93,7**

Fuente: elaboración propia a partir de datos del Ministerio de Sanidad, Servicios sociales e Igualdad [76].
Nota: las coberturas superiores al 100% se deben a la inclusión en el numerador de niños vacunados que no están incluidos en la población objeto o que no figuran como residentes de esa comunidad.
(-) → No hay datos disponibles.

VACUNAS_Maquetación 1 02/08/12 7:18 Página 43

La cobertura de vacunación antigripal en población mayor o igual de 65 años, al ser recomendada, no supera en ningún caso el 70% llegando incluso a alcanzar el 57% en 2010.

Gráfico 7: Cobertura de vacunación antigripal en población >=65 años. Total nacional



Fuente: Ministerio de Sanidad, Servicios sociales e Igualdad [76].

Tabla 18: Cobertura de vacunación antigripal en población >=65 años según CCAA

CCAA	% de vacunación	
	2009-2010	2010-2011
Andalucía	57,3	50,7
Aragón	61,1	59,1
Asturias (Principado de)	63,0	58,9
Baleares (Illes)	52,8	51,5
Canarias (Islas)	77,6	58,1
Cantabria	71,2	63,3
Castilla y León	72,2	70,5
Castilla-La Mancha	60,2	56,7
Cataluña	71,9	54,0
C. Valenciana	-	52,4
Extremadura	68,0	69,4
Galicia	-	55,4
Madrid (Comunidad de)	66,6	60,8
Murcia (Región de)	53,8	51,3
Navarra (Comunidad Foral de)	64,2	60,1
P. Vasco	70,6	-
La Rioja	72,7	69,7
Ceuta (Ciudad Autónoma)	-	47,7
Melilla (Ciudad Autónoma)	49,5	32,7
Total	**65,7**	**56,9**

Fuente: Ministerio de Sanidad, Servicios sociales e Igualdad [76].
(-) → No hay datos disponibles.

VACUNAS_Maquetación 1 02/08/12 7:18 Página 44

Las coberturas de vacunación antigripal pandémicas fueron escasas con porcentajes de 11,6% en trabajadores socio-sanitarios, de 8,8% en personal de servicios públicos esenciales y del 9% al 29% en personas con alguna patología de base.

No se dispone de información documentada referente a las coberturas de vacunación por varicela, neumococo o hepatitis A.

Tabla 19: Cobertura de vacunación antigripal pandémica (H_1N_1) según grupo poblacional prioritario en 2009

	Nº de CCAA con datos	Cobertura (%)
Trabajadores socio-sanitarios	15	11,6
Personas que trabajan en servicios públicos esenciales	15	8,8
Personas con patología de base		
6 meses - 17 años	12	15,3
17 años - 60 años	7	15,1
> 60 años	7	28,5
Total grupo > 6 meses	15	23,7
Mujeres embarazadas	15	9,0

Fuente: Ministerio de Sanidad, Servicios sociales e Igualdad [76].

6. Resultados y efectividad de las vacunas en España: datos estadísticos

6.1. Infecciones y enfermedades (diagnósticos) evitables con vacunación

Una vez enumeradas todas las infecciones inmunoprevenibles de las que actualmente se dispone vacuna, conocer la enfermedad que producen así como las consecuencias de las mismas es de suma importancia para entender el porqué de la necesidad de dichas vacunas.

A continuación se describirá cada una de las enfermedades ocasionadas por microrganismos de las cuales actualmente están incluidas en el calendario vacunal.

La **tuberculosis** es una enfermedad transmisible que es conocida desde la antigüedad y que en sus comienzos la denominaban tisis. Con el advenimiento de la era industrial se transformó en una plaga, ya que en el siglo XIX en Europa, era la responsable de una de cada siete muertes y provocaba la muerte de uno cada dos infectados. Se la llegó a conocer como "peste blanca". El descubridor del bacilo productor, Robert Koch (del que tomará su nombre) inicia en 1882 la era de la bacteriología al anunciar sus hallazgos ante el auditorio de la Sociedad de Fisiología de Berlín. Esto sucedía un 24 de marzo, por lo que hoy se considera el Día Mundial de la Tuberculosis [78], [79].

La especie de bacteria más importante y representativa causante de la tuberculosis es *Mycobacterium tuberculosis*, otras micobacterias pueden causar también la enfermedad, pero todas estas especies no lo suelen hacer en el individuo sano. La transmisión de la tuberculosis solo puede realizarse por personas que tengan activa la enfermedad a través de la tos, del estornudo, hablando, cantando, y con los esputos. La inhalación de una sola de las bacterias puede causar la infección. La cadena de transmisión puede romperse si se aísla al enfermo con tuberculosis activa y comenzando de inmediato la terapia antituberculosa [80], [81].

Tras la infección latente, etapa en la que no se dan síntomas, comienza la enfermedad tuberculosa cuyos síntomas más comunes son la fiebre, el cansancio, la falta de apetito, tos con flema (a veces sanguinolento), mareos, escalofríos, pérdida de peso, depresión, sudores nocturnos y disnea en los casos más avanzados. Esto puede ocurrir de forma temprana (1-5%) o bien, tardar varios años después de la infección (5-9%). Por tanto, las manifestaciones pulmonares son las primeras en tener lugar causando la neumonía tuberculosa y la pleuritis tuberculosa. En un 25% de los casos activos, la infección se traslada de los pulmones, causando otras formas de tuberculosis volviéndose sistémica. Las afectaciones extrapulmonares más notables son: la tuberculosis meníngea (meningitis bacteriana que cursa con dolor de cabeza, rigidez de nuca y déficits neurológicos); tuberculosis oftálmica (infección del ojo, sobre todo del iris, cuerpos ciliares y coroides); tuberculosis cardiovasculares (afecta al corazón, pericardio y vasos sanguíneos); tuberculosis del sistema nervioso central; tuberculosis genitourinaria (puede llegar a causar esterilidad), tuberculosis osteoarticular (inflamación de los huesos y las articulaciones) y tuberculosis miliar, donde el bacilo se disemina por todo el cuerpo a través del torrente sanguíneo afectando a distintos órganos [80], [82], [83].

El diagnóstico de la enfermedad se puede hacer a través de distintas técnicas entre las que se incluye: visión microscópica de bacilos ácido-alcohol resistentes, cultivo de muestras biológicas en el laboratorio, microscopia de fluorescencia, radiografía de tórax, prueba de la tuberculina mediante la técnica de Mantoux y la observación microscópica de susceptibilidad a medicamentos [80], [84].

Una vez diagnosticada la enfermedad el tratamiento actualmente disponible consiste en los fármacos antituberculosos. Los hay de primera línea y de segunda línea [80], [84].

VACUNAS_Maquetación 1 02/08/12 7:18 Página 46

La **difteria** es una enfermedad infecciosa aguda causada por el contagio de la bacteria *Corynebacterium diphteriae* y más concretamente de las cepas toxigénicas que son capaces de producir la exotoxina. El cuadro diftérico ya fue descrito por Hipócrates 500 años antes de Cristo [85]. Esta enfermedad se transmite por medio del contacto directo por estornudos, garganta, piel, ojos o cualquier otro tipo de secreción de las personas infectadas. Su incubación es de 2 a 5 días y se inicia con temperaturas no demasiado altas y con la aparición gradual de los síntomas en uno o dos días. Se caracteriza por la formación de pseudomembranas blanco-grisáceas inflamatorias, firmemente adheridas, de aspecto fibrinoso, que se forman principalmente en las superficies mucosas de las vías respiratorias y digestivas superiores [85], [86].

Existen dos cuadros clásicos de difteria, una en la nariz y garganta, y otra en la piel. Los síntomas más comunes son el ardor de garganta, ganglios linfáticos inflamados, dificultad para respirar, y en los estados más avanzados puede llegar a causar miocarditis, parálisis de los nervios craneales y periféricos (tanto motores como sensitivos) y shock septicémico. Las lesiones de la piel pueden ser dolorosas, de aspecto hinchado y enrojecido. También se puede dar infecciones en la zona vaginal y en la conjuntiva de ojos y oídos [86], [87]. Esta afección ataca sobre todo a niños menores de 5 años y a adultos mayores de 70. Su gravedad difiere según la edad y las formas de presentación: en los lactantes y niños de corta edad, la difteria laringotraqueal puede ser mortal; en cambio la nasal es más leve [85], [87].

El diagnóstico se confirma por la identificación de la bacteria en exudados o tejidos del paciente. El tratamiento de la infección se realiza mediante antibióticos apropiados [86].

El **tétanos** es una enfermedad neurológica severa causada por la bacteria *Clostridium tetani* y por las toxinas que produce. Hipócrates fue el primero en describirla, aunque no fue hasta 1899 cuando Knud Faber lo relacionó con la toxina tetánica [88].

El agente patógeno se encuentra de manera cosmopolita en el suelo, sedimentos marinos, medios inorgánicos, metales en oxidación y en las heces de determinados animales. El contagio se produce a través de heridas por contacto con la tierra, estiércol, cortes con objetos oxidados, mordeduras de perro, etc. El periodo de incubación varía de un día a más de tres semanas, siendo el promedio de ocho días; a menor tiempo de incubación, mayor es la gravedad y peor pronóstico tiene, y está relacionado con la distancia de la zona infectada al sistema nervioso central. Una vez en el interior del organismo prolifera y viaja a través de la sangre y la linfa para alcanzar el sistema nervioso central. A su vez, el bacilo segrega dos toxinas (tetanolisina y tetanospasmina) que provocan los síntomas típicos de la enfermedad. Las toxinas penetran en las fibras nerviosas periféricas hasta llegar al sistema nervioso central donde se unen a determinados grupos de neuronas inhibiendo la producción de neurotransmisores [88], [89].

El tétanos comienza con espasmos leves en los músculos de la mandíbula, tórax, cuello, espalda, abdomen y extremidades. La acción muscular prolongada causa contracciones súbitas, fuertes y dolorosas de grupos musculares principalmente de los voluntarios. Estos episodios pueden causar babeo, pulso rápido, apnea, sudoración excesiva, fiebre, irritabilidad, dificultad para tragar, micción o defecación incontrolable, fracturas y desgarros musculares. Según la intensidad de las contracciones el tétanos se clasifica en leve, moderado y grave; y según la patogenia de la enfermedad se pueden distinguir el tétanos local, cefálico, generalizado (el más común) y neonatal [89], [90].

El tratamiento de la enfermedad incluye una limpieza exhaustiva de la herida retirando el tejido muerto y antibioticoterapia. También se usa el metronidazol y la terapia con inmunoglobulinas humanas o suero antitetánico para neutralizar la toxina circulante [89].

La **tos ferina** o tos convulsiva es una enfermedad bacteriana aguda altamente contagiosa de las vías respiratorias altas. La bacteria implicada es *Bordetella pertusis*, aunque otras especies de *Bordetella* y ciertos microorganismos pueden causar una afección similar más leve conocida como

VACUNAS_Maquetación 1 02/08/12 7:18 Página 47

síndrome coqueluchoide. La primera descripción clínica data de 1578, pero la bacteria no fue aislada hasta 1907 por Jules Bordet y Octave Gengou [91], [92].

Cuando una persona infectada estornuda o tose, pequeñas gotitas que contienen la bacteria se mueven a través del aire y la enfermedad se disemina fácilmente de persona a persona, siendo el principal vehículo de contagio. El periodo de incubación es por lo general de 5 a 10 días, aunque puede ser de hasta 21, y la infección dura unas 6 semanas. La patogeneidad de la bacteria se fundamenta en la producción de muchas proteínas, algunas de ellas toxinas como la adenilciclasa o la citotoxina traqueal, que finalmente llevan al cuadro clínico principal [93], [94].

La enfermedad se inicia como una infección leve de las vías respiratorias superiores, similares a los de un resfriado común: estornudos, secreción nasal, fiebre baja, tos leve y enrojecimiento de los ojos. En el plazo de dos semanas aparece la etapa paroxística, la tos se vuelve más intensa y se caracteriza por muchos episodios de tos rápida, seca e irritante seguidos de un pitido agudo que termina con un estertor cuando el paciente trata de tomar aire. Estos episodios pueden venir acompañados de vómitos o pérdidas breves de conocimiento. También puede producirse diarreas. Las posibles complicaciones a la tos ferina son: neumonía, convulsiones, hemorragia nasal, infección de oído, daño cerebral, hemorragia cerebral, retardo mental, apnea y muerte [93], [95].

Aunque esta enfermedad puede darse en personas de cualquier edad, los más afectados son los niños menores de cinco años. Ahora, que la mayoría de los niños son vacunados antes de empezar la etapa escolar, el porcentaje más alto de casos se observa entre adolescentes y adultos [91], [95].

El diagnóstico inicial se basa en los síntomas. La confirmación llega a través del cultivo en laboratorio de una muestra de secreciones nasales. El tratamiento de la tos ferina se realiza mediante la administración de antibióticos como la eritromicina [93].

La **hepatitis A** es una enfermedad infecciosa causada por el virus de la hepatitis A (VHA). También se la conoce como ictericia epidémica o ictericia catarral. Esta afección fue descrita en el siglo XVII, aunque no fue hasta los años 40 cuando se la diferenció de la hepatitis B a través de pruebas serológicas. En los años 70 el virus fue aislado [96].

La transmisión de esta enfermedad es por vía orofecal al ingerir alimentos o aguas contaminadas. No hay contagio por vía salival ni vía sexual siempre y cuando no tenga lugar una relación sexual de tipo anal. El periodo de incubación dura entre 15 a 30 días hasta el comienzo de los síntomas. El virus llega hasta el hígado, y allí comienza su replicación dando como resultado la destrucción de los hepatocitos generando una inflamación aguda del hígado, que no se hace crónica y tampoco produce daños permanentes en el hígado. Tras la replicación en el hígado los virus son vertidos a la sangre y el intestino, facilitando su dispersión externa. Así, el reservorio principal es el hombre, aunque también se ha descrito en algunos primates [97], [98].

Los primeros síntomas son muy similares a los de la gripe y en algunos casos no hay sintomatología alguna. Los síntomas más notorios suelen aparecer de forma brusca y consisten en dolor en la zona abdominal derecha, ictericia (piel y ojos), orina oscura, náuseas, vómitos, fiebre, pérdida de apetito, fatiga, picores, heces claras, mialgia y cefaleas [99], [100].

El diagnóstico se hace mediante la detección en sangre de anticuerpos anti-VHA y a través de un cultivo viral a partir de las heces, así como una analítica completa. No existe un tratamiento específico para la hepatitis A. Se recomienda reposo durante la fase aguda de la enfermedad y la administración de fármacos para aliviar los síntomas como el dolor, la fiebre y el malestar general [99], [101].

La **hepatitis B** es una enfermedad del hígado causada por la infección del virus de la hepatitis B (VHB), perteneciente a la familia *Hepadnaviridae*. El primer brote de hepatitis B se registró en 1883 como consecuencia de la variolización. El virus fue descubierto en 1963 por Baruch Blum-

VACUNAS_Maquetación 1 02/08/12 7:18 Página 48

berg, el cual recibió el premio Nobel en 1976 por su descubrimiento, aunque no fue hasta 1970 cuando las partículas virales fueron fotografiadas por microscopia electrónica [102], [103].

La transmisión del virus resulta de la exposición a sangre infectada o fluidos corporales que contengan sangre. Las formas posibles de transmisión incluyen el contacto sexual, transfusión sanguínea o hemoderivados, reutilización de agujas o jeringuillas (acupuntura, drogadicción), transmisión vertical de madre a hijo, tatuajes, etc. El periodo de incubación oscila entre las 4 y las 26 semanas, con una media de 6 a 8 semanas. Tras la entrada del virus, estos viajan hasta llegar al hígado donde comienzan a replicarse dando lugar a una necrosis hepatocelular e inflamación [102], [104], [105].

La enfermedad cursa en dos formas típicas, asintomática y sintomática. La asintomática tiene un alto porcentaje de recuperación total. La sintomática puede ser de distintas formas: hepatitis leve, hepatitis aguda, hepatitis fulminante con alta mortalidad y hepatitis crónica. La leve cursa como un proceso catarral sin mayores complicaciones. La aguda suele cursar con ictericia, y otros síntomas como la fiebre baja, fatiga, náuseas, pérdida de apetito, dolor muscular y de estómago, diarrea, dolor de cabeza, oscurecimiento de la orina y deposiciones de color claro. La fulminante aparece en el 0,1% de los casos y la crónica en un 7% de éstos. Las consecuencias finales de un proceso crónico son la ascitis, encefalopatía hepática, insuficiencia hepática, hipertensión portal, sangrado de varices esofágicas y cáncer de hígado [104], [105], [106].

En la mayoría de los casos la infección no suele requerir tratamiento por eliminación espontánea. Solo se recomienda tratamiento antiviral en los cuadros muy agresivos, fulminantes o con el sistema inmune deprimido. En el caso de una hepatitis crónica se usan fármacos antivirales y fármacos moduladores del sistema inmune como el interferón [103], [107].

La bacteria ***Haemophilus influenzae*** es responsable de un amplio rango de enfermedades. Fue considerado erróneamente como la causa de la gripe común hasta 1933 aunque fue descrito en 1892 por Richard Pfeiffer durante la mayor epidemia registrada [108].

El contagio es directo de persona a persona y el periodo de incubación es variable, pudiendo oscilar entre 2 a 4 días. Es un huésped habitual del tracto respiratorio del ser humano y son patógenos oportunistas. Existen varias cepas de *H. influenzae* siendo la del tipo "b" encapsulada la más virulenta, ya que se hace más resistente su eliminación [109], [110].

El Hib puede presentarse en diferentes formas clínicas, de acuerdo a su ubicación, dando cuadros leves, moderados o graves. Los primeros suelen ser otitis, conjuntivitis, sinusitis y cuadros respiratorios. Los cuadros más graves, suelen ser formas llamadas invasivas ya que por su agresividad tienen un alta mortalidad. Entre ellas encontramos: meningitis aguda (50% de meningitis no epidémicas), neumonía (típico en niños menores de 5 años), epiglotitis (se da en niños y causa una alta mortalidad), celulitis (en la cara, especialmente en niños menores de 5 años), osteoartritis, bacteriemias y pericarditis (subsecuente a afección respiratoria) [110], [111].

El diagnóstico clínico de Hib se realiza por cultivo confirmando un positivo cuando el microrganismo es aislado de un sitio estéril del cuerpo. También se realiza la técnica de aglutinación de partículas en látex que es mucho más sensible. La reacción en cadena de la polimerasa (PCR) es lo más sensible y específico de lo que se dispone para la confirmación del Hib. El tratamiento de la infección se basa en antibióticos como la cefalosporina de tercera generación, ampicilina y cloranfenicol [111], [112].

La **meningococemia** es una enfermedad causada por la bacteria *Neisseria meningitidis*, que forma parte de la flora normal humana y animal. Se encuentra en la nariz y garganta de individuos sanos. Las primeras referencias de la patología se remontan al siglo XVI, posteriormente en 1805 Gaspard Viesseux la bautiza como fiebre epidémica cerebroespinal y fue en 1887 cuando se consiguió aislar al meningococo del líquido cefalorraquídeo de pacientes enfermos [113].

La transmisión se realiza a través de las vías aéreas superiores de persona a persona, bien enfer-

VACUNAS_Maquetación 1 02/08/12 7:18 Página 49

mas o sanas portadoras, mediante la tos, estornudos, hablando, etc. También se puede dar la transmisión sexual, generando una doble portación. Si el meningococo consigue llegar hasta el torrente sanguíneo, es cuando tiene lugar la enfermedad invasiva o meningitis. El periodo de incubación es de 3 a 10 días. Existen 13 serogrupos de la bacteria, los más comunes son el A, B, C, X y W135, causando el 90% de las meningitis por *N. meningitidis*. El serogrupo B es el causante habitual en niños menores de 4 años, mientras que el C en los que superan esa edad [113], [114].

La enfermedad se manifiesta en el 80-85% de los casos en forma de meningitis, aunque puede presentarse como un proceso febril sin foco, con buen estado en general. En la mayor parte de las infecciones, la bacteria llega hasta las meninges y los síntomas comienzan de forma brusca: fiebre, dolor de cabeza intenso, náuseas, vómitos, fotofobia, rigidez de nuca, mal estado en general y petequias. En algunas circunstancias la infección evoluciona de forma rápida, en cuestión de horas, y da lugar a la sepsis meningocócica o púrpura fulminante que lleva asociada una alta mortalidad. Esta mortalidad se debe a fallo circulatorio, hipofunción cardíaca, hipotensión arterial, fallos de irrigación, fallo respiratorio, fallo renal, trastornos del metabolismo, trastornos de la coagulación, hemorragias, convulsiones y coma [115], [116].

El diagnóstico inicial de la meningitis meningocócica puede establecerse a partir de la exploración física, seguida de una punción lumbar que muestra un líquido cefalorraquídeo (LCR) purulento. A veces se puede observar la bacteria en el examen microscópico del LCR. El diagnóstico es confirmado por el cultivo positivo de la sangre o del LCR, las pruebas de aglutinación o por PCR. El tratamiento se realiza con antibióticos como la ampicilina, cefalosporinas o aminoglucósidos [114], [116].

El **sarampión** es una enfermedad exantemática aguda altamente contagiosa producida por un morbillivirus de la familia *Paramixoviridae*. Aunque el sarampión fue referido en la antigüedad por médicos griegos y romanos, y confundido con otras enfermedades exantemáticas como la escarlatina y la viruela, fue Rhazes, un médico árabe, el que en siglo IX lo diferenció de la viruela. En el siglo XVIII Ingrassia en Italia y Sydenham en el Reino Unido lo diferenciaron de la escarlatina, y en 1954, Enders y Peebles consiguieron cultivar el virus salvaje del sarampión [117].

El virus se transmite de persona a persona a través del sistema respiratorio por pequeñas gotitas o secreciones respiratorias generadas al toser, estornudar, hablar, etc. La media de incubación es de 10 (4-12) días. El único reservorio es el hombre, aunque algunos primates pueden padecer la enfermedad. La OMS ha reportado 23 genotipos agrupados en 8 serotipos distintos [117], [118], [119].

El periodo preexantémico dura 3 días con fiebre alta, tos, nariz moqueante, conjuntivitis y las manchas de Koplik en el interior de la boca (blanquecinas). El periodo exantémico dura alrededor de 5 días y se caracteriza por la aparición de una erupción generalizada de color rojizo con discreto picor. Poco a poco el brote palidece y se vuelve de color parduzco, y termina por desaparecer produciéndose una descamación de la piel. La enfermedad dura entre 10 y 14 días si no hay complicaciones. Estas complicaciones abarcan desde la diarrea, neumonía, ulceración de la córnea, hasta la encefalitis. Existe una complicación rara llamada panencefalitis esclerosante subaguda que suele aparecer a los 7 años después del sarampión y más en niños que sufrieron la infección antes de los 2 años de edad. Sus síntomas son: cambios de personalidad, del comportamiento, de la memoria, seguidos de contracciones bruscas fasciculadas y ceguera [119], [120].

El diagnóstico principal es a través de las manchas de Koplik y la confirmación se realiza mediante la detección de anticuerpos anti-sarampión en sangre. No hay un tratamiento específico o antiviral. Se recomienda descanso y tratamiento complementario para aliviar los síntomas principales [119], [120].

La **rubeola** es una enfermedad infectocontagiosa de poca gravedad causada por un rubivirus de la familia *Togaviridae*. La historia conocida de la rubeola se remonta a mediados del

VACUNAS_Maquetación 1 02/08/12 7:18 Página 50

siglo XVIII, cuando fue descrita por primera vez por autores alemanes. En 1866 Henry Veale acuñó el nombre de rubeola. Fue reconocida oficialmente como enfermedad en 1881 en el Congreso Internacional de Medicina de Londres, pero continuó recibiendo con frecuencia el nombre de "sarampión alemán". El virus no se aisló hasta 1962 [121].

El portador natural del virus es el ser humano. El contagio es por contacto directo entre personas a través de estornudos, tos o por el contacto con superficies contaminadas (pañuelos, vasos o manos). El periodo de incubación varía entre 14 y 21 días. El virus entra en el organismo para replicarse en la nasofaringe y nódulos linfáticos, después pasa a la sangre, transmitiendo la infección a la piel y otros órganos [122], [123].

La rubeola, común en la infancia y juventud, se caracteriza por la aparición de pequeñas erupciones en la piel de color rosáceo acompañadas de picazón que desaparecen en pocos días. Los síntomas son muy similares a un síndrome gripal: fiebre baja, malestar general, enrojecimiento de los ojos, conjuntivitis, dolor de garganta, inflamación dolorosa de los ganglios de la cabeza, vesículas rojas en el paladar, piel reseca, dolor e inflamación de las articulaciones (típico en adultos), dolor de testículos y dolor de cabeza. Las complicaciones más comunes (frecuentes en adultos) son: otitis, neumonía, encefalitis (retraso mental, epilepsia, coma y muerte), y síndrome de rubeola congénita (mujeres embarazadas que contraen la enfermedad durante las 20 primeras semanas de gestación) [122], [124], [125].

El diagnóstico de la rubeola se hace mediante la detección de anticuerpo en sangre y un cultivo viral a partir de secreciones nasofaríngeas, sangre u orina. Esta enfermedad no posee un tratamiento específico. Se administran fármacos para el control de los síntomas como la fiebre y el malestar general. A veces se administra antibióticos en caso de infecciones bacterianas secundarias (otitis y neumonías) [123].

La **parotiditis** o paperas es una enfermedad contagiosa poliglandular causada por un mixovirus perteneciente a la familia *Paramyxoviridae*. Descrita en el siglo V a.C. por Hipócrates de forma muy precisa, incluyendo la complicación de la afectación testicular. En 1934, Johnson y Goodpasture precisaron la etiología vírica de la enfermedad. Posteriormente, Rocchi en 1943 y Habel en 1945 cultivaron el virus en diferentes medios y consiguieron aislarlo [126], [127].

Se transmite de persona a persona a través de las gotitas de la respiración (al estornudar, toser, hablar, etc.) o por contacto directo con artículos que han sido contaminados con saliva infectada o incluso a través de la orina. El periodo de incubación oscila entre 12-21 días y la enfermedad suele durar unas 2 semanas. Las paperas se presentan más comúnmente en niños entre los 2 y 16 años, aunque en adultos también puede darse [126], [128].

Se calcula que entre el 20-30% de los casos son asintomáticos. Cuando hay síntomas se manifiesta en forma de dolor de cabeza, malestar general, fiebre ocasional, dolor de garganta, dolor mandibular, sequedad bucal, inflamación y edema facial por afectación de las glándulas parótidas (unilateral o bilateral) generalmente, aunque también se pueden ver implicadas las glándulas salivares sublinguales y submaxilares. Otras glándulas pueden verse afectadas como los testículos y los ovarios, y en estos casos la esterilidad permanente es rara. Entre las principales complicaciones que se pueden dar, se incluye: sordera, pancreatitis, artritis, mastitis, nefritis, tiroiditis, hepatitis, pericarditis, neuritis, miocarditis, encefalitis, ataxia cerebral, mielitis transversa, abortos y meningitis. Algunas de estas pueden ser graves y causar la muerte [128], [129].

Las paperas son diagnosticadas basándose en la clásica inflamación de las glándulas parotídeas. La confirmación por laboratorio es mediante la detección de anticuerpos en sangre, técnicas de cultivo viral o técnicas de PCR. No se dispone de un tratamiento específico para tratar la enfermedad. Los fármacos indicados se centran en aliviar la sintomatología [129], [130].

La **varicela** es un enfermedad exantemática aguda sumamente contagiosa, típica de la infancia, producida por el virus de la varicela-zóster, perteneciente a la familia *Herpesviridae*. Fue descrita por primera vez en el siglo XVI por dife-

VACUNAS_Maquetación 1 02/08/12 7:18 Página 51

rentes autores y durante años, se pensó que la varicela era una forma especial de la viruela. La expresión varicela fue otorgada por Daniel Sennert en 1632. Solo el médico Inglés William Heberden mostró una distinción clara entre varicela y viruela. En la primera mitad del siglo XX, la relación entre la varicela y el herpes zóster se fue demostrando. En 1952 se detectó por microscopía electrónica al virus causante de la enfermedad [131], [132].

La infección se contrae de persona a persona por vía respiratoria (tos, estornudo, etc.) y por contacto con el líquido de las vesículas u objetos contaminados (pañuelos, chupetes, vasos, etc.) tanto desde una varicela como de un herpes zóster. El tiempo de incubación va desde 12 a 21 días. La duración de la enfermedad es de unos 10 días de promedio, aunque hay casos de hasta 21 días o más. El virus infecta la mucosa de las vías respiratorias, luego pasa a los ganglios linfáticos, el hígado y el bazo, y por último, llega hasta la epidermis para dar paso a la erupción típica [132], [133].

Los primeros síntomas son fiebre, dolor de cabeza, malestar general, dolor de estómago, perdida de apetito y vómitos. Uno o dos días después aparece una erupción en la piel en forma de pequeños granos que en poco tiempo se convierten en vesículas, evolucionando en costras. Estas vesículas son altamente pruriginosas. Tras la infección primaria, el virus permanece de forma latente acantonado en los ganglios sensitivos de las raíces dorsales de la médula espinal y su reactivación secundaria produce la clínica del herpes zóster. Las complicaciones de esta enfermedad son: infecciones de la piel, neumonía, encefalitis, artropatías, meningitis, ataxia cerebelosa, fascitis necrotizante y varicela neonatal (en mujeres embarazadas que contraen la infección hasta 2 días después del parto). En las lesiones posteriores por herpes zóster la complicación más habitual es la neuralgia post-herpética [133], [134].

Se diagnostica por sus signos clínicos sin precisar ningún tipo de análisis. En el caso de ser necesaria su detección se emplearían técnicas de cultivo, inmunofluorescencia o PCR. Su tratamiento suele ser sintomático con antitérmicos y lociones contra el picor. En determinados casos donde se haga necesario un tratamiento antiviral (embarazadas, inmunodeprimidos o con factores de riesgo) se puede administrar aciclovir [133], [134].

La **neumonía** por *Streptococcus pneumoniae* es una afección pulmonar bacteriana que puede causar otras afecciones locales o invasivas. Esta bacteria fue descubierta en la saliva humana por Pasteur y Sternberg en 1880. A fines del siglo XIX se había relacionado como agente etiológico importante en neumonía, meningitis y otras infecciones. En 1910 se inició su serotipificación, lo que abrió las puertas a la inmunoterapia. Tras varios intentos, en 1945 se demostró protección inducida por la vacuna contra neumococo. En 1967 se notificó el primer neumococo resistente a la penicilina [135], [136].

El hábitat natural del neumococo es la nasofaringe humana y la colonización puede tener lugar durante los primeros días de vida. Su diseminación es de persona a persona desde la nasofaringe. El periodo de incubación es corto, de 1 a 3 días. Actualmente están descritos 92 serotipos distintos y desde 1928 se sabe que la cápsula bacteriana es el principal factor de virulencia, ya que hace que permanezca más tiempo en la sangre y confiere mayor resistencia a los ataques del sistema inmune. El neumococo es capaz de producir enfermedades más focales como la otitis y la sinusitis, o bien trastornos sistémicos como la neumonía, artritis, peritonitis, meningitis y septicemia. La población diana son los niños (recién nacidos, lactantes, etc.), ancianos e inmunodeprimidos [135], [137].

La neumonía es una enfermedad del sistema respiratorio debido a la infección e inflamación de los espacios alveolares de los pulmones. Los síntomas principales son fiebre alta, tos con esputo verdoso o amarillo y a veces sanguinolento, dificultad al respirar, dolor torácico, dolor de cabeza, cansancio, falta de apetito, náuseas o vómitos, cianosis, piel sudorosa y húmeda, cambios de humor, dolores articulares o musculares, frecuencia respiratoria aumentada y baja presión arterial [137], [138].

Para el diagnóstico de la neumonía se tiene en cuenta la historia clínica, radiografía de tórax,

VACUNAS_Maquetación 1 02/08/12 7:18 Página 52

analítica sanguínea, cultivo microbiológico de esputo y sangre, y en algunas ocasiones se emplea el TAC. El tratamiento recomendado es la administración de antibióticos orales (azitromicina, doxiciclina, levofloxacina, moxifloxacina y ampicilina), además de reposo, abundantes líquidos y oxígeno extra cuando sea necesario [135], [139].

El **virus del papiloma humano** o VPH son un grupo diverso de virus pertenecientes a la familia *Papillomaviridae*. Estos virus solo causan infecciones de la piel y mucosas de humanos y algunos animales. En el año 2009 se le concedió el premio Nobel de medicina al alemán Harald zur Hausen por el descubrimiento del VPH como causa del cáncer cervical [140].

Todos los VPH se transmiten por contacto directo entre piel/mucosa de un individuo infectado o material infectado (sexo vaginal, anal, oral; durante el parto, etc.) [141]. Existen más de 150 tipos virales y cada uno tiene un tropismo dirigido a una zona de piel determinada [142]. Según este tropismo se pueden dar: verrugas cutáneas (verruga común: tipo 2, 7; verruga plantar: tipo 1, 2, 4; verruga de la uña; verruga plana), verrugas genitales o anales (tipo 6, 11, 42, 43, 44, 55), cáncer genital (cervicouterino, vulvar, pene y anal) y papilomatosis respiratorias (tipo 6, 7, 11, 16, 30, 32, 40; para algunos tipos se ha descrito la aparición de carcinomas orolaríngeos). Cabe destacar en el cáncer genital la existencia de tipos de alto y bajo riesgo para el desarrollo de dichas malignidades. Dentro de los tipos de alto riesgo encontramos los tipos 16, 18, 26, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 53, 56, 58, 59, 66, 68, 73 y 82; y los de bajo riesgo son los tipos 6, 11, 40, 42, 54 y 57 [143], [144].

La mayor parte de las infecciones por VPH son temporales, apenas hay síntomas y tienen poca importancia a largo plazo. El 70% de las infecciones desaparecen en 1 año y el 90% en 2 años. Sin embargo, cuando la infección persiste (5-10%) existe el riesgo de desarrollar lesiones precancerosas que pueden progresar a cáncer invasivo. Es un proceso que normalmente lleva entre 15-20 años [145], [146].

Algunos de los síntomas más importantes son las irritaciones en la entrada de la vagina con ardor y sensación de quemadura durante las relaciones sexuales, pequeñas verrugas en el área anogenital (cérvix, vagina, vulva, uretra, pene y escroto) y verrugas (planas no visibles o protuberantes y visibles) en otras zonas del cuerpo (las plantares causan dolor y las de las vías respiratorias pueden interferir con la respiración) [145], [146].

Las pruebas diagnósticas van principalmente encaminadas a la detección de células precancerosas en las mujeres. Entre estas pruebas encontramos: citología anual de Papanicolaou y detección de ADN y ARN de VPH. En el resto de lesiones la diagnosis se realiza mediante inspección visual de la zona afectada. El tratamiento es diverso según el estadio de la infección por VPH. Se puede eliminar las lesiones mediante un asa cauterizante o por congelación. También existen cremas tópicas antivirales y en los casos más drásticos está indicado la cirugía [146], [147].

La **polio** o poliomielitis es una enfermedad altamente contagiosa causada por el poliovirus, un enterovirus de la familia *Picornaviridae*. Se han descrito enfermedades compatibles con la polio en tratados antiguos, pero no es hasta 1840 cuando se la denomina por primera vez "parálisis infantil". En 1908, Landsteiner y Popper consiguieron aislar el virus por primera vez [148], [149].

El hombre es el único reservorio del virus, y el contagio se produce de persona a persona mediante la transmisión oral-oral u oral-fecal (secreciones nasofaríngeas, alimentos o agua contaminada, etc.). El periodo de incubación oscila entre 5 y 35 días, con un promedio de 7 a 14 días. Se han identificado tres serotipos de poliovirus (PV1, PV2 y PV3). Los tres son extremadamente virulentos y producen los mismos síntomas, aunque el PV1 es el más común. El virus comienza invadiendo el tubo digestivo, se extiende a las amígdalas y por último pasa a la sangre. Raramente el virus logra progresar hacia el sistema nervioso central, pero cuando lo hace es cuando tiene lugar los síntomas más graves [148], [150].

En el 95% de los casos la infección es asintomática. Otras formas mucho menos frecuentes son la infección subclínica o poliomielitis abortiva

VACUNAS_Maquetación 1 02/08/12 7:18 Página 53

que es de duración limitada (72 horas) y se caracteriza por fiebre leve, dolor de cabeza, dolor de garganta, malestar general y vómitos. Dentro de las formas clínicas, que tienen en común la afectación del sistema nervioso central, se distingue entre poliomielitis no paralítica y poliomielitis paralítica. La no paralítica consiste en una meningitis aséptica que cursa con fiebre alta, dolor de cabeza, rigidez y dolor en el cuello, diarrea, vómitos, fatiga, irritabilidad, rigidez y dolor muscular, afectación del sistema autónomo y lesiones en la piel. En la poliomielitis paralítica se produce una destrucción de las neuronas motoras que lleva a una debilidad muscular, atrofia muscular y por último, a una parálisis muscular denominada parálisis flácida aguda. Según la localización de la parálisis, esta forma de polio se clasifica en espinal, bulbar o bulboespinal. Esta forma paralítica puede evolucionar a una encefalitis cuyos síntomas son la confusión, cambios en el estado mental, convulsiones y parálisis espástica. La poliomielitis paralítica puede causar la muerte por parálisis de los músculos implicados en la respiración. Existe una forma de polio conocida como síndrome postpolio tardío, que aparece años después de haber sufrido la primera infección, caracterizado por fatiga extrema, dolor muscular y atrofia de nuevas fibras musculares y empeoramiento de las existentes [151], [152], [153].

El diagnóstico se basa en la evidencia clínica apoyado por pruebas de laboratorio que incluyen el aislamiento viral en muestra de heces o de la faringe, detección de anticuerpos en sangre, análisis del líquido LCR y estudios mediante técnicas de PCR. El objetivo del tratamiento es controlar los síntomas mientras la infección sigue su curso con antibióticos para las infecciones secundarias, analgésicos, antipiréticos, aparatos ortopédicos e incluso medidas de respiración asistida. La principal consecuencia de esta enfermedad es la discapacidad y la deformidad debido a la parálisis muscular [152], [153].

La **gripe** es una enfermedad infecciosa causada por un grupo de virus perteneciente a la familia *Orthomyxoviridae*. En concreto se tratan de los virus del género Influenza de los cuales hay tres subtipos: Influenza A, Influenza B e Influenza C. Los síntomas de la gripe en humanos fueron descritos por Hipócrates y desde entonces el virus ha causado numerosas pandemias (desde 1510 se han descrito unas 31 pandemias). Los datos históricos sobre la gripe son difíciles de interpretar porque los síntomas pueden ser similares a los de otras enfermedades, como la difteria, la neumonía o el tifus, entre otros. El primer registro detallado de una pandemia gripal se produjo en 1850. Finalmente en 1933 se consiguió aislar el virus [154].

De entre los tres tipos de virus Influenza que se conoce el más extendido es el A, que es el causante de las grandes epidemias. El B y el C están mucho menos extendidos y los síntomas que producen son mucho más leves. Algunos de ellos son capaces de atravesar la barrera intraespecie y pasar del cerdo o de las aves a los humanos. El tipo A, además presenta numerosos serotipos que se clasifican en función de dos proteínas estructurales del virus, la hemaglutinina (15 tipos) y la neuraminidasa (9 tipos) [154], [155], [156].

La gripe es una enfermedad que afecta principalmente a la nariz, garganta y pulmones, y por tanto, su contagio es por vía aérea al inhalar gotitas de tos o estornudos de un paciente enfermo. Asimismo, la propagación puede darse a través de material contaminado si después hay contacto con la boca, la nariz u ojos. El periodo de incubación es de 1 a 7 días, y los síntomas más severos de la enfermedad se extienden hasta una semana, aunque alguno de ellos puede persistir durante varias semanas [156], [157], [158].

Los síntomas comienzan de manera rápida siendo el primero la fiebre y después dolor de cuerpo, malestar general, dolor de cabeza, dolor de garganta, decaimiento, enrojecimiento de la cara, y en raras ocasiones náuseas, vómitos y diarrea. Entre el 2º y 4º día aparecen también los síntomas respiratorios: tos seca, aumento de las secreciones nasales y estornudos. El cansancio se puede alargar durante varios días más. Las complicaciones más frecuentes de la gripe son la neumonía, la encefalitis, la meningitis y convulsiones. Estas complicaciones se dan en ancianos, niños

VACUNAS_Maquetación 1 02/08/12 7:18 Página 54

y enfermos crónicos. Hay que tener especial cuidado en caso de embarazo [156], [157], [158].
El diagnóstico de la gripe no suele requerir asistencia médica y un análisis detallado de la sintomatología es suficiente. En los casos en los que sea necesario una confirmación, las pruebas disponibles son cultivos de muestras nasofaríngeas y esputo, detección de anticuerpos en sangre, radiografía de tórax, técnicas de PCR e incluso biopsia de pulmón. El tratamiento esta dirigido al alivio de los síntomas incluyendo analgésicos y antitérmicos. En los casos más graves está indicada la administración de fármacos antivirales [155], [156].

6.2. Metodología y fuentes utilizadas

El estudio de la influencia de las vacunas en España se realizará a través de los siguientes datos:

- Incidencia en la población española: Evolución de la incidencia de aquellas enfermedades incluidas dentro del listado de enfermedades de declaración obligatoria. (Fuente: Centro Nacional de Epidemiología. ISCIII).
- Morbilidad Hospitalaria: Evolución de los ingresos hospitalarios ocasionados por las enfermedades vacunables. (Fuente: Encuesta de Morbilidad Hospitalaria- INE).
- Mortalidad: Evolución de la morbimortalidad en función de las enfermedades vacunables. (Fuente: Estadística de Defunciones según la Causa de Muerte - INE).

6.2.1. Las Enfermedades de Declaración Obligatoria

La vigilancia epidemiológica de las enfermedades transmisibles se realiza en nuestro país a través del Sistema de Enfermedades de Declaración Obligatoria (EDO) que, a partir de la observación continuada de la aparición y distribución de los casos de las enfermedades consideradas, permite el establecimiento de patrones de riesgo y la adopción de medidas de control pertinentes.

Cada estado establece su propio listado de vigilancia epidemiológica. En el caso de España es el siguiente: fiebres tifoidea y paratifoidea, disentería, gripe, tuberculosis respiratoria, sarampión, rubeola, varicela, brucelosis, sífilis, infección gonocócica, infección meningocócica, parotiditis, tos ferina, difteria, lepra, paludismo, poliomielitis, rabia, tétanos, triquinosis, cólera, fiebre amarilla, peste, tifus exantemático, botulismo, hepatitis A, hepatitis B, otras hepatitis víricas, legionelosis, meningitis tuberculosa, rubeola congénita, sífilis congénita, tétanos neonatal, toxinfección alimentaria, otros procesos diarreicos, IRA (infección respiratoria aguda), neumonía, escarlatina, carbunco, hidatidosis, fiebre exantemática mediterránea, fiebre reumática, fiebre recurrente por garrapatas, fiebre recurrente por piojos, leishmaniosis, leptospirosis, oftalmía neonatorum, sepsis puerperal y tracoma.
Según el REAL DECRETO 2210/1995 de 28 de diciembre de 1995, desde 1996 la declaración obligatoria se refiere a los casos nuevos de estas enfermedades aparecidos durante la semana en curso y bajo sospecha clínica, y corresponde realizarla a los médicos en ejercicio, tanto del sector público como privado. El período de tiempo transcurrido desde que se efectúa la declaración del caso hasta su llegada al Ministerio de Sanidad y Consumo no deberá exceder de tres semanas. En función de la enfermedad existen diferentes modalidades de declaración:

- Numérica semanal: Gripe, Infección gonocócica, sífilis y varicela.
- Declaración urgente y datos epidemiológicos básicos: cólera, fiebre amarilla, peste, difteria, poliomielitis, rabia y tifus exantemático.
- Declaración semanal y datos epidemiológicos básicos: botulismo, legionelosis, paludismo y triquinosis.
- Declaración semanal e informe anual: brucelosis, disentería, parotiditis, rubeola, sarampión, tos ferina, enfermedad meningocócica, fiebre tifoidea y paratifoidea, hepatitis A, hepatitis B, otras hepatitis víricas, meningitis tuberculosa, tuberculosis respiratoria y tétanos.
- Por sistemas especiales: lepra, rubeola congénita, sífilis congénita y tétanos neonatal.

VACUNAS_Maquetación 1 02/08/12 7:18 Página 55

Los datos proceden del Centro Nacional de Epidemiología. ISCIII.
Exceptuando la hepatitis A y la hepatitis B donde la serie de datos comienza en 1997. En nuestro proyecto se utilizará la serie que comprende desde 1986 hasta 2009.
Al no estar declaradas como enfermedades de declaración obligatoria, no se podrá estudiar la evolución de la incidencia para el *Haemophilus influenzae* tipo b, el neumococo y el virus del papiloma humano.

6.2.2. La Encuesta de Morbilidad Hospitalaria

Aunque la encuesta se inició en el año 1951, fue reformada en 1977, año en el que se realizó la implantación obligatoria de dos documentos sanitarios básicos como son el Libro de Registro de Enfermos y la Ficha de Enfermo, que suponían un registro sistemático de todos los enfermos que ingresaban y salían del hospital.
Aunque en España el establecimiento del Conjunto Mínimo Básico de Datos (CMBD) al Alta Hospitalaria se aprueba en 1987, a partir de los acuerdos aceptados tanto por el Comité Nacional de Estadísticas Vitales y de Salud de EEUU, como por la Comisión de las Comunidades Europeas sobre el conjunto mínimo básico de datos europeo, su obligatoriedad no es establecida a nivel estatal hasta 1992 para los hospitales del entonces Instituto Nacional de la Salud (INSALUD).
El ámbito de la encuesta es nacional, es decir, se extiende a todos los hospitales establecidos en el territorio nacional, comprendiendo tanto a los del sector público como a los del privado, así como a los hospitales militares dado el importante contingente de personal civil que es atendido en los mismos.
A efectos de esta encuesta se considera hospital todo centro sanitario que, con independencia de su denominación, tenga como finalidad principal la prestación de asistencia médica, quirúrgica o médico quirúrgica a los enfermos ingresados en los mismos. No se incluyen, por tanto, las residencias de mayores, orfanatos, guarderías infantiles, casas de beneficencia, instituciones de reeducación psicopedagógica, etc., por no ajustarse a la definición propuesta.
Los objetivos que se persiguen con la encuesta, son:

- Conocer la morbilidad general atendida en los hospitales en función del diagnóstico principal.
- Determinar la estancia media en el hospital en función del diagnóstico principal al alta hospitalaria.
- Servir de base a estudios epidemiológicos sobre determinados diagnósticos.
- Conocer la distribución geográfica de la morbilidad atendida en los hospitales, en base a la provincia de hospitalización del enfermo y a su provincia de residencia.
- Proporcionar una base de información normalizada para el conjunto de los hospitales del país, tanto público como privado, en base a unas variables seleccionadas.
- Servir de base para estudios comparativos nacionales e internacionales.

La selección de la muestra se lleva a cabo en dos etapas: en la primera se obtiene la muestra de hospitales y en la segunda se seleccionan los enfermos dados de alta. Actualmente, la muestra de hospitales representa el 90,6% del total de centros hospitalarios y la cifra de enfermos que se obtiene de ella supera los cuatro millones y medio de personas, lo que supone el 97,1% del total de altas hospitalarias que se producen anualmente en nuestro país.
En este informe se utilizarán los microdatos de la encuesta ponderando mediante el factor de elevación para manejar datos a nivel poblacional. La serie de datos utilizada comprende desde 1992 hasta 2009.
Para determinar los datos de morbilidad a recoger en cada uno de los tipos de vacuna se han filtrado, del diagnóstico principal (definido como la afección que motivó el ingreso en el hospital, según criterio del servicio clínico o facultativo, aunque durante su estancia hayan aparecido complicaciones importantes e incluso otras afecciones independientes), aquellas enfermedades relacionadas con los agentes infecciosos causantes, excep-

VACUNAS_Maquetación 1 02/08/12 7:18 Página 56

tuando el *Haemophilus influenzae* tipo b, al no estar recogido en la fuente original de información.

En la Tabla 20 se desglosan los diagnósticos utilizados para cada enfermedad.

Tabla 20: Diagnóstico principal considerado según la enfermedad

Enfermedad	Diagnóstico principal	
	Código	Descriptor
Tuberculosis	10	INFECCIÓN TBC PRIMARIA
	11	TBC PULMONAR
	12	OTRAS TBC RESPIRATORIAS
	13	TUBERCULOSIS SNC Y MENINGES
	14	TBC INTESTINO, PERITONEO Y G. MESENTÉRICAS
	15	TBC ÓSEA Y ARTICULAR
	16	TBC GENITOURINARIA
	17	TBC OTROS ÓRGANOS
	18	TBC MILIARIA
	137	EFECTOS TARDÍOS DE TBC
Difteria	32	DIFTERIA
Tétanos	37	TÉTANOS
Tos Ferina	33	TOS FERINA
Hepatitis A y B	70	HEPATITIS VÍRICA
Meningococo	36	INFECCIÓN MENINGOCÓCICA
Sarampión	55	SARAMPIÓN
Rubeola	56	RUBEOLA
Parotiditis	72	PAPERAS
Varicela	52	VARICELA
	53	HERPES ZÓSTER
	54	HERPES SIMPLE
Neumococo	481	NEUMONIA NEUMOCÓCICA (NEUMONÍA POR *Streptococcus pneumoniae*)
Virus del papiloma humano	180	NEOPLASIA MALIGNA CERVIX UTERINO
Polio	45	POLIOMIELITIS AGUDA
	138	EFECTO TARDÍO DE POLIOMIELITIS AGUDA
Gripe	487	GRIPE
	488	GRIPE DEBIDA A CIERTOS VIRUS DE LA GRIPE IDENTIFICADOS

Fuente: eCIE9MC-Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad.

Este diagnóstico se rige por la clasificación internacional de enfermedades (eCIE9MC). Para poder realizar una comparativa entre todos los años, únicamente se han utilizado los diagnósticos de tres dígitos ya que, únicamente existe una desagregación mayor (cuatro dígitos), a partir de 2005.

6.2.3. La Estadística de Defunciones según la Causa de Muerte

Esta encuesta se enmarca dentro de las Estadísticas del Movimiento Natural de la Población (MNP), que se refieren a los nacimientos, matrimonios y defunciones ocurridas en el territorio es-

VACUNAS_Maquetación 1 02/08/12 7:18 Página 57

pañol. La clasificación de las defunciones atendiendo a la causa de muerte se remonta al decenio 1861-1870, dando así origen a lo que actualmente se conoce como Estadística de Defunciones según la Causa de Muerte.

Desde su origen, la Estadística de Defunciones según la Causa de Muerte ha ido enriqueciéndose con nuevas clasificaciones. Actualmente se encuentra vigente la 10ª revisión de Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE) que se implantó en nuestro país en 1999.

El ámbito de la estadística es nacional, es decir, se recogen todas las defunciones que se producen en el territorio nacional con independencia del lugar de origen del fallecido. No se recogen los fallecimientos de nacionalidad española o de residentes en España ocurridos fuera de España.

Los objetivos que se persiguen son:

- Proporcionar información sobre la mortalidad atendiendo a la causa básica de la defunción según la CIE, su distribución por grupos de edad, sexo y otras variables de clasificación.
- Conocer las muertes fetales tardías atendiendo a la causa de la defunción según la CIE.
- Medir la mortalidad perinatal, proporcionando la base para la obtención de indicadores que permitan evaluar la cobertura y calidad de los servicios sanitarios.
- Hacer posible la construcción de series históricas para estudiar la evolución de la prevalencia de determinadas causas de defunción, así como otros estudios que satisfagan las necesidades de información que las Administraciones Sanitarias tengan planteadas.
- Realizar comparaciones territoriales sobre el comportamiento de la mortalidad por grupos de causas de muerte.
- Suministrar la base para la construcción de indicadores sanitarios recomendados por los Organismos Internacionales.

La serie de datos que se manejan para el estudio comprende desde 1980 hasta 2009. Para seleccionar los datos a recoger en cada vacuna se han filtrado de la clasificación de enfermedades aquellas referentes a cada afectación patológica con una correspondencia biunívoca entre CIE10 y CIE9 en todos los años del estudio.

En la Tabla 21 se desglosan las patologías empleadas para cada enfermedad.

Tabla 21: Código de enfermedad (CIE10) según la enfermedad

Enfermedad	Diagnóstico principal	
	Código	Descriptor
Tuberculosis	A15	Tuberculosis respiratoria, confirmada bacteriológica e histológicamente
	A16	Tuberculosis respiratoria, no confirmada bacteriológica o histológicamente
	A17	Tuberculosis del sistema nervioso
	A18	Tuberculosis de otros órganos
	A19	Tuberculosis miliar
	B90	Secuelas de tuberculosis
	J65	Neumoconiosis asociada con tuberculosis
	O980	Tuberculosis que complica el embarazo, el parto y el puerperio
Difteria	A36	Difteria
Tétanos	A35	Otros tétanos
Tos Ferina	A370	Tos ferina debida a *Bordetella pertussis*
	A379	Tos ferina, no especificada
Hepatitis A	B15	Hepatitis aguda tipo A
	B16	Hepatitis aguda tipo B
Hepatitis B	B180	Hepatitis viral tipo B crónica, con agente delta
	B181	Hepatitis viral tipo B crónica, sin agente delta
	A492	Infección por *Haemophilus influenzae*, sin otra especificación

VACUNAS_Maquetación 1 02/08/12 7:19 Página 58

Tabla 21: Código de enfermedad (CIE10) según la enfermedad *(Continuación)*

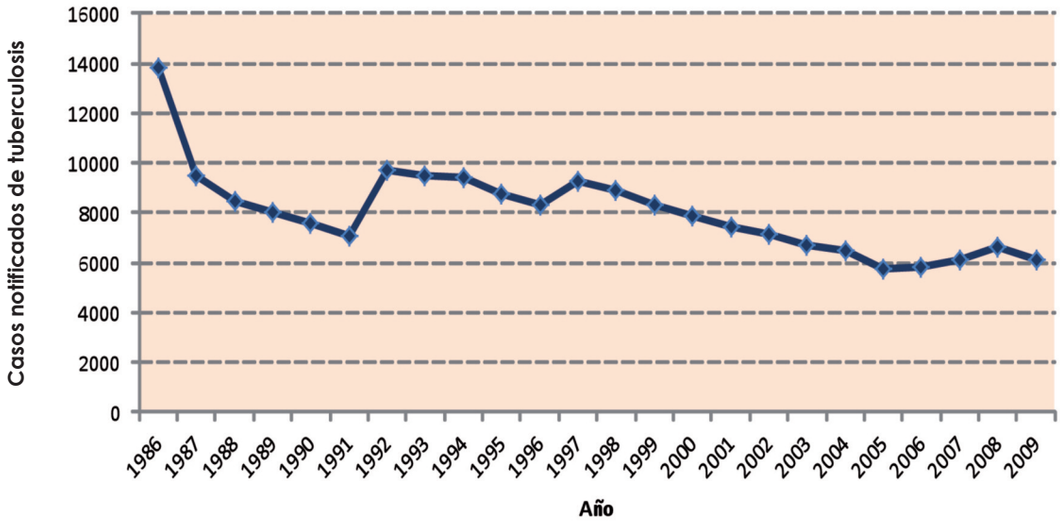
Enfermedad	Diagnóstico principal	
	Código	Descriptor
Haemophilus influenzae tipo b	B963	*Haemophilus influenzae* como causa de enfermedades ceoc
	J14	Neumonía debida a *Haemophilus influenzae*
Meningococo	A39	Enfermedad meningocócica
Sarampión	B050	Sarampión complicado con encefalitis
	B051	Sarampión complicado con otitis media
	B053	Sarampión complicado con meningitis
	B054	Sarampión con complicaciones intestinales
	B058	Sarampión con otras complicaciones
	B059	Sarampión sin complicaciones
Rubeola	B060	Rubeola con complicaciones neurológicas
	B068	Rubeola con otras complicaciones
Parotiditis	B26	Parotiditis infecciosa
Varicela	B01	Varicela
	B02	Herpes zóster
Neumococo	A403	Septicemia debida a *Streptococcus pneumoniae*
Virus del papiloma humano	C53	Tumor maligno del cuello del útero
	D06	Carcinoma in situ del cuello del útero
Polio	A80	Poliomielitis aguda
	B91	Secuelas de poliomielitis
Gripe	J100	*Influenza* con neumonía, debida a virus de la *Influenza* identificado
	J110	*Influenza* con neumonía, virus no identificado

Fuente: CIE10-INE.

6.3. Incidencia de las enfermedades (series 1986-2009)

Los registros de incidencia para la tuberculosis respiratoria muestran una disminución de casos desde 1986 hasta 2009, de más de la mitad de los mismos. Se debe tener en cuenta que la implementación de la vacuna para la tuberculosis en nuestro país data de 1927, es decir, mucho antes de que se hiciese obligatorio la notificación de dicha enfermedad.

Gráfico 8: Evolución de la incidencia de la tuberculosis en España

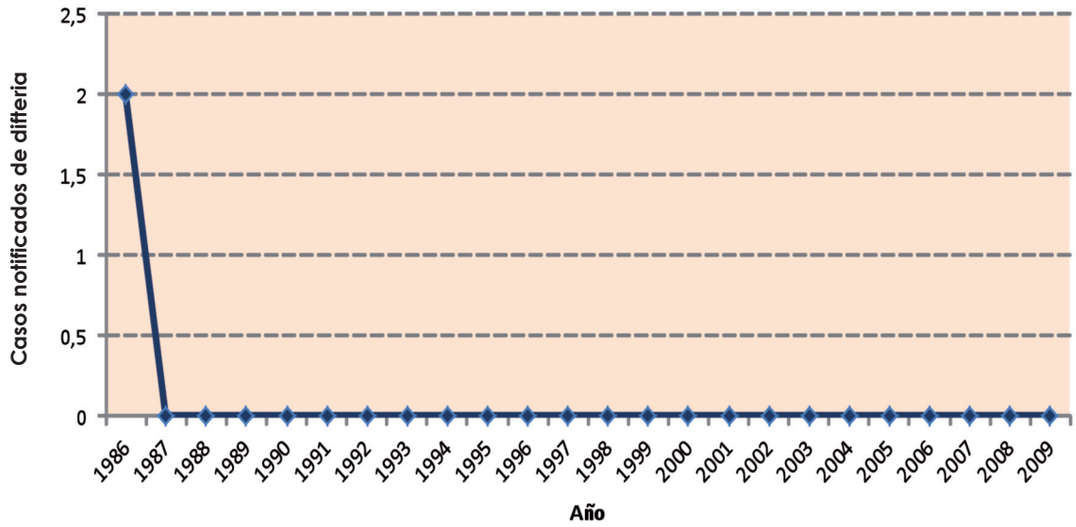


Fuente: INE. Centro Nacional de Epidemiología. ISCII. Ministerio de Sanidad y Consumo.
Nota: la introducción de la vacuna en España se produjo en 1927.

VACUNAS_Maquetación 1 02/08/12 7:19 Página 59

En el caso de la difteria, desde 1986 hasta 2009 no hay registrado ningún caso. El número de casos descritos en el año 86 es de 2, por que se puede decir que esta enfermedad se considera erradicada. La vacuna frente a la difteria se instauró obligatoria en nuestro país en 1945.

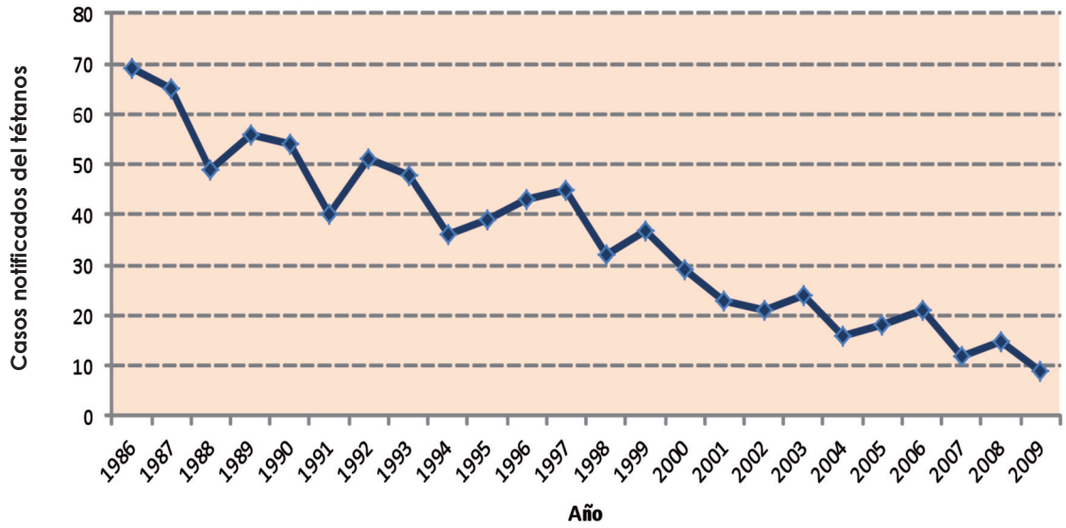
Gráfico 9: Evolución de la incidencia de la difteria en España



Fuente: INE. Centro Nacional de Epidemiología. ISCII. Ministerio de Sanidad y Consumo.
Nota: la introducción de la vacuna en España se produjo en 1945.

Los casos descritos para el tétanos informan de una bajada de los mismos, de 70 casos registrados en 1986 a casi 10 casos en 2009. Aunque la vacuna del tétanos se introduce en 1965 en España, actualmente se siguen registrando casos de dicha enfermedad.

Gráfico 10: Evolución de la incidencia del tétanos en España

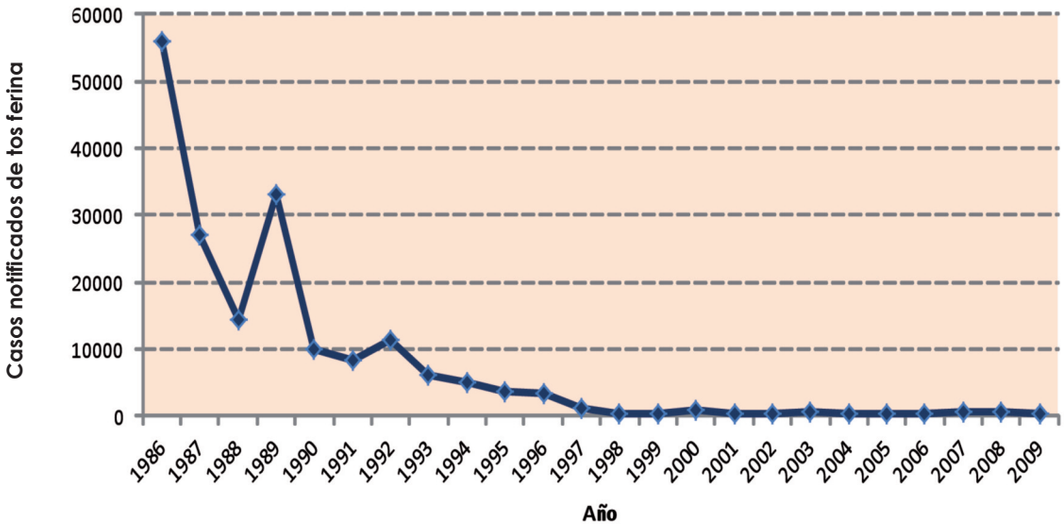


Fuente: INE. Centro Nacional de Epidemiología. ISCII. Ministerio de Sanidad y Consumo.
Nota: la introducción de la vacuna en España se produjo en 1965.

VACUNAS_Maquetación 1 02/08/12 7:19 Página 60

La vacuna de la tos ferina se introdujo en 1965, pero no es hasta 1986 cuando se empiezan a documentar los casos registrados. Desde entonces, los casos de tos ferina han ido disminuyendo hasta prácticamente no informarse ninguno desde el año 2000. La bajada de casos es bastante notoria.

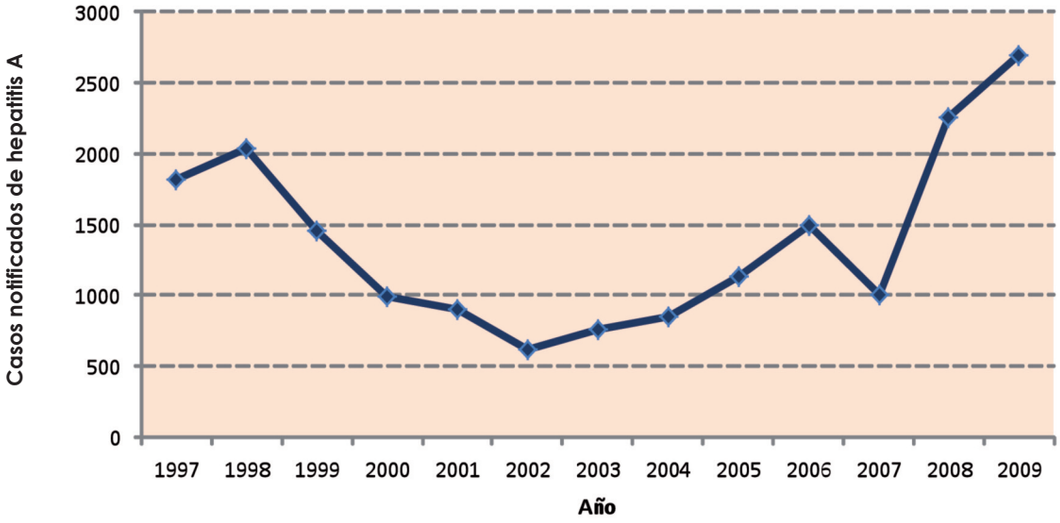
Gráfico 11: Evolución de la incidencia de la tos ferina en España



Fuente: INE. Centro Nacional de Epidemiología. ISCII. Ministerio de Sanidad y Consumo.
Nota: la introducción de la vacuna en España se produjo en 1965.

La hepatitis A empieza a ser una enfermedad de declaración obligatoria en el año 1997, dos años después de su implementación vacunal. Hasta el año 2002 se muestra una bajada en la incidencia de esta enfermedad, pero después el número de episodios comienza a subir hasta registrarse incluso más casos en 2009 que en 1997. Esta subida puede deberse al aumento de la inmigración y al creciente turismo en zonas donde la enfermedad es endémica.

Gráfico 12: Evolución de la incidencia de la hepatitis A en España

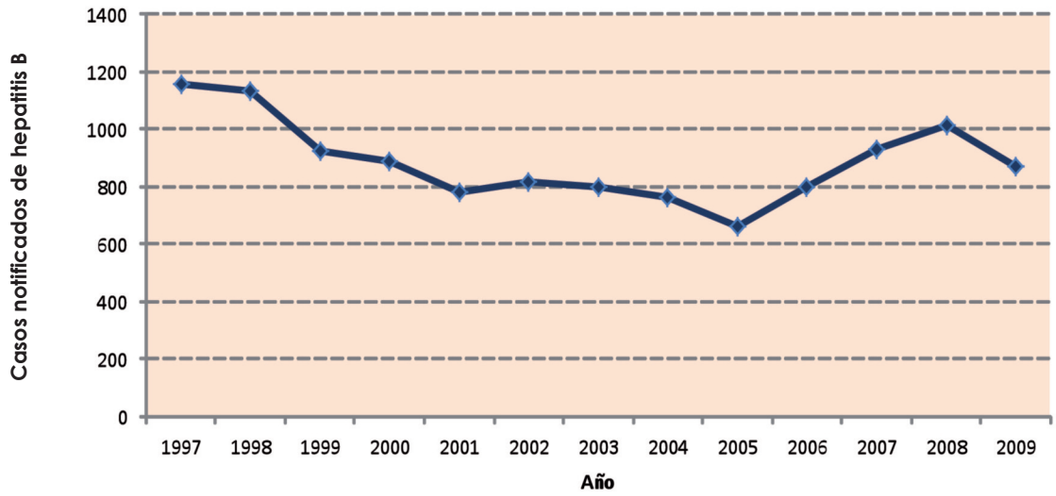


Fuente: INE. Centro Nacional de Epidemiología. ISCII. Ministerio de Sanidad y Consumo.
Nota: la introducción de la vacuna en España se produjo en 1995.

VACUNAS_Maquetación 1 02/08/12 7:19 Página 61

Al igual que la hepatitis A, la hepatitis B comienza a registrarse en 1997, un año después de su introducción en el calendario vacunal. Los casos descritos no superan los 1200, y aunque en un primer momento los casos disminuyen ligeramente, vuelven a subir a partir de 2005. Esta tendencia puede deberse al aumento de la actividades que favorecen su transmisión.

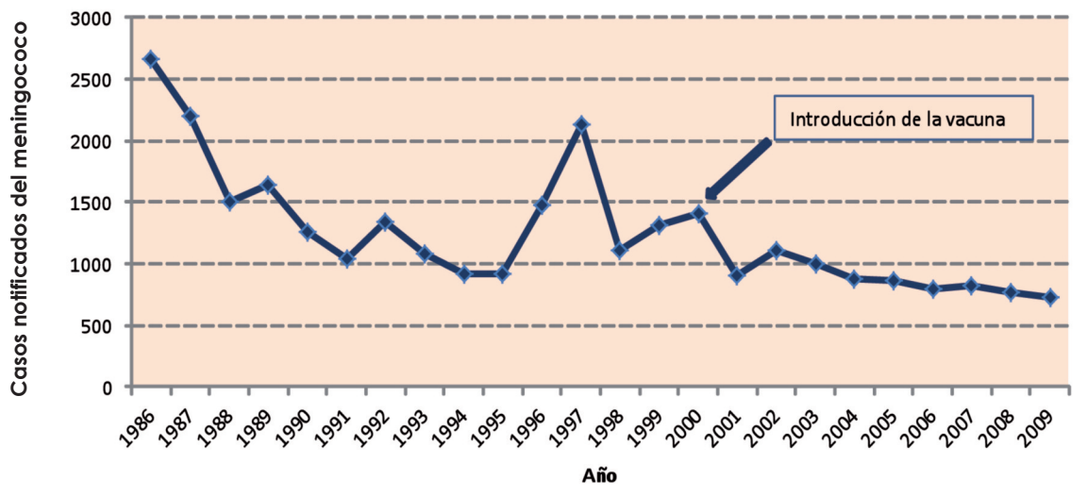
Gráfico 13: Evolución de la incidencia de la hepatitis B en España



Fuente: INE. Centro Nacional de Epidemiología. ISCII. Ministerio de Sanidad y Consumo.
Nota: la introducción de la vacuna en España se produjo en 1996.

La meningitis causada por *N. meningitidis* muestra un patrón de incidencia con tendencia a la baja. Entre 1995 y 1998 hay un pico de subida para volver a bajar desde la introducción de la vacunación sistemática en el año 2000. En este caso los registros de incidencia son anteriores a la implementación de la vacuna en nuestro país.

Gráfico 14: Evolución de la incidencia del meningococo en España

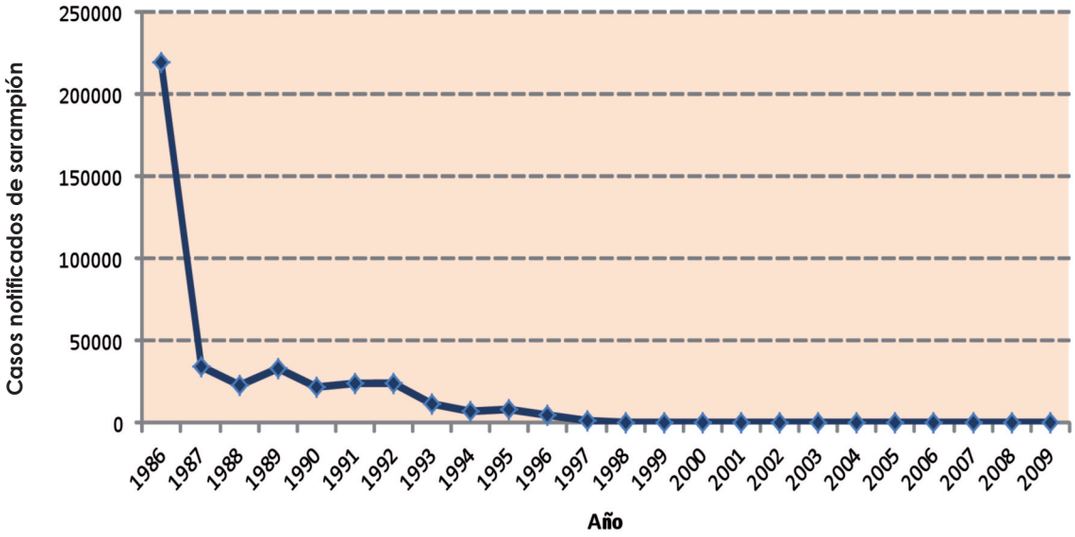


Fuente: INE. Centro Nacional de Epidemiología. ISCII. Ministerio de Sanidad y Consumo.
Nota: la introducción de la vacuna en España se produjo en 2000.

VACUNAS_Maquetación 1 02/08/12 7:19 Página 62

La vacuna del sarampión se hace obligatoria en 1978, y aunque los registros de incidencia no comienzan hasta 1986, se observa un patrón característico con tendencia a la erradicación. El último caso registrado data de 1997, casi 20 años después del comienzo de la vacunación sistemática en la población infantil.

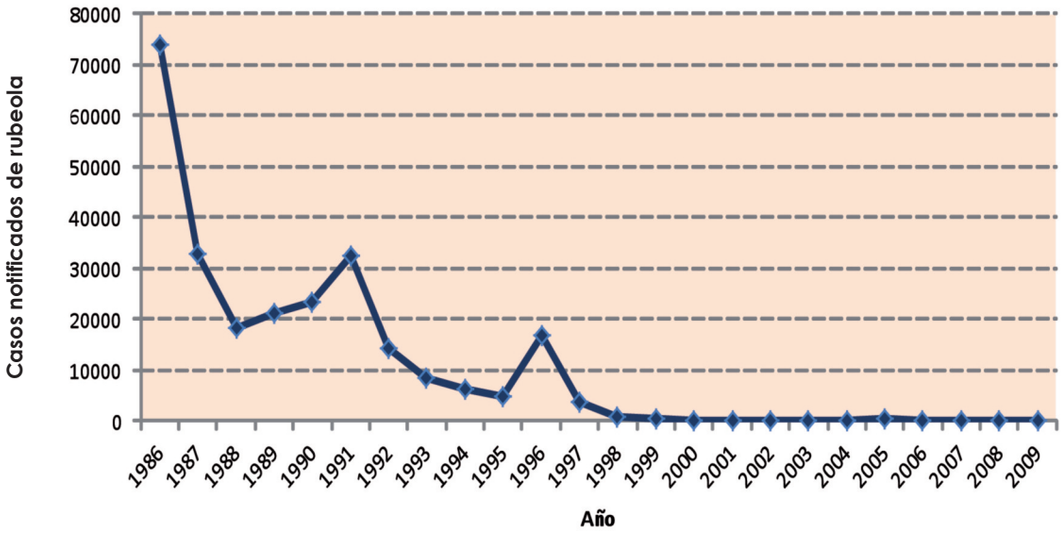
Gráfico 15: Evolución de la incidencia de sarampión en España



Fuente: INE. Centro Nacional de Epidemiología. ISCII. Ministerio de Sanidad y Consumo.
Nota: la introducción de la vacuna en España se produjo en 1978.

La rubeola, al igual que el sarampión, muestra una marcada tendencia a la baja. La vacuna se introdujo en 1979 y justo 10 años después comienza el registro de su incidencia. Desde 1998 no se informa de ningún caso de la enfermedad.

Gráfico 16: Evolución de la incidencia de la rubeola en España

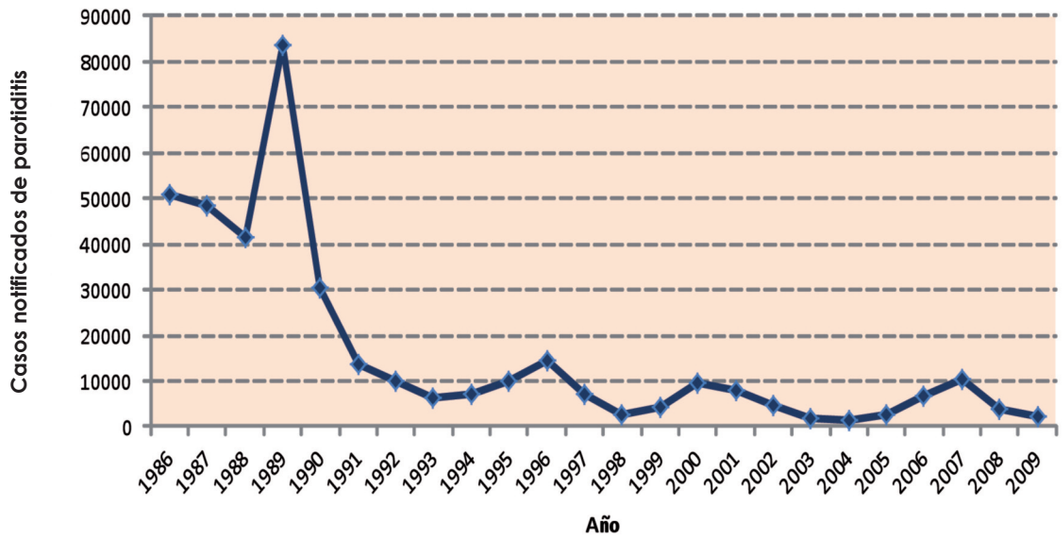


Fuente: INE. Centro Nacional de Epidemiología. ISCII. Ministerio de Sanidad y Consumo.
Nota: la introducción de la vacuna en España se produjo en 1979.

VACUNAS_Maquetación 1 02/08/12 7:19 Página 63

Los datos de incidencia de las paperas o parotiditis muestran una bajada de casos desde 1986 hasta 2009. Durante los años 1986-1990 se produce un pico, aumentándose el número de casos en casi 30.000 unidades. Tras la bajada de los mismos en 1991, se observa un patrón cíclico de incidencia con tendencia a la disminución.

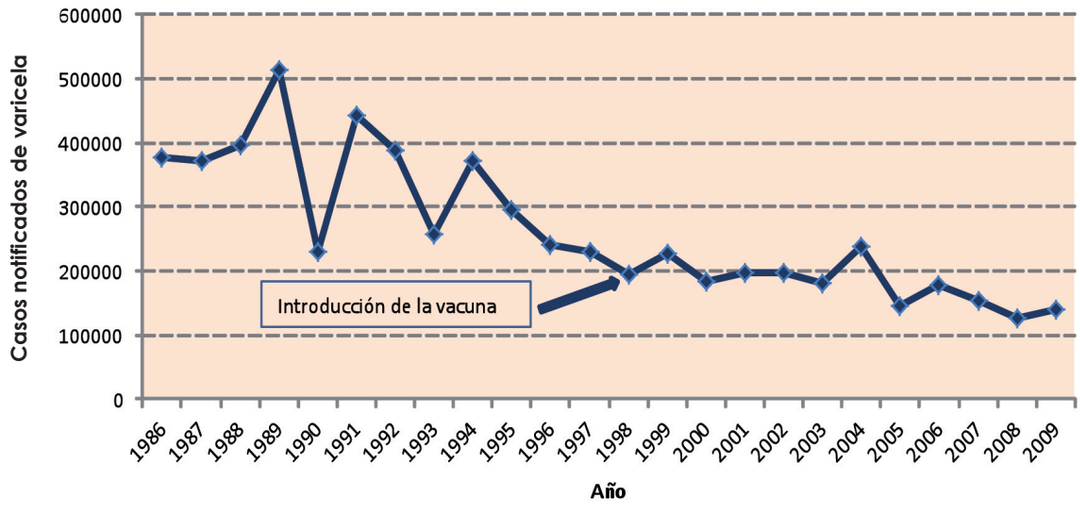
Gráfico 17: Evolución de la incidencia de la parotiditis en España



Fuente: INE. Centro Nacional de Epidemiología. ISCII. Ministerio de Sanidad y Consumo.
Nota: la introducción de la vacuna en España se produjo en 1981.

En el caso de la varicela se observa una disminución en los registros de la misma, que se hace más notable con la introducción de la vacuna en el año 1998. Antes de la vacunación se dan picos de subida bastante notorios de más de 100.000 casos, que pasan casi a desaparecer tras la vacunación.

Gráfico 18: Evolución de la incidencia de la varicela en España

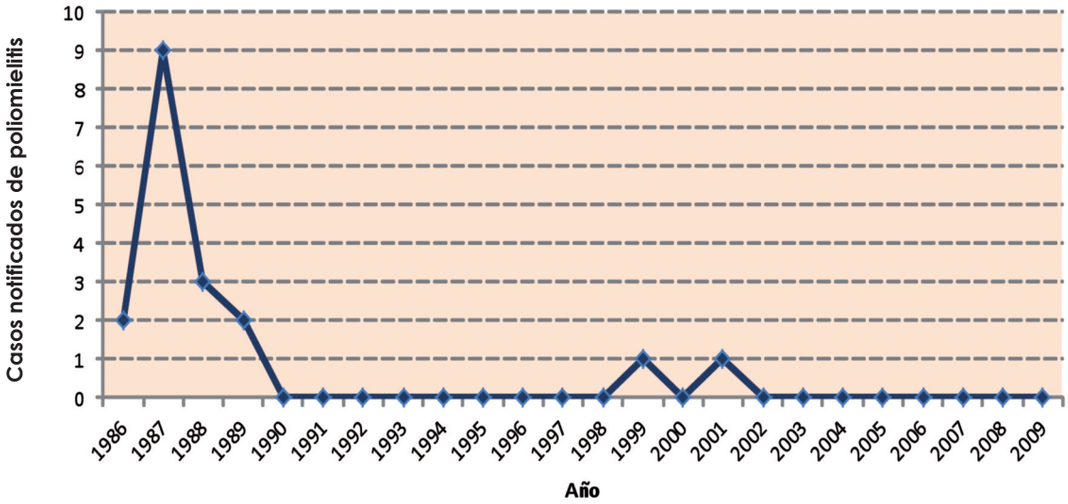


Fuente: INE. Centro Nacional de Epidemiología. ISCII. Ministerio de Sanidad y Consumo.
Nota: la introducción de la vacuna en España se produjo en 1998.

VACUNAS_Maquetación 1 02/08/12 7:19 Página 64

Los casos documentados de polio desde 1986 son bastantes pocos (menos de 10). Desde 1989 no se produce ninguna notificación, hasta 1999 y 2001 donde se registra un caso asociado a la propia vacuna de la polio. La vacunación sistemática comienza en 1963, y hoy se considera a España como región libre de polio.

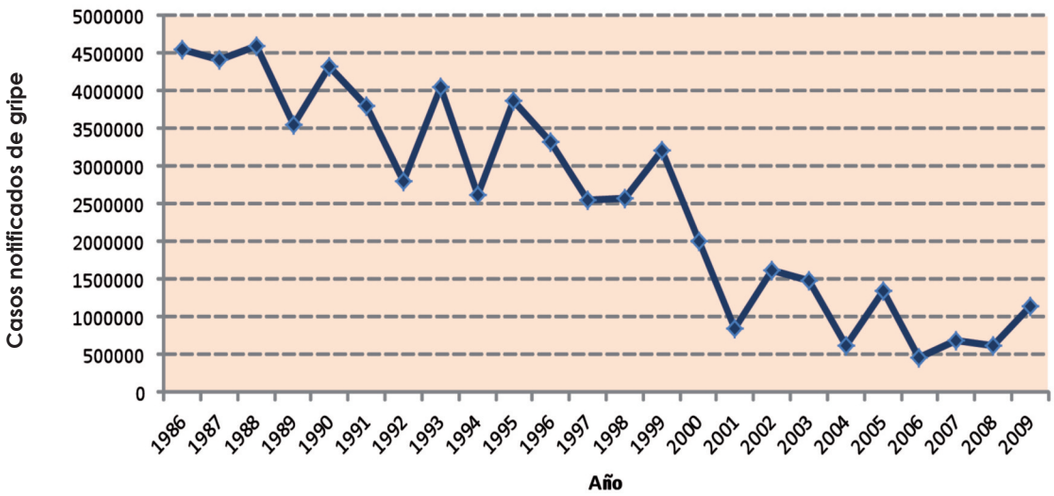
Gráfico 19: Evolución de la incidencia de la poliomielitis en España



Fuente: INE. Centro Nacional de Epidemiología. ISCII. Ministerio de Sanidad y Consumo.
Nota: la introducción de la vacuna en España se produjo en 1963.

La vacuna de la gripe está aconsejada en la población de riesgo y solo se hace obligatorio para determinados grupos poblacionales. Los registros de incidencia al igual que en otras enfermedades infectocontagiosas comienzan en 1986; desde entonces, los casos registrados de gripe han ido disminuyendo con los años. Se observan pequeños picos de subida cada varios años, pero en general, la tendencia es a la baja.

Gráfico 20: Evolución de la incidencia de la gripe en España



Fuente: INE. Centro Nacional de Epidemiología. ISCII. Ministerio de Sanidad y Consumo.

VACUNAS_Maquetación 1 02/08/12 7:19 Página 65

Tabla 22: Resumen de la incidencia

Vacunas	Incidencia enfermedades de declaración obligatoria			
	Años	Dato inicial	Dato final	Evolución intermedia
Tuberculosis	1986-2009	13.841	6.131	**Disminuye**
Difteria	1986-2009	2	0	**Se extingue**
Tétanos	1986-2009	69	9	**Disminuye**
Tos Ferina	1986-2009	55.841	538	**Disminuye**
Hepatitis A	1997-2009	1.811	2.695	**Patrón irregular**
Hepatitis B	1997-2009	1.158	871	**Patrón irregular**
Haemophilus influenzae tipo B	No hay datos			
Meningococo	1986-2009	2.669	725	**Disminuye**
Sarampión	1986-2009	220.096	44	**Disminuye**
Rubeola	1986-2009	74.073	30	**Disminuye**
Parotiditis	1986-2009	20.994	2.172	**Disminuye**
Varicela	1986-2009	376.754	141.399	**Disminuye**
Neumococo	No hay datos			
Virus del papiloma humano	No hay datos			
Polio	1986-2009	2	0	**Se extingue**
Gripe	1986-2009	4.555.662	1.137.615	**Disminuye**

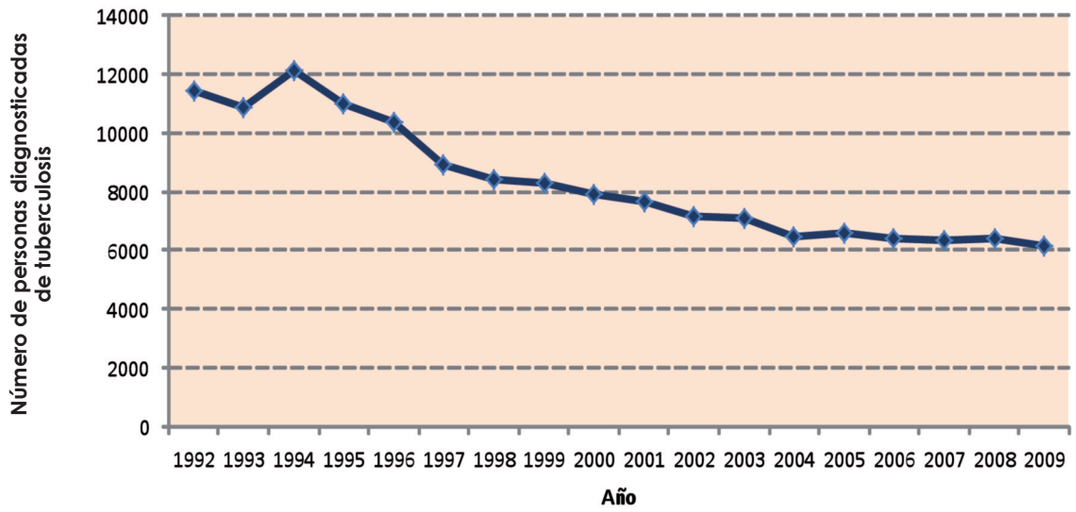
Fuente: INE. Instituto Carlos III - Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad.

A continuación, se resumen los datos de incidencia para cada una de las enfermedades infectocontagiosas de las que se disponen vacunas. Se indica los años de registro, el dato numérico inicial y final, y la evolución observada.

6.4. Morbilidad hospitalaria asociada (series 1992-2009)

El registro de ingresos hospitalarios por tuberculosis desde el año 1992 hasta el año 2009 muestra una tendencia a la baja (casi la mitad de los ingresos). Esta tendencia es paulatina y no muy marcada.

Gráfico 21: Hospitalizaciones en España. Tuberculosis

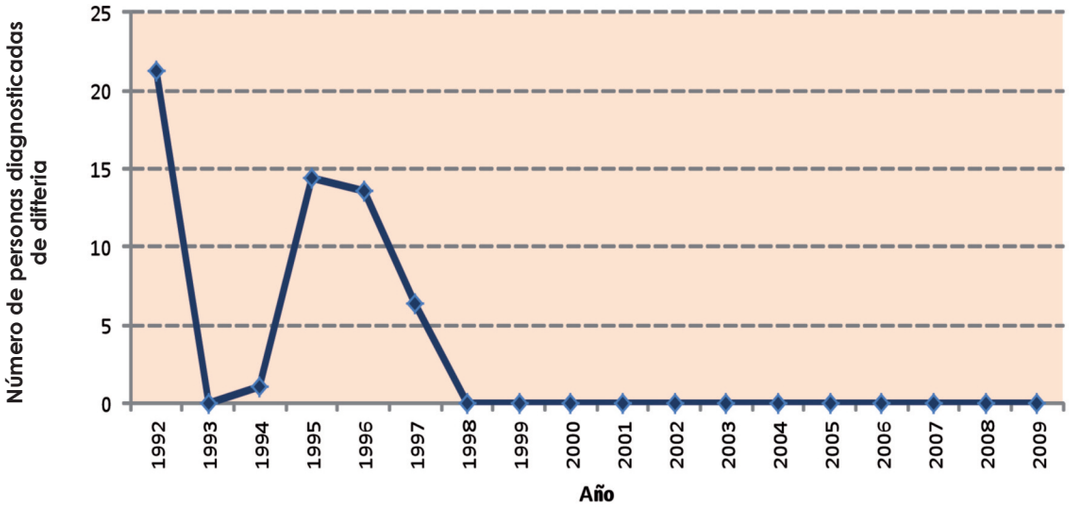


Fuente: INE.
Nota: la introducción de la vacuna en España se produjo en 1927.

VACUNAS_Maquetación 1 02/08/12 7:19 Página 66

En el caso de la difteria, los ingresos hospitalarios son bastantes pocos (menos de 25 personas), y a partir de 1998, los registros hospitalarios no muestran ninguna persona hospitalizada por dicha enfermedad.

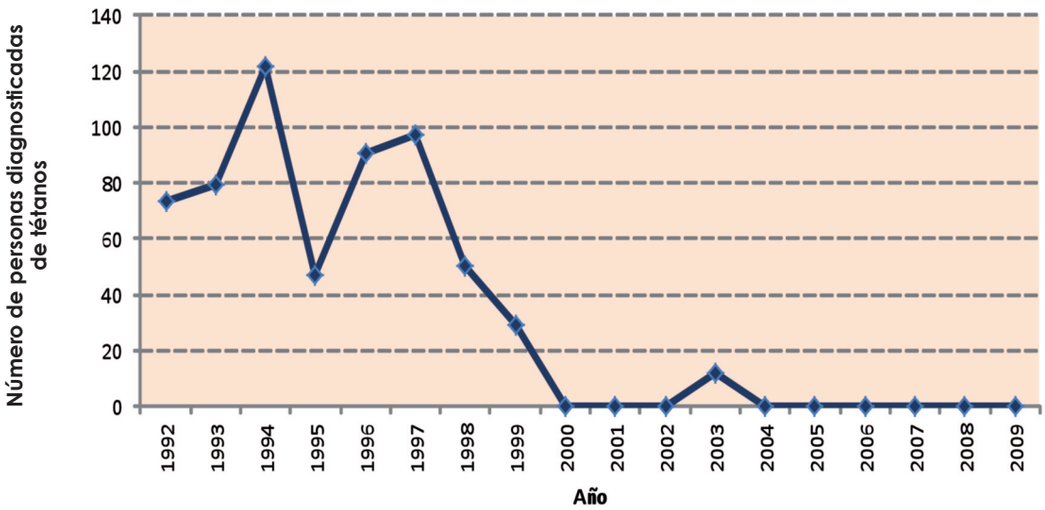
Gráfico 22: Hospitalizaciones en España. Difteria



Fuente: INE.
Nota: la introducción de la vacuna en España se produjo en 1965.

Los ingresos hospitalarios por tétanos muestran un patrón parecido al ya visto con la difteria. En este caso el número de personas hospitalizadas no llega a los 140. No es hasta el año 2000 cuando empiezan a no registrarse hospitalizaciones por tétanos, con un ligero pico en 2003.

Gráfico 23: Hospitalizaciones en España. Tétanos

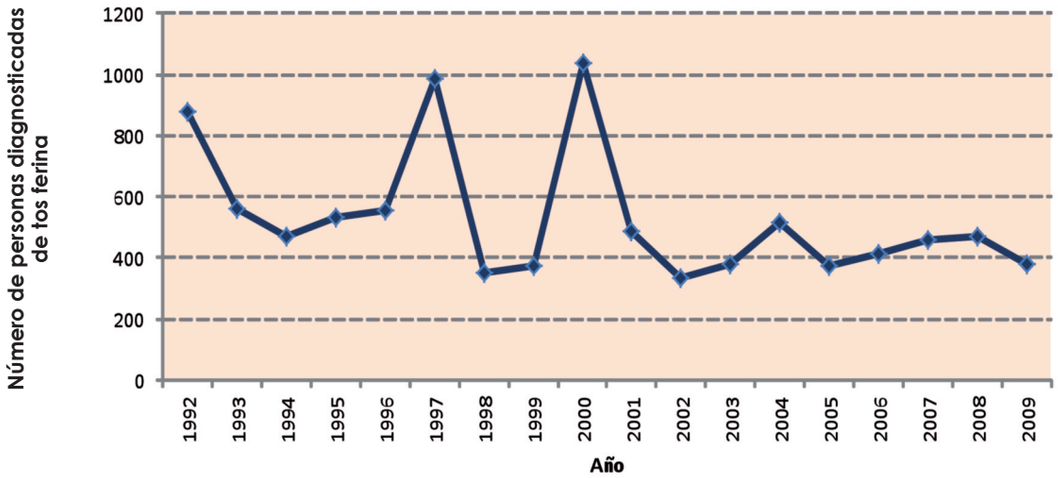


Fuente: INE.
Nota: la introducción de la vacuna en España se produjo en 1945.

VACUNAS_Maquetación 1 02/08/12 7:19 Página 67

Las hospitalizaciones por tos ferina están en torno al millar. La tendencia global parece apuntar a la baja, aunque se dan dos picos bastantes importantes en los años 1997 y 2000. En el año 2009 los ingresos hospitalarios fueron menos de 400.

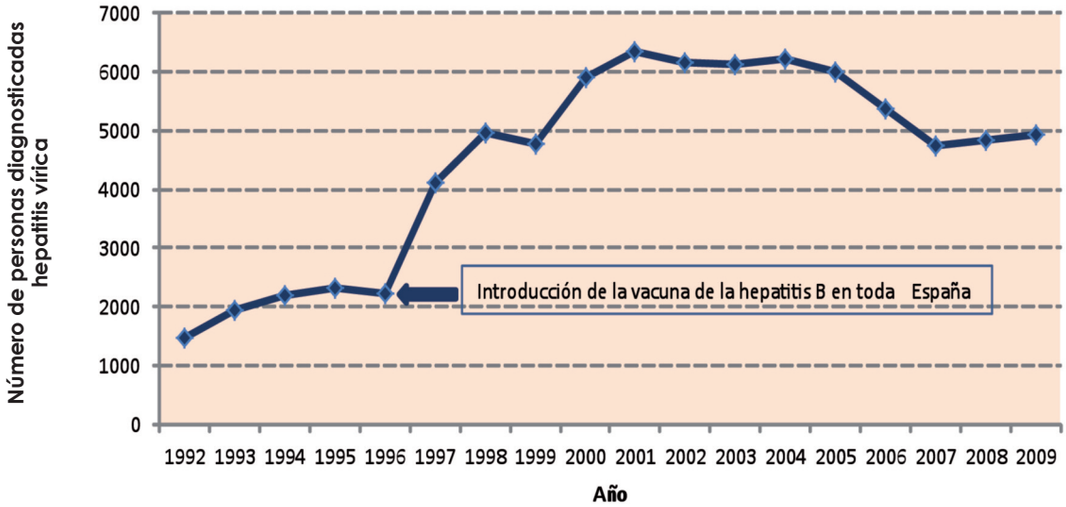
Gráfico 24: Hospitalizaciones en España. Tos ferina



Fuente: INE.
Nota: la introducción de la vacuna en España se produjo en 1965.

Los ingresos hospitalarios por hepatitis vírica incluyen todos los diagnósticos por el virus de la hepatitis, es decir, todas las hepatitis víricas existentes además de la hepatitis A y B. Por este motivo, no se puede establecer bien la influencia de la vacunación para estas dos enfermedades. La gráfica muestra un aumento considerable del número de personas hospitalizadas por hepatitis vírica desde 1996 hasta 2009. Aunque se indica el año de introducción de la vacuna de la hepatitis B, en este caso no se debe tener como referencia por el motivo anteriormente explicado. Lo mismo sucedería con la hepatitis A.

Gráfico 25: Hospitalizaciones en España. Hepatitis vírica

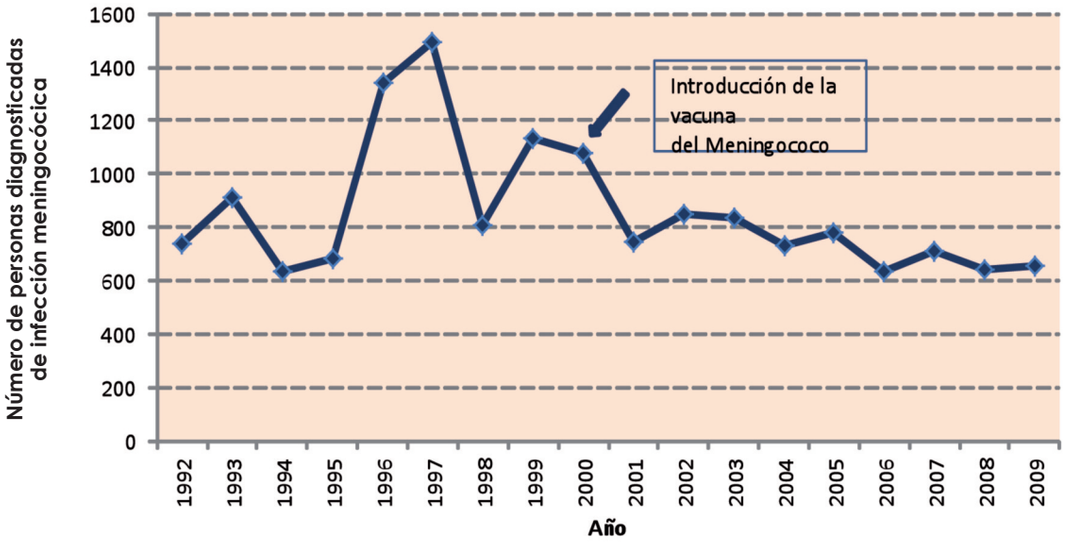


Fuente: INE.
Nota: la introducción de la vacuna de la hepatitis A y de la hepatitis B en España se produjo en 1995 y 1996, respectivamente.

VACUNAS_Maquetación 1 02/08/12 7:19 Página 68

La meningitis bacteriana por meningococo muestra una distribución más o menos estable en cuanto a ingresos hospitalarios se refiere, observándose unos picos al alza entre 1996-1997 y 1999-2000, que en ningún caso llegar a suponer el doble de casos respecto a la primera fecha de registro. Aunque lentamente, a partir de la introducción de la vacuna en el año 2000 se observa una tendencia decreciente.

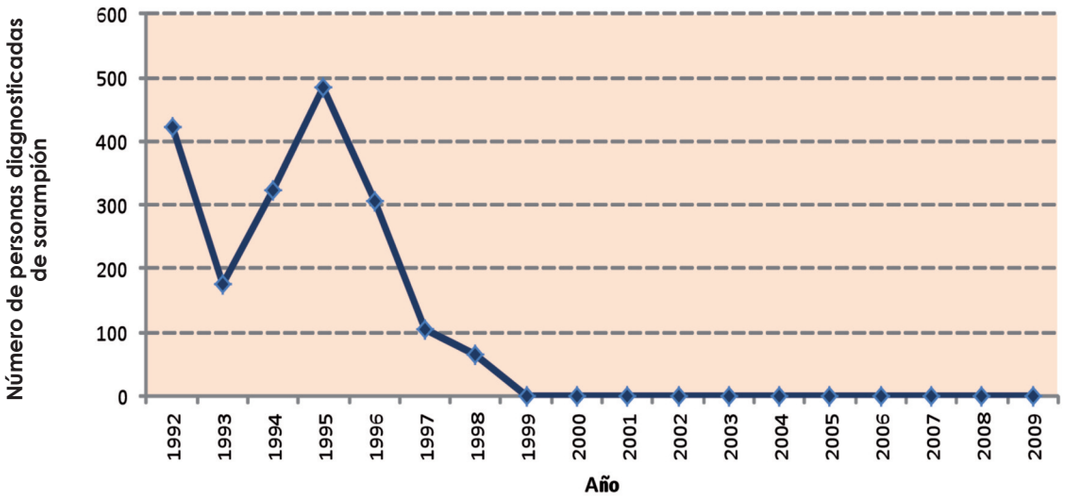
Gráfico 26: Hospitalizaciones en España. Meningococo



Fuente: INE.
Nota: la introducción de la vacuna en España se produjo en 2000.

La incidencia de ingresos hospitalarios por sarampión muestra un patrón claro a la baja. Desde 1999 no se notifica ninguna hospitalización por dicha enfermedad. El mayor pico registrado data de 1995 con un total de casi 500 hospitalizaciones.

Gráfico 27: Hospitalizaciones en España. Sarampión

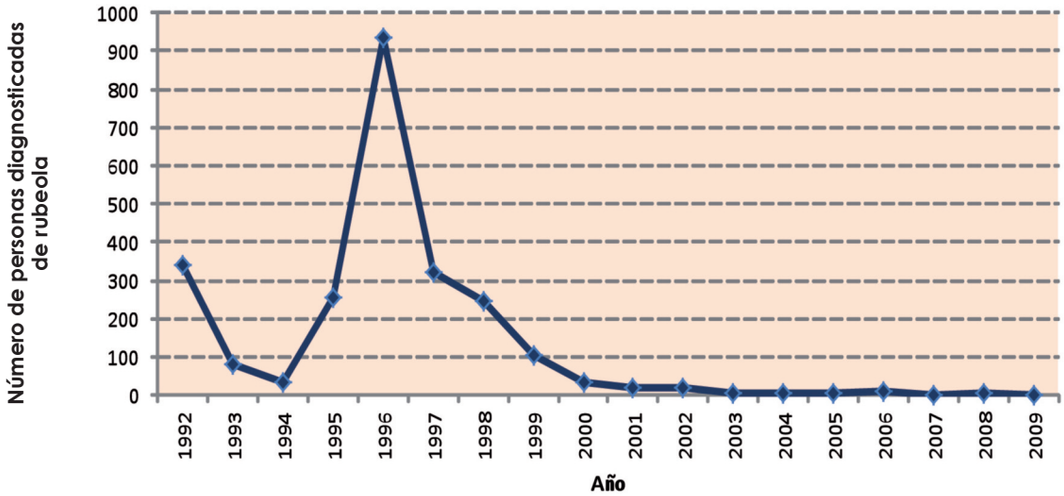


Fuente: INE.
Nota: la introducción de la vacuna en España se produjo en 1978.

VACUNAS_Maquetación 1 02/08/12 7:19 Página 69

La rubeola sigue un comportamiento similar al del sarampión. Se observa una bajada drástica del número de hospitalizaciones que se hace notoria en 1997 y llega a ser mínima a partir de 2002. En este caso, también se muestra un pico de elevación en el año 1996, que no llega al millar de casos.

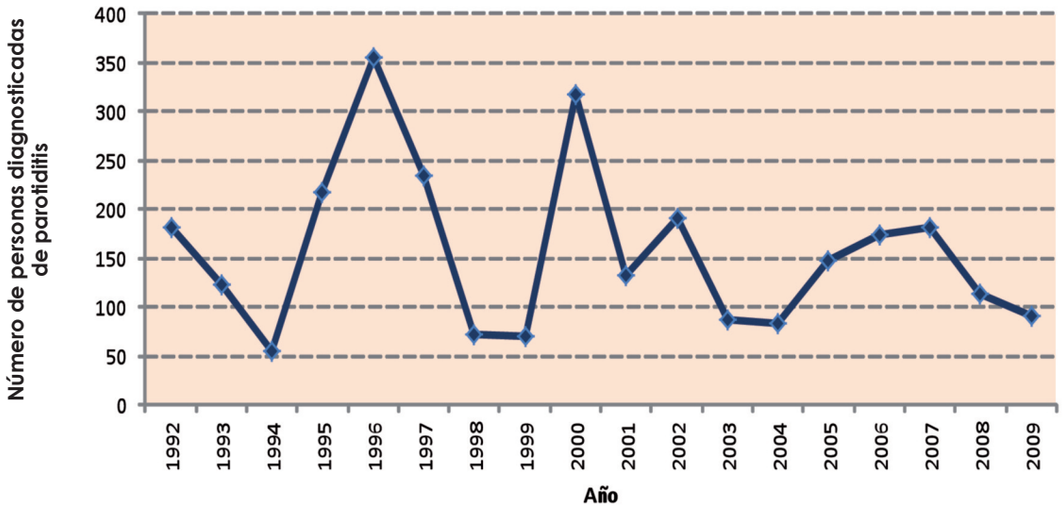
Gráfico 28: Hospitalizaciones en España. Rubeola



Fuente: INE.
Nota: la introducción de la vacuna en España se produjo en 1979.

Los ingresos hospitalarios por parotiditis en España muestran un patrón irregular. El registro, que va desde 1992 hasta 2009, no informa de una tendencia clara de comportamiento. Se observan picos de subida y de bajada, que van desde los 50 casos hasta los 350. Globalmente en ningún caso se llega a los 400 casos.

Gráfico 29: Hospitalizaciones en España. Parotiditis

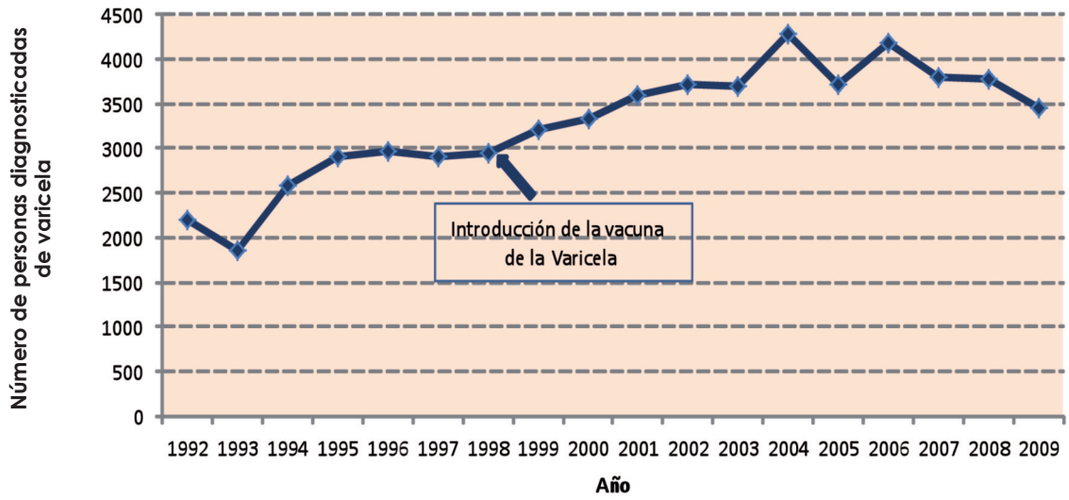


Fuente: INE.
Nota: la introducción de la vacuna en España se produjo en 1981.

VACUNAS_Maquetación 1 02/08/12 7:19 Página 70

En el caso de la varicela, y a pesar de la introducción de la vacuna en 1998, la tendencia en cuanto a ingresos hospitalarios se refiere es creciente. Pasa de aproximadamente 2000 casos reportados en 1992, hasta los 3500 en 2009. Este aumento puede deberse a la incidencia de la varicela en población adulta que no esté vacunada, donde el cuadro clínico es más grave.

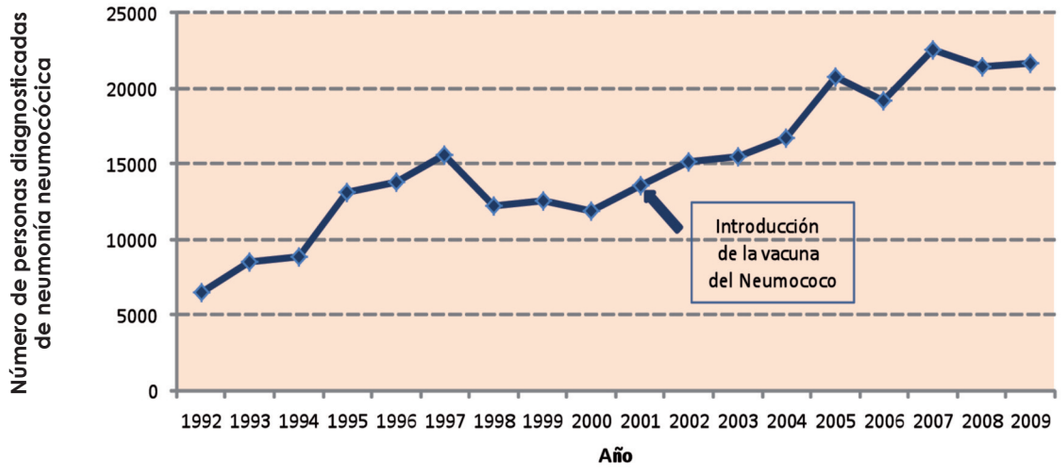
Gráfico 30: Hospitalizaciones en España. Varicela



Fuente: INE.
Nota: la introducción de la vacuna en España se produjo en 1998.

La incidencia de las hospitalizaciones por neumonía (neumococo) muestra una tendencia alcista. Pasa de 600 casos en 1992 a estar por encima de los 20.000 en 2009. Esto puede ser debido a que es una vacuna de temprana introducción (2001) y que solo se recomienda en caso de pertenecer a la población de riesgo (niños, ancianos y enfermos crónicos).

Gráfico 31: Hospitalizaciones en España. Neumococo

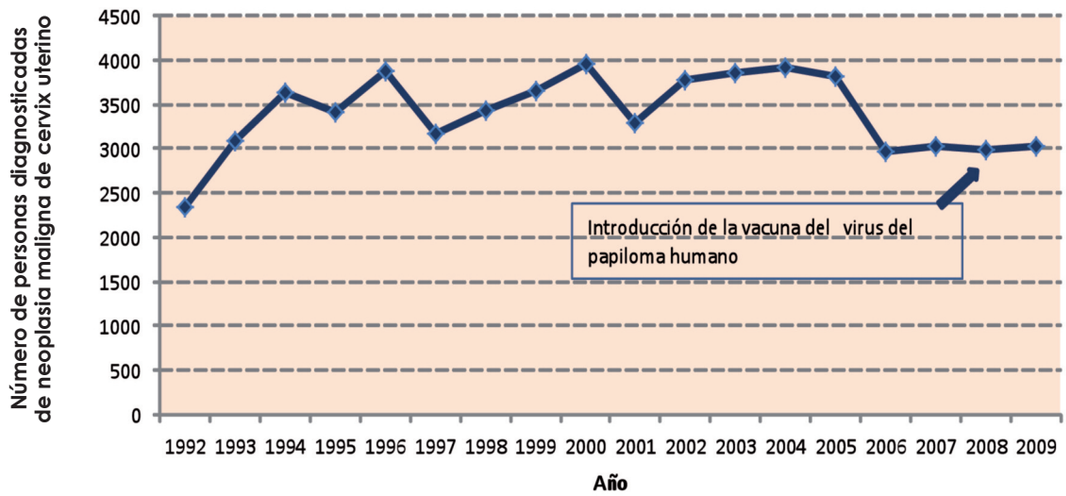


Fuente: INE.
Nota: la introducción de la vacuna en España se produjo en 2001.

VACUNAS_Maquetación 1 02/08/12 7:19 Página 71

La vacuna para la prevención del cáncer de cuello de útero por el virus del papiloma humano es de muy reciente introducción (2008). Por este motivo, no se puede hacer una correlación entre la introducción de la vacuna y la incidencia de los ingresos hospitalarios por neoplasias malignas de cuello uterino. El patrón de los ingresos hospitalarios se debe casi exclusivamente al contagio y transmisión de la enfermedad por la población susceptible de padecerla.

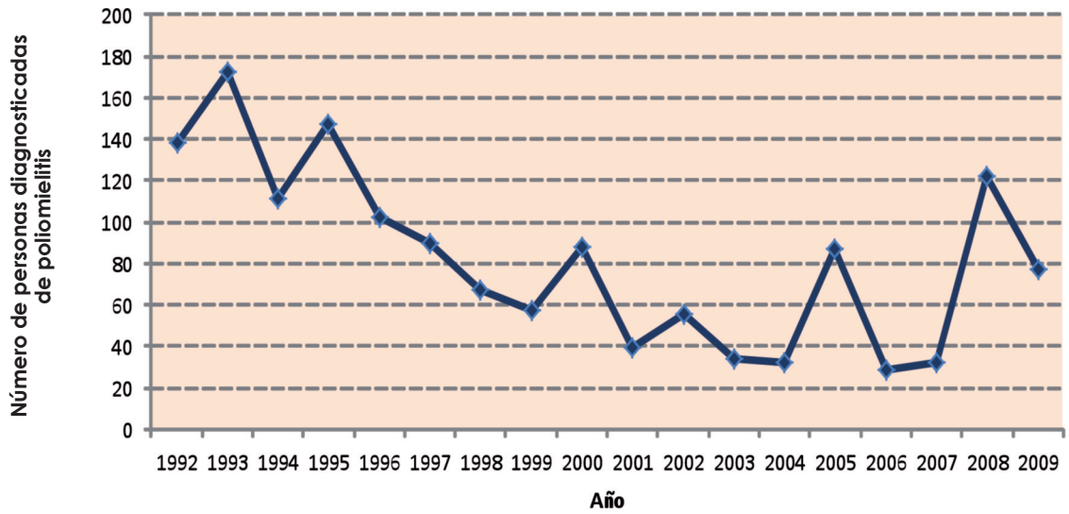
Gráfico 32: Hospitalizaciones en España. Virus del papiloma humano



Fuente: INE. Nota: la introducción de la vacuna en España se produjo en 2008.

Aunque la vacuna para la prevención de la polio se introdujo en 1963, a fecha de 2009 se siguen registrando ingresos hospitalarios por esta enfermedad. Desde 1992 la tendencia de estos ingresos es a disminuir; pero desde 2004, las hospitalizaciones han aumentado ligeramente. En toda la trayectoria histórica se observan distintos picos de alza y bajada de los ingresos hospitalarios. Estas hospitalizaciones se deben a las secuelas tardías de la propia enfermedad, puesto que desde 1989 no se ha detectado ningún caso autóctono de polio.

Gráfico 33: Hospitalizaciones en España. Poliomielitis

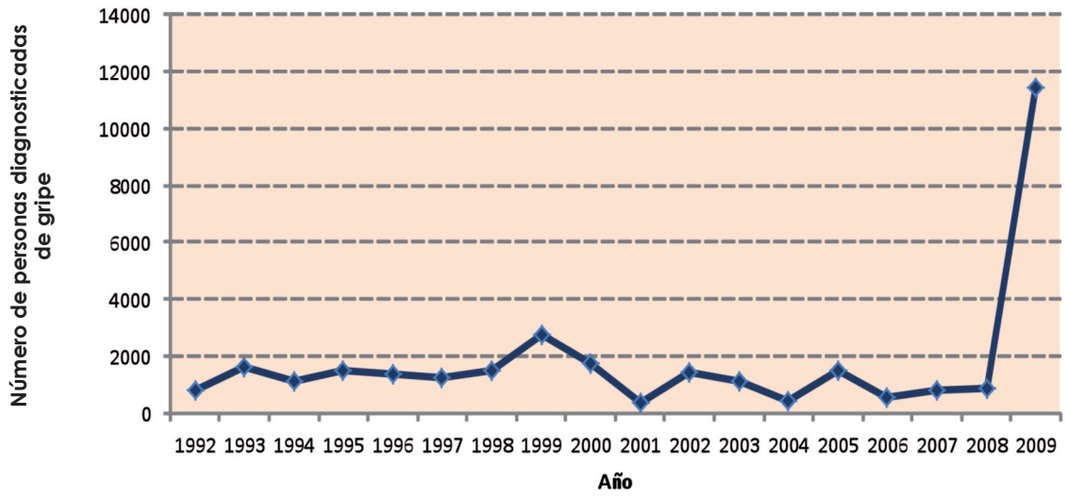


Fuente: INE. Nota: la introducción de la vacuna en España se produjo en 1963.

VACUNAS_Maquetación 1 02/08/12 7:19 Página 72

La gripe, por su clínica, no es una enfermedad que normalmente requiera hospitalización salvo en casos graves que suelen tener lugar en población de riesgo. Por ello, la incidencia de ingresos hospitalarios es baja y se mantiene más o menos estable durante los años de registro.

Gráfico 34: Hospitalizaciones en España. Gripe



Fuente: INE.

Si bien cabe destacar el aumento de las hospitalizaciones en torno al año 2009 debido a la gran epidemia mundial de gripe A que tuvo lugar en dicho año. Esta variante del virus *Influenza* fue bastante virulenta y de ahí la importancia de hacer una detección y seguimiento

Tabla 23: Resumen de morbilidad

Vacunas	Morbilidad		
	Dato inicial	Dato final	Evolución intermedia
Tuberculosis	11.461	6.169	Disminuye
Difteria	21	0	Se extingue
Tétanos	73	0	Prácticamente no hay casos
Tos Ferina	877	382	Disminuye
Hepatitis vírica	1.483	4.936	Aumenta
Haemophilus Influenzae tipo b	No hay datos		
Meningococo	742	656	Disminuye
Sarampión	422	0	Se extingue
Rubeola	341	2	Prácticamente se extingue
Parotiditis	182	91	Patrón irregular
Varicela	2.205	3.464	Aumenta
Neumococo	6.451	21.688	Aumenta
Virus del papiloma humano	2.339	3.026	Distribución estable
Polio	138	77	Disminuye (repunte últimos años)
Gripe	787	11.465	Distribución estable (repunte 2009)

Fuente: INE 1992-2009. Instituto Carlos III - Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad.

VACUNAS_Maquetación 1 02/08/12 7:19 Página 73

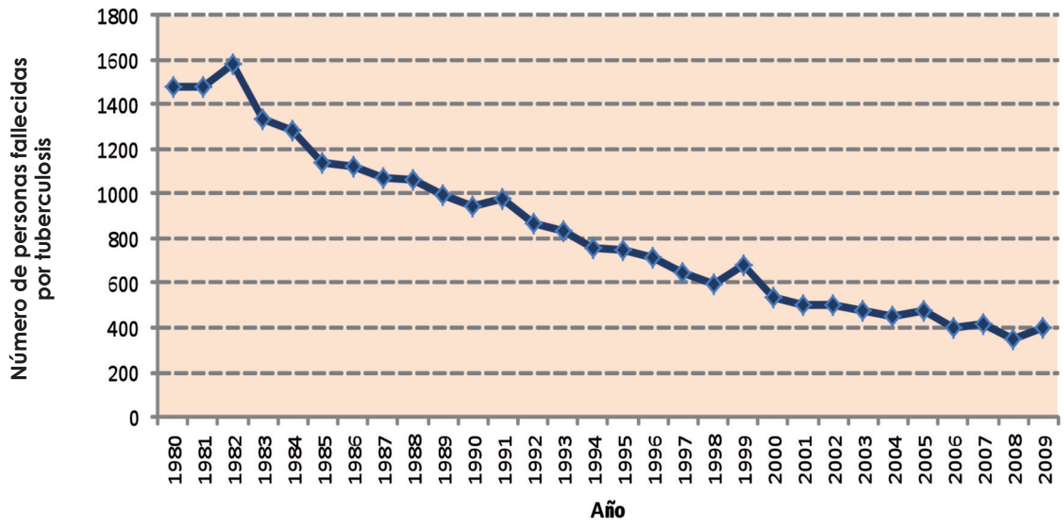
hospitalario. En periodos interpandémicos, el control de la gripe está basado casi exclusivamente en la administración de la vacuna a los diferentes grupos de población con mayor riesgo de complicaciones.

En el cuadro anterior, se resumen todos los datos referentes a las hospitalizaciones por las enfermedades anteriormente descritas. Se muestra el dato numérico inicial, el dato final y la evolución observada, tomando como referencia los datos de morbilidad hospitalaria publicados por el INE.

6.5. Mortalidad asociada (series 1980-2009)

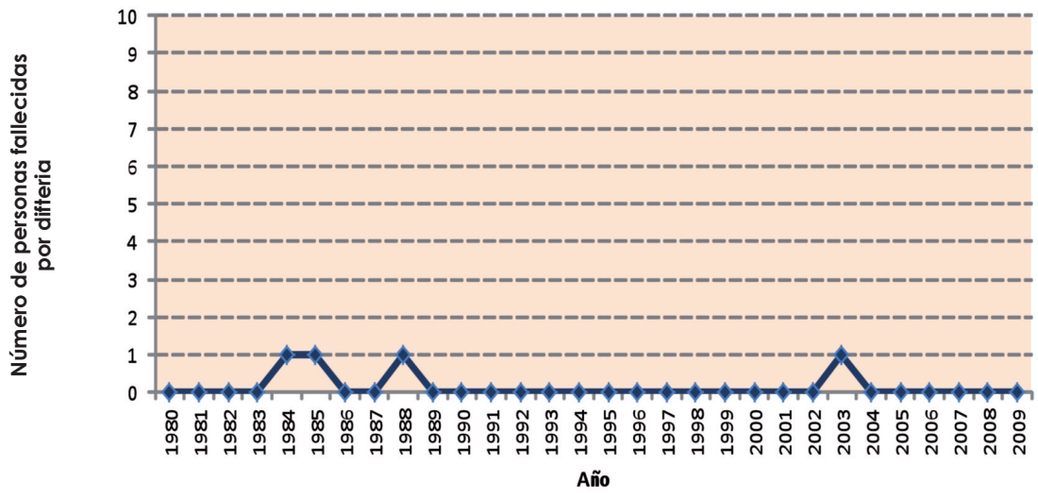
A partir de los datos de mortalidad, según causa de muerte obtenidos por el INE, se analizó la proyección temporal para cada una de las enfermedades prevenibles de las que actualmente se dispone vacuna. Las defunciones asociadas a tuberculosis han ido disminuyendo desde 1980 hasta 2009. Se observa una bajada paulatina y ligeramente marcada, sin grandes picos de incidencia. La disminución de la mortalidad es de aproximadamente 400 casos por década.

Gráfico 35: Personas fallecidas en España. Tuberculosis



Fuente: INE. Nota: la introducción de la vacuna en España se produjo en 1927.

Gráfico 36: Personas fallecidas en España. Difteria



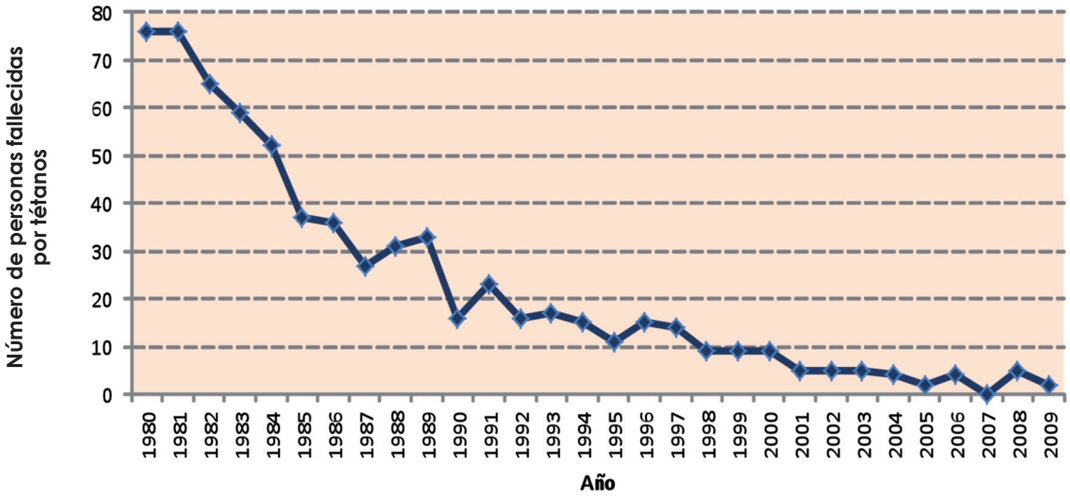
Fuente: INE. Nota: la introducción de la vacuna en España se produjo en 1945.

VACUNAS_Maquetación 1 02/08/12 7:19 Página 74

La difteria muestra un patrón casi erradicado en cuanto a muertes se refiere. La incidencia de la mortalidad desde 1980 es casi nula. Solo se observa un caso de fallecimiento en 1984, 1985 y 2003. Es probable que una alta cobertura de vacunación para esta enfermedad pueda ser la causante de la baja mortalidad observada.

La mortalidad causada por el tétanos ha ido disminuyendo desde 1980. El patrón observado es similar al de la tuberculosis, aunque la caída en este caso es un poco más marcada. Los casos de muerte por tétanos son inferiores a 10 a partir del 2001.

Gráfico 37: Personas fallecidas en España. Tétanos

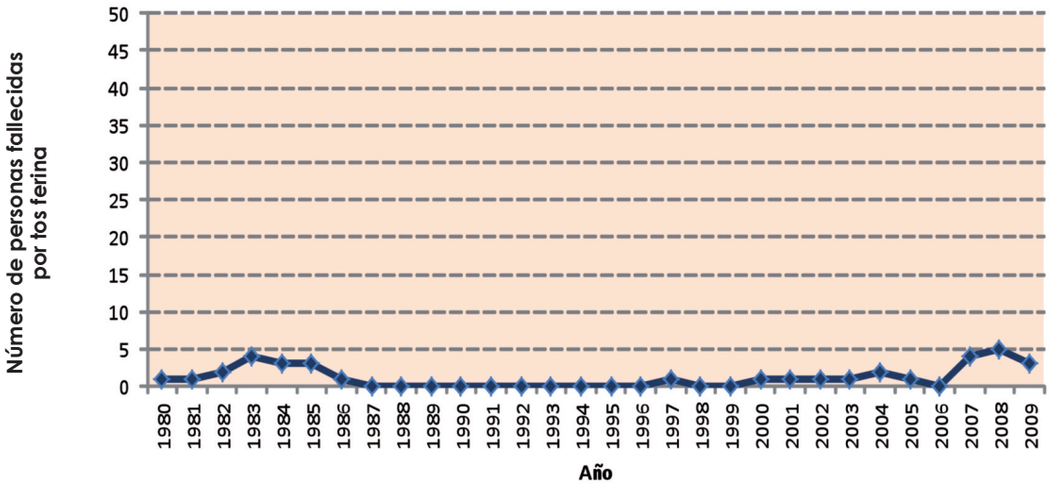


Fuente: INE. Nota: la introducción de la vacuna en España se produjo en 1965.

Los fallecimientos por tos ferina prácticamente son nulos. Nunca llegan a darse más de 5 casos en un mismo año. Estos pequeños picos de mortalidad tienen lugar en torno al año 1984 y 2008.

Es probable que una alta cobertura de vacunación en la población para esta enfermedad pueda ser la causante de la baja mortalidad registrada.

Gráfico 38: Personas fallecidas en España. Tos ferina

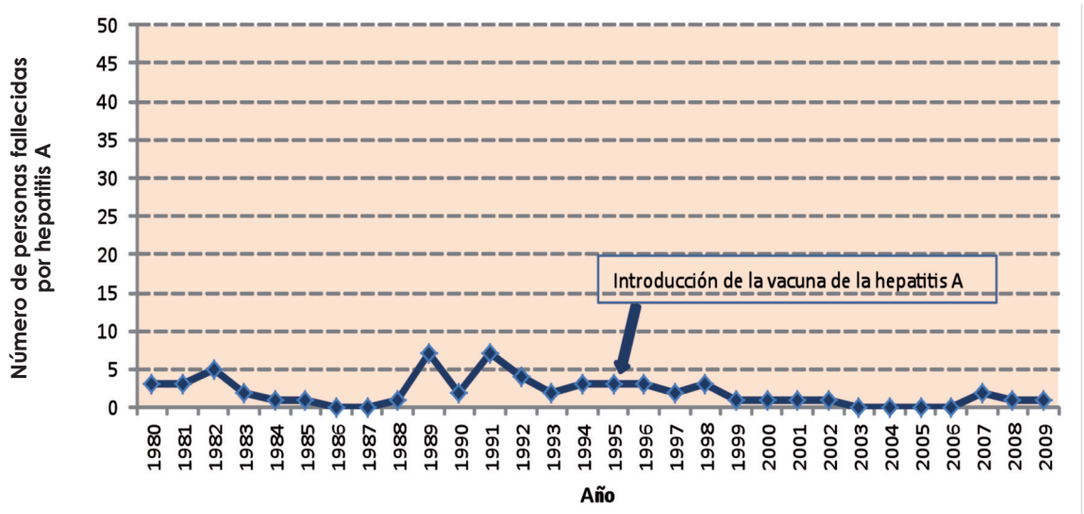


Fuente: INE. Nota: la introducción de la vacuna en España se produjo en 1965.

VACUNAS_Maquetación 1 02/08/12 7:19 Página 75

Los casos de muerte por hepatitis A son reducidos, no llegando nunca a superar los diez casos por año. La tasa de mortalidad se mantiene más o menos constante, sin grandes fluctuaciones. Se aprecia una ligera tendencia a la baja desde la introducción de la vacuna en 1995. Las muertes por hepatitis A son principalmente debidas a casos fulminantes de la misma.

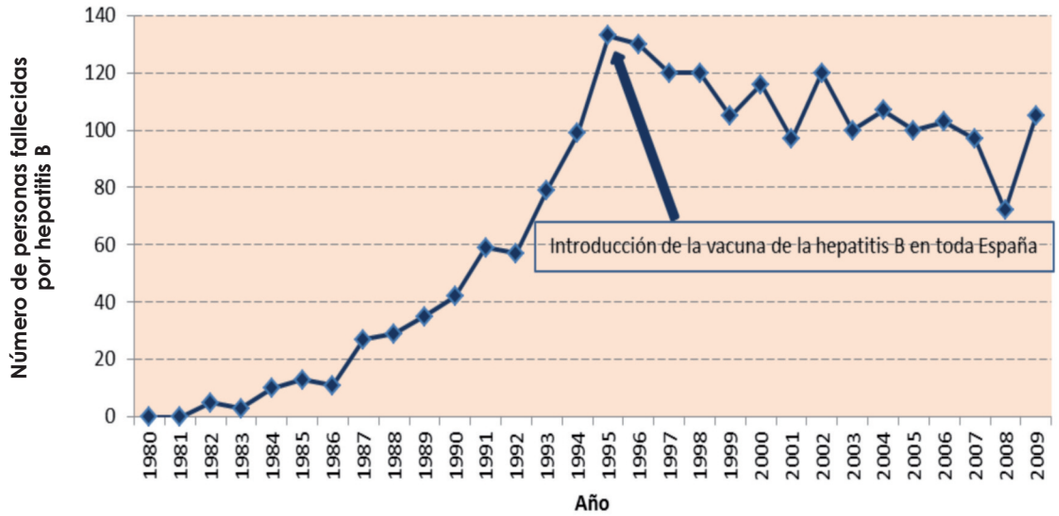
Gráfico 39: Personas fallecidas en España. Hepatitis A



Fuente: INE. Nota: la introducción de la vacuna en España se produjo en 1995.

La mortalidad por hepatitis B muestra una tendencia al alza, que se hace más drástica a partir del año 1995, un año antes de la introducción de la vacuna para la prevención de dicha enfermedad. El pico más alto se produce ese año y después vuelve a bajar de forma lenta, pero nunca por debajo de los niveles registrados en torno a los años 80. Este aumento puede ser debido al aumento de las conductas poblacionales que favorecen la infección y transmisión de la enfermedad (drogadicción, conductas sexuales, tatuajes, *piercings*, etc.).

Gráfico 40: Personas fallecidas en España. Hepatitis B

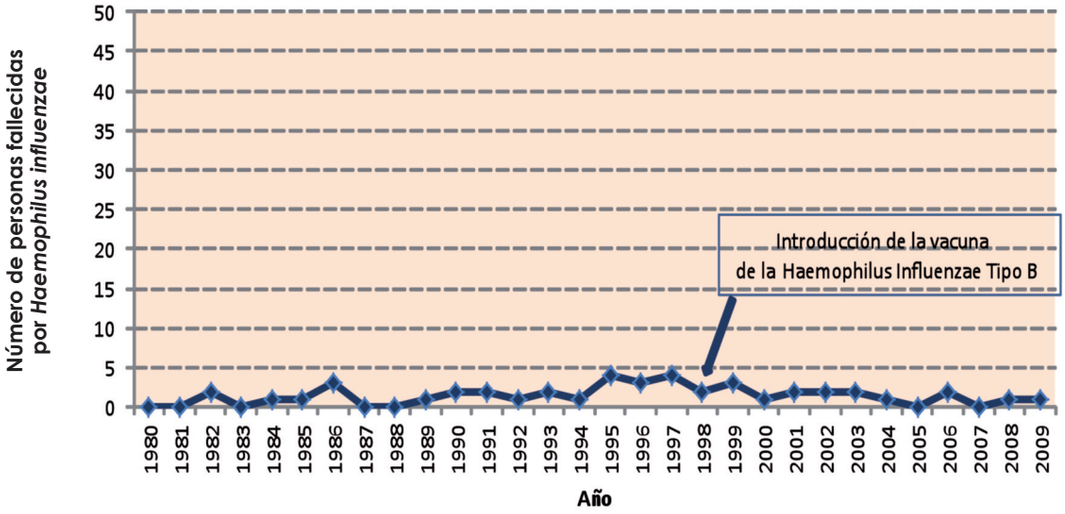


Fuente: INE. Nota: la introducción de la vacuna en España se produjo en 1996.

VACUNAS_Maquetación 1 02/08/12 7:19 Página 76

La infección por *H. influenzae* tipo b es mortal hasta en 5 ocasiones por año. En general la tasa de mortalidad es bastante baja. La introducción de la vacuna en el año 1998 no permite establecer una relación causa efecto.

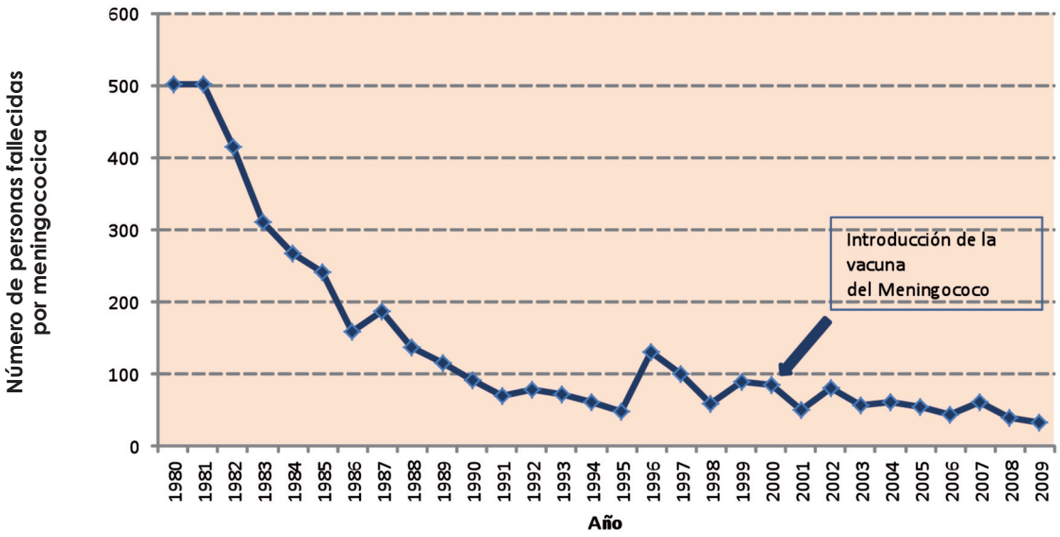
Gráfico 41: Personas fallecidas en España. *Haemophilus influenzae* tipo b



Fuente: INE.
Nota: la introducción de la vacuna en España se produjo en 1998.

La tasa de mortalidad atribuible al meningococo muestra una disminución bastante pronunciada desde el año 1981, pasando de los 500 casos por año a 50 (10 veces menos). A partir del año 95 hay un pequeño repunte de la mortalidad. La introducción de la vacuna en el año 2000 parece determinar una ligera bajada en la tasa de muerte.

Gráfico 42: Personas fallecidas en España. Meningococo

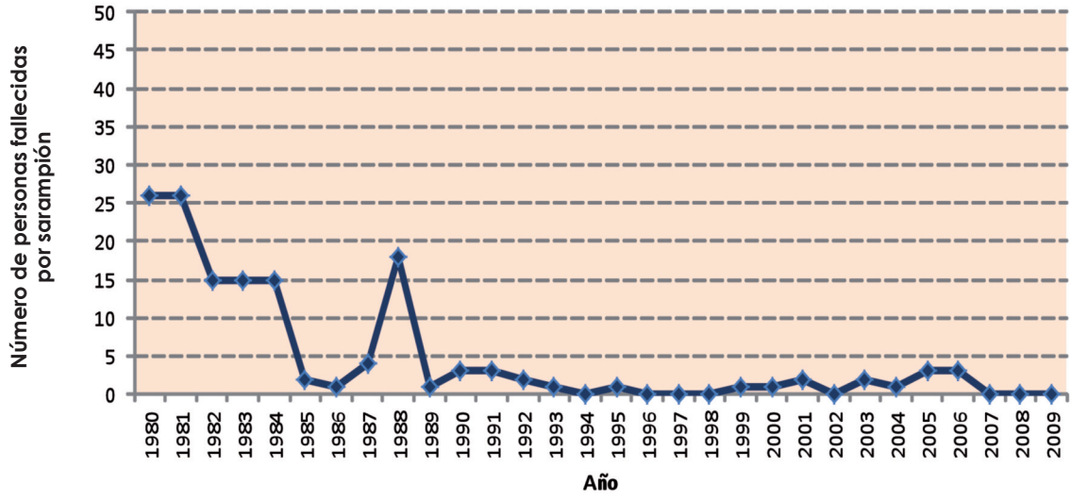


Fuente: INE.
Nota: la introducción de la vacuna en España se produjo en 1998.

VACUNAS_Maquetación 1 02/08/12 7:19 Página 77

Desde el año 1980, las muertes por sarampión han ido disminuyendo de forma escalonada hasta el año 2009. Si bien, hay un pequeño aumento de la mortalidad en torno al año 1988 (hasta 20 muertes al año), para volver a bajar de forma drástica en 1988 y mantenerse casi estable hasta la finalización del año de estudio en 2009.

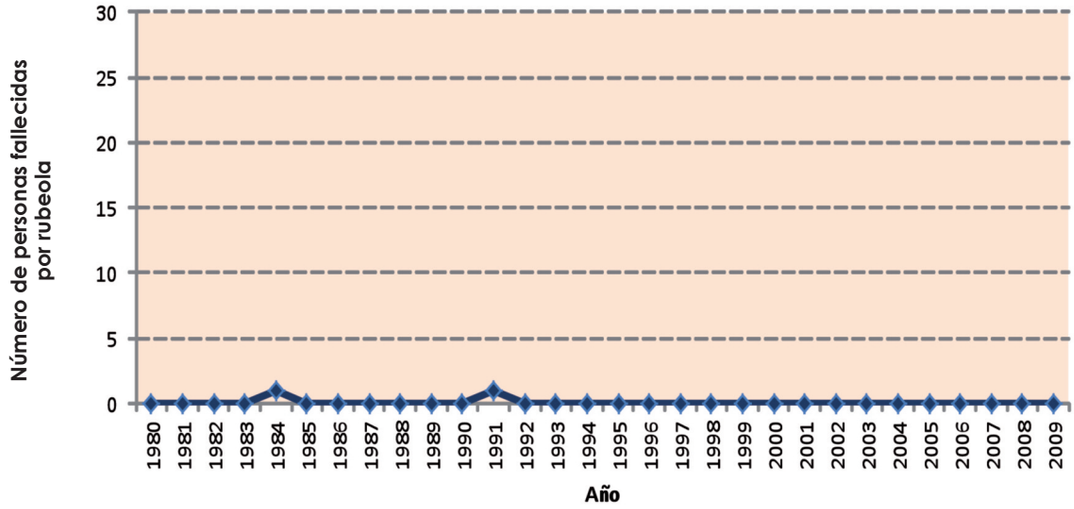
Gráfico 43: Personas fallecidas en España. Sarampión



Fuente: INE.
Nota: la introducción de la vacuna en España se produjo en 1978.

Los fallecimientos debido a la rubeola son prácticamente inexistentes desde 1980 (un año después de introducir la vacunación sistemática para la prevención de esta enfermedad) hasta el año 2009. Se registró un único caso al año en 1984 y en 1991.

Gráfico 44: Personas fallecidas en España. Rubeola

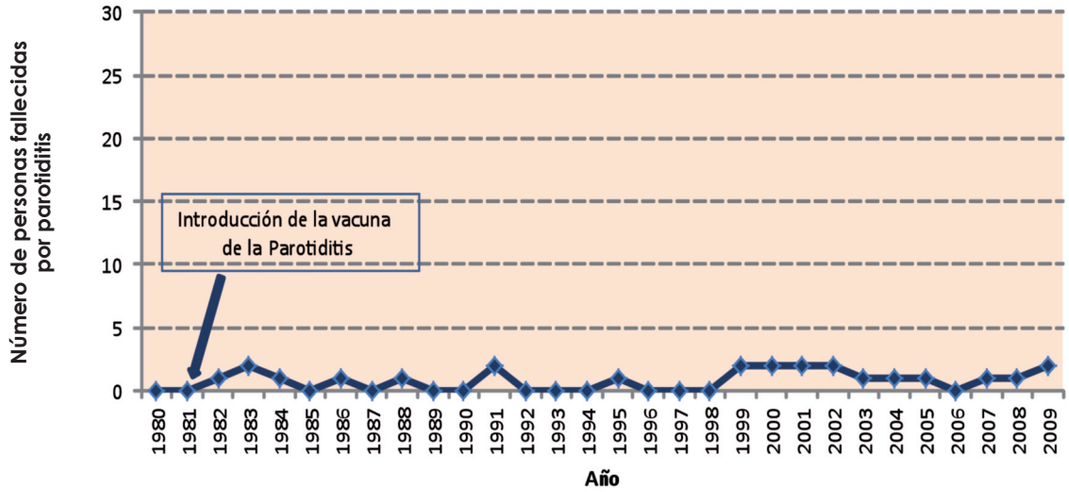


Fuente: INE.
Nota: la introducción de la vacuna en España se produjo en 1979.

VACUNAS_Maquetación 1 02/08/12 7:19 Página 78

Las muertes por parotiditis o paperas se han mantenido bastante bajas desde 1980 y nunca ha llegado a superar los 5 casos al año. La introducción de la vacunación sistemática en 1981 no parece dejar efectos visibles en la tasa de mortalidad que se mantiene más o menos estable a lo largo de los años, con algunos pequeños picos fluctuantes.

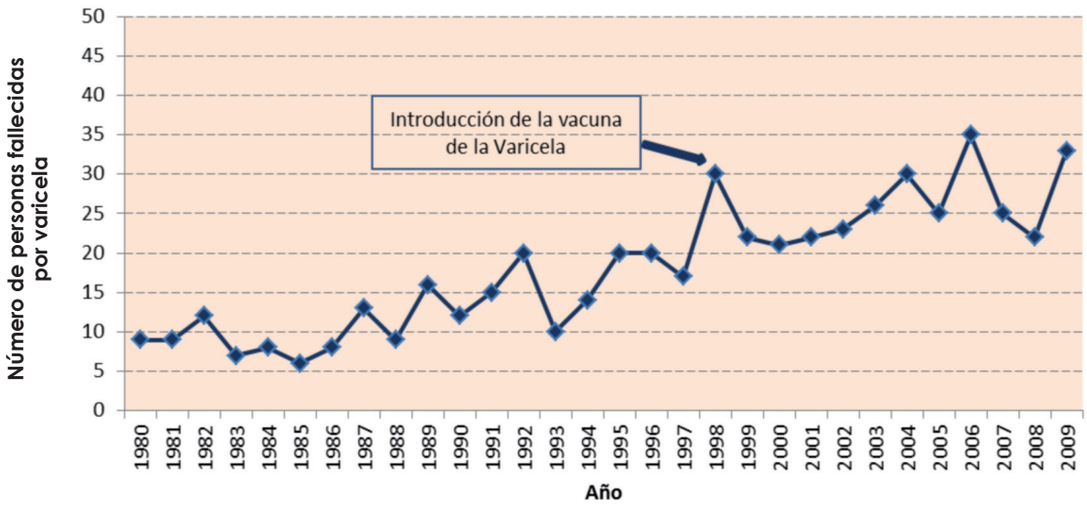
Gráfico 45: Personas fallecidas en España. Parotiditis



Fuente: INE.
Nota: la introducción de la vacuna en España se produjo en 1981.

La varicela es una enfermedad cuyo pronóstico empeora a medida que aumenta la edad del individuo. La tasa de mortalidad para esta enfermedad ha ido aumentando con los años desde 1980 con pequeñas fluctuaciones. La introducción de la vacuna no parece estimular una bajada en el número de muertes por varicela. Este aumento puede venir determinado por la infección en la población de adultos no vacunados y que no sufrieron la enfermedad en la infancia.

Gráfico 46: Personas fallecidas en España. Varicela

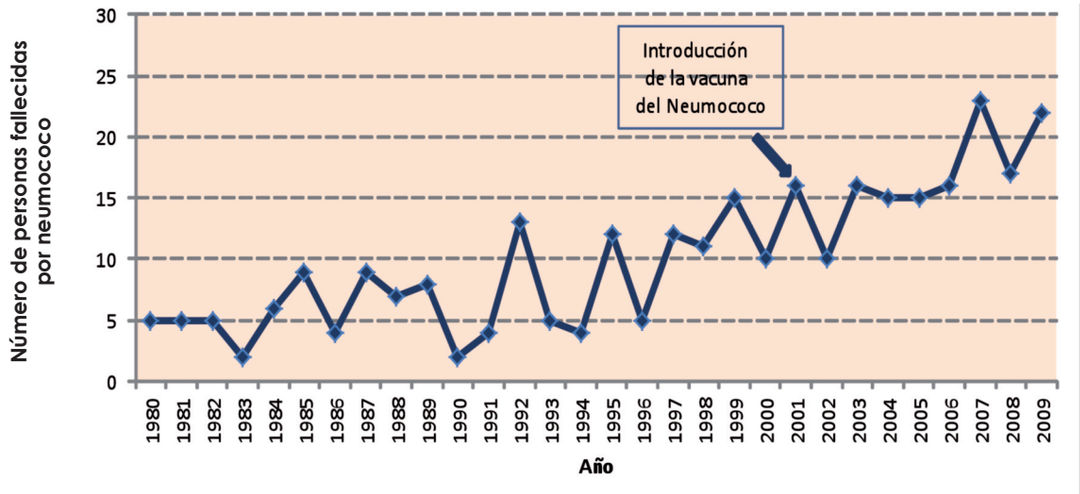


Fuente: INE.
Nota: la introducción de la vacuna en España se produjo en 1998.

VACUNAS_Maquetación 1 02/08/12 7:19 Página 79

La mortalidad por neumococo muestra una tendencia alcista desde 1980 hasta 2009. La introducción de la vacuna en 2001 no parece determinar una disminución del número de muertes por esta bacteria, observándose de hecho un ligero aumento de las mismas. El número total de individuos muertos por este tipo de neumonía y sus complicaciones no supera las 25 personas por año. Este aumento puede deberse al desarrollo de complicaciones graves en la población de riesgo a la que no se le administró la vacuna.

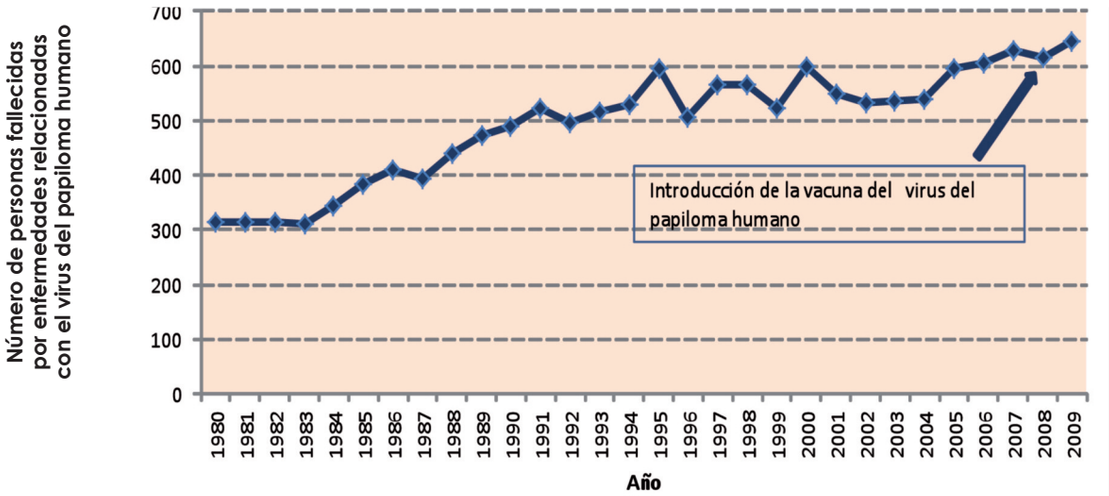
Gráfico 47: Personas fallecidas en España. Neumococo



Fuente: INE.
Nota: la introducción de la vacuna en España se produjo en 2001.

La reciente introducción de la vacuna frente al virus del papiloma humano, causante de tumores cervicouterinos, no permite establecer una relación entre la influencia de la vacuna y la incidencia de la mortalidad; sobre todo, si tenemos en cuenta que desde que tiene lugar la infección por el virus hasta el desarrollo del proceso neoplásico, pueden pasar 15-20 años.

Gráfico 48: Personas fallecidas en España. Virus del papiloma humano

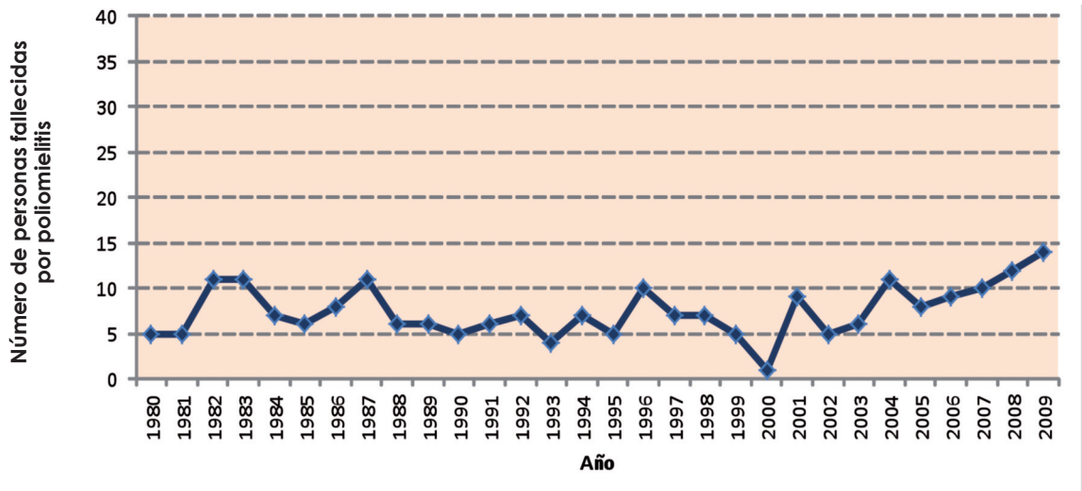


Fuente: INE.
Nota: la introducción de la vacuna en España se produjo en 2008.

VACUNAS_Maquetación 1 02/08/12 7:19 Página 80

Si se observa la mortalidad registrada, desde 1980 hasta 2009 para enfermedades causadas por la infección vírica, se puede apreciar un aumento de la misma. Esto puede ser debido a que la relación entre la infección vírica y los procesos cancerosos es de bastante reciente descubrimiento, y por ello, cada vez que se diagnostica un proceso tumoral se tiende a buscar con mayor frecuencia la presencia de este tipo de virus.

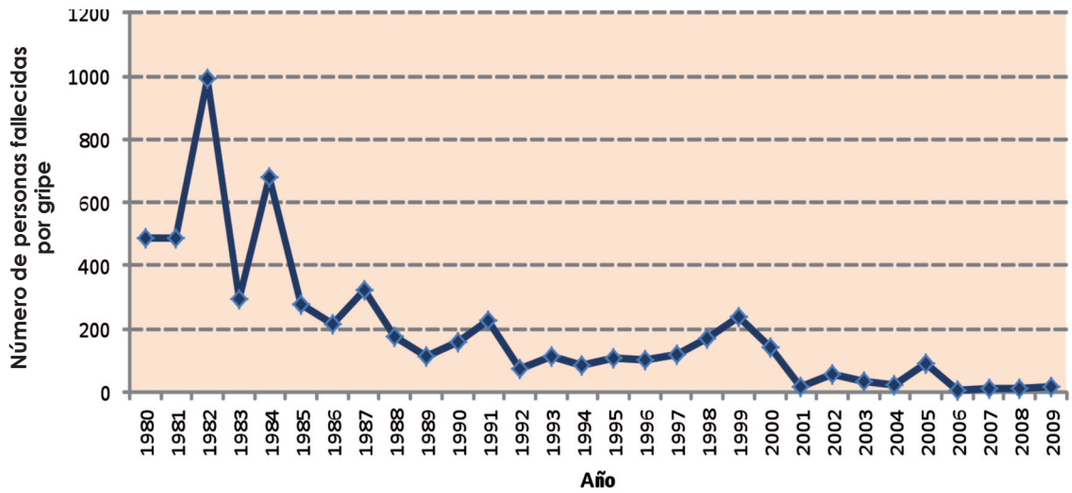
Gráfico 49: Personas fallecidas en España. Poliomielitis



Fuente: INE.
Nota: la introducción de la vacuna en España se produjo en 1963.

Los casos de muerte por poliomielitis no llegan a sobrepasar las 15 personas por año. La tendencia en cuanto a la mortalidad se mantiene más o menos estable a lo largo de los años de registro, probablemente debida a las manifestaciones tardías de la enfermedad que pueden tener lugar años después de la primoinfección. No obstante, cabe destacar un ligero aumento de la misma en el 2008 y 2009, pasando de los 10-11 casos al año a casi 15 muertes anuales.

Gráfico 50: Personas fallecidas en España. Gripe



Fuente: INE.

VACUNAS_Maquetación 1 02/08/12 7:19 Página 81

La gripe, como ya se comentó anteriormente, no es una afección que normalmente requiera hospitalización y, por tanto, salvo casos con una clínica más virulenta o afección en grupos de riesgo, la probabilidad de muerte es bastante baja. Aun así, la mortalidad tiene lugar y desde 1980 ésta muestra una tendencia a la baja, pasando de los 1000 casos (mayor pico registrado) a casi uno o dos casos al año. La vacuna de la gripe no es obligatoria y solo está recomendada en grupos de riesgo, que es donde la mortalidad tiene lugar con una mayor probabilidad.

A continuación, se resumen todos los datos referentes a las defunciones causadas por cada una de las enfermedades. Se muestra el dato numérico inicial, el dato final y la evolución observada, tomando como referencia la estadística de defunciones según la causa de muerte publicados por el INE.

Tabla 24: Resumen de mortalidad

Vacunas	Mortalidad		
	Dato inicial	Dato final	Evolución intermedia
Tuberculosis	1.476	404	**Disminuye**
Difteria	0	0	**Prácticamente se extingue**
Tétanos	76	2	**Disminuye**
Tos Ferina	1	3	**Prácticamente se extingue**
Hepatitis A	3	1	**Disminuye**
Hepatitis B	0	105	**Disminuye**
Haemophilus influenzae tipo b	0	1	**Prácticamente se extingue**
Meningococo	502	33	**Disminuye**
Sarampión	26	0	**Disminuye**
Rubeola	0	0	**Se extingue**
Parotiditis	0	2	**Prácticamente se extingue**
Varicela	9	33	**Aumenta**
Neumococo	5	22	**Aumenta**
Virus del papiloma humano	313	644	**Aumenta**
Polio	5	14	**Distribución estable**
Gripe	489	18	**Disminuye**

Fuente: INE.

7. El valor económico de las vacunas

Tal como señala un reciente informe [159] las vacunas desde su descubrimiento, hace más de 200 años, se han convertido en una de las intervenciones de Salud Pública más coste-efectivas [160]. De hecho, si exceptuamos la salubridad y la potabilización del agua ningún otro tratamiento ha reducido tanto la mortalidad como las vacunas [5]. Las vacunas han conseguido la erradicación mundial de la viruela y la erradicación en diversas regiones de la polio o el sarampión. Por otro lado las vacunas salvan más de 2 millones de niños cada año [49], valga como ejemplo la reducción en un 78% de la mortalidad causada por el sarampión entre el año 2000 a 2008, pasando de 733.000 muertes en el año 2000 a 164.000 en el año 2008, de las cuales más del 90% corresponden a África [161]. En este sentido si el esfuerzo financiero se mantiene la OMS estima que las vacunas pueden salvar 10 millones de vidas adicionales en la próxima década [159].

Por consiguiente, las vacunas son una de las intervenciones de salud pública que directamente ahorran recursos y costes a los sistemas sanitarios y a la sociedad en su conjunto, ya que las infecciones no controladas implican una carga económica y social muy importante, que se reduce de forma muy significativa con las campañas de vacunación. La investigación en vacunas, como hemos señalado anteriormente, ha permitido la eliminación o el control de las enfermedades, reduciendo su incidencia y la morbilidad asociada, lo que no solo se traduce en un incremento en la esperanza de vida y la calidad de vida relacionada con la salud, sino que además supone una fuente considerable de ahorros de recursos sanitarios como el número de hospitalizaciones y consultas, liberando dichos recursos para otros usos alternativos. Este ahorro de costes generado por las vacunas no solo se limita a los costes directos sanitarios, sino que al evitar que las personas enfermen o contraigan una enfermedad infecciosa, éstas pueden seguir llevando a cabo sus actividades de la vida diaria, como trabajar y por tanto evitan las pérdidas de productividad asociadas a la enfermedad[57].

Como señalan algunos estudios, Drummond 2007 [162], las vacunas son intervenciones coste-efectivas, ya que la relación entre el beneficio que generan y su coste está muy por debajo de los umbrales de rentabilidad exigidos por la principales agencias de evaluación de tecnologías sanitarias, ya que la mayoría de ellas tienen un ratio coste-efectividad incremental menor a 50 euros por año de vida [163]. De hecho, algún trabajo ha cifrado que por cada euro invertido en vacunas, se ahorran entre 3,9 y 4,9 euros de costes directos evitados, siendo esta cifra muy superior si añadiésemos los costes indirectos en términos de bajas laborales y pérdidas de productividad evitadas [164].

Una revisión sistemática de los aspectos farmacoeconómicos de las vacunas se puede encontrar en el artículo de Drummond 2007 [162]. Este trabajo revela alguna de las peculiaridades de las vacunas a tener en cuenta a la hora de plantear su estudio de evaluación económica. Al tratarse de un problema de Salud Pública, una de las principales variables de los modelos de evaluación económica, para programas de vacunación, es la "fuerza de la infección", que se podría definir como la probabilidad de que una persona contraiga la enfermedad por unidad de tiempo. De allí que se podrían desarrollar modelos estáticos y dinámicos. Los estáticos considerarían la fuerza de infección como una constante, y sin embargo los modelos dinámicos permiten contemplar variaciones en dichas probabilidades. Igualmente, un factor a tener en cuenta al desarrollar el proceso de evaluación es el efecto de "inmunidad del grupo". Éste último se consigue a través de una tasa de cobertura vacunal adecuada para cada país y se considera una externalidad positiva de la vacunación poblacional. No tener en cuenta dicho efecto podría llevar a unos resultados de coste-efectividad sobrestimados.

VACUNAS_Maquetación 1 02/08/12 7:19 Página 83

Los datos de las siguientes tablas, permiten comparar los resultados en términos de coste-efectividad para cuatro vacunas: antineumocócica (conjugada y polisacárida); meningococo (conjugada y polisacárida); hepatitis A y gripe. En función de las estimaciones que se han tenido en cuenta al desarrollar cada modelo los resultados presentan variaciones importantes. De esta manera, en el caso de la vacuna antineumocócica el coste por año de vida ganado (AVG) varía desde los 6.000 €/AVG hasta 147.300US$/AVG. Además, en términos de años de vida ajustados por calidad de vida (AVAC), se observa que todos los estudios muestran resultados por debajo del umbral de aceptabilidad (30.000 €) adoptado en la mayoría de los países, pudiendo este resultado verse empeorado por la edad. Así, el coste por AVAC en Bélgica pasa a ser de 25.000 € para personas < de 75 años a 77.000 € para mayores de 85 años. Llama la atención, que únicamente en el caso de la vacuna antineumocócica, se ha realizado la evaluación económica incluyendo el efecto de la "inmunidad del grupo", en cuyo caso los resultados han variado notablemente, reduciéndose el coste por AVG en UK en aproximadamente un 86% (31.512£/AVG a 4.360£/AVG).

En cuanto a la vacuna para meningococo los resultados varían notablemente entre países y en función de la estrategia vacunal adoptada. En EEUU el coste por AVG varía desde 62.042$/AVG y 489.185$/AVG. Igualmente existe una diferencia importante entre los resultados obtenidos en términos de coste por caso evitado, situándose el mismo entre 18.112£ y 220.939£, en función del tipo de vacuna, conjugada y polisacárida, y la estrategia.

Los resultados de coste-efectividad de la hepatitis A están basados en estudios estadounidenses. Como se muestra en la Tabla 28 existe evidencia de que una estrategia de vacunación infantil universal resulta coste-efectiva, siendo el coste por AVG situado entre 7.100$/AVG y 40.923$/AVG en función de la región. La particularidad de algunas enfermedades permite evaluar la intervención sanitaria en combinación con otras actuaciones, como es el caso de las hepatitis. Como se demuestra, los resultados por AVAC mejoran si la estrategia de vacunación va unida a un cribado previo, que pueda predecir la relación causa-efecto.

Ahora bien, en un entorno como el actual, de dificultades de financiación y recortes en los presupuestos públicos las vacunas deben ser, además de coste-efectivas, sostenibles y viables desde el punto de vista financiero. El primer elemento que hay que tener en cuenta es que el proceso de investigación, ensayos clínicos, aprobación y producción de una nueva vacuna es un proceso complejo, lento y muy costoso. A diferencia de los medicamentos tradicionales, las vacunas son medicamentos biológicos, basados en organismos vivos, y que por tanto requieren una regulación superior tanto en el proceso de estudio, como en el de desarrollo y fabricación. Por este motivo, el tiempo necesario para desarrollar una nueva vacuna es de 18,5 años, su coste de 500 millones de dólares, siendo necesario probarla en cientos de miles de individuos [165]. Adicionalmente, y a diferencia de los medicamentos tradicionales, el proceso de producción de las vacunas es muy complejo y prolongado, pudiendo extenderse durante más de un año. Hay que señalar que una gran parte del tiempo se emplea en procesos de calidad destinados a garantizar la seguridad de las vacunas.

Todo ello ha implicado que los costes de producción de las vacunas se fueran incrementando paulatinamente en lo últimos 30 años. Hay varias razones que explican el aumento de los costes de la inmunización [21]. Enprimer lugar, el precio de las vacunas. Así al comparar el precio de las vacunas nuevas e infrautilizadas frente al de las vacunas más antiguas comprobamos que su precio es de varios dólares por dosis frente a los pocos céntimos por dosis que cuestan las vacunas tradicionales, lo que supone un fuerte incremento del gasto. En este sentido, hay que señalar que en la actualidad son las vacunas (y el material de inyección) el componente más caro de la inmunización,cuando antes lo eran los recursos humanos y las operaciones. En los años ochenta, los costes en concepto de recursos humanos y ope-

VACUNAS_Maquetación 1 02/08/12 7:19 Página 84

Tabla 25: Revisión de estudios de coste-efectividad de la vacuna antineumocócica

Referencia	Vacuna	Moneda. Año	Estrategia vacunal	Coste por año de vida ganado	
McIntosh, Jacobs and Meyerhoff, Beutels P, De Graeve et al., Miller and Hinman	Vacuna antineumocócica conjugada VCN7	US $, 2000	Rutinaria, Vacunar niños y adolescentes	68.300-176.100 Total ahorros sociales. Ahorros significativos en costes sanitarios	
	VCN7	US$, 2003	Idem	29.913-107.542 54.802-86.956	
	VCN7	GB£, 2003	Idem	31.512-113.231 Con inmunidad de grupo: 4.360-5.013	
	VNC7	US$, 2003	Idem		
	VNC7	US$, 2003	Idem	14.170-71.160	
	VNC7	US$, 2003	Idem	58.400-73.000 Casos atípicos: 504.000	
	VCN7	US$, 2003	Idem	23.200	
	VCN7	US$, 2003	Idem	57.000	
	VCN7	US$, 2003	Idem	147.300	
Miller and Hinman, De Graeve et al., Postma, MJ, Heijnen MA, Beutels P, and Jager JC.	Vacuna antineumocócica polisacárida (VPSN23)	US$, 1999	Vacunación personas mayores con enfermedad pulmonar crónica	Ahorros Netos Directos	
	VPSN23	US$, 1997	Vacunación adultos y mayores		
	VPSN23	€, 2000	Vacunación personas mayores	Países Bajos: 65-85 años 6.000-16.000 >85 años 28.000	
	VPSN23	US$, 2000	Militares en activo	Ahorros Netos Directos	
Postma et al.	VPSN23	€, 1996	Vacunación personas mayores	Ahorros de costes 32.700 AVG	

D: Costes directos; I: Costes indirectos. *Fuente:* Drummond 2007 [187].

VACUNAS_Maquetación 1 02/08/12 7:19 Página 85

	Coste por AVAC	Coste por caso evitado	Coste	Referencia de país
			D, D+I	EEUU (1), EEUU (4)
	121.740 80.696		D D+I	Canadá (3) Dos estudios (37)
	59.945		D	UK (2)
	7.206-45.919 26.250		D D+I	Suiza (2)
			D	Alemania (1)
			D	Suecia (1) Finlandia (1)
			D	España (1)
	66.000		D	Países Bajos (1)
			D	Australia (1)
			D	
	>65 años 10.000-17.206 45-64 años: 5.700		D	Europa (1), Bélgica, Francia, Escocia, España. Países Bajos
	Europa: >65 años 11.000 – 33.000 Bélgica: 65-75 años 25.000 75-84 años >85 años 77.000			
			D	EEUU (1)
			D	España, EEUU, Canadá, UK, Francia, Bélgica, Países Bajos

VACUNAS_Maquetación 1 02/08/12 7:19 Página 86

Tabla 26: Revisión de estudios de coste-efectividad de la vacuna para meningococo

Referencia	Vacuna	Moneda. Año	Estrategia vacunal	Coste por año de vida ganado	
Getsios, et al.	Vacuna meningococo B meningococo C polisacárida	€, 1998 GB£, no disp. año	Niños Rutinaria, escolares	21.415	
	A,C,Y,W,135 polisacárida	CAN$, 1993	Una vez a individuos entre 0,5-20 años	58.000-105.000	
	Conjugada	GB£, 2000	Rutinaria, <18 años	6.259	
	No especifica	€, 1996	Rutinaria, individuos entre 0,5-15 años		
	A,C,Y,W,135 polisacárida	US$, 1999	Rutinaria, escolares	62.042-489.185	
	A,C,Y,W,135 polisacárida	AU$, 2001	Rutinaria, adolescentes de 15 a 19 años	1.109-66.917	
Welte, et al.	C Conjugada	€, 2002	Rutinaria a los 12 meses de edad	17.000	
	C Conjugada	€, 2002	Rutinaria a los 14 meses de edad	2.400	
	C Conjugada	€, 2002	Rutinaria a los 12 meses de edad	29.600	
	C Conjugada	€, 2002	Rutinaria a los 12 meses de edad		
	C Conjugada	€, 2002	Rutinaria a los 12 meses de edad	6.700-7.600	

D: Costes directos; I: Costes indirectos. *Fuente:* Drummond 2007 [187].

VACUNAS_Maquetación 1 02/08/12 7:19 Página 87

	Coste por AVAC	Coste por caso evitado	Coste	Referencia de país
	15.721		D+I	Países Bajos (1)
		220.939	D	UK (1)
	49.000-87.000		D+I	Canadá (1)
		18.112	D	UK (1)
	22.635		D	Países Bajos (1)
		0,6-1,9 mill	D	EEUU (2)
		2.420-146.781	D	Australia (2)
			D+I	Quebec (Canadá) (1)
			D+I	Países Bajos (1)
			D+I	Portugal (1)
	19.000		D	Suiza (1)
	5.600		D	UK (2)

VACUNAS_Maquetación 1 02/08/12 7:19 Página 88

Tabla 27: Revisión de estudios de coste-efectividad de la vacuna para hepatitis A

Referencia	Vacuna	Moneda. Año	Estrategia vacunal	Coste por año de vida ganado	
Rosenthal, Deneke and Arguedas, Jacobs and Meyerhoff	Virus hepatitis A pasivo	US$, 1998	Vacunación infantil universal	12.780 en regiones con ratio de HA elevado; 40.923	
		US$, 2000	Vacunación infantil universal combinada	Ahorros de costes	
		US$, 1998	Vacunación infantil	7.100-28.700	
		US$, 1998	Vacunación universal para adolescentes	13.722 en regiones con ratio de HA elevado; 54.000	
		US$, 1998	Vacunación a los viajeros a regiones endémicas		
		US$, 1998	Rutinaria, hombres homosexuales	Ahorros de costes	
		US$, 1998	Rotunaria para militares en activo		
		US$, 1998	Vacunación empleados de restaurantes	Vacunación en 10 estados de EE.UU con alta incidencia de HA: 14.206	
		US$, 1998	Vacunación selectiva	Ahorros de costes	
		US$, 1998	Rutinaria, para personal sanitario	63.792-123.229	
		US$, 2002	Rutinaria para personal sanitario, combinada		
		US$, 1998	Rutinaria para personas con hepatitis C crónica	30 años: 12.671 45-50 años: 39.922	

D: Costes directos; I: Costes indirectos. *Fuente:* Drummond 2007 [187].

VACUNAS_Maquetación 1 02/08/12 7:19 Página 89

	Coste por AVAC	Coste por caso evitado	Coste	Referencia de país
	12.833 vacunación después de screening: 7.268		D (no está claro)	US (2)
			D (no está claro)	Alemania (1)
			D, D+I	EEUU (2)
			D, D+I	EEUU (1)
		12.729	D	EEUU (1)
			D+I	EEUU (1)
		7.236	D	Países Bajos (1), UK (1), Israel (1)
			D+I	
			D	Israel (1)
			D (no está claro)	Islandia (1), US (1)
	32.000 a los 5 años 9.100 a los 10 años		D (no está claro)	EEUU (1)
	51.000		D+I	EEUU (3)

VACUNAS_Maquetación 1 02/08/12 7:19 Página 90

Tabla 28: Revisión de estudios de coste-efectividad de la vacuna contra el virus gripe

Referencia	Vacuna	Moneda. Año	Estrategia vacunal	Coste por año de vida ganado	
Postma, et al.; Nichol	Virus gripe pasivo	US$, 2000, HK$, 2001	Vacunación infantil	< 3 años: 1.133 3-14 años: 853 Hong Kong: Ratio coste-beneficio: por cada unidad de ahorro 3,81 uds. de coste	
		US$, 2000 GB£, 2000	Vacunar personal sanitarios adulto	24-44 años: 278 45-64 años: 100 Ratio coste-beneficio >1	
		HK$, 2001	Vacunación todas las persona mayores	Ahorros de costes	
				Francia: 1.149-2.897 Alemania: 2.954-5638 PB: 1.820 pers. Mayores; 6.900€ mayores con elevado riesgo	
		US$, 1993	Vacunación de ancianos a domicilio Vacunación de ancianos en residencias	145 Ahorros de costes	

D: Costes directos; I: Costes indirectos. *Fuente:* Drummond 2007 [187].

raciones constituían la mayor parte de los costes de inmunización, mientras que el coste de las vacunas propiamente dichas no superaban el 15%. Hoy en día, los esfuerzos encaminados a acelerar la adopción de las vacunas más recientes por los países en desarrollo (por ejemplo, la vacuna neumocócica conjugada, la vacuna antirrotavirus y la vacuna contra el VPH) podrían hacer que la proporción del componente vacunal llegase al 60% del costetotal. Ahora bien, los costes de las vacunas deberían disminuir a medida que el uso de esas vacunas más nuevas se generalice, ya que los métodos de producción se hacen más eficientes al tiempo que se expanden el mercado y la demanda y que los proveedores múltiples (incluidos fabricantes depaíses en desarrollo) van entrando en el mismo. El precio de la vacuna de la hepatitis B, por ejemplo, ha caído drásticamente durante el último decenio.

En segundo lugar, como las vacunas son sensibles a la temperatura, la expansión de los regímenes de inmunización con vacunas nuevas e infrautilizadas (en especial la vacuna neumocócica conjugada, la vacuna contra el rotavirus y la vacuna contra el VPH) aumentará la cantidad de vacunas que han de pasar por la cadena de frío. Al existir un mayor número de vacunas que precisan cadena de frío serán necesarias más inversiones para que las cadenas de suministro nacionales puedan gestionar, almacenar y transportar estas nuevas vacunas.

VACUNAS_Maquetación 1 02/08/12 7:19 Página 91

	Coste por AVAC	Coste por caso evitado	Coste	Referencia de país
				EEUU (5), Argentina (1), Hong Kong (1)
		£2.807		EEUU (11), Canadá (1), UK (4), Francia (1), Finlandia (1), Brasil (1), Hong Kong (1)
				EEUU (1), Canadá (1), Inglaterra (1), Francia (1), Alemania (1), Países Bajos (1), Nueva Zelanda (1)
				Taiwán (1), Hong Kong (1)
				EEUU (5) EEUU (2)

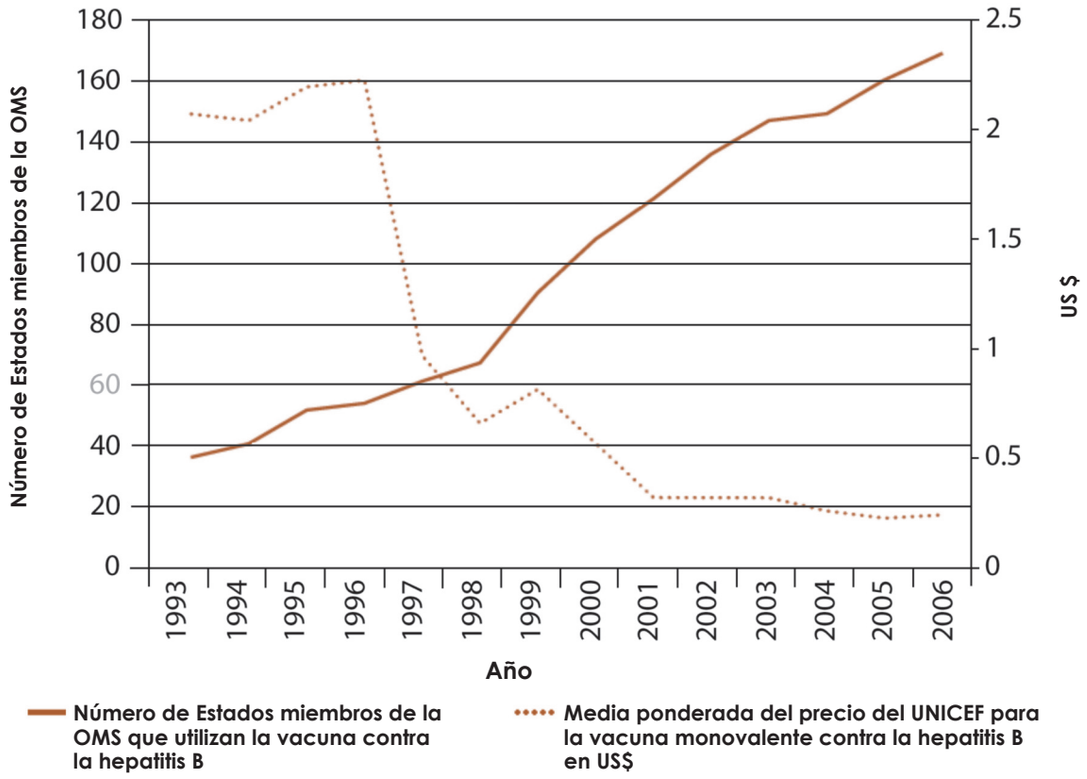
En tercer lugar, la introducción de vacunas infrautilizadas y las vacunas nuevas implica costes añadidos en concepto de capacitación de personal para administrarlas de manera segura y eliminar los desechos, actualización e impresión de nuevas tarjetas de inmunización, ampliación de las actividades de vigilancia y seguimiento de las enfermedades añadidas, e información a las comunidades acerca de los beneficios de las vacunas.

En cuarto lugar, llegar al 20% de niños de difícil acceso que no están recibiendo las tres dosis de DTPa es cada vez más complicado y costoso, pues en muchos casos ello se debe a razones geográficas, conflictos civiles o falta de recursos de los serviciosde salud. Además, para llegar a más niños con las vacunas,muchos países deben recurrir a servicios periféricos y actividades de inmunización complementarias, como campañas de vacunación en masa y días de la salud infantil. Estas estrategias requieren inversiones cada vez mayores en inmunización.

Todas estas razones implican que el gasto medio anual total en inmunización se esté incrementando, especialmente en los países de ingresos bajos. Así en el decenio de 1980, dicho gasto en este tipo de países era de 3,50-5,00 US$ por nacido vivo. Para el año 2000, la cifra había aumentado pero solo ligeramente, hasta unos 6,00 US$ por nacido vivo. El apoyo de la Alianza GAVI a la inmunización, que comenzó ese año, permitió que muchos de los países más pobres del mundo

VACUNAS_Maquetación 1 02/08/12 7:19 Página 92

Gráfico 51: Relación entre el número de Estados miembros de la OMS que utilizan la vacuna contra la hepatitis B y el precio medio ponderado del UNICEF para la vacuna monovalente



Fuente: OMS 2010. [21]

Tabla 29: Comparación histórica de la morbilidad, mortalidad y hospitalización de las enfermedades

Enfermedades inmunoprevenibles	Antes de la vacuna					
	Media anual estimada			Pico estimado		
	Casos	Hospitaliza-ciones	Muertes	Casos	Muertes	
Hepatitis A	117.333 (1986-1995)	6.863 (1986-1995)	137 (1986-1995)	254.518 (1971)	298 (1971)	
Hepatitis B Aguda	66.232 (1982-1991)	7.348 (1982-1991)	237 (1982-1991)	74.361 (1985)	267 (1985)	
Haemophilus influenzae tipo b	20.000 (los '80)	ND	1.000 (los '80)	ND	ND	
Enfermedad neumocócica	63.067 (1997-1999)	ND	6.500 (1997-1999)	64.400 (1999)	7.300 (1999)	
Varicela	4.085.120 (1990-1994)	10.632 (1988-1995)	105 (1990-1994)	5.358.595 (1988)	138 (1973)	

Fuente: Roush 2007 [167].

VACUNAS_Maquetación 1 02/08/12 7:19 Página 93

fortaleciesen sus sistemas de administración sistemática de vacunas e introdujesen en sus programas de inmunización vacunas insuficientemente utilizadas, como las vacunas contra la fiebre amarilla, la hepatitis B y el Hib. Como cabía esperar, el gasto en inmunización comenzó a aumentar de nuevo.

Para 2010, es probable que el coste por nacido vivo de la inmunización con las vacunas tradicionales además de las vacunas contra la hepatitis B y el Hib alcance los 18,00US$. Después de 2010, la ampliación de la cobertura vacunal con nuevasvacunas ha supuesto que el coste pueda superar los 30,00 US$ por nacido vivo.

Si tenemos estos aspectos en cuenta observamos cómo el esfuerzo financiero que hay que realizar, para conseguir mantener y/o incrementar el nivel de inmunización mundial, es cada vez mayor. Así, un análisis de la OMS y el UNICEF publicado en 2008 [166] estimó que el coste de alcanzar los objetivos de la GIVS en 117 Estados miembros de la OMS de ingresos bajos y medios-bajos entre 2006 y 2015 sería de 76 000 millones US$. Para los 72 países más pobres, la cifra ascendía a 35 000 millones US$, lo que les permitiría proteger a más de 70 millones de niños.

Ante este escenario de incrementos continuos en los costes y en la inversión necesaria para la inmunización, muchos gobiernos y organismos internacionales pueden plantearse si el esfuerzo merece la pena. Por este motivo, diversos estudios se han centrado en cuantificar el valor social de las vacunas. De esta forma, la OMS y el UNICEF han estimado que si se alcanzan los objetivos de la GIVS, lo que implicaría proteger a los niños contra 14 enfermedades: difteria,tos ferina, tétanos, sarampión, polio, tuberculosis, hepatitis B, Hib, rubeola, enfermedad meningocócica, enfermedad neumocócica, diarrea por rotavirus y (enciertas zonas) encefalitis japonesa y fiebre amarilla, se tendrían unos efectos muy importantes sobre la salud y calidad de vida de las poblaciones afectadas. Así si todos los países consiguen llegar al 90% de los menores de cinco años con estas vacunas, para 2015 la inmunización podría prevenir 2 millones de muertes más al año en este grupo de edad, lo que supondría una importante reducción (60-70%) respecto de 2000 del número de niños menores de cinco años que mueren por enfermedades prevenibles con vacunas.

Estos efectos positivos no son válidos únicamente para países en vías de desarrollo. Un estudio del

inmunoprevenibles entre 1980-2005

	Vacuna	Más reciente posterior a la vacuna, 2006				Estimaciones antes de la vacuna vs después (% reducción)		
	Año	Casos registrados	Casos estimados	Hospit. estimadas	Muertes	Casos	Hospit.	Muertes
	1995	3.579	15.298	895	18	102.035 (87,0)	5.968 (87,0)	119 (86,9)
	1981, 1986	4.713	13.169	1.461	47	53.063 (80,1)	5.887 (80,1)	190 (80,2)
	1985, 1987, 1990	208 (29 tipo b 179 desco-nocido)	< 50 (2005)	ND	<5 (2005)	19.950 (≥ 99,8)	ND	995 (≥ 99,5)
	2000	5.169	41.550 (2005)	ND	4.850 (2005)	21.517 (34,1)	ND	1.650 (25,4)
	1995	48.445	612.768	1.276	19 (2004)	3.472.352 (85,0)	9.356 (88,0)	86 (81,9)

VACUNAS_Maquetación 1 02/08/12 7:19 Página 94

año 2007 realizado en EE.UU. estimó el efecto de la introducción de las vacunas sobre los casos, las hospitalizaciones y las muertes [167]. Para ello estimo la incidencia, las hospitalizaciones y las muertes producidas en EE.UU. antes de la introducción de las vacunas y después de las mismas, mediante la utilización de las series históricas de morbilidad y mortalidad. Los resultados recogidos en la tabla siguiente ponen de manifiesto que el efecto que han tenidos las vacunas sobre la morbilidad y mortalidad en los EE.UU. ha sido muy significativo. Así en el caso de la hepatitis A se produce una reducción del 87% en los casos, del 87% en las hospitalizaciones y del 87% en las muertes. Por su parte en la hepatitis B los resultados son similares con unas tasas de reducción del 80% en los tres aspectos estudiados.

Con respecto a la *Haemophilus influenzae* tipo b la reducción de los casos se estimó en el 100%, al igual que la reducción de las muertes con un porcentaje del 99,5% de caída. Otros resultados igualmente significativos son los de la varicela con un descenso del 85% en los casos, un 88% en las hospitalizaciones y un 81,6% en las muertes. Por último, la enfermedad neumocócica presenta una reducción del 34,1% en los casos y un 25,4% en la mortalidad. Estos datos implican que las vacunas han supuesto en Estados Unidos una reducción muy importante tanto en términos de morbilidad como mortalidad, lo que se ha traducido en un fuerte ahorro de costes tantos directos como indirectos.

Para estimar monetariamente este impacto sobre la sociedad norteamericana utilizaremos un trabajo [168] que estimaba tanto en términos de años de vida ganados (AVG), como de años de vida ajustados por la discapacidad (AVAD), los efectos de las vacunas, comparando los resultados de EE.UU. con los de África. Igualmente en el trabajo se estiman los ahorros directos e indirectos que suponen las vacunas en el sistema sanitario de EE.UU. y los efectos que sobre la economía norteamericana ha tenido la introducción de las vacunas.

Tabla 30: Beneficios de la erradicación y control de enfermedades a través de la vacunación, medidos en términos de Años de Vida Ganados (AVG) anualmente y AVADs

Enfermedad inmunoprevenible	Estados Unidos		África		Global	
	AVG	AVADs	AVG	AVADs	AVG	AVADs
Viruela	1.685.740	ND	933.065	ND	5.000.000	ND
Polio	212.690	ND	484.230	279.000	35.750.000	1.725.000
Sarampión	5.811.852	26	2.125.500	17.463.000	71.500.000	29.838.000
Tétanos	42.705	9	2.801.500	3.039.000	56.030.000	12.020.000

ND: No Disponible. *Fuente:* Ehreth 2003 [168].

Los resultados del trabajo muestran como los AVG por la vacunación de la viruela y el sarampión son superiores en EE.UU. que en África, debido al porcentaje de población africana cubierta con la vacuna en la fecha de la realización del estudio. Así en EE.UU. la vacuna de la viruela se traduce en 1.685.740 AVG, mientras que en África esta cifra es 933.065 AVG. En el caso del sarampión en EE.UU. se obtiene con la vacunación 5.811.852 AVG frente a los 2.125.500 AVG en África. Sin embargo, en el caso de la polio y el tétanos los AVG son muy superiores en África, debido a que si bien el porcentaje de población vacunada es inferior, la incidencia de estas enfermedades es muy superior en el continente africano frente a los EE.UU., con lo que la vacunación de la polio consigue 484.230 AVG en África frente a los 212.690 AVG en EE.UU. y la del tétanos 3.039.000 AVG en África y 42.705 AVG en EE.UU. Hay que llamar la atención que cuanto se

VACUNAS_Maquetación 1 02/08/12 7:19 Página 95

Tabla 31: Impacto de la vacunación en los resultados económicos en EEUU (1999)

Vacuna	Incidencia		Costes		
	Pico	1999	Coste por vida salvada (US$)	Coste por AVAC (US$)	Coste por AVAD
Varicela (1995)	4×10^6	46.016 subestimados	3.163-9.027	<0 (coste-ahorros)	-
DTPa			<0 (coste-ahorros)	<0 (coste-ahorros)	<25/AVAD
Difteria (1921)	206.939	1	-	<0 (coste-ahorros)	<25/AVAD
Tétanos (1927)	1.314	40	143.138	<0 (coste-ahorros)	<25/AVAD
Tos ferina (1934; 1991)	265.269	7.288	25.000	<0 (coste-ahorros)	<25/AVAD
Hib (1984)	20.000	363	1.635	<0 (coste-ahorros)	-
Hepatitis B (1981)	300.000	136	21-29	<0 (coste-ahorros)	<25/AVAD
MMR			<0 (coste-ahorros)	<0 (coste-ahorros)	
Sarampión (1941)	894.134	62	<0 (coste-ahorros)	<0 (coste-ahorros)	5-17
Paroditis (1968)	152.209	221	<0 (coste-ahorros)	<0 (coste-ahorros)	-
Rubeola (1969)	57.686	35	<0 (coste-ahorros)	<0 (coste-ahorros)	-
Antineumocócica (2000)	93.000	19.118	-	3.795	25-27/AVAD
Polio (1955)	21.269	0	<0 (coste-ahorros)	<0 (coste-ahorros)	<25/AVAD

Fuente: Ehreth 2003 [168].

ajusta por discapacidad, los AVADs ganados en África se disparan en el caso del sarampión llegando a conseguir 11.463.000 AVADs debido a los efectos tan incapacitantes que produce el sarampión y que la vacunación evita.

Respecto a la eficiencia de las vacunas en EE.UU. se aprecia [168] que la inmensa mayoría de las vacunas presentan ahorros netos al sistema sanitario en términos de coste-efectividad incremental medido en Años de Vida Ajustados por la Calidad (AVAC), ya que salvo en la vacuna antineumocócica, donde el ratio es de 3.795 dólares por AVAC, en el resto de los casos se presentan ratios negativos, lo que implica que las vacunas no solo ganan AVACs, sino que además producen ahorros netos al sistema sanitario.

En cuanto al ahorro de costes directos e indirectos se aprecia como por ejemplo la vacuna frente a *Haemophilus influenzae* tipo b produce 5.000 millones de dólares de ahorros en costes directos y 12.000 millones de dólares de ahorro en costes indirectos en EE.UU.

VACUNAS_Maquetación 1 02/08/12 7:19 Página 96

Tabla 32: Comparación ahorros directos e indirectos de la vacunación

Enfermedad inmunoprevenible	Resultados de AHORROS	Ahorros directos e indirectos (US$)
Viruela	ND	300 mill en costes directos al año
Polio	ND	13,6 bill (****) de ahorros en todo el mundo hasta 2040 700 mill en EE.UU entre 1991 y 2000
Sarampión	1 caso es igual a 23 veces el coste de vacunar a un niño contra sarampión	10 por AVAD
Cólera	ND	770 mill de pérdidas en exportación de marisco de Perú, 1991
Malaria	ND	100 bill del PIB perdidos al año en África Subsahariana
MMR (*)	Por cada 1 US$ gastado en la vacuna MMR se ahorran más de 21 US$ en costes sanitarios directos	100 mill en costes sanitarios directos desde 1989 hasta 1991
DTPa (**)	Por cada 1 US$ gastado en la vacuna DTaP se ahorran 24 US$	23,6 bill en costes directos e indirectos sin vacuna
Hib (***)	Por cada 1 US$ gastado en la vacuna Hib se ahorran más de 2 US$	5 bill en costes directos y 12 bill en costes indirectos en EE.UU
Otros problemas de Salud Pública:		
Plagas	ND	1,7 bill pérdidas de turismo y comercio
VIH	ND	14 bill en costes anuales en tratamiento en EE.UU.
Resistencia a los medicamentos	ND	4 bill en costes anuales en tratamiento en EE.UU.

(*) MMR: Vacuna frente a Measles-Mumps-Rubella (sarampión, parotiditis y rubeola).
(**) DTPa: Vacuna combinada para niños contra la difteria, tétanos y tos ferina (celular y acelular).
(***) Hib: Vacuna frene a *Haemophilus influenzae* tipo b.
(****) El billón referenciado en la tabla es el anglosajón 1000.000.000 (millardo en España).
Fuente: Ehreth 2003 [168].

Estos resultados no solo son válidos para las vacunas más baratas. Según diversos trabajos recientes, la inmunización, incluso con las vacunas más caras, sigue suponiendo una buena inversión y una intervención sanitaria de demostrada coste-efectividad [169-175]. Como ya señalamos en la introducción las vacunas son tecnologías que han conseguido eliminar una enfermedad por completo del panorama de la salud pública mundial, como la viruela, o de grandes zonas del mundo, como la polio. Para calibrar la relación coste-beneficio valga como ejemplo que la erradicación de la viruela costó 100 US$ millones a lo largo de un período de 10 años hasta 1977. Dicha inversión, lleva desde entonces ahorrando al mundo alrededor de 1.300 millones US$ al año en costes de tratamiento y prevención [176].

Además de contribuir de manera considerable a la mortalidad infantil, las enfermedades prevenibles con vacunas también constituyen una im-

VACUNAS_Maquetación 1 02/08/12 7:19 Página 97

portante causa de enfermedad y discapacidad entre los niños tanto de países industrializados-como en desarrollo. El ejemplo clásico de las vacunas que previenen gravesdis capacidades ha sido la prevención de la poliomielitis paralítica en cientos de miles de niños desde la llegada de la GPEI. Además, antes de que se generalizase el uso de la vacuna antisarampionosa, el sarampión era la principal causa de ceguera entre los niños en los países en desarrollo, y provocaba entre 15.000 y 60.000 casos de ceguera al año [177]. Otras complicaciones del sarampión que producen graves discapacidades neurológicas son las encefalitis postinfecciosas y la panencefalitis esclerosante subaguda. También puede prevenirse mediante la inmunización la rubeola congénita, asociada con sordera, ceguera y grave retraso mental. Entre las vacunas más nuevas, se ha demostrado que la vacuna antineumocócica reduce la otitis media aguda grave, una de las enfermedades infantiles más comunes que requieren atención médica en los países industrializados. Más recientemente se ha demostrado que el uso de la vacuna antineumocócica está asociado a una reducción del 39% en el número de hospitalizaciones por neumonía debida a cualquier causa [178]. Una gran proporción de los niños que sobreviven a un episodio de meningitis neumocócica quedan afectados por discapacidades a largo plazo: un estudio reciente realizado en Bangladesh demostró que cerca de la mitad de los niños padecían discapacidades neurológicas, como pérdidas auditivas y visuales, o retrasos en el desarrollo [179].

Del mismo modo, la diarrea por rotavirus es una causa común de consultas, o de hospitalizaciones, de niños tanto de los países industrializados como en desarrollo. En un gran ensayo clínico realizado en 11 países de Norteamérica y Europa, se ha demostrado que el uso de la vacuna antirrotavirus reduce en un 95% el número de consultas y hospitalizaciones debidas a la diarrea [180].

Dos recientes trabajos han estimado los beneficios económicos que se producirán en la década de las vacunas en los 72 países de la Alianza GAVI[181, 182]. La Alianza GAVI es una alianza sanitaria público-privada de ámbito mundial formada por gobiernos de países industrializados y en desarrollo, organizaciones internacionales (UNICEF, OMS y Banco Mundial), fundaciones (en particular, la Fundación Bill y Melinda Gates), organizaciones no gubernamentales, fabricantes de vacunas de países industrializados y en desarrollo, la sociedad civil e instituciones de salud pública y de investigación. Todos sus miembros han suscrito la misión declarada de la Alianza de salvar vidas de niños y proteger la salud de la población mejorando el acceso a la inmunización en los países pobres.

La Alianza GAVI presta apoyo a todos los países que cumplen ciertos requisitos, primordialmente para vacunas e inmunización, pero también para fortalecer los sistemas de salud y trabajo de las organizaciones de la sociedad civil, así como paragarantizar la inocuidad de la inmunización. Para poder recibir apoyo de la Alianza, los países deben tener una renta per cápita inferior a US$ 1000. También deben tener un plan amplio de inmunización a varios años, con el correspondiente cálculo de costes. El número de países que cumple los criterios de la estrategia GAVI son 72.

En el año 2010 la Fundación Bill y Melinda Gates anunció una inversión de 10.000 millones US$ durante los años 2011-2020 destinada para aumentar el acceso a los niños en los países de la estrategia GAVI a seis vacunas: malaria, sarampión, meningitis, tos ferina, neumonía y rotavirus. En el trabajo de Stack [182] se valoran los beneficios económicos de esta estrategia en la "década de las vacunas", 2011-2020, llegando a estimar que se evitarán en los 10 años 426.479.000 casos, reduciéndose la mortalidad en 6.374.000. Esta reducción de la morbilidad y de la mortalidad se traduce en una reducción de costes directos de 6.218 millones de US$, a los que si sumamos los costes indirectos ahorrados debidos a las pérdidas de productividad evitadas por la disminución de la discapacidad y las evitadas por la reducción en la mortalidad el ahorro generado en los 10 años llega a los 151.015 millones de US$.

VACUNAS_Maquetación 1 02/08/12 7:19 Página 98

Tabla 33: Beneficios económicos y de salud estimados en la década de las vacunas según tipo de enfermedad inmunoprevenible

Enfermedad inmuno-prevenible	Muertes y morbilidad evitadas		Costes evitados (mill $ 2009)				
	Muertes evitadas	Casos evitados	Costes del tto	Pérdidas productivi-dad cuidadores	Pérdidas productivi-dad disca-pacidad	Pérdidas productivi-dad por muerte	Total costes evitados
Malaria	1.012.000	25.303.000	229	47	-	16.967	17.243
Sarampión	360.000	11.997.000	72	17	-	9.568	9.656
Meningitis	378.000	673.000	157	26	910	8.855	9.948
Tos ferina	439.000	15.663.000	91	24	-	11.519	11.635
Neumonía	2.661.000	56.190.000	3.533	651	-	63.758	67.942
Rotavirus	1.525.000	316.654.000	2.135	464	-	31.992	34.591
Total	**6.374.000**	**426.479.000**	**6.218**	**1.228**	**910**	**142.659**	**151.015**

Fuente: Stack 2001 [182].

Tabla 34: Costes medios de las enfermedades inmunoprevinibles y rangos según 72 países elegidos por GAVI

Enfermedad inmunoprevenible	Coste medio por caso tratado ($)	Rangos del coste del tratamiento ($)	Coste medio por hospitalización ($)	Rangos del coste de hospitalización ($)
Malaria	26	8-62	94	29-257
Sarampión	6	1-15	31	10-86
Meningitis	409	126-1.113	409	126-1.113
Tos ferina	11	4-21	189	58-514
Neumonía	99	31-264	189	58-514
Rotavirus	19	6-42	110	34-300

Fuente: Stack 2001 [182].

Para los cálculos de los costes directos ahorrados se utilizaron las estimaciones de costes medios recogidas en la tabla anterior. En dicha tabla se puede apreciar que la meningitis, enfermedad que genera un mayor coste, sin embargo no es la que más ahorros produce, ya que el número de casos evitados mayor se da en la neumonía y el rotavirus, ambas enfermedades son las que más ahorros producen después de la extensión de la cobertura de su inmunización en los 72 países de la Alianza GAVI.

Por su parte en el trabajo de Ozawa [181] se estima los países que más se van a beneficiar en términos de valoración estadística de las vidas salvadas, siendo India el país que obtiene un mayor retorno de la estrategia GAVI con un valor de 7.451 millones de US $, seguido de Angola con 4.139 millones de US $, Nigeria e Indonesia con valores superiores a los 2.000 millones de US $. Estos datos sugieren que hay una gran concentración en los primeros 4 países de los ahorros generados por la estrategia GAVI.

Así pues, mientras que solo la repercusión en la mortalidad infantil sería argumento suficiente para utilizar las vacunas en los países en desarrollo, la reducción de ladiscapacidad a largo plazo

VACUNAS_Maquetación 1 02/08/12 7:19 Página 99

Tabla 35: Top 10 de países según Ahorros del valor Estadístico de Vida (VEV) para 2015

Posición	País	PIB per cápita	VEV per cápita	Muertes infantiles por enfermedades inmunoprevenibles	Total VEV salvadas (mill de US $)	
					Estimado	Rango
1	India	1.860	41.100	181.300	7.451	3.544-20.646
2	Angola	7.390	326.300	12.700	4.139	2.272-8.484
3	Nigeria	1.800	39.300	91.100	3.578	1.696-9.985
4	Indonesia	4.440	152.000	15.900	2.411	1.260-5.473
5	Pakistán	1.350	25.600	26.700	683	321-1.999
6	Sudán	2.440	62.100	8.900	552	276-1.414
7	Bután	2.810	76.500	6.100	467	237-1.164
8	Afganistán	780	11.300	28.400	320	140-1.065
9	Kenia	1.480	29.300	9.300	274	130-785
10	Camerún	1.260	23.000	11.200	258	121-767

Fuente: Ozawa 2011 [181].

entre los niños y el ahorro de costes derivado dela disminución de las visitas a centros de salud y las hospitalizaciones justifican sobradamente su uso en niños en todas partes. El ratio coste-efectividad en la inmunización, no obstante, debe tener encuenta algo más que su efecto positivo en la salud individual y comunitaria. Al mantener sanos a los niños, la inmunización alarga la esperanza de vida y el tiempo invertido en actividades productivas, con lo que contribuye a la reducción de la pobreza. Como concluyó recientemente un equipo de la Escuela de Salud-Pública de Harvard en un estudio sobre la economía de la inmunización en los países que reciben apoyo de la Alianza GAVI, los niños sanos obtienen mejores resultados académicos y los adultos sanos son no solo más productivos en el trabajo sino también más capaces de ocuparse de la salud y la educación de sus niños. Las familias sanas también tienen más probabilidades de ahorrar para el futuro; como suelen tener menos niños, los recursos que se invierten en ellos van más lejos, con lo que mejoran sus perspectivas en la vida [183].

Un aspecto importante para finalizar este epígrafe es identificar de dónde proviene la financiación. De esta manera, y para comprender de forma más clara "quién paga la factura" de la inmunización, conviene examinar cada fuente de financiación por separado. Desde el lanzamiento del PAI en 1974, la financiación de las vacunas y la inmunización en los países en desarrollo ha sido posible en gran medida graciasal apoyo de la comunidad sanitaria mundial, inicialmente de fuentes multilaterales y bilaterales y de bancos de desarrollo internacionales. En los años setenta y ochenta, se hicieron enormes inversiones para alcanzar la meta de la inmunización infantil universal, establecida en 1990, que incluyeron importantes inversiones en materia de infraestructura. No obstante, a partir de 1990, comenzó a disminuir gradualmente la financiación de los donantes para sostener los servicios de inmunización sistemática; la mayor parte de la financiación se orientó hacia iniciativas de erradicación y control de enfermedades.

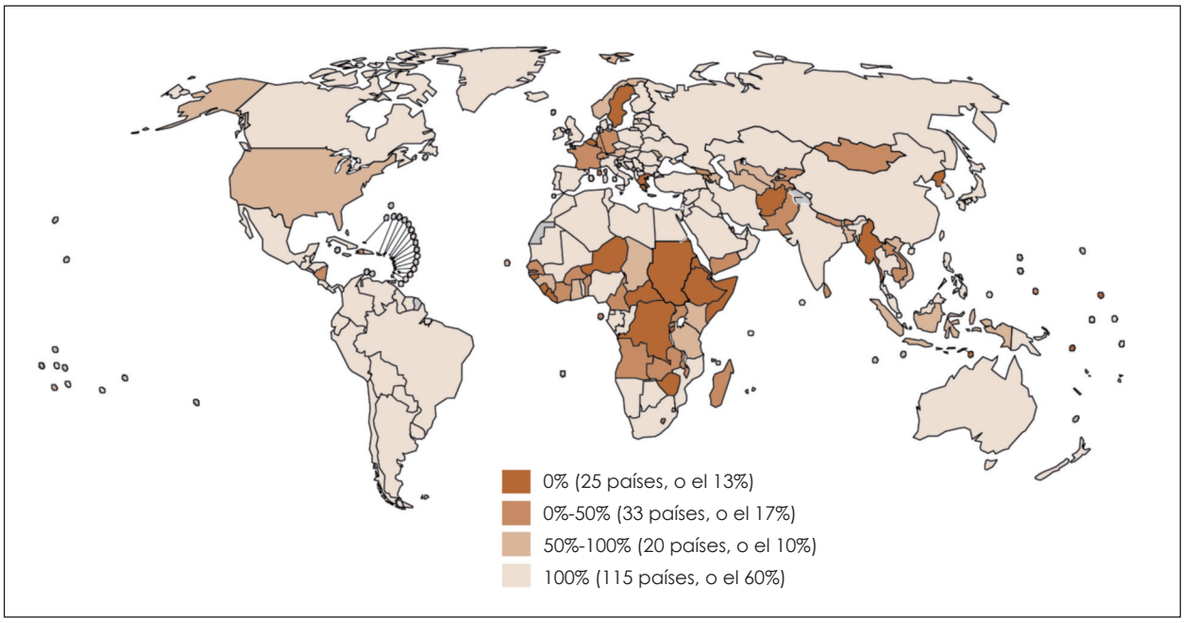
Al mismo tiempo, muchos gobiernos de países en desarrollo descuidaron la necesidad de utilizar sus propios recursos internos para pagar las vacunas y la inmunización básica. La consecuencia fue que la inmunización empezó a dar peores resultados y la cobertura vacunal se estancó a lo largo de los años noventa. En esta situación, cabe mencionar ciertas excepciones, como los

VACUNAS_Maquetación 1 02/08/12 7:19 Página 100

países de las Américas que ya disponían de un mecanismo regional de financiación de vacunas. En 1979, la Organización Panamericana de la Salud (OPS) estableció un Fondo Rotatorio para ayudar a todos los países de la región a conseguir mayor autonomía en la adquisición de vacunas para la inmunización sistemática. Se trata de un fondo mancomunado capaz de garantizar bajos precios para las vacunas mediante la firma de contratos por grandes volúmenes con los fabricantes. El mecanismo permite que los países participantes adquieran vacunas, con moneda local y con el pago diferido hasta 60 días después de la entrega. El resultado es que la mayoría de los países de las Américas son hoy en día prácticamente autosuficientes en la financiación de las vacunas y la inmunización, y que más del 90% de los costes son sufragados con cargo a los recursos de los gobiernos nacionales. Otra parte del éxito del modelo de la OPS para financiar la inmunización fue el requisito de que los países previesen una partida independiente en el presupuesto nacional para la adquisición de vacunas. Esa partida independiente contribuyó en gran medida a incrementar la financiación pública de las vacunas y la inmunización sistemática en las Américas, pues con ello se dio visibilidad a la inmunización como elemento permanente del proceso nacional de planificación y presupuestario.

Las partidas presupuestarias también facilitan el seguimiento de los recursos y permiten una mayor transparencia en el gasto. Y, lo que es más importante, indican un compromiso político a largo plazo capaz de preservar las asignaciones presupuestarias dedicadas a la inmunización durante las crisis económicas. Mapamundi, un análisis realizado por la Organización Mundial de la Salud (OMS) de los indicadores de la financiación de la inmunización en 185 países, recogidos por medio de un sistema de seguimiento conjunto de la OMS y el UNICEF, confirmó que separar las compras de vacunas como partida independiente en el presupuesto sanitario nacional va asociado indefectiblemente a mayores asignaciones presupuestarias para las vacunas y la inmunización sistemática [184]. En 2007, los 193 Estados miembros de la OMS estaban financiando en promedio un 71% de sus costes de

Figura 1: Financiación pública de las vacunas para la inmunización sistemática, 2007



Fuente: OMS 2010 [21].

VACUNAS_Maquetación 1 02/08/12 7:19 Página 101

vacunas (33% en los países de ingresos bajos y medios-bajos). De ellos, el 86% de los países informaron de que disponían de una partida destinada a las vacunas en sus presupuestos sanitarios nacionales (75% de los117 países de ingresos bajos y medios-bajos). A partir del análisis de costes realizados por la OMS y el UNICEF en 2008 [185], se estima que el 40% de los costes de inmunización correspondientes al período 2006-2015 será sufragado por los gobiernos nacionales. Otros estudios han demostrado que desde el año 2000 el gasto público en vacunas e inmunización ha estado aumentando a un ritmo constante.

8. Cobertura de vacunación en España en relación al resto de los países (desarrollados y en vías de desarrollo)

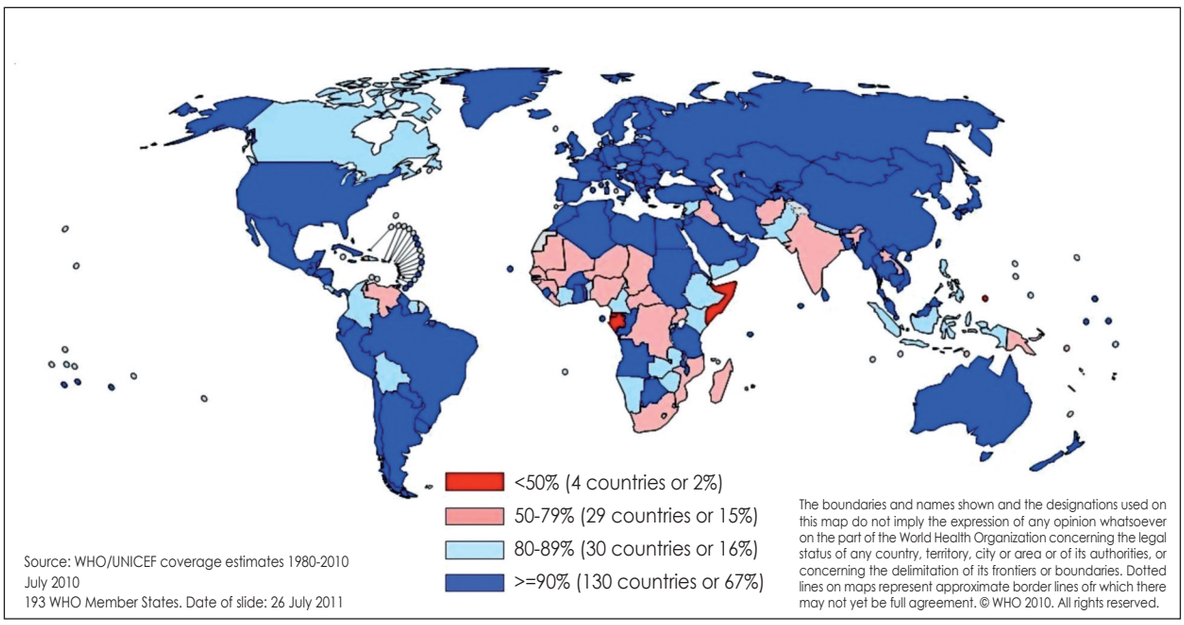
A pesar de la increíble mejora en el desarrollo de los programas de vacunación global durante los últimos 37 años, los sistemas de vacunas necesitan ser reforzados, especialmente en los países con un mayor número de niños sin vacunar (países pobres o en vías de desarrollo) [186].

El primer programa de inmunización global se llevó a cabo en 1974 por la Organización Mundial de la Salud: *Expanded Programme on Immunization* donde tan solo se cubría el 5% de cobertura vacunal para los niños. La inmunización iba dirigida a las principales enfermedades: tuberculosis, poliomielitis, difteria, tos ferina, tétanos y sarampión [186].

Para el 2005, gracias a la vacuna trivalente DTP/DTPa (difteria-tétanos-tos ferina), la cobertura global de vacunación alcanzó el 79%. Sin embargo, una gran parte de niños procedentes de los países subdesarrollados continuaban sin poder acceder a los programas de inmunización. Por este motivo, la OMS desarrolló el programa: *The Global Immunization Vision and Strategy* (GIVS), cuyo objetivo se centraba en la disminución de las tasas de mortalidad y morbilidad [186]. Gracias a este programa, en 2010 el 85% de los niños procedentes de todo el mundo habían recibido la vacuna trivalente DTPa. Sin embargo, más de 19 millones de niños procedentes de países en vías de desarrollo como India, Nigeria y República Democrática del Congo, aún no tenían acceso a este tipo de vacunas [50].

No obstante, para el 2010 la mayor parte de los países tenían una cobertura vacunal de la población que oscilaba entorno al 80-99% para la DTPa en niños menores de un año. Sin embargo, aún seguía habiendo zonas en el mundo donde la población tenía serias dificultades para tener

Figura 2: Cobertura a nivel mundial de la vacuna de DTPa en niños. 2010



Fuente: OMS, 2011. Immunization surveillance, assessment and monitoring [188].

VACUNAS_Maquetación 1 02/08/12 7:19 Página 103

acceso a este programa de inmunización, donde el porcentaje de cobertura vacunal se encontraba por debajo del 50% de la población. El principal indicador utilizado para conocer la cobertura de los programas de inmunización a nivel global es la aplicación de la ya mencionada vacuna DTPa para niños de 12 meses [50].

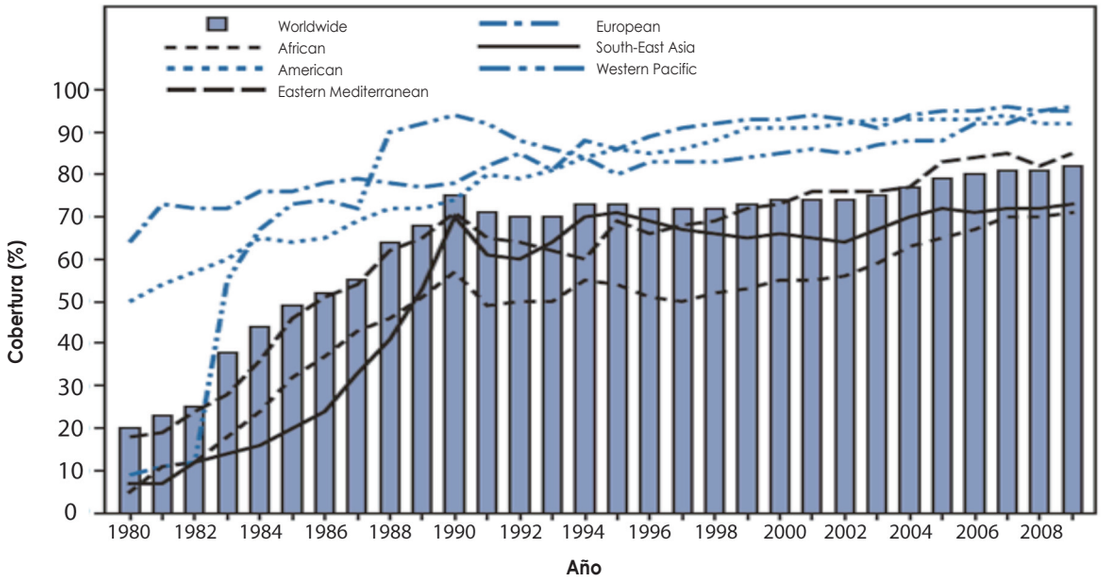
El gráfico 53 proporciona una visión sobre la evolución de la cobertura global de la DTPa en niños durante el primer año de vida por continentes, diferenciando entre países desarrollados (Europa, América, Pacífico Occidental) y países en vías de desarrollo (África, Sur-Este Asiático, países del Mediterráneo Oriental).

En general, la cobertura vacunal ha pasado de tener un 20% en 1980 a alcanzar el 75% en 2009 [187]. Sin embargo, la variación en los aumentos de la cobertura varía en función de la zona geográfica en la que nos encontremos (países desarrollados y países en vías de desarrollo).

Para los países desarrollados (como los europeos o americanos), el aumento de la cobertura vacunal (+30%) en el periodo 1980-2009 ha sido menos significativo que para el caso de los países en vías de desarrollo (+60%) como los africanos o el sur-este asiático.

No obstante, a pesar de la increíble mejora en la cobertura de vacunación de la DTP/DTPa en los países en vías de desarrollo durante los últimos 37 años, la tasa de vacunación que éstos presentan continua siendo baja en comparación con los países desarrollados, un 65% frente al 90% de cobertura.

Figura 3: Cobertura estimada con DTP3 en niños durante el primer año de vida. OMS, 1980-2009



Fuente: MMWR (2010) "Global routine vaccination coverage, 2009" [187].

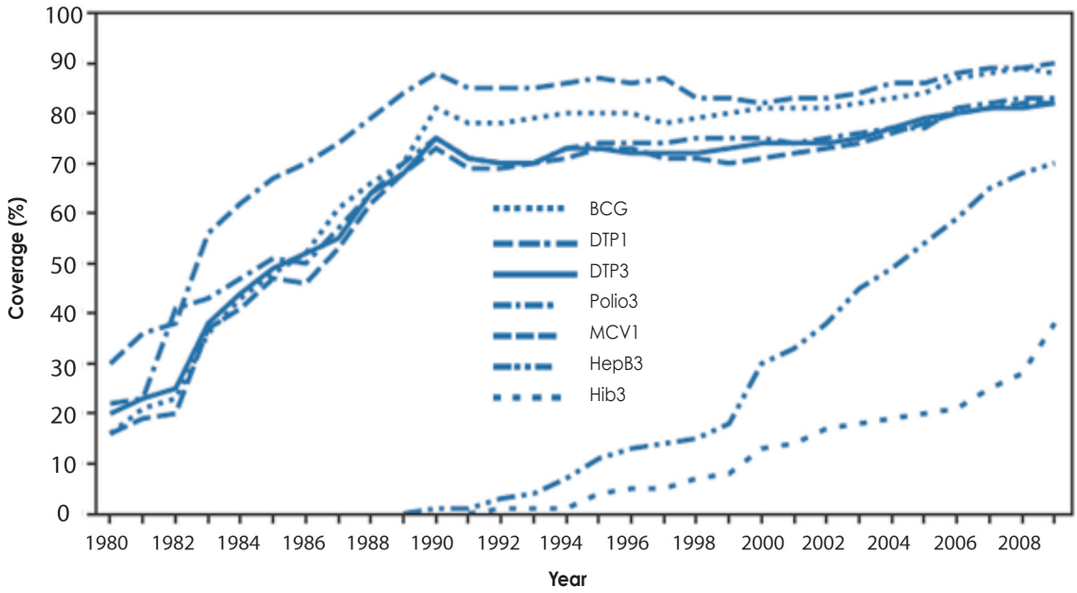
Pasando a un análisis diferenciando por tipo de vacuna (gráfico 54), se observa que desde 1980 hasta 2009 la cobertura de vacunación global para DTP/DTPa ha pasado del 20% al 82%. Sin embargo, es en la vacuna de la polio donde más avances se han experimentado a lo largo del periodo, con un incremento en la tasa del 21% al 89% de cobertura poblacional. Para el caso de la hepatitis B, el incremento de su cobertura global ha sido de un 60%, mientras que para el caso de la *Haemophilus influenzae* tipo b es del 35%.

Si se considera el tipo de vacuna y el área geográfica conjuntamente (tabla 27), el 90% de la

VACUNAS_Maquetación 1 02/08/12 7:19 Página 104

población global está cubierta con la vacuna Bacilo Calmette-Guérin, el 86% con la tercera dosis de la polio y el 85% con la primera dosis de la vacuna del sarampión (gráfico 55). No obstante, el porcentaje de cobertura varía en función del área geográfica en la que nos encontremos (gráfico 56), siendo los países desarrollados los que mayor porcentaje de cobertura vacunal presentan, con un 96% para los países europeos y los del Pacífico Occidental y un 93% para los países americanos. A finales del 2010, un total de 179 países (incluyendo parte de India y Sudan) habían introducido la vacuna para la hepatitis B (HepB3) en sus programas de vacunación, lo que dio lugar a un 75% de cobertura global, variando desde un 52% de cobertura para los países del Sur-Este asiático hasta un 91% para países del Pacífico Occidental.

Figura 4: Cobertura global por tipo de vacuna en niños de 12 meses (por dosis). OMS, 1980-2009



Abreviaturas: BCG= Bacilo de Calmette-Guérin; DTP1= primera dosis de la vacuna contra la difteria- tétanos-tos ferina; DTP3= tercera dosis de la vacuna contra la difteria- tétanos-tos ferina; Polio3= 3 dosis de la vacuna contra la polio; MCV1= primera dosis de la vacuna contra el sarampión; HepB3= tercera dosis de la vacuna contra la hepatitis B; Hib3= tercera dosis de la vacuna contra el Haemophilus influenzae tipo b.
Fuente: MMWR (2010) "Global routine vaccination coverage, 2009" [187].

En el caso de la vacuna de *Haemophilus influenzae* tipo b, su cobertura global fue del 42%, variando desde un 9% hasta un 92% para los países del sur-este asiático y para los países americanos respectivamente [186]. Actualmente se encuentra en los calendarios vacunales de 158 países pero tan solo el 48% de la cohorte de nacimiento de 2009 vive en un país donde la vacuna está disponible a escala nacional [50], mientras que países como China, India, Indonesia y Nigeria carecen de ella.

Los siguientes gráficos (gráficos 53 a 57), muestran una comparación de la cobertura de cinco tipos de vacunas diferentes en varios países (desarrollados y en vías de desarrollo).

Si analizamos la cobertura de la vacuna DTPa en diferentes países del mundo, (gráfico 53), en 2010 se observan diferentes ratios en función del país en el que nos encontremos. Concretamente para el caso de España, el 97% de la población estaba cubierta por este tipo de vacuna. Por su parte, las tasas de coberturas en países desarrollados,

VACUNAS_Maquetación 1 02/08/12 7:19 Página 105

Tabla 36: Cobertura de vacunación por aéreas geográficas. 2010

OMS región	Cobertura vacunal (%)					
	BCG	DTPa3	Polio3	MCV1	HepB3	Hib3
Total	**90**	**85**	**86**	**85**	**75**	**42**
Países Africanos	85	77	79	76	76	62
Países Americanos	96	93	93	93	89	92
Países del Mediterráneo Oriental	88	87	87	85	84	58
Países Europeos	94	96	96	95	78	75
Países Sur-Este Asiático	89	77	77	79	52	9
Países del Pacífico Occidental	97	96	96	97	91	10

Abreviaturas: BCG= Bacilo de Calmette-Guérin; DTPa3= tercera dosis de la vacuna contra la difteria- tétanos-tos ferina; Polio3= tercera dosis de la vacuna contra la polio; MCV1= primera dosis de la vacuna contra el sarampión; HepB3= tercera dosis de la vacuna contra la hepatitis B; Hib3= tercera dosis de la vacuna contra el *Haemophilus influenzae* tipo b.
Fuente: MMWR (2011) "Global routine vaccination coverage, 2010." *Promedio Regional Ponderado [186].

Gráfico 52: Cobertura de vacunación (%) global por tipo de vacuna. 2010

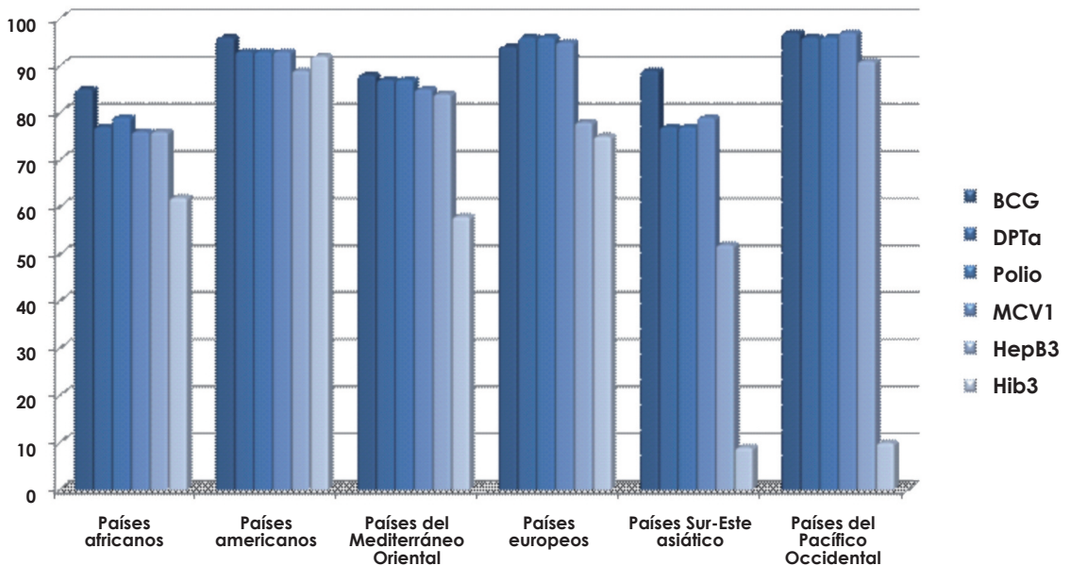
Fuente: elaboración propia a partir de los datos obtenidos de MMWR (2011) "Global routine vaccination coverage, 2010" [186].

como pueden ser Bélgica, China, Francia y Luxemburgo, (color más oscuro en la gráfica), son muy similares a la de nuestro país, con un 99% de cobertura. Sin embargo, si consideramos las tasas de países pobres o en vías de desarrollo, como puede ser el caso de Guinea Ecuatorial, Somalia y República Central Africana (color más claro en la gráfica), se observan grandes diferencias con respecto a las coberturas de los países desarrollados comentados anteriormente, con unos porcentajes del 33%, 45% y 54% respectivamente.

Para el caso de la hepatitis B (gráfico 54), España en 2010 contaba con un 97% de cobertura poblacional, tasa muy similar a la de países desarrollados como China, Bélgica y Croacia, (con unas tasas de coberturas del 99%, 97% y 97% respectivamente). Sin embargo, una vez más, las diferencias en las tasas de coberturas se presentan cuando comparamos las tasas de países desarrollados con países pobres o en vías de desarrollo, como pueden ser República Central Africana, Sur-África y República Democrática del

VACUNAS_Maquetación 1 02/08/12 7:19 Página 106

Gráfico 53: Cobertura vacunal (%) por área geográfica y tipo de vacuna. 2010



Fuente: elaboración propia a partir de los datos obtenidos de MMWR (2011) "Global routine vaccination coverage, 2010" [186].

Congo, con una cobertura del 54%, 56% y 63% respectivamente. No obstante, cabe destacar el caso de Canadá, país con un nivel de desarrollo considerable pero con tan solo una cobertura vacunal del 17%.

Para la *Haemophilus influenzae* tipo b, (gráfico 55), España, junto con otros países desarrollados como Luxemburgo, Francia y Bélgica, contaban con una cobertura vacunal elevada, 97%, 98%, 97% y 97% respectivamente. Por el contrario, al igual que ocurría para el caso de la vacuna DTPa, las diferencias con los países en vías de desarrollo son bastante considerables, ya que países como Sur-África, República Central Africana y Guinea cuentan con tasas del 45%, 54% y 57% respectivamente.

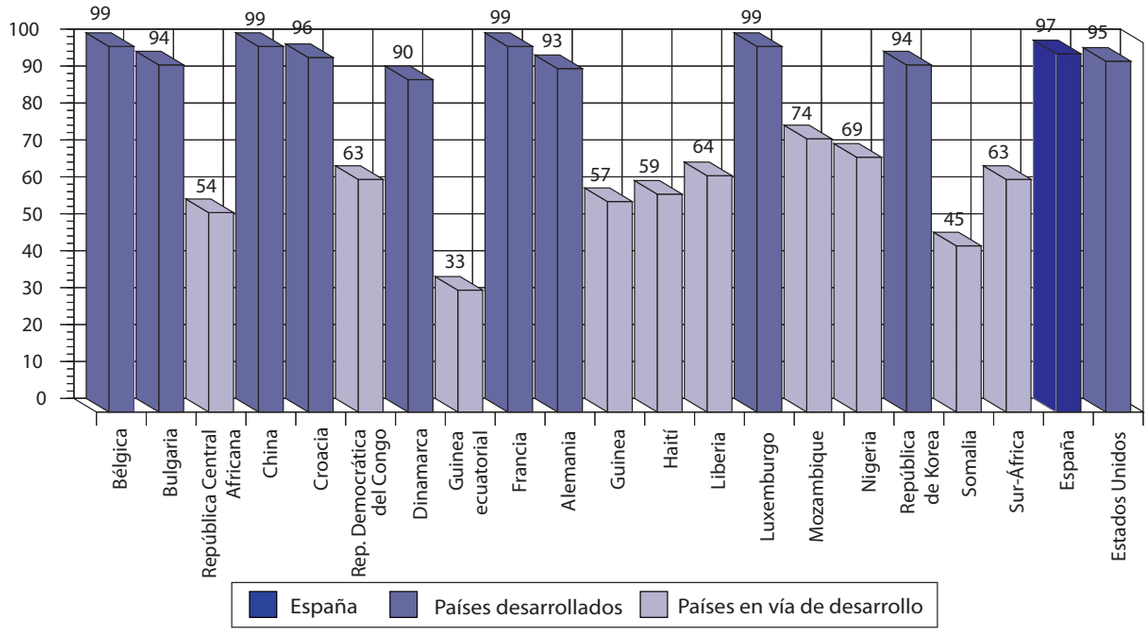
Con el Sarampión, (gráfico 56), España contaba con un 95% de cobertura vacunal, porcentaje ligeramente inferior a países desarrollados como pueden ser China, Bulgaria, Alemania y Luxemburgo, con una tasa de cobertura del 99%, 97%, 96% y 96% respectivamente. Por otro lado, países pobres o en vías de desarrollo como Somalia, Guinea y Haití contaban con una cobertura del 46%, 51% y 59% respectivamente.

Finalmente, para la vacuna contra la polio, (gráfico 57), en 2010 España contaba con un 97% de cobertura vacunal mientras que países desarrollados como pueden ser China, Bélgica y Francia, contaban con una cobertura del 99%. En este caso, los países en vías de desarrollo como República Central Africana, Guinea y Uganda tenían una cobertura del 47%, 53% y 55% respectivamente.

En general, la tasa de cobertura vacunal de España en los diferentes tipos de vacunas analizados para el año 2010 (DTPa, hepatitis B, *Haemophilus influenzae* tipo b, sarampión y polio), se encuentra situada en unos porcentajes superiores al 95% de la población. Es más, los países desarrollados suelen tener tasas de coberturas alrededor del 92%-99%, mientras que los países en vías de desarrollo suelen situar sus tasas de coberturas entre 30%-70%.

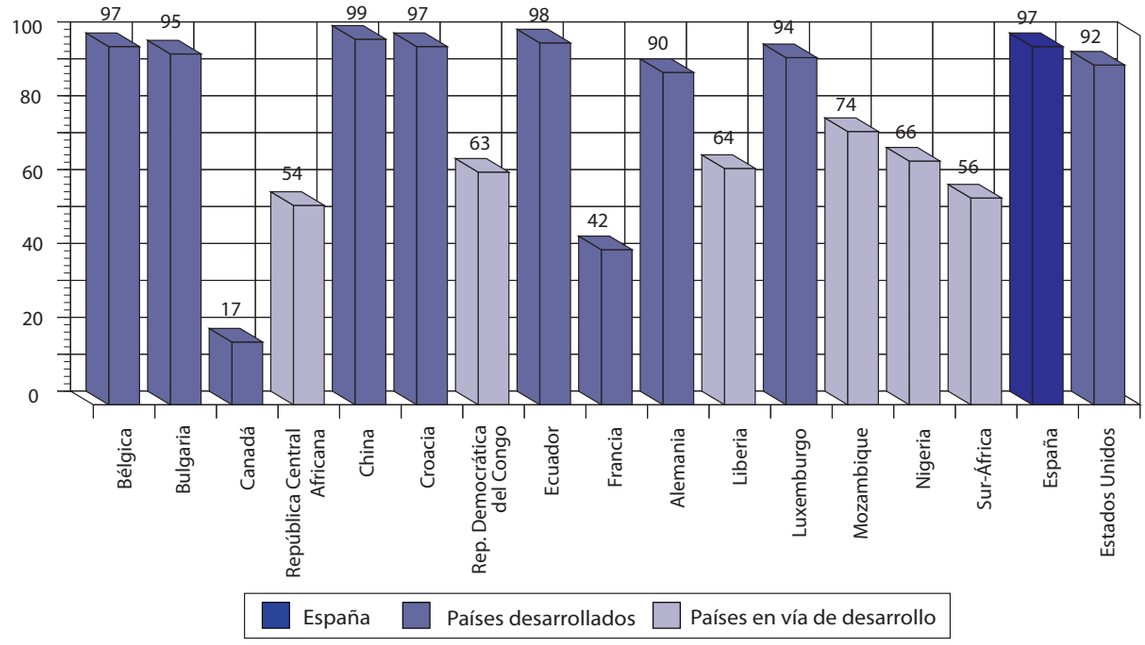
VACUNAS_Maquetación 1 02/08/12 7:19 Página 107

Gráfico 54: Porcentaje de cobertura de la vacuna DTPa en algunos países desarrollados y en vías de desarrollo. 2010



Fuente: elaboración propia a partir de los datos proporcionados por MMWR (2011) "Global routine vaccination coverage, 2010" [186].

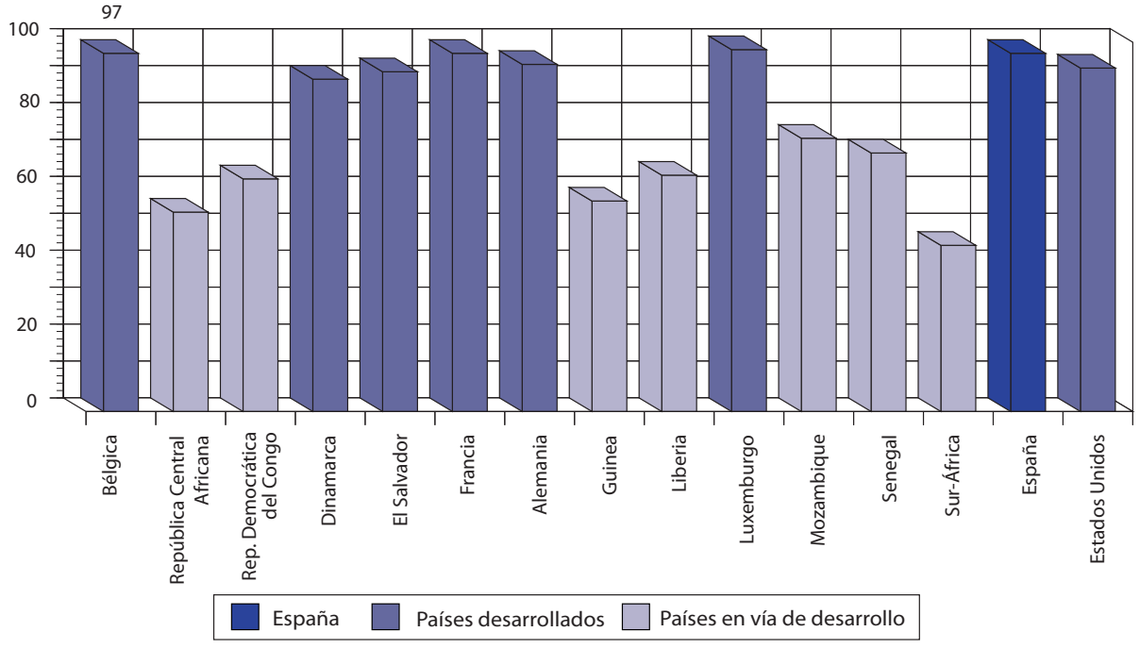
Gráfico 55: Porcentaje de cobertura de la vacunade la hepatitis B en algunos países desarrollados y en vías de desarrollo. 2010



Fuente: elaboración propia a partir de los datos proporcionados por MMWR (2011) "Global routine vaccination coverage, 2010" [186].

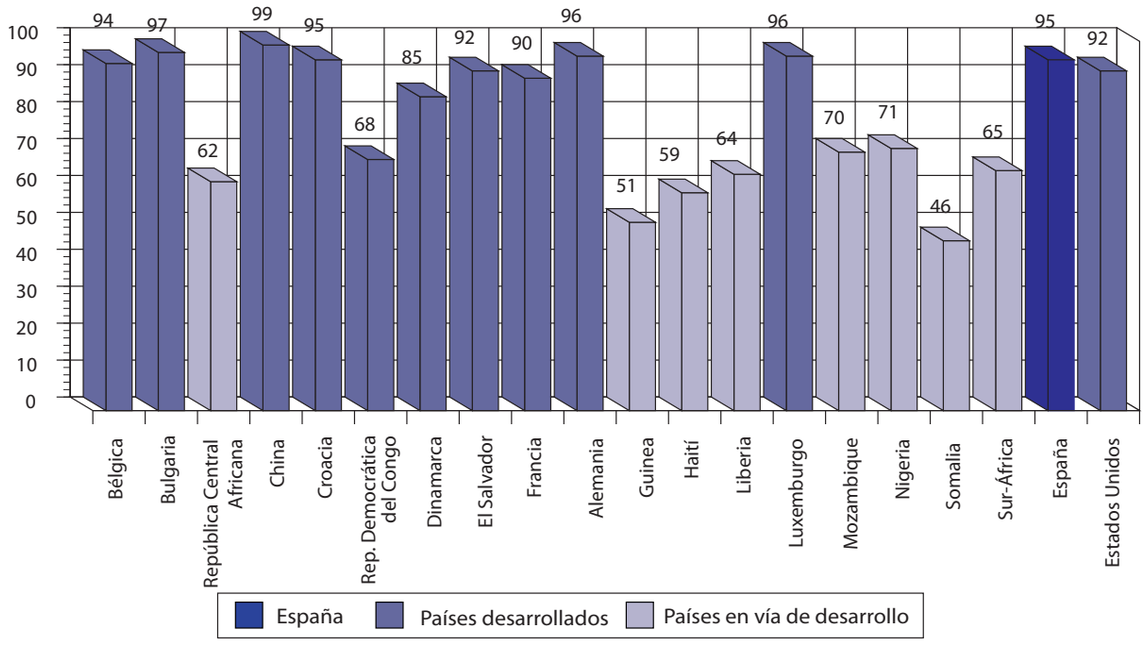
VACUNAS_Maquetación 1 02/08/12 7:19 Página 108

Gráfico 56: Porcentaje de cobertura de la vacuna de *Haemophilus influenzae* tipo b en algunos países desarrollados y en vías de desarrollo. 2010



Fuente: elaboración propia a partir de los datos proporcionados por MMWR (2011) "Global routine vaccination coverage, 2010" [186].

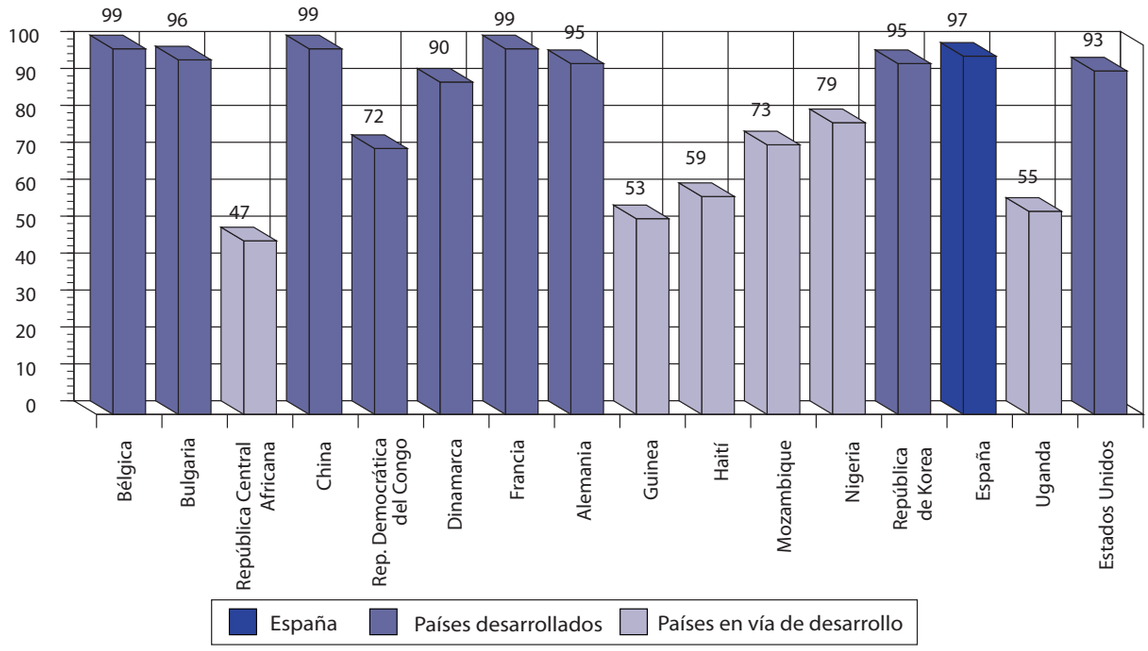
Gráfico 57: Porcentaje de cobertura de la vacuna del sarampión en algunos países desarrollados y en vías de desarrollo. 2010



Fuente: elaboración propia a partir de los datos proporcionados por MMWR (2011) "Global routine vaccination coverage, 2010" [186].

VACUNAS_Maquetación 1 02/08/12 7:19 Página 109

Gráfico 58: Porcentaje de cobertura de la vacuna de la polio en algunos países desarrollados y en vías de desarrollo. 2010



Fuente: elaboración propia a partir de los datos proporcionados por MMWR (2011) "Global routine vaccination coverage, 2010" [186].

Las principales causas de estas diferencias tan significativas en los porcentajes de coberturas vacunales entre países desarrollados y los países en vías de desarrollo, pueden atribuirse a tres aspectos fundamentales. El primero de ellos estaría relacionado con la debilidad subyacente de los sistemas de salud de muchos países en vías de desarrollo [21]. La capacidad de los sistemas de salud para prestar servicios como la inmunización a menudo se ve limitada por la falta de compromiso político y financiero, la falta de conocimientos sobre gestión y las carencias de los sistemas de supervisión e información. Esto se ve complicado por una grave escasez de agentes de salud debida no solo a las elevadas tasas de mortalidad y morbilidad, sino también a la pérdida de personal sanitario, que opta por trabajos mejor remunerados en los países desarrollados. En general, los agentes de salud que quedan en el país suelen estar mal distribuidos, carecen de la formación adecuada y están mal supervisados, insuficientemente remunerados, poco motivados y a menudo tienen conocimientos teóricos y prácticos poco adaptados a la labor que se les ha encomendado.

Por tanto, en un sistema de salud que no funciona debidamente es difícil garantizar la equidad en el acceso a la inmunización, lo que puede generar una gran variabilidad en la cobertura. En todos los países hay poblaciones a las que no se llega o se producen fracasos en la inmunización, pero el 73% de los niños que no reciben las tres dosis de DTPa viven en apenas diez países, todos ellos en Asia y África [21].

Además de las carencias de los sistemas de salud, un segundo aspecto importante es la dificultad de administrar vacunas, especialmente las más nuevas, con una infraestructura y un sistema de apoyo logístico que en muchos países en desarrollo se caracteriza por una indebida gestión de las reservas de vacunas, deficiencias en la manipulación y el almacenamiento de vacunas y un elevado grado de despilfarro [21]. En estas circunstancias, la introducción de nuevas vacunas exige nuevas estrategias de gestión y mayor capacidad de almacenamiento, lo que

VACUNAS_Maquetación 1 02/08/12 7:19 Página 110

supone una enorme presión para una cadena de suministro ya frágil.

Un tercer obstáculo, especialmente entre las poblaciones más pobres, es la falta de información y de conocimientos sobre la importancia de las vacunas y la inmunización [21]. Los programas de vacunación encuentran serias dificultades para su aplicación cuando la población afectada carece de la necesaria conciencia sobre su conveniencia y beneficios e incluso es reticente a la inmunización por motivos religiosos o culturales de diversa índole.

9. La investigación y el desarrollo de las vacunas: el futuro de las vacunas

Son numerosas las áreas de la medicina que se han desarrollado de forma espectacular en los últimos años, en la mayoría de los casos gracias a los avances científicos y tecnológicos puestos a su disposición. Dentro de éstas se encuentra el campo de las vacunas, cuya evolución se debe principalmente a los avances en la biología molecular y en concreto en el desarrollo de la tecnología del ADN recombinante y de la bioinformática, así como el profundo conocimiento del sistema inmune [189].

El principal objetivo de estos avances se centra no solo en luchar contra enfermedades devastadoras frente a las cuales no hay vacunas disponibles, sino en mejorar las ya existentes, proporcionando respuestas inmunitarias más fuertes, amplias, duraderas y seguras, que puedan permitir reducir el número de dosis y emplear vías de administración más cómodas. La aparición de bacterias multirresistentes a los fármacos disponibles también ha supuesto un empuje para el desarrollo de nuevas vacunas [190].

Además las poblaciones se encuentran en constante cambio, por lo que existe en la actualidad una doble tendencia, por un lado hacia el desarrollo de vacunas específicas para un tipo de población (poblaciones étnicas con una mayor incidencia de enfermedades), y por otro, hacia el diseño de vacunas con alta efectividad entre poblaciones heterogéneas, siendo estas las que reúnen las características de la vacuna ideal [190].

9.1. Nuevas vacunas

Toda la investigación y desarrollo del campo de las vacunas puede ser resumido en tres generaciones. La primera generación de vacunas está basada esencialmente en los principios básicos de Pasteur (patógenos atenuados o inactivados), la segunda hace referencia a las obtenidas a partir de fracciones o partículas microbianas, y la tercera generación la constituyen las vacunas obtenidas a partir de la genómica, proteómica y bioinformática [191].

Dentro de esta tercera generación vacunal podemos encontrar múltiples opciones, algunas de las cuales son hoy una realidad, mientras que otras se encuentran en fase experimental [189], [190]:

- Vacunas atenuadas mediante modificación genética: este tipo de vacunas son fruto de la genética reversa o vacunología inversa, técnica que se comentará posteriormente en profundidad. Se obtienen patógenos (virus o bacterias) modificados genéticamente de manera que sus genes relacionados con la enfermedad se encuentran mutados, al mismo tiempo que se aumenta la inmunogenicidad de otros genes para dar lugar a la respuesta protectora.
- Vacunas de péptidos sintéticos: consisten en la copia de la secuencia de uno o varios genes que contienen la información acerca

Figura 5: Vacunas de péptidos sintéticos

1. Aislamiento del fragmento de ADN del patógeno

2. Secuenciación del fragmento de ADN del patógeno

3. Síntesis química del péptido

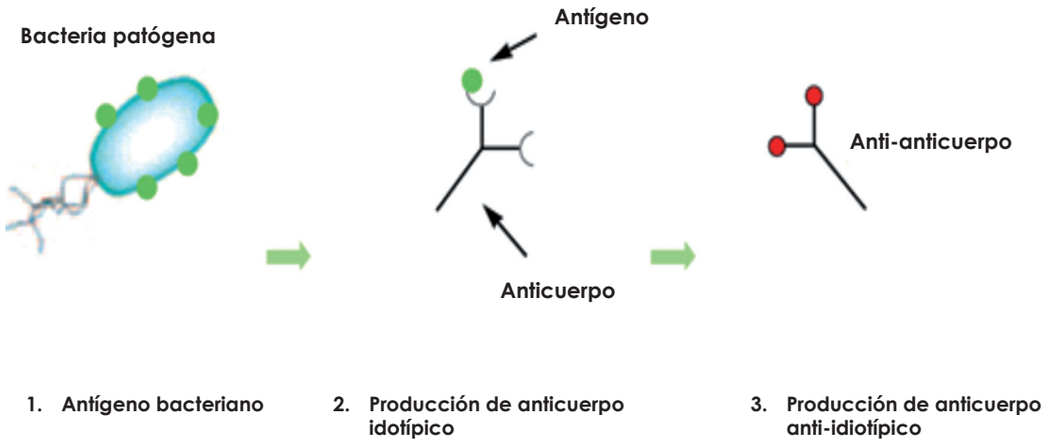
Fuente: vacunas de nueva generación. Informe de Vigilancia tecnológica [190].

VACUNAS_Maquetación 1 02/08/12 7:19 Página 112

de las proteínas antigénicas procedentes de patógenos (virus o bacterias), y su posterior síntesis por medio de métodos químicos. La proteómica juega aquí un papel esencial. En este tipo de vacunas también se admite el llamado "afeitado peptídico", que consiste en el tratamiento de las células patógenas a bajas concentraciones de proteasas que liberan los péptidos de las superficies celulares, siendo posteriormente identificados y aislados.

- Vacunas anti-idiotipo: la idea básica de este tipo de vacunas es la de utilizar en lugar de un antígeno, un anticuerpo que reproduzca la morfología del antígeno y que por lo tanto induzca inmunidad, siendo por sí inocuo. Este tipo de vacunas confiere inmunidad adquirida de tipo pasivo. Algunos modelos experimentales en vacunas idiotípicas son *Escherichia coli*, *Streptococcus pneumoniae*, *Listeria monocytogenes*, *Tripanosoma rhodesiense*, hepatitis B, rabia, herpes simplex, entre otros.

Figura 6: Vacunas anti-idiotipo



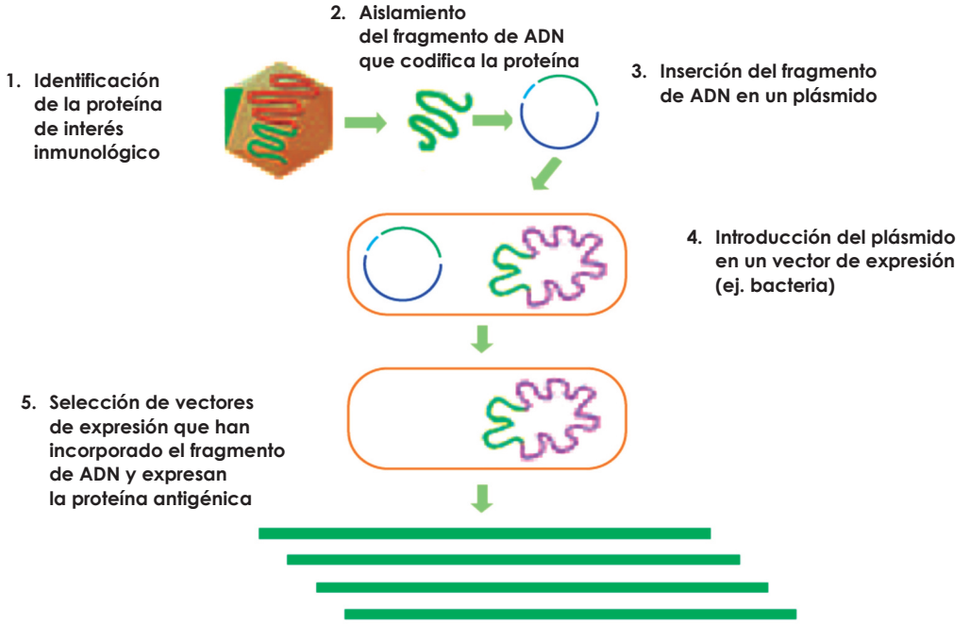
Fuente: vacunas de nueva generación. Informe de Vigilancia tecnológica [190].

- Vacunas de proteínas y péptidos recombinantes: la tecnología del ADN recombinante permite aislar determinados genes que llevan la información necesaria contra la que queremos obtener la vacuna. El gen en cuestión se introduce en bacterias, levaduras, células humanas, células de animales o incluso en plantas (a través de distintas técnicas de ingeniería genética de plantas), donde se produce en grandes cantidades la proteína antigénica. A continuación esta proteína es purificada y es utilizada directamente como vacuna. Las plantas también permiten la producción de anticuerpos en alta cantidades que se emplean en la producción de vacunas humanas. Modelos actuales en desarrollo en plantas son frente al VIH, malaria, linfoma de células B, sarampión, hepatitis B y C, VPH tipo 16, entre otros.

- Vacunas génicas: en este caso el antígeno inmunizante no se administra directamente al paciente a vacunar, sino al material genético que lo codifica, el cual dirige la síntesis de este antígeno por parte de las células huésped, desencadenando la respuesta inmune. Vacunas génicas son aquellas que se obtienen mediante la inserción o clonaje de genes de interés en vectores vivos como bacterias o virus (replicones, pseudoviriones); las vacunas de ADN desnudo (moléculas circulares de ADN procedentes de bacterias o levaduras que pueden replicarse independientemente del genoma de la célula); y vacunas de ARN (material más lábil que no se integra en el genoma de la célula huésped). En la actualidad se están realizando ensayos clínicos de vacuna génicas con humanos para enfermeda-

VACUNAS_Maquetación 1 02/08/12 7:19 Página 113

Figura 7: Vacunas recombinantes

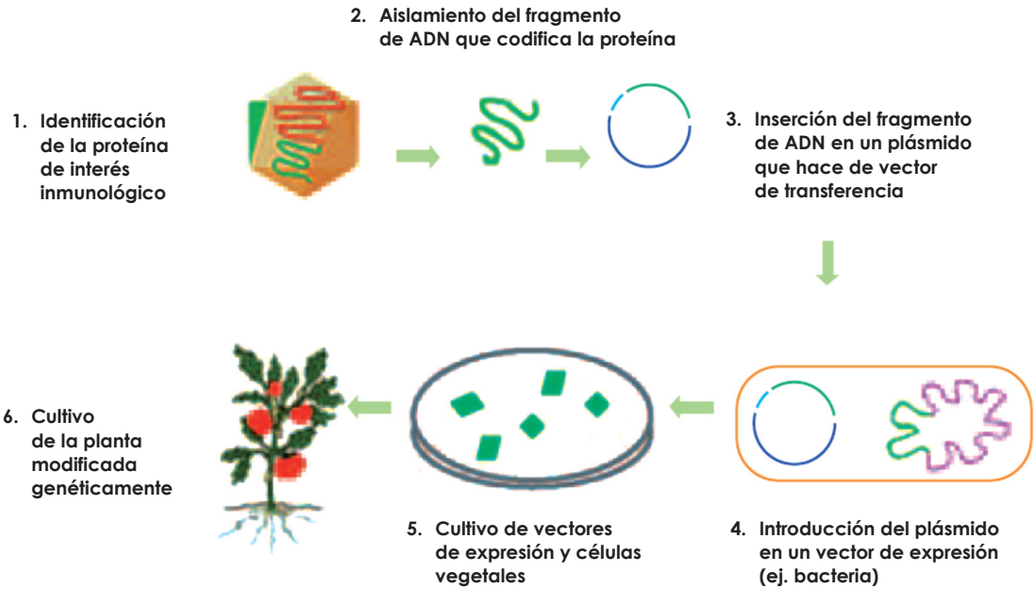


Fuente: vacunas de nueva generación. Informe de Vigilancia tecnológica [190].

des como el VIH, tuberculosis, malaria, dengue, hepatitis A, B y C, VPH, citomegalovirus, rotavirus, leishmaniosis, herpes simplex tipo 2, enfermedad neumocócica entre otros.

- Vacunas sintéticas de polisacáridos: actualmente, la simplificación en la química de los carbohidratos ha permitido crear vacunas con polisacáridos sintéticos a gran escala que muestran la misma eficacia que los obtenidos directamente a partir del crecimiento del patógeno. A este diseño, además, se le pueden fusionar elementos proteicos sintéticos generando una vacuna conjugada completamente sintética.
- Vacunas comestibles: estas vacunas consisten en plantas a las cuales se les ha introducido, por técnicas de ingeniería genética, un gen

Figura 8: Vacunas comestibles



Fuente: vacunas de nueva generación. Informe de Vigilancia tecnológica [190].

VACUNAS_Maquetación 1 02/08/12 7:19 Página 114

que lleva la información necesaria para producir en su interior una proteína antigénica. Estas plantas se cultivan de forma natural, y el tejido vegetal crudo se ingiere por vía oral desencadenando una respuesta inmunitaria mucosa. Los estudios actuales se centran en el uso de la planta del tabaco, la patata, el maíz, la alfalfa, la lechuga y tomate, el plátano, etc., para la vacunación frente a *E. coli* enterotoxigénica, el cólera, la hepatitis B, la rabia y citomegalovirus entre otros.

- Vacunas terapéuticas: estas vacunas se administran una vez que la infección se ha establecido, y están diseñadas para mejorar la respuesta inmune inadecuada, particularmente en el caso del herpes simplex, la infección por *Helicobacter pylori*, y enfermedades crónicas y recurrentes como el SIDA, enfermedades autoinmunes, alergias o incluso el cáncer. También se emplean en el tratamiento de la drogadicción.

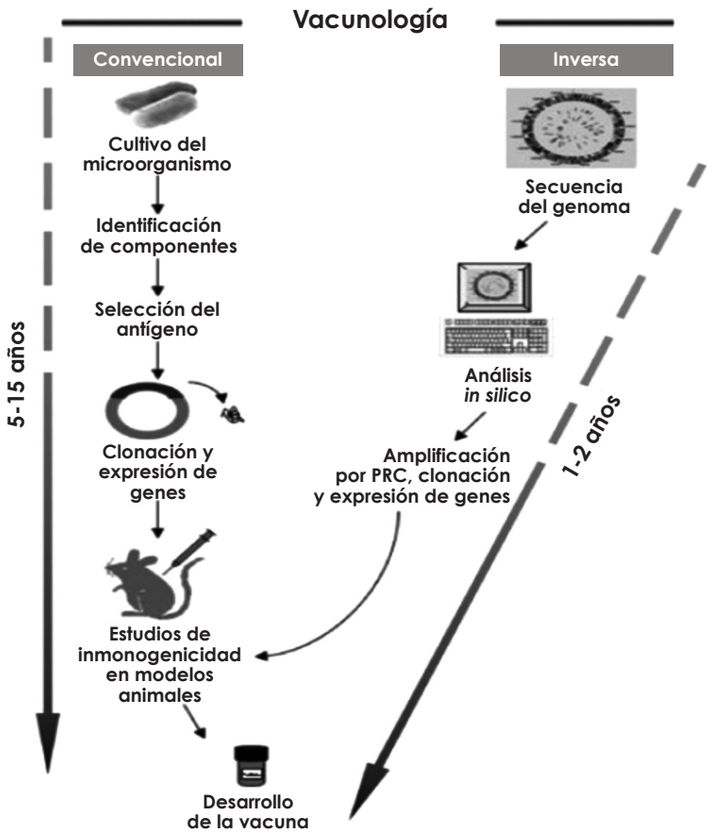
9.2. Nuevas estrategias y enfoques en el desarrollo de vacunas

Existen diferentes técnicas para el desarrollo de nuevas vacunas que van desde la identificación de nuevos antígenos, el estímulo de determinados elementos específicos del sistema inmune o las nuevas vías de administración menos invasivas.

Para la identificación de nuevos antígenos se emplean diferentes estrategias aunque la opción estrella es la basada en la vacunología inversa. Este proceso comienza a partir de la información del genoma del microorganismo de interés en una base de datos, que integra la información de múltiples secuenciaciones de genomas de diferentes organismos. Se hace una selección de los candidatos vacunables en base a una predicción antigénica realizada a través de la bioinformática.

Posteriormente la secuencia de los genes que los codifican es amplificada mediante distintas téc-

Figura 9: Vacunología inversa



Fuente: [192].

VACUNAS_Maquetación 1 02/08/12 7:19 Página 115

nicas como la PCR, para seguidamente ser clonados, expresados y purificados como proteínas recombinantes. Estos purificados serán empleados en la inmunización de animales de experimentación para evaluar la capacidad de inducir respuesta inmune protectora [192]. La bioinformática, además, permite identificar las proteínas de membrana, de las extracelulares y de las secretoras, para determinar cual será la más accesible al sistema inmune [191]. Esta técnica está siendo empleada para la obtención rápida de antígenos del meningococo serotipo B y del VIH, entre otros [192].

Otro método empleado es la genómica comparativa o pan-genómica. En este caso se comparan los genomas de cepas patogénicas y no patogénicas para una misma especie con el fin de identificar los genes virulentos, y por tanto los más susceptibles de ser usados como inmunógenos [191].

Los microensayos de expresión de genes consisten en la hibridación de sondas génicas que característicamente se encuentran fijadas en un substrato de sílice, por lo que también son conocidos como "Chips de ADN" o "Micro-arrays", permitiendo la determinación simultánea de cientos de miles de genes bacterianos. La utilidad de esta tecnología se encuentra en la capacidad para descifrar la compleja regulación de la expresión temporal y espacial de los genes de virulencia en los diferentes estadios de la infección. Importantes son los estudios llevados a cabo con *H. pylori*, *M. tuberculosis* y *N. meningitidis* [189], [191].

Otras técnicas empleadas para la identificación de antígenos son la proteómica funcional y la biología estructural a partir de modelos en 3D [191].

Existen además métodos inmunogenómicos para la identificación de antígenos nuevos tanto para vacunas profilácticas como vacunas terapéuticas. Los descubrimientos en el campo de la inmunología unidos a los avances en la bioinformática y en los microensayos de ADN, han permitido el desarrollo de técnicas encaminadas al descubrimiento de genes que codifican péptidos capaces de estimular específicamente a los linfocitos T, para dar lugar a una memoria duradera. Estas técnicas consisten en la antigenómica (emplea suero de un paciente recuperado de una infección para detectar antígenos bacterianos) y en la inmunogenómica inversa (basada en el uso de linfocitos de sangre periférica de pacientes para monitorizar la respuesta específica de los linfocitos T) [189], [191].

Para la adquisición o aumento de la inmunidad vacunal se disponen de diferentes estrategias que hoy en día son objeto de estudio [189], [190], [191]:

- Nuevos adyuvantes: sustancias que se añaden a las vacunas con el fin de prolongar o de intensificar la respuesta inmunitaria del organismo frente al antígeno específico. Normalmente se han empleado sales de aluminio que están siendo sustituidas por emulsiones oleicas (MF59, AS03), surfactantes (saponinas), polímeros bioadhesivos, partículas biodegradables, liposomas, compuestos sintéticos (copolímeros no iónicos, polifosfaceno, etc.), compuestos microbianos (exotoxinas, endotoxinas, ADN bacteriano, etc.) y secuencias citidina fosfato guanosina (CpG).
- Administración de citoquinas: se emplean como inmunopotenciadores ya que ejercen su acción de forma directa sobre las células del sistema inmune. Las más usadas son IL-2 e IL-12 para una respuesta más celular, o IL-4 e IL-10 para una respuesta humoral. La IL-7 e IL-15 estarían más implicadas en la generación de linfocitos de memoria. Otros compuestos estimuladores serían los interferones (IFN) y el factor estimulador de colonias de granulocitos y macrófagos (GM-CSF).
- Sistemas de entrega: este término hace referencia a una estructura física que hace la función de vehículo del antígeno para poder asegurar su presentación al sistema inmunológico. Un sistema muy ensayado es la microencapsulación en polímeros biodegradables, que permite una liberación lenta y programada del antígeno en el organismo. Otros sistemas estudiados son los virosomas, las multicapas de fosfolípidos, liposomas, fantas-

VACUNAS_Maquetación 1 02/08/12 7:19 Página 116

mas bacterianos y transportadores nanotecnológicos.

- Estrategias de primosensibilización y refuerzo o "vacunas mixtas": consiste en realizar una primera estimulación del sistema inmune con una primera vacuna (normalmente vacuna de ADN desnudo) para luego, en el momento justo, dirigir y expandir esa respuesta inmunitaria con una segunda vacuna, de distinta formulación, pero frente al mismo patógeno. Se están empleando en vacunas frente al VIH y la malaria.
- Células dendríticas como vacunas por sí mismas: estas células juegan un papel fundamental en el desarrollo de la respuesta inmune, y por ello, esta estrategia se centra en llevar el antígeno a este tipo celular por diferentes métodos, para poder estimular de una forma más eficiente a los linfocitos T. Otras formas de usar este tipo celular en la inmunidad es favorecer su maduración, o incluso estimular su propia muerte. Estudios con HIV están empleando esta metodología.

Otro enfoque de suma importancia es la mejora de la adquisición de memoria inmunológica. Las investigaciones se encaminan hacia las señales producidas por ciertas sustancias solubles y su papel en el mantenimiento de las células de memoria. La idea principal sería encaminar la respuesta inmunológica hacia el componente celular, y más específicamente hacia los linfocitos T de memoria que aportarían una protección más duradera al individuo vacunado. Aunque este enfoque no solo se está empleando en el desarrollo de vacunas profilácticas, sino también en las vacunas terapéuticas como ocurre en el caso de la hepatitis C, el VIH o incluso el cáncer [189], [193].

Las vacunas combinadas llevan al servicio de la inmunidad desde hace muchos años (DTP/DTPa, SRP, etc.), pero los últimos ensayos reportados hablan del desarrollo de las vacunas combinadas desde un punto de vista innovador. Las tecnologías del futuro hablan de la posibilidad de obtener vacunas frente a síndromes clínicos (meningitis o neumonía por ejemplo) más que para agentes infecciosos concretos, proporcionando una nueva concepción del acto vacunal [189].

Conseguir vías de administración menos invasivas centra una gran parte de los estudios experimentales que tienen lugar en la actualidad. Salvando algunas excepciones, la mayoría de las vacunas se administra por punción con aguja, y por ello, se investigan formas de administración más fáciles, seguras, con menos efectos secundarios, más baratas y fáciles de fabricar, generando una infraestructura vacunal más cómoda [189], [190].

- Vacunas inyectadas sin aguja: en este grupo se puede englobar los dispositivos inyectores sin aguja que introducen el líquido a alta presión, la electroporación, las pistolas génicas con partículas de oro cubiertas de ADN y nanopartículas que llevan acoplado el antígeno.
- Vacunas comestibles: anteriormente comentadas, haciendo referencia a la inclusión de determinados genes antigénicos, mediante la tecnología transgénica, en los alimentos tales como verduras, frutas, pescado o incluso yogurt. Esta alternativa hoy en día presenta ciertos problemas a solventar, y por ello también se estudian sistemas alimentarios alternativos como tabletas deshidratadas o cápsulas de gelatina.
- Vacunas mucosas: se trata de administrar el antígeno a través de las mucosas, que es la vía natural de entrada de muchos patógenos, y donde tiene lugar una primera respuesta inmunitaria tanto humoral como celular. Entre las posibles vías está la ya conocida oral, la vía rectal, la vía nasal y la vía vaginal.
- Vacunas transcutáneas: este procedimiento consiste en la administración tópica de la vacuna sobre la piel intacta, lavada e hidratada. Se podría realizar a través de parches, de pomadas o de microagujas autoinyectables.

9.3. *Aplicaciones de las vacunas*

El desarrollo de la tecnología del ADN recombinante, la ingeniería genética y la transgénesis

VACUNAS_Maquetación 1 02/08/12 7:19 Página 117

han hecho de las vacunas una herramienta útil no solo en el campo de la clínica, sino también en el ámbito tecnológico para la producción de anticuerpos y la identificación de proteínas entre otros.

Una de las principales aplicaciones de las vacunas es la prevención, y más recientemente, el tratamiento de las enfermedades infecciosas causadas por bacterias, virus, hongos y parásitos; además de trastornos no infecciosos [189], [190]. Entre ellas, las de principal importancia son:

- Herpesvirus: existen 8 herpesvirus humanos, de los cuales los de mayor interés son la varicela, el citomegalovirus, virus de Epstein-Barr y los virus Herpes simplex. Las vías de investigación se centran en vacunas de ADN, de vectores víricos, subunidades recombinantes, atenuación por modificación genética principalmente.
- Infecciones entéricas: son las que afectan al intestino y sistema digestivo. Las más importantes son la poliomielitis, el cólera, los enterovirus, la disentería bacilar, *E. coli* enterotoxigénica-enterohemorrágica-enteropatógena, *H. pylori* y fiebre tifoidea. Las vías de investigación se centran en vacunas de ADN, virus recombinantes, pseudoviriones, subunidades recombinantes, modificación genética, plantas transgénicas principalmente.
- Infecciones respiratorias: las más importantes son la gripe, la parotiditis, el sarampión, la rubeola, el virus respiratorio sincitial, virus parainfluenza humano, la escarlatina, neumonías bacterianas, difteria, Hib, la enfermedad meningocócica, la enfermedad neumocócica, el tétanos, la tos ferina, la tuberculosis, enfermedad por *Mycoplasma pneumoniae*, enfermedad por *Pseudomonas aeruginosa*, enfermedad por *Moraxella catarrhalis* y lepra. Las vías de investigación se centran prácticamente en todas las posibilidades descritas en este apartado.
- Enfermedades transmitidas por vectores animales y zoonosis víricas: en este apartado las enfermedades más relevantes son la fiebre amarilla, la rabia, la encefalitis japonesa, la encefalitis centroeuropea, el dengue, la enfermedad de Lyme, la leptospirosis, la peste y el carbunco. Las vías de investigación se centran en vacunas de ADN, vacunas recombinantes solas o subunitarias, vacunas atenuadas y vacunas inactivadas.
- Hepatitis víricas: actualmente hay descritas 7 variantes de esta enfermedad y las principales investigaciones se centran en la hepatitis A, B, C y E, aunque se cree que la D también sería susceptible de generar vacuna. Poco se sabe acerca de las demás variantes. Las vías de investigación se centran en vacunas de ADN, vacunas recombinantes solas o subunitarias, vacunas atenuadas, virosomas, pseudoviriones, vacunas recombinantes combinadas y plantas transgénicas.
- Enfermedades de transmisión sexual: las de principal interés son las causadas por VPH, la sífilis, la gonorrea y la clamidia. En la actualidad ya se dispone de una vacuna frente a VPH, pero se sigue investigando con el fin de mejorarla y optimizarla. Frente a las demás infecciones los ensayos experimentales son escasos.
- Infección por el virus de la inmunodeficiencia humana: actualmente hay multitud de ensayos (vacunas profilácticas y terapéuticas) que se encuentran tanto en fase preclínica, como en fase clínica I, II y III con el fin de erradicar una de las mayores pandemias de los últimos años. Las aproximaciones más empleadas son vacunas de ADN, vectores víricos y bacterianos vivos, vacunas sintéticas, de subunidades proteicas recombinantes, vacunas de pseudoviriones entre otras.
- Infecciones por parásitos y protozoos: este tipo de vacunas plantean extremas dificultades debido a la pobre respuesta inmune que producen. Las de mayor relevancia son la malaria, la esquistomiasis y al leishmaniosis. Cabe destacar los intensos esfuerzos en obtener una vacuna efectiva para la malaria, tanto para evitar el contagio, como para tratar la enfermedad. Estas vacunas se centran en atacar al protozoo en las diferentes formas que puede adoptar en su ciclo de vida. Hay ensayos clínicos prometedores en distintas fases que em-

VACUNAS_Maquetación 1 02/08/12 7:19 Página 118

plean técnicas como las vacunas de ADN, vacunas sintéticas, virosomas y recombinantes [194].

- Infecciones fúngicas: entre las micosis más frecuentes cabe mencionar la blastomicosis, candidiasis, coccidiomicosis, criptococosis, histoplasmosis, paracoccidiomicosis y la pitiosis. La complejidad de los genomas dificulta el diseño de vacunas humanas. Existen pocos estudios y los que hay se centran en vacunas atenuadas.
- Enfermedades con implicación del sistema inmune: en este apartado se debe hacer una distinción entre las enfermedades autoinmunes y las alergias. Para las alergias se emplean inmunoterapias con alérgenos a través de vacunas de ADN, de péptidos alergénicos recombinantes y nuevos sistemas de adyuvantes. Las enfermedades autoinmunes buscan mayoritariamente una vacuna terapéutica, y las más aventajadas en este campo son la esclerosis múltiple, la miastenia gravis, la diabetes y el Alzheimer. Cabe destacar los enormes esfuerzos de la comunidad científica por encontrar una vacuna eficaz para el tratamiento del Alzheimer. Las principales estrategias se centran en estimular una respuesta humoral que de lugar a anticuerpos específicos frente a los cúmulos de la proteína β-amiloide sin exacerbar la respuesta autoinmune. Existen varias vacunas (de péptidos sintéticos, de péptidos recombinantes y anti-idiotipo) en distintas fases clínicas [195].
- Cáncer: actualmente se dispone de vacunas profilácticas para evitar la aparición de procesos tumorales como la vacuna frente al VPH o la vacuna frente a la hepatitis B. El gran reto supone el desarrollo de vacunas terapéuticas para los diferentes tumores existentes. El objetivo de estas vacunas es estimular o potenciar una respuesta inmune específica contra el tumor con el fin de reconocerlo, atacarlo y destruirlo. Las estrategias de vacunación pueden ser pasivas por medio de los anticuerpos anti-idiotipo, o bien activas. Las vacunas antitumorales activas pueden ser de células completas (las hay del mismo individuo o autólogas y de diferentes pacientes o alogénicas) o preparados vacunales a partir de antígenos tumorales. Estos preparados pueden consistir en antígenos purificados de tumores (como las *Heat-shock proteins*), células dendríticas con antígenos purificados del tumor, proteínas virales para tumores asociados a virus, virus recombinantes, bacterias recombinantes, péptidos recombinantes antigénicos y vacunas de ADN que codifican para distintos elementos (antígenos tumorales o secuencias inmunoestimuladoras). Es muy común el uso de citoquinas y factores de crecimiento solubles (GM-CSF) para potenciar la respuesta [196]. Los tratamientos experimentales de los que se dispone se centran en el tratamiento de cáncer de vejiga, melanoma, glioblastoma, cáncer de mama metastásico, cáncer de próstata, cáncer colorectal, cáncer renal, cáncer de ovario, cáncer de hígado, cáncer de pulmón, cáncer cerebral, cáncer pancreático, cáncer gastrointestinal y linfomas. Los expertos confían en una terapia combinada (terapia convencional junto a terapia vacunal) para la obtención de mejores resultados [196].
- Tratamiento frente a las drogas de abuso: la dependencia de las drogas es una enfermedad en la cual hay una dependencia física que lleva al consumo compulsivo y repetitivo de determinadas sustancias a pesar de sus consecuencias negativas desde el punto de vista físico, mental y social. Las vacunas frente a las drogas de abuso buscan conseguir una respuesta humoral, de tal forma que la producción de anticuerpos frente a la sustancia adictiva hace que ésta no pueda atravesar la barrera hematoencefálica y, por tanto, la secuestra inhibiendo su acción. Actualmente se están ensayando vacunas frente a la metanfetamina, la morfina, la heroína, la nicotina y la cocaína, siendo estas dos últimas las que de momento cosechan más éxito (fase clínica II y III) [197].

10. Conclusiones

El descubrimiento y desarrollo de las vacunas constituyen hoy en día una de las herramientas más útiles e importantes de la investigación biomédica y de salud pública, siendo además una de las aportaciones más costo-efectivas de la medicina actual. Las vacunas han supuesto un elemento clave para la prevención de numerosas enfermedades infecciosas que hasta hace poco tenían consecuencias devastadoras. Aunque no se debe dejar de lado la aportación de los antibióticos y de los fármacos antivirales en la lucha contra las infecciones inmunoprevenibles. Los conocimientos sobre el sistema inmune han permitido un mejor entendimiento de los mecanismos por los cuales las vacunas son capaces de conferir inmunidad frente a las infecciones. Se sabe que hay una participación a distintos niveles que implica tanto a células como los linfocitos T y linfocitos B (inmunidad celular), como a elementos solubles como los anticuerpos, las citoquinas inflamatorias y los factores de crecimiento (inmunidad humoral). Lo que realmente determina la inmunidad adquirida es el aspecto activo del sistema inmune frente al padecimiento de una infección o su variante más recomendada, las vacunas. Con la vacunación se está administrando un antígeno viral o bacteriano que permitirá mejorar el reconocimiento de dicho virus o bacteria cuando el organismo se enfrente a esta infección. De algún modo se prepara al sistema inmune para que esté en alerta por si algún patógeno consigue atravesar las barreras naturales de las que dispone el cuerpo humano.

Sin duda, la aportación de Jenner y Pasteur supuso el inicio de la era de la vacunología, aunque existen textos en los cuales se describen métodos de inmunización en algunas regiones de Asia. La primera vacuna que se desarrolló fue frente a la viruela, aunque poco a poco le irían siguiendo otras de suma importancia por las epidemias causadas a lo largo de siglos de existencia humana. Entre ellas se encuentran la peste, el cólera o el tifus. Ya en el siglo XX, y gracias a los avances de la medicina y la biología, se empezaron a desarrollar múltiples formulaciones vacunales basadas en la atenuación y en la inactivación de microrganismos, así como en el manejo de fracciones de los mismos o de toxinas secretadas. Esta revolución vacunal fue orientada principalmente a solventar infecciones típicas de la infancia que hasta ese momento sumaban miles de muertes, además de importantes secuelas discapacitantes.

Poco a poco la tecnología fue permitiendo el desarrollo de diferentes tipos de vacunas, al mismo tiempo que los países tomaban conciencia de la importancia de la vacunación como un bien social. Al principio el problema se fue abordando a través de las campañas de vacunación, como sucedió en España con la vacuna de la viruela, la tuberculosis, la difteria, el tétanos y la polio. En 1975 se decide acabar con las campañas de vacunación y se establece el primer calendario vacunal infantil donde se incluye por primera vez la vacuna combinada DTP. A medida que iban apareciendo nuevas formulaciones, éstas se fueron incluyendo en el calendario. Según fueron pasando los años, el número de vacunas que incluía el calendario vacunal era mayor, y las coberturas poblacionales mas elevadas de tal modo que los porcentajes de muerte infantil frente a las infecciones inmunoprevenibles fueron disminuyendo drásticamente. Siguiendo las directrices de la Organización Mundial de la salud y con el desarrollo de las Comunidades Autónomas y la transferencia de competencias en salud pública, se establece un calendario vacunal para cada comunidad, con notables diferencias entre ellos. Actualmente se disponen de múltiples vacunas para niños, adolescentes y adultos que han evitado y evitan millones de muertes al año.

Gracias a los sistemas de vacunación se ha logrado mejorar la supervivencia de la población y generar un aumento en la calidad de vida, de-

VACUNAS_Maquetación 1 02/08/12 7:19 Página 120

sarrollo y bienestar social. Principalmente las vacunas han ido dirigidas a resolver problemas de salud pública. La inmunización ha prevenido y cambiado el curso de muchas enfermedades mortales, causando un gran impacto en la reducción de la morbimortalidad de éstas. La erradicación de la viruela a nivel mundial hoy es ya una realidad, y los próximos objetivos marcados por la OMS se centran en la erradicación de la polio y del sarampión, y en el caso específico de Europa la rubeola y rubeola congénita. Por otro lado, la OMS también impulsa los programas de inmunización globales a nivel infantil, ya que se ha visto una extensión de los beneficios de la inmunización al resto del ciclo vital (edad adulta y vejez).

Otro objetivo importante en salud pública y comunitaria es la obtención de la inmunidad colectiva o de grupo. Ésta solo se alcanza cuando las coberturas de vacunación en una población determinada son muy altas. Así se consigue la interrupción del agente infeccioso y quedan protegidos no solo los individuos vacunados, sino los que no lo están. En cualquier caso se consigue además la disminución de la carga de la enfermedad infecciosa aumentando la esperanza de vida, lo que afecta directamente en el tiempo dedicado a las actividades productivas, contribuyendo al aumento de la calidad de vida y a la disminución de los costes directos e indirectos provocados por la enfermedad.

Las vacunas están consideradas como un instrumento capaz de producir equidad social. No obstante, la introducción de una intervención cualquiera en salud pública tiende a la equidad inversa, producto de la cual son manifiestas las diferencias en inmunidad entre países desarrollados y países en vías de desarrollo. Existen ciertos organismos, oficiales y no oficiales, cuyo objetivo principal es regularizar esta equidad y trabajar en la sostenibilidad de las vacunaciones, pues los programas de vacunación requieren una infraestructura sólida y adecuada de la cual muchos países hoy carecen.

A pesar de la notable mejora en el desarrollo de los programas de vacunación global durante los últimos 40 años, los sistemas de vacunación necesitan ser reforzados, especialmente en los países donde hay una alta densidad demográfica infantil, típica de países subdesarrollados o en vías de desarrollo. Las diferencias tan significativas en la cobertura vacunal entre países desarrollados y los países en vías de desarrollo se deben a múltiples causas. Entre ellas se encuentra la debilidad subyacente de los sistemas de salud para hacer frente a la inmunización de la población. Estas limitaciones son debidas a la falta de compromiso político y financiero, falta de supervisión e información, falta de personal sanitario cualificado, falta de infraestructura y sistema logístico de apoyo, entre otras causas.

Todo ello hace imposible o muy difícil la consecución de la equidad global en la salud. De ahí deriva la necesaria existencia de organismos oficiales y no oficiales, que ayuden a solventar estos problemas mediante acciones encaminadas a desarrollar infraestructuras básicas de gestión sanitaria y de facilitar el acceso económico a las vacunas mediante, por ejemplo, la compra mancomunada de vacunas para conseguir precios más favorables.

Los calendarios vacunales difieren en cada país, y estas diferencias responden principalmente al costo de las vacunas y a la epidemiología de cada enfermedad en el país. Es por ello que la OMS recomienda un calendario para cada país. A partir de la recomendación hecha para España, cada comunidad autónoma establece sus competencias a la hora de manejar el calendario vacunal. Con estos calendarios se intenta conseguir una amplia cobertura vacunal que asegure una buena inmunidad de grupo, y a la larga una erradicación de la enfermedad.

En el caso de la tuberculosis, el País Vasco es la única Comunidad Autónoma que hoy en día incluye esta vacuna de forma sistemática en su calendario infantil consiguiendo coberturas por encima del 96%. En 1974 se suspende la vacunación en Cataluña, y en 1980 en el resto de España, con la excepción del País Vasco [198]. El análisis de la incidencia, morbilidad hospitalaria y mortalidad muestran una tendencia descendente, aunque desde 2004 se observa una cierta estabilización. Pese a ello, según las OMS, España

VACUNAS_Maquetación 1 02/08/12 7:19 Página 121

es uno de los países de Europa Occidental con mayor incidencia de casos asociado principalmente a condiciones socioeconómicas desfavorables y a enfermos de SIDA. Existe una gran variabilidad entre provincias y se piensa que hay una infradeclaración a nivel global [67], [199], [200].

Desde la inclusión de la vacuna combinada para niños contra la difteria, tétanos y tos ferina las coberturas se mantienen superiores al 95% en primovacunación. Las dosis de refuerzo tienden a disminuir a medida que aumenta la edad, haciendo que el proceso de inmunización no sea el adecuado. Aun así, las gráficas de incidencia para la difteria y la tos ferina muestran un patrón cercano a la erradicación. La morbilidad hospitalaria y la mortalidad de la difteria es inexistente desde 1998 [201]. En cambio para la tos ferina, las hospitalizaciones muestran un patrón cíclico con una ligera tendencia a la baja. Esto hace pensar en una infradeclaración por parte de los centros de salud, siendo los individuos más desprotegidos los lactantes antes de la vacunación y los adolescentes y adultos no revacunados desde la edad escolar [202]. El tétanos muestra un patrón bien distinto ya que la notificación de casos aún sigue haciéndose pese a que la tendencia sea descendente. Las tasas de hospitalización son casi nulas y aun así se siguen registrando muertes. La infranotificación de casos sigue siendo patente. Los casos declarados suelen ser en personas adultas de más de 50 años por pérdida de la inmunidad o accidentes laborales [203].

No se disponen de datos sobre la cobertura vacunal frente a la hepatitis A en España. La incidencia de la enfermedad encontró su valor más bajo en 2002, para remontar después rápidamente con valores superiores a los registrados en 1997, principalmente en población de adultos y adolescentes. Las posibles causas pueden ser el aumento de la inmigración (procedente de zonas donde la hepatitis A es endémica), los viajes al extranjero o el consumo de alimentos contaminados. En cualquier caso, solo la vacunación universal de la población infantil puede conducir al control de la enfermedad [204]. Las hospitalizaciones por hepatitis A como tal no están debidamente reflejadas, pues los datos proporcionados por el INE hacen referencia a todas las hepatitis víricas, no solo la A. Los fallecimientos por esta infección son relativamente bajos incluso con anterioridad a la introducción de la vacuna, hecho explicado por la mejora en las condiciones higiénico-sanitarias en España [204]. La mortalidad por hepatitis A se debe principalmente a las formas fulminantes de la misma.

La cobertura global de la hepatitis B se mantiene por encima del 95% en primovacunación, para bajar drásticamente en la dosis de recuerdo en adolescentes. A pesar de la introducción de la vacuna en los grupos de riesgo de la población adulta y en el calendario infantil, la enfermedad constituye todavía un importante problema de salud pública [205]. La incidencia y la mortalidad a partir de 1997 se mantiene más o menos estable en el tiempo, siendo la mayor parte de los casos declarados en adolescentes y adultos, aunque también es importante la aportación de la inmigración infectada. Son múltiples los motivos por los cuales existe esta alta prevalencia (drogadicción, conductas sexuales, profesiones sanitarias, transfusiones de sangre, etc.), pero solo una vacunación universal infantil, y en especial de los preadolescentes, puede conducir al control de esta enfermedad en nuestro país [205]. Las hospitalizaciones por hepatitis B como tal no están debidamente reflejadas, pues los datos que se obtienen del INE hacen referencia a todas las hepatitis víricas, no solo la B y no se puede extraer ninguna conclusión válida.

En cuanto a *Haemophilus influenzae* tipo b la cobertura de primovacunación a nivel estatal está por encima del 95%. En la segunda dosis, que tiene lugar en torno a 1 o 2 años de vida, la cobertura se mantiene alrededor del 95%. De la enfermedad por *H. influenzae*, al no ser de declaración obligatoria, no se dispone de datos sobre su incidencia; y en cuanto a morbilidad hospitalaria, al no aparecer en la lista de diagnósticos, tampoco se hace posible su análisis. El único dato disponible hace referencia a la mortalidad, que ya se mantenía bastante baja en los años anteriores a la introducción de la vacuna,

VACUNAS_Maquetación 1 02/08/12 7:19 Página 122

la mayoría debida a meningitis y neumonía. En ningún caso se llega a las 5 muertes por año. Esta enfermedad se encuentra prácticamente erradicada en aquellos países donde se realiza la vacunación sistemática frente a Hib [206].

La vacuna frente a la meningitis tipo C es de bastante temprana introducción (año 2000), siendo, desde esa fecha,superior al 95% la cobertura de la primera vacuna y del 97% en los últimos seis años. La dosis de recuerdo también muestra una cobertura bastante alta, en torno al 95%. El serotipo C es el causante de los brotes epidémicos y de ondas de corta duración que han tenido lugar durante los últimos 50 años en España. La última onda epidémica tuvo lugar entre los años 1996 y 1997, justo antes de la introducción de la vacuna. La evolución en la incidencia y la morbilidad de este tipo de meningitis tiende a la baja, y desde la disponibilidad de la vacuna, el número de casos en los ciclos epidémicos ha disminuido bastante. La mortalidad registrada desde 1980 muestra un patrón descendente muy marcado que empieza mucho antes de la introducción de la vacuna. Sin duda aquí vuelve a ser visible la importancia de las mejoras en las condiciones higiénico-preventivas que ha experimentado España en las últimas décadas, sin menospreciar los efectos de la introducción de la vacuna. Aun así se siguen alcanzando cifras importantes haciendo que este tipo de infección permanezca en un primer plano de interés, sobre todo por el aumento de las resistencias a los antibióticos [207].

En el caso de la vacuna triple vírica frente al sarampión, rubeola y parotiditis, la cobertura en la primera dosis (de 1 a 2 años) a nivel estatal está por encima del 95%, mientras que en la dosis de refuerzo (niños de 3 a 6 años) desciende por debajo del 95%, llegando casi a rozar el 90%. Si se desglosa la evolución de cada una de las enfermedades, se sabe que mientras para el sarampión no se alcanzan los objetivos de la OMS para la erradicación, si se consiguen para la rubeola. Los datos de incidencia y morbilidad hospitalaria en el caso del sarampión muestran una tendencia hacia la erradicación desde el año 1999, cuando se alcanzaron coberturas próximas al 80%. Los brotes declarados implican a adultos jóvenes inmigrantes o que han viajado a zonas expuestas a la enfermedad [208]. Por el contrario, sigue habiendo registros de mortalidad debido a las complicaciones más graves de esta enfermedad, aunque en ningún caso se llega a los 5 casos por año. La OMS alerta sobre posibles brotes de sarampión en determinados países de Europa por lo que recomienda el adelanto de la vacuna SRP en el calendario vacunal infantil [209], [210].

Respecto a la rubeola, el comportamiento en cuanto a incidencia e ingresos hospitalarios es similar al del sarampión. Hay un descenso brusco desde 1986, para desaparecer casi por completo entorno al año 2000. La mortalidad registrada por rubeola es ínfima habiéndose descrito únicamente dos casos desde 1980. Estos resultados están avalados por una alta cobertura de vacunación (por encima del 92%), no solo infantil, sino también en mujeres en edad fértil para evitar la rubeola congénita. A pesar de ello, se informa de una infraestimación del problema ya que a veces el diagnóstico es erróneo siendo confundido con otras infecciones e incluso con procesos alérgicos [208].

El comportamiento de la parotiditis es bien distinto al del sarampión y la rubeola. Desde 1986 la incidencia de la enfermedad ha ido disminuyendo pero sin llegar a desaparecer apreciándose ondas epidémicas cada varios años. La morbilidad asociada también muestra un patrón cíclico que se mantiene estable en el tiempo y que no tiende a la baja desde que comenzó su registro en 1992. El número de personas fallecidas a causa de esta infección es relativamente bajo, teniendo en cuenta el comportamiento en cuanto a la incidencia y hospitalización. El hecho de que el control de esta enfermedad se resista a la acción vacunal puede explicarse en parte por haber utilizado la vacuna que contiene la cepa Rubini, que como han señalado varios autores de España y otros países, no es efectiva. Por otro lado, la pérdida de la inmunidad con los años es otro factor importante a tener en cuenta, por lo que se recomienda una dosis de recuerdo en adolescentes y adultos [208].

VACUNAS_Maquetación 1 02/08/12 7:19 Página 123

A pesar de que la varicela es una enfermedad inmunoprevenible importante no se disponen de datos sobre la cobertura de vacunación. Aun así, se recomienda llevar a cabo la vacunación de los adolescentes y de los adultos en los centros de atención primaria y en su lugar de trabajo, siempre y cuando no hayan padecido la enfermedad, con el fin de conseguir coberturas vacunales elevadas. La incidencia de la varicela ha ido disminuyendo desde 1986, y esta bajada se acentuó más desde la introducción de la vacuna en 1998. Por el contrario, la morbilidad hospitalaria y la mortalidad por esta enfermedad han ido aumentando paulatinamente a pesar de la prevención vacunal. Las formas más graves de la varicela y sus posibles complicaciones son mucho más frecuentes en la población adulta que en la infantil. De hecho, se estima que la probabilidad de padecer una varicela de curso grave es 25 veces superior en un adulto que durante la infancia. Además, se ha puesto de manifiesto que hay un vacío de la inmunidad en el grupo de edad de 15-34 años lo que apoyaría la hipótesis de que la mayor parte de los casos más virulentos tienen lugar en la edad adulta. Por otro lado, los lactantes también poseen tasas elevadas de hospitalización y mortalidad [211].

Las infecciones causadas por *Streptococcus pneumoniae* no son enfermedades de declaración obligatoria por lo que no se tienen datos sobre su incidencia en la población. Tampoco se dispone de datos sobre la cobertura de la vacuna frente al neumococo ya que solo dos comunidades autónomas (Madrid y Galicia) lo incluyen de forma sistemática en su calendario vacunal infantil, a pesar de ser también una de las vacunas recomendadas a nivel estatal para los mayores de 65 años. La VCN se implantó en 2001 y desde entonces se observa una tendencia al alza tanto en la morbilidad como en la mortalidad asociada. Cabe destacar que este comportamiento alcista se inicia mucho antes de la introducción de la vacuna.

Esta infección constituye un serio problema de salud pública en las personas mayores, ya que la letalidad de la forma invasora es todavía elevada a pesar del tratamiento farmacológico. Existe una infradeclaración de casos debida a que no todos los ancianos reciben un diagnóstico adecuado. Se sabe que las coberturas vacunales no son elevadas probablemente por las dudas existentes sobre el valor protector de la vacuna, aunque parece un hecho probado la prevención frente a las formas invasoras de la enfermedad. El hecho de que la efectividad de la vacuna disminuya con el tiempo, junto a lo comentado con anterioridad, determina los altos valores de morbimortalidad registrados en las enfermedades por neumococo [212].

España forma parte de uno de los países declarados como "libre de polio" por la OMS, ya que desde 1989 no se detecta ningún caso autóctono de poliomielitis. Los datos sobre la cobertura muestran que ésta se ha mantenido muy alta en la primovacunación, en torno al 95% de forma global. La cobertura en la segunda dosis baja de media un 5% a nivel estatal. La incidencia de esta enfermedad es, como se ha comentado anteriormente, nula a partir de 1989, aunque cabe destacar la aparición de dos casos en 1999 (Murcia) y 2001 (País Vasco) como consecuencia directa de la propia vacunación por reversión del virus atenuado (según datos del INE e ISCIII) [213]. Las hospitalizaciones registradas son debidas en su mayoría al síndrome postpolio tardío que tiene lugar años después de la primoinfección, y que determina la aparición de nuevos brotes con sus correspondientes secuelas, llegando a producir la muerte. Los datos de morbilidad y mortalidad se mantienen bajos y relativamente estables en el tiempo.

Las infecciones por el virus del papiloma humano no forman parte de las enfermedades de declaración obligatoria, ya que en la mayoría de los casos dan lugar a procesos benignos muy autolimitados. Solo son de interés aquellas infecciones que dan lugar a procesos tumorales como el cáncer de cuello uterino en la mujer. La vacuna frente al VPH es de muy reciente introducción (2008) y las coberturas alcanzadas son relativamente bajas en comparación con otras vacunas, no llegando a superar el 75% a nivel estatal en ningún curso escolar. Los registros de morbilidad y mortalidad asociada a VPH únicamente inclu-

VACUNAS_Maquetación 1 02/08/12 7:19 Página 124

yen los diagnósticos de procesos cancerosos del útero, aunque se sabe que las infecciones por VPH también causan otras neoplasias en el pene, canal anal, cavidad oral y faringe. Así, las hospitalizaciones por este proceso tumoral se mantienen más o menos estables en el tiempo, mientras que las defunciones por este mismo motivo tienden a aumentar. Esto puede deberse a que el establecimiento de la relación causal entre el virus del papiloma humano y el cáncer de cuello de útero es bastante reciente y hasta hace poco tiempo no se realizaban las pruebas diagnósticas adecuadas para la detección del virus en este tipo de pacientes. Otro motivo podría ser la práctica del sexo oral que progresivamente se ha extendido durante los últimos años. Hasta la fecha se sabe que la eficacia de la vacuna es más limitada cuando hay una infección o lesión prevalente, y que hasta hoy no se ha registrado efecto terapéutico significativo. Se está planteando la posibilidad de ampliar la cobertura a mujeres de mayor edad e incluso a varones adolescentes, con el fin de romper la cadena de transmisión y generar la inmunidad de grupo [214].

La vacuna de la gripe estacional, la que ocurre en los períodos interpandémicos, únicamente está financiada en la población adulta mayor o igual a 65 años y grupos de riesgo (como inmunodeprimidos), y su aplicación es solo una recomendación, a pesar de su evidencia en cuanto a la reducción de las hospitalizaciones y defunciones. Estos dos hechos hacen que la cobertura de vacunación de la gripe sea relativamente baja, no llegando a alcanzar en ningún caso el 70% en la población mayor o igual a 65 años. La incidencia de la gripe estacional es bastante alta en comparación con otras enfermedades inmunoprevenibles, constituyendo un importantísimo problema de salud pública, con su correspondiente coste económico, tanto sanitario como social [215]. A pesar de ello los registros muestran un descenso de los casos de forma paulatina. Las hospitalizaciones por gripe son relativamente bajas teniendo en cuenta la incidencia de la misma en la población.

Cabe destacar el pico de morbilidad asociada a la gripe en el año 2009 debido a la enorme repercusión social que tuvo la pandemia por el virus porcino H_1N_1. Este hecho llevó a un estado de pánico que influyó enormemente en los protocolos de actuación del personal sanitario frente a los posibles casos de gripe. Las defunciones a causa de la gripe también han ido disminuyendo desde que comenzaran los registros en el año 1980, y en los últimos años los casos registrados han sido relativamente bajos. La gripe, en sí misma es una infección que, por lo general, no suele conllevar complicación alguna que requiera hospitalización. Por ello, los datos de mortalidad suelen hacer referencia a grupos de riesgo que son los más vulnerables frente a la infección de la gripe, y donde la aparición de complicaciones es mucho más frecuente. De hecho, el 90% de las defunciones y el 50% de las hospitalizaciones se concentran en las personas mayores de 64 años. Se plantea ampliar la recomendación vacunal a algunos grupos de edad de la población infantil, y al grupo de edad de 50-64 años [215].

En general, las dosis de recuerdo tienden a tener porcentajes de cobertura inferiores a la primovacunación por el descuido parental y el descenso de las visitas de los niños a la consulta pediátrica a partir de los dos años. En el caso de adolescentes este problema es aún mayor y por ello se tiende a favorecer las campañas de vacunación dentro de los propios centros escolares [216].

El futuro de las vacunas parece esperanzador ya que no solo se están mejorando las vacunas existentes, sino que se están desarrollando nuevas vacunas para hacer frente a enfermedades que actualmente constituyen un gran problema de salud pública a nivel mundial. Las miradas están puestas principalmente en el desarrollo de la vacuna contra el HIV, la malaria o incluso el Alzheimer. El gran avance tecnológico de las últimas décadas ha dado paso a la manipulación de los agentes infecciosos a través de la ingeniería genética, las técnicas del ADN recombinante y la bioinformática. Esta manipulación está permitiendo la obtención de vacunas más seguras, más eficaces, únicas sin necesidad de dosis de recuerdo y más coste-efectivas. Es importante destacar que no solo se investiga en el proceso

VACUNAS_Maquetación 1 02/08/12 7:19 Página 125

inmunitario en sí mismo, sino que también importa la vía de administración, haciendo que ésta sea mucho más fácil y menos invasiva. Se abre además un nuevo campo, el de las vacunas terapéuticas, las cuales se administrarían cuando la dolencia ya se ha instaurado. Un ejemplo claro son las vacunas emergentes contra las drogas de abuso.

La revisión sistemática de toda la información expuesta hasta ahora sitúa a España como uno de los países más adelantados en la aplicación de las vacunas como herramienta preventiva, no solo por su cobertura vacunal gratuita, sino por una activa política por parte de las autoridades sanitarias, las campañas informativas de los medios de comunicación, una mejora de la educación sanitaria de la población en general, así como la aceptación de las vacunas por parte del colectivo médico. España posee además una amplia red de centros de investigación en los cuales actualmente se estudia sobre la mejora de las vacunas existentes, y el desarrollo de nuevas vacunas y de nuevas formas de administración.

11. Información complementaria

- **Asociación Española de Vacunología**
  Esta página proporciona información sobre vacunas tanto desde el punto de vista profesional (pediatras, profesionales dedicados a la prevención, médicos de atención primaria, epidemiólogos, farmacéuticos, enfermeros, expertos en bioética y médicos en formación) como desde el punto de vista del usuario. Además, ofrece secciones sobre las enfermedades y vacunas así como una extensa relación de preguntas frecuentes relacionadas con las vacunas.
  Página web: http://www.vacunas.org/

- **Guía de Atención Primaria. Fisterra. Sección de vacunas**
  Web médica independiente dedicada sobre todo a profesionales de Atención Primaria y orientada a la consulta y a la formación. Incluye una extensa sección informativa sobre las vacunas, calendarios vacunales y vacunas en situaciones especiales (vacunas recomendables para pacientes con VIH, vacunas para pacientes crónicos, para trabajadores sanitarios, para mujeres embarazadas…).
  Página web:
  http://www.fisterra.com/vacunas/index.asp

- **Sociedad Española de Medicina Preventiva Salud e Higiene**
  Esta Sociedad está constituida por una asociación de médicos especialistas en Medicina Preventiva y de profesionales de la enfermería y otros campos afines. La web proporciona una amplia gama de información para el usuario sobre prevención en el ámbito sanitario, vacunas y noticias actualizadas sobre Salud Pública.
  Página web: http://www.sempsph.com/sempsph/index.php

- ***Center for Disease Control and Prevention* (CDC)**
  Se trata de la web sobre vacunas del Centro para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC) de los Estados Unidos. Proporciona información sobre calendarios, recomendaciones para el usuario, preguntas frecuentes...). Además, cuenta con una sección de páginas web dedicadas específicamente a aspectos sobre vacunas. Algunos ejemplos pueden ser el registro nacional de vacunas: *Immunization Registry Clearinghouse*, y la sección encargada de elaborar las recomendaciones sobre vacunas en niños y adultos: *Advisory Committe on Immunization Practices* (ACIP).
  Página web:
  http://www.cdc.gov/vaccines/recs/acip/

- ***Department of Health & Human Services. U.S. Vaccines***
  Portal oficial del Departamento de Salud y Servicios Humanos de Estados Unidos que proporciona todo tipo de información sobre salud. Contiene una sección específica de vacunas donde describe los programas de inmunización y proporciona información actualizada sobre noticias, artículos y opiniones sobre las vacunas.
  Página web: http://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/Vaccines/default.htm

- ***Gavi Alliance***
  Se trata de una alianza sanitaria, tanto pública como privada, de ámbito mundial. Se encuentra formada tanto por fundaciones (Fundación Bill y Melinda Gates), como por organizaciones internacionales (UNICEF, OMS y Banco Mundial), gobiernos de países desarrollados y en vías de desarrollo, organizaciones no gubernamentales, fabricantes de vacunas e instituciones de salud pública y de investigación. Su misión se centra en salvar vidas de niños, proteger la salud de la población y mejorar el acceso a la inmunización en los países pobres.En su página web se puede encontrar una amplia gama de información

VACUNAS_Maquetación 1 02/08/12 7:19 Página 127

sobre los programas de inmunización en diferentes países del mundo.
Página web: http://www.gavialliance.org/

- ***Bill and Melinda Gates Foundation***
  Fundación cuyo principal objetivo es garantizar la salud a los países subdesarrollados y en vías de desarrollo. Cuenta con una sección especial sobre los programas de inmunización y sobre las enfermedades en estas áreas.
  Página web:
  http://www.gatesfoundation.org/Pages/home.aspx

- ***Allied Vaccine Group***
  Grupo dedicado a proporcionar información científica sobre vacunas. La web, orientada tanto para profesionales como para usuarios, cuenta con una sección para resolver cualquier tipo de duda/sugerencia sobre los programas de inmunización.
  Página web: http://www.vaccine.org/

- **Eurosurveillance: *Europe's journal on infectious disease epidemiology, prevention and control***
  Se trata de la revista científica europea de epidemiología, vigilancia, prevención y control de enfermedades. Proporciona información sobre noticias y publicaciones relacionas con programas de prevención y epidemiología en la Unión Europea.
  Página web:
  http://www.eurosurveillance.org/Default.aspx

- ***European Centre for Disease Prevention and Control* (ECDC)**
  Se trata del Centro Europeo de Prevención de enfermedades y Control cuya misión consiste en identificar, evaluar y comunicar las posibles amenazas de las enfermedades infecciosas para la salud humana. La web cuenta con una sección donde se detalla los programas de prevención a seguir por cada enfermedad así como información sobre noticias y publicaciones relacionadas con la prevención y control de enfermedades infecciosas.
  Página web:
  http://ecdc.europa.eu/en/Pages/home.aspx

- ***The Brighton Collaboration***
  Grupo colaborador cuya web está dirigida a profesionales con el objetivo de difundir el desarrollo, evaluación e información de alta calidad sobre la seguridad de las vacunas. Cuenta con amplias secciones donde se puede encontrar información sobre artículos, publicaciones y noticias relacionadas con la seguridad de las vacunas.
  Página web:
  https://brightoncollaboration.org/public

- **Portal de Salud Pública de la Unión Europea**
  Web destinada a proporcionar información a nivel europeo sobre Salud Pública. Cuenta con una sección específica de vacunas donde se puede encontrar desde noticias de actualidad en prevención y programas vacunales hasta artículos, así como guías prácticas de vacunas, recomendaciones e información sobre enfermedades infecciosas y sus programas de vacunación.
  Página web: http://ec.europa.eu/health-eu/care_for_me/vaccinations/index_es.htm

- **OMS, Organización Mundial de la Salud**
  El portal de la Organización Mundial de la Salud sobre vacunas cuenta con una amplia gama de contenidos sobre seguridad vacunal, logística de vacunas (desde una perspectiva mundial) y un centro de documentación excelente. Además, proporciona estadísticas internacionales acompañadas de numerosos documentos, artículos y noticias relacionadas con los programas de inmunización en diferentes países.
  Página web: http://www.who.int/topics/vaccines/en/

- **Centro Nacional de Epidemiología. Instituto de Salud Carlos III**
  Proporciona información epidemiológica sobre poliomielitis, sarampión, rubeola, varicela, parotiditis… así como los programas de vacunación de las enfermedades infecciosas.
  Página web: http://www.isciii.es/htdocs/centros/epidemiologia/epi_vacunables.jsp

VACUNAS_Maquetación 1 02/08/12 7:19 Página 128

- **Asociación Española de Pediatría. Vacunas**
  Web oficial de vacunas de la Asociación Española de Pediatría, donde se ofrece información dirigida tanto a profesionales de la salud como al público en general. Cuenta con una sección que proporciona información sobre el Comité Asesor de Vacunas, así como documentos publicados y calendarios vacunales propuestos por la Asociación. Además, recoge un fondo documental y bibliográfico sobre las enfermedades inmunoprevenibles, documentación sobre calendarios vacunales en España y en el mundo y una importante sección de preguntas realizadas por pediatras y profesionales de la salud. Asimismo, contiene un área específica para padres en la que se aporta información básica sobre las vacunas y las enfermedades.
  Página web: http://vacunasaep.org/

- **Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad**
  Web oficial del Ministerio de Sanidad donde se pueden encontrar los calendarios de vacunación de las Comunidades Autónomas, así como los de nivel europeo y mundial.
  Página web:
  http://www.msps.es/ciudadanos/proteccionSalud/infancia/vacunaciones/programa/vacunaciones.htm

- **Vademécum de vacunas en España**
  Proporciona información detallada sobre todas las vacunas disponibles en España, así como los laboratorios farmacéuticos que las comercializan.
  Página web: http://vademecumaev.org/

- **Guía práctica de vacunaciones**
  Faclita información detallada sobre los diferentes tipos de vacunas existentes, sobre vacunas combinadas, calendarios vacunales, estrategias de vacunación, vacunas en situaciones especiales, así como las perspectivas futuras de las vacunas.
  Página web:
  http://www.vacunas.net/guia2002/capitulos.htm

- **Guía Práctica de Enfermedades y Vacunas**
  Portal destinado tanto al profesional sanitario como al usuario, donde se puede encontrar información detallada sobre enfermedades infecciosas y sus correspondientes programas de inmunización. Cuenta con una sección destinada a noticias en todo el mundo relacionadas con las vacunas y las enfermedades. Contiene un apartado específico para profesionales del ámbito sanitario donde se proporciona información actualizada sobre vacunas.
  Página web: http://www.vacunacion.com.ar/

- ***Immunization Action* Coalition. *Vaccine information***
  Grupo destinado a proporcionar información sobre los sistemas de inmunización: *Immunization Action Coalition*. Contiene una sección en español que proporciona información epidemiológica sobre las enfermedades infecciosas y sus programas de vacunación.
  Página web:
  http://vaccineinformation.com/spanish.asp

- **Organización siemprevacunados**
  Organización dedicada a proporcionar todo tipo de información relacionada con las vacunas en España. Cuenta con algunas secciones de especial interés como pueden ser las vacunas para niños, para adultos, para mujeres embarazadas, vacunas en situaciones especiales y los calendarios vacunales por Comunidad Autónoma. Además, cuanta con una sección de información con noticias actualizadas de vacunas en España.
  Página web:
  http://www.siemprevacunados.org/es/home.htm

- **FamilyDoctor.org**
  Web médica destinada a usuarios que proporciona todo tipo de información sobre la salud. Contiene un apartado específico sobre vacunas para niños donde se puede encontrar recomendaciones, así como las principales vacunas, posibles efectos adversos…
  Página web: http://familydoctor.org/familydoctor/en/kids/vaccines.html

12. Referencias

1. Farjas, P., et al., *Indicadores de los programas de vacunación*. 2001. p. 158-63.
2. Greenwood, B., D. Salisbury, and A.V. Hill, *Vaccines and global health*. Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci, 2011. **366** (1579): p. 2.733-42.
3. Roush, S.W. and T.V. Murphy, *Historical comparisons of morbidity and mortality for vaccine-preventable diseases in the United States*. JAMA, 2007. **298** (18): p. 2.155-63.
4. Duclos, P., et al., *Global immunization: status, progress, challenges and future*. BMC Int Health Hum Rights, 2009. **9 Suppl 1**: p. S2.
5. Plotkin, S., W. Orenstein, and P. Offit, *Vaccines*. 2008: Elsevier Health Sciences.
6. Sección de Enfermedades Inmunoprevenibles, C.N.d.E., Instituto de Salud Carlos III, Ministerio de Sanidad y Consumo. (2007) *Plan de acción para mantener un estado libre de polio en España, tras obtener el certificado de la interrupción de la transmisión de poliovirus salvaje en la región europea*.
7. Plotkin, S.A., *Vaccination against the major infectious diseases*. C R Acad Sci III, 1999. **322** (11): p. 943-51.
8. Amela, C., I. Pachon, and F. de Ory, *Evaluation of the measles, mumps and rubella immunisation programme in Spain by using a sero-epidemiological survey*.Eur J Epidemiol, 2003. **18** (1): p. 71-9.
9. Cisterna, R., *Aspectos inmunológicos. En Evidencia científica en el valor de las vacunas. Organización Médica Colegial de España. Ministerio de Sanidad, Política e Igualdad*.
10. (2012) *Vacunas. Principios y recomendaciones generales*. Manual de vacunaciones. Vigilancia Epidemiológica. El Portal de las administraciones Vascas.
11. Bruce, A., et al., *Molecular Biology of the Cell, 4th edition*. 2002: New York: Garland Science.
12. Mayer, G. *Microbiology and Inmunology. Online. University of South Carolina School of Medicine*. Available from: http://pathmicro.med.sc.edu/ghaffar/innate.htm
13. Pancer, Z. and M. Cooper, *The evolution of adaptive immunity*. Annu Rev Immunol, 2006. **24**: p. 497-518.
14. Berkow, R., *16. Manual Merck: Home edition (2da. edición)*. 2008: Océano.
15. Saji, F., et al., *Dynamics of inmumnoglobulins at the feto maternal interface*. 1999. **4**: p. 81-89.
16. Van de Perre, P., *Transfer of antibody via mother's milk*. Vaccine, 2003. **21**(24): p. 3.374-6.
17. David, P.C. and P. Nanette, *Biotechnology: Academic Cell Update*. 2010.
18. Vacunas.org. *Historia de las vacunas*. 2010; Available from: http://www.vacunas.org/es/info-publico/historia-de-las-vacunas
19. Alexandra Minna Stern, H.M., *The History Of Vaccines And Immunization: Familiar Patterns, New Challenges*. Health Affairs, 2005. **24**(3): p. 611-621.
20. Vaccines., T.H.o. *Vaccine-Preventable Diseases. Smallpax*. 2012; Available from: http://www.historyofvaccines.org/content/articles/history-smallpox
21. OMS, *Vacunas e inmunización: Situación Mundial*. Organización Mundial de la Salud. Tercera Edición., 2010.
22. Fine, P.E., *Herd inmunity: history, theory, practice*. Epidemiologial Reviews, 1993. **15** (2): p. 265-302.
23. Vaccines., T.H.o. *Vaccine-Preventable Diseases. Meningococcal Disease*. 2012; Available from: http://www.historyofvaccines.org/content/articles/meningococcal-disease
24. Jun Liu, V.T., A.S. Leung, D.C. A., B. Zhu., *BCG vaccines: Their mechanisms of attenuation and impact on safety and protective efficacy*. Human Vaccines, 2009. **5** (2): p. 70-78.
25. Vaccines., T.H.o. *Vaccine-Preventable Diseases. Diphteria*. 2012; Available from:

VACUNAS_Maquetación 1 02/08/12 7:19 Página 130

http://www.historyofvaccines.org/content/articles/diphtheria

26. Vaccines., T.H.o. *Vaccine-Preventable Diseases. Pneumococcal Disease*. 2012; Available from: http://www.historyofvaccines.org/content/articles/pneumococcal-disease-0
27. Fiore, A.E., C.B. Bridges, and N.J. Cox, *Seasonal influenza vaccines.* Curr Top Microbiol Immunol, 2009. **333**: p. 43-82.
28. Vaccines., T.H.o. *Vaccine-Preventable Diseases. Measles.* 2012; Available from: ttp://www.historyofvaccines.org/content/articles/measles
29. Prevention., C.f.D.C.a. *Measles: Overview of Measles Disease*. 2012; Available from: http://www.cdc.gov/measles/about/overview.html
30. Vaccines., T.H.o. *Vaccine-Preventable Diseases. Mumps.* 2012; Available from: http://www.historyofvaccines.org/content/articles/mumps
31. Vaccines., T.H.o. *Vaccine-Preventable Diseases. Rubella.* 2012; Available from: http://www.historyofvaccines.org/content/articles/rubella
32. Vaccines., T.H.o. *Vaccine-Preventable Diseases. Vaccines for Sexually Transmitted Diseases.* 2012; Available from: http://www.historyofvaccines.org/content/articles/vaccines-sexually-transmitted-diseases
33. Vaccines., T.H.o. *Vaccine-Preventable Diseases. Rotavirus.* 2012; Available from: http://www.historyofvaccines.org/content/articles/rotavirus
34. Rappuoli, R., et al., *Vaccines for the twenty-first century society*. Nat Rev Immunol, 2011. **11** (12): p. 865-72.
35. González-Hachero, J. and J.A. Pérez-Quintero, *Clasificación de las vacunas*. Asociación Española de Vacunología, 2005.
36. Ros., F.M., *Tecnologías de producción de las vacunas*, en *Manual de las vacunas en pediatría. Asociación Española de Pediatría.* 2008.
37. Quirós, A.B., *Clasificación de las vacunas*, en *Manual de vacunas en pediatría. Asociación Española de Pediatría*. 2008.
38. Picazo, J., et al., *Relationship between serotypes, age, and clinical presentation of invasive pneumococcal disease in Madrid, Spain, after introduction of the 7-valent pneumococcal conjugate vaccine into the vaccination calendar.*Clin Vaccine Immunol, 2011. **18** (1): p. 89-94.
39. Vacunología, A.E.d. *Vademécum de vacunas en España.* Available from: http://vademecumaev.org/
40. Ministerio de Sanidad, P.S.e.I. *Agencia española de medicamentos y productos sanitarios*. Available from: http://www.aemps.gob.es/cima/pestanias.do?metodo=accesoAplicacion
41. Arteagoitia Axpe J.M., G.C.M.Á., N. Muniozguren, E. Peiró, I. Sáez, R. Sancho, *Manual de vacunaciones. Vigilancia Epidemiológica*. 2001, El Portal de las administraciones Vascas.
42. Plotkin, S.A., *Vaccines: correlates of vaccine-induced immunity*. Clin Infect Dis, 2008. **47** (3): p. 401-9.
43. Epidemiología, S.E.d., *Epidemilogía de las enfermedades incluidas en un programa de vacunación*. 2004.
44. Picazo, J., et al., *Evidencias científicas disponibles sobre la seguridad de las vacunas.* Vacunas, 2011. **12** (1): p. 3-34.
45. Igualdad., M.d.S.P.S.e. *Prevención y promoción. Programa de vacunación.* 2011; Available from: http://www.msps.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/vacunasProfesionales.htm
46. Antunes, J.L., et al., *Effectiveness of influenza vaccination and its impact on health inequalities.* Int J Epidemiol, 2007. **36** (6): p. 1.319-26.
47. OMS (2011) *Immunization, Vaccines and Biologicals. Pertussis.*
48. UNICEF. *Expanding immunization coverage*. 2012; Available from: http://www.unicef.org/immunization/index_coverage.html
49. OMS. *Immunization service delivery*. 2012; Available from: http://www.who.int/immunization_delivery/en/

VACUNAS_Maquetación 1 02/08/12 7:19 Página 131

50. OMS, *Proyecto de estrategia mundial de inmunización. 58ª Asamblea Mundial de la Salud*. 2005.
51. Guerra Martín, Mª D., C.Á.M., V. Fernández Rodríguez, L. Silva García, C. Pont Delgado de Cos, M. Delgado Marín, F. Millán Bravo, F. Ramos León, C. Extremera Sánchez, J. Luna González, C. Ríos Bonín, Mª C. Pérez Alonso, Mª D. Moreno Ramos, R. Colsa Catalán, L. Fernando Rodríguez Suárez, C. Peris García, M. Alés Reina, C.R. Junquera Velasco, J. Torres Moreno, A. Vique Rey, E. Montero Romero, L. del Castillo Torres., *Cuerpo Técnico. Escala Diplomados de Salud Pública. Opción Enfermería de la Administración Regional de Murcia*. 2006: MAD.
52. Brenzel, L., et al., *Vaccine Preventable Deseases. Disease Control Priorities in Developing Countries, 2nd edition*. 2006.
53. López Hoces, Mª L., E.R.N., L. Delgado Campos, *Cómo se hacen las vacunas en el laboratorio*, Libroslaboratorio.com, Editor. 2011.
54. *Criterios para fundamentar la modificación de los programas de vacuna*. Ministerio de Sanidad y Consumo, Dirección General de Salud Pública, Subdirección General de Promoción de la Salud y Epidemiología, 2004.
55. Borque Andrés, C., F.d.C.M., Mª L. Vidal López, J. García Hortelano, *Encefalitis por sarampión*. Anales Españoles de Pediatría., 1996. **45** (5): p. 511-513.
56. Health., H.S.o.P. *Inhaled Tuberculosis Vaccine More Effective than Traditional Shot in Study Using Experimental Animals*.2008; Available from: http://www.hsph.harvard.edu/news/press-releases/2008-releases/inhaled-tuberculosis-vaccine-in-experimental-animals.html
57. Farmaindustria, F. (2003) *La aportación de las vacunas a la salud. El valor del medicamneto*.
58. Vacunas.org. *¿Qué ha sucedido cuando se suspende la vacunación? Historia de las vacunas*. 2006; Available from: http://www.vacunas.org/es/info-publico/historia-de-las-vacunas/661-que-ha-sucedido-cuando-se-suspende-la-vacunacion
59. Hadler, S, C.S., Bilous J, Cutts F., *Chapter 55: Vaccination Programs in Developing Countries. 4th Edition*, in *Vaccines:* 2004, Elsevier.
60. Bennett, S., et al., *A simplified general method for cluster-sample surveys of health in developing countries*. World Health Stat Q, 1991. **44** (3): p. 98-106.
61. J., G.-P., *Vacuna neumocócica. El final de la cuenta atrás*. BSCP Can Ped 2001. **26** (1).
62. Pachon, I., *Impacto de los programas de vacunación en España*. Atem Primaria, 2005. **35** (6): p. 314-7.
63. III., I.d.S.C. (2000) *Plan de eliminación del sarampión en España*.
64. Martínez, A., et al., *Evolución y características de los brotes de hepatitis A en Cataluña*. Newsletter hepatitis A epidemiología, 2011. **1**: p. 25-34.
65. Peña-Rey, I., T., Martínez-Aragón M.V., Masa J., *Informe sobre la situación de la varicela en España*. Servicio de vigilancia Epidemiológica. Centro Nacional de Epidemiología. Instituto Carlos III, 2007-2008.
66. Consumo, M.d.S.y., *Notas de Prensa: El Ministerio de Sanidad y Consumo decide continuar con el procedimiento para la comercialización de la vacuna frente al virus del papiloma humano (Gardasil)*. 2007.
67. Rodríguez-Pinta, M.L., M.-N.M., Pérez-Zapata A. (2009) *Prevención y Control de la Tuberculosis en Trabajadores del Ámbito Sanitario*.
68. Varela, M.C., *Programas de vacunación*. Rev Esp Salud Publica, 2009. **83**: p. 639-643.
69. López, J.G.-S., *Información a los padres: riesgos, beneficios y aspectos legales de las vacunas.*, in *Manual de las vacunas en Pediatría. Asociación Española de Pediatría*. 2008.
70. Amela, C. and I. Pachon, *Estudio seroepidemiológico: situación de las enfermedades vacunables en España*. Centro Nacinal de Epidemiología. Instituto de Salud Carlos III, 2000.
71. OMS. *Vaccine Preventable Diseases Monitoring System. Immunization schedules by antigen*. 2011; Available from: http://apps.who.int/immunization_monitoring/en/globalsummary/scheduleselect.cfm

VACUNAS_Maquetación 1 02/08/12 7:19 Página 132

72. Ministerio de Sanidad, S.S.e.I., *Nota de Prensa: La ministra de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad y las comunidades autónomas acuerdan la hoja de ruta del Pacto por la Sanidad y los Servicios Sociales* 2012.
73. Zubizarreta Alberdi, R., E.R.R., V. Nartallo Penas, *Vacunas: Consideraciones generales y calendario básico de vacunaciones en el adulto*, in *Fisterra Guías clínicas*. 2012.
74. *Portal de las administraciones vascas. Vigilancia Epidemiológica. Memorias Unidad Vigilancia Epidemiológica*. 2005; Available from: http://www.euskadi.net/r33-2288/es/contenidos/informacion/publicaciones_epidem/es_4383/publicaciones_epidem_c.html
75. *Vigilancia Epidemiológica. Memorias Unidad Vigilancia Epidemiológica (2003). Portal de las administraciones vascas*. 2008; Available from: http://www.euskadi.net/r33-2288/es/contenidos/informacion/publicaciones_epidem/es_4383/publicaciones_epidem_c.html
76. Ministerio, de Sanidad, Política, Social, e, Igualdad, *Prevención y promoción. Programa de vacunación*, P.S.e.I. Ministerio de Sanidad, Editor. 2008.
77. Área de vigilancia de Salud Pública, C.N.d.E., Instituto de Salud Carlos III. (2010) *Informe anual del Plan de Eliminación del sarampión, rubeola y síndrome de rubeola congénita en España*.
78. Kohler, A.C. *Guía Práctica de Enfermedades y Vacunas. Tuberculosis*. 2010; Available from: http://www.vacunacion.com.ar/enfermedades-y-vacunas/tuberculosis.html
79. Kumar Vinay, A.A., F. Nelson, M. Richard N., ed. *Robbins Basic Pathology 8th Edition*. ed. S. Elsevier. 2007. 516-522.
80. Ellner, J.J., G.L., Schafer A.I., *Tuberculosis. Cecil Medicine. 24th edition*, in *Cecil Medicine*, S. Elsevier, Editor. 2011.
81. Fitzgerald, D.W., S.T., Haas, D.W., *Mycobacterium tuberculosis*, in *Principles and Practice of Infectious Diseases. 7th edition*, D. Mandell, and Bennett's, Editor. 2009, Saunders Elsevier.
82. Raviglione, M.C. and R.J. O'Brien, *Tuberculosis*, in *Harrison's Principles of Internal Medicine (16th ed. edición)*, M.C. Raviglione, et al., Editors. 2004, McGraw-Hill Professional. p. 953-66.
83. OMS. *Control mundial de la tuberculosis - Informe OMS*. 2011; Available from: http://www.who.int/tb/es/
84. Domínguez Castellano, A., et al. (2007) *DOCUMENTO DE CONSENSO SOBRE EL MANEJO DE LA TUBERCULOSIS SOCIEDAD ANDALUZA DE ENFERMEDADES INFECCIOSAS (SAEI)*. Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica **7**, 1-60.
85. Kohler, A.C. *Guía Práctica de Enfermedades y Vacunas. Difteria*. 2010; Available from: http://www.vacunacion.com.ar/enfermedades-y-vacunas/difteria.html
86. MacGregor, R.R., *Corynebacterium diphtheriae*, in *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. 7th ed*, G.L. Mandell, J.E. Bennett, and R. Dolan, Editors. 2009, Orlando.
87. OMS. *Temas de salud. Difteria*. 2012; Available from: http://www.who.int/topics/diphtheria/es/
88. Kohler, A.C. *Guía Práctica de Enfermedades y Vacunas. Tétanos*. 2010; Available from: http://www.vacunacion.com.ar/enfermedades-y-vacunas/tetanos.html
89. Reddy, P. and T.P. Bleck, *Clostridium tetani (Tetanus)*, in *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. 7th ed*, G.L. Mandell, J.E. Bennett, and R. Dolan, Editors. 2009, Orlando, FL: Saunders Elsevier.
90. OMS. *Temas de salud. Tétanos*. 2012; Available from: http://www.who.int/topics/tetanus/es/
91. Versteegh, F.G.A., et al., *Pertussis: a concise historical review including diagnosis, incidence, clinical manifestations and the role of treatment and vaccination in management*. Rev Med Microbiol 2005. **16** (3): p. 79-89.
92. Donoso, A. and F. Díaz, *Coqueluche grave: Puesta al día*. Área de Cuidados Críticos, Unidad de Gestión Clínica del Niño. Hospital Padre Hurtado, 2009.
93. Braman, S.S., *Postinfectious cough: ACCP evidence-based clinical practice guidelines*. 2006. **129** (1): p. 138S-146S.

VACUNAS_Maquetación 1 02/08/12 7:19 Página 133

94. Finger, H. and C.W. von Koenig, *Bordetella–Clinical Manifestations.* , in *Barron's Medical Microbiology (4th ed. edición)*, B.S.e. al, Editor. 1996.
95. OMS. *Temas de salud. Tos ferina.* 2012; Available from: http://www.who.int/topics/pertussis/es/
96. Kohler, A.C. *Guía Práctica de Enfermedades y Vacunas. Hepatitis A*. 2010; Available from: http://www.vacunacion.com.ar/enfermedades-y-vacunas/hepatitis-a.html
97. Harrison, *Hepatitis vírica aguda: Anatomía patológica*, in *Principios de Medicina Interna 16a edición*. 2006, McGraw-Hill.
98. OMS. *Hepatitis A. Nota descriptiva N°328.* 2008; Available from: http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs328/es/
99. Sjogren, M.H. and J.G. Cheatham, *Hepatitis A.*, in *Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease. 9th ed*, M. Feldman, L.S. Friedman, and L.J. Brandt, Editors. 2010, Philadelphia, Pa: Saunders Elsevier.
100. Ryan, K.J. and C.G. Ray, *Sherris Medical Microbiology (4th ed. edición)*. 2004: McGraw Hill.
101. Hoofnagle, J.H., *Acute viral hepatitis*, in *Cecil Medicine. 23rd ed*, L. Goldman and D. Ausiello, Editors. 2007, Philadelphia, Pa: Saunders Elsevier.
102. Kohler, A.C. *Guía Práctica de Enfermedades y Vacunas. Hepatitis B*. 2010; Available from: http://www.vacunacion.com.ar/enfermedades-y-vacunas/hepatitis-b.html
103. Dienstag, J.L., *Hepatitis B virus infection.* N Engl J Med, 2008. **359**: p. 1486-1.500.
104. Perrillo, R., *Hepatitis B and D*, in *Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease. 9th ed*, F.L. Feldman M, Brandt LJ, Editor. 2010, Philadelphia, Pa: Saunders Elsevier.
105. OMS. *Hepatitis B. Nota descriptiva N° 204.* 2008; Available from: http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs204/es/
106. Sorrell, M.F., et al., *National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement: Management of hepatitis B.* Ann Intern Med, 2009. **150**: p. 104-10.
107. Balanzó, J. and J. Enríquez, *Hepatitis B.* 2007, MARGE BOOKS.
108. Kohler, A.C. *Guía Práctica de Enfermedades y Vacunas. Haemophilus influenzae*. 2010; Available from: http://www.vacunacion.com.ar/enfermedades-y-vacunas/haemophilus-influenzae-b.html
109. Catalunya., G.D., *La enfermedad por Haemophilus influenzae*. 2001; Available from: http://www.gencat.cat/salut/depsalut/html/es/dir92/csfaq_7.htm
110. OMS. *Haemophilus influenzae tipo b (Hib). Nota descriptiva N° 294.* 2005; Available from: http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs294/es/
111. cdc. *Centros para el control y la prevención de enfermedades. EEUU*. 2012; Available from: http://www.cdc.gov/spanish/especialesCDC/Hib/
112. Ryan, K.J. and C.G. Ray, *Sherris Medical Microbiology (4th ed. edición)*. 2004: McGraw Hill. .
113. Kohler, A.C. *Guía Práctica de Enfermedades y Vacunas. Meningococo*. 2011; Available from: http://www.vacunacion.com.ar/enfermedades-y-vacunas/a-meningococo.html
114. Swartz, M.N., *Meningitis: bacterial, viral, and other*, in *Cecil Medicine. 23rd ed.* L. Goldman and D. Ausiello, Editors. 2007, Philadelphia, Pa: Saunders Elsevier.
115. OMS. *Meningitis meningocócica . Nota descriptiva N° 141.* 2011; Available from: http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs141/es/
116. *Infecciones meningocócicas. Biblioteca Nacional de Medicina de EE.UU*. 2012; Available from: http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/meningococcalinfections.html
117. Kohler, A.C. *Guía Práctica de Enfermedades y Vacunas. Sarampión*. 2012; Available from: http://vacunacion.com.ar/enfermedades-y-vacunas/sarampion.html
118. OMS. *Sarampión. Nota descriptiva N° 286.* 2011; Available from:

VACUNAS_Maquetación 1 02/08/12 7:20 Página 134

http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs286/es

119. Gershon, A.A., *Measles virus (Sarampión)*, in *Principles and Practice of Infectious Diseases. 7th edition.*, G.L. Mandell, J.E. Bennett, and R. Dolin, Editors. 2009, Elsevier Churchill Livingstone.
120. Mason, W.H., *Measles*, in *Nelson Textbook of Pediatrics. 18th edition*, R.M. Kliegman, et al., Editors. 2007, Saunders Elsevier.
121. Kohler, A.C. *Guía Práctica de Enfermedades y Vacunas. Rubeola*. 2012; Available from: http://vacunacion.com.ar/enfermedades-y-vacunas/rubeola.html
122. OMS. *Immunization, Vaccines and Biologicals. Rubella.* 2011; Available from: http://www.who.int/immunization/topics/rubella/en/index.html
123. Weisberg, S.S., *Vaccine preventable diseases: current perspectives in historical context.* Dis Mon, 2007. **53**: p. 467-528.
124. Edlich, R.F., et al., *Rubella and congenital rubella (German measles)*. J Long Term Eff Med Implants 2005. **15**(3): p. 319-28.
125. Atreya, C.D., K.V.K. Mohan, and S. Kulkarni (2004). *Rubella virus and birth defects: Molecular insights into the viral teratogenesis at the cellular level.*Clinical and Molecular Teratology **70**: p. 431-437.
126. Kohler, A.C. *Guía Práctica de Enfermedades y Vacunas. Parotiditis.* 2010; Available from: http://vacunacion.com.ar/enfermedades-y-vacunas/paperas.html
127. *Paperas. Biblioteca Nacional de Medicina de EE.UU.* 2012; Available from: http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/mumps.html
128. OMS. *Health topics. Mumps.* 2012; Available from: http://www.who.int/topics/mumps/en/
129. Hviid, A., S. Rubin, and K. Mühlemann *Mumps.* 2008. **371**: p. 932-44.
130. Krause CH, E.K., Ogilvie MM *Real-time PCR for mumps diagnosis on clinical specimens-comparison with results of conventional methods of virus detection and nested PCR.* J. Clin. Virol., 2006. **37**(3): p. 184-9.
131. Kohler, A.C. *Guía Práctica de Enfermedades y Vacunas. Varicela*. 2010; Available from: http://vacunacion.com.ar/enfermedades-y-vacunas/varicela.htm
132. Marin, M., et al., *Prevention of varicella: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP)*. in *MMWR Recommendations and Reports* C.f.D.C.a.P.o.E.U. Advisory Committee on Immunization Practices, Editor. 2007. p. 1-40.
133. OMS. *Varicella.* 2012; Available from: http://www.who.int/ith/diseases/varicella/en/
134. Myers, M.G., J.F. Seward, and P.S. LaRussa, *Varicella-zoster virus*, in *Nelson Textbook of Pediatrics. 18th ed.*, M. Kliegman, et al., Editors. 2007, Philadelphia, Pa: Saunders Elsevier.
135. *Infecciones por neumococo. Biblioteca Nacional de Medicina de EE.UU.* 2012; Available from: http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/pneumococcalinfections.html
136. Kohler, A.C. *Guía Práctica de Enfermedades y Vacunas. Neumococo*. 2010; Available from: http://vacunacion.com.ar/enfermedades-y-vacunas/a-neumococo.html
137. Ryan, K.J. and C.G. Ray, *Sherris Medical Microbiology 4th edition.* 2004: McGraw Hill.
138. Dawn, F.M. and F. Edward Herbert. *Pneumococcal Infections. Medscape reference*. Available from: http://emedicine.medscape.com/article/225811-overview
139. Torpy., J.M., *Enfermedades Neumocócicas.* Revista de la Asociación Médica Americana, 2006. **295** (14).
140. Zur Hausen, H. and E.M. Villiers, *Human papillomaviruses.* Annu Rev Microbiol, 1994. **48**: p. 427-47.
141. Kohler, A.C. *Guía Práctica de Enfermedades y Vacunas. Virus del papiloma humano*. 2010; Available from: http://vacunacion.com.ar/enfermedades-y-vacunas/papilomavirus.html.
142. Salleras, L., C.M., J. Castrodeza, A. Domínguez , V. Domínguez, A. Fernández-Crehuet, S. Fernández, J.R. Juenes, V. Pastor, M.C.

VACUNAS_Maquetación 1 02/08/12 7:20 Página 135

Saénz, *Calendario de vacunaciones sistemáticas del adolescente y el adulto recomendado por la Sociedad Española de Madicina Preventiva, salud Pública e Higiene (actualización del año 2009)*.Vacunas, 2010. **11** (2): p. 204-215.

143. Kahn, J.A., *HPV vaccination for the prevention of cervical intraepithelial neoplasia.* N. Engl. J. Med, 2009. **361** (3): p. 271-8.
144. Baseman, J.G. and L.A. Koutsky, *The epidemiology of human papillomavirus infections.* J. Clin. Virol., 2005. **32** (1): p. 16-24.
145. *Virus del papiloma humano. Biblioteca Nacional de Medicina de EE.UU*. 2012; Available from: http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/hpv.html.
146. Muñoza, N., et al., *Chapter 1: HPV in the etiology of human cancer.*Vaccine, 2006. **24** (3): p. 1-10.
147. Greenblatt, R.J., *Virus del papiloma humano: enfermedades, diagnosis, y posible vacuna.* Clinical Microbiology Newsletter, 2005. **27** (18): p. 139-145.
148. Kohler, A.C. *Guía Práctica de Enfermedades y Vacunas. Poliomelitis*. 2012; Available from: http://www.vacunacion.com.ar/enfermedades-y-vacunas/poliomelitis.htm.
149. Mueller, S., E. Wimmer, and J. Cello, *Poliovirus and poliomyelitis: a tale of guts, brains, and an accidental event.* Virus Res 2005. **111** (2): p. 175-93.
150. Atkinson, W., et al., *Poliomyelitis.*, in *Epidemiology and Prevention of Vaccine-Preventable Diseases (The Pink Book) (10th edición)*. 2007, Public Health Foundation. p. 101-14.
151. OMS. *Poliomyelitis. Fact sheet N° 114*. 2012; Available from: http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs114/en/
152. Modlin, J.F., *Poliovirus*, in *Principles and Practice of Infectious Diseases. 7th ed*, G.L. Mandell, J.E. Bennett, and R. Dolin, Editors. 2009, Philadelphia, Pa: Elsevier Churchill Livingstone.
153. Racaniello, V., *One hundred years of poliovirus pathogenesis.*Virology, 2006. **344** (1): p. 9-16.
154. Kohler, A.C. *Guía Práctica de Enfermedades y Vacunas. Gripe*. 2012; Available from: http://www.vacunacion.com.ar/enfermedades-y-vacunas/gripe-o-influenza.html
155. *Gripe. Biblioteca Nacional de Medicina de EEUU*. 2012; Available from: http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/ency/article/000080.htm
156. Harrison, *Principios de Medicina Interna 16ª edición*. 2006: McGraw-Hill.
157. OMS. *Gripe estacional. Nota descriptiva N° 211*.2009; Available from: http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs211/es/index.html.
158. Eccles, R., *Understanding the symptoms of the common cold and influenza.* Lancet Infect Dis, 2005. **5** (11): p. 718-25.
159. IFPMA, *The Value of Vaccines: Two Centuries of Unparalleled Medical Progress*. 2008: Geneva.
160. OMS, *Weekly Epidemiological Record*, WHO, Editor. 2006. p. 81, 189-196.
161. OMS, *Weekly Epidemiological Record*, WHO, Editor. 2009. p. 84, 505-516.
162. Drummond, M., C. Chevat, and M. Lothgren, *Do we fully understand the economic value of vaccines?* Vaccine, 2007. **25** (32): p. 5.945-57.
163. The World Bank *The World Bank and vaccines*. 2006.
164. White, C.C., J.P. Koplan, and W.A. Orenstein, *Benefits, risks and costs of immunization for measles, mumps and rubella.* Am J Public Health, 1985. **75** (7): p. 739-44.
165. Biomedical Industry Advisory Group, *The Biomedical Research & Development Guide*. 2006.
166. Wolfson, L.J. and et al., *Estimating the costs of achieving the WHO–UNICEF Global Immunization Vision and Strategy, 2006–2015.* Bulletin of the World Health Organization, 2008. **86** (1): p. 27–39.
167. Roush, S.W. and T.V. Murphy, *Historical comparisons of morbidity and mortality for vaccine-preventable diseases in the United States.* JAMA: The journal of the American Medical Association, 2007. **298** (18): p. 2.155-63.

VACUNAS_Maquetación 1 02/08/12 7:20 Página 136

168. Ehreth, J., *The value of vaccination: a global perspective*. Vaccine, 2003. **21** (27-30): p. 4.105-17.
169. Gessner, B.D., et al., *Vaccine-preventable haemophilus influenza type B disease burden and cost-effectiveness of infant vaccination in Indonesia*. The Pediatric infectious disease journal, 2008. **27** (5): p. 438-43.
170. Akumu, A.O., et al., *Economic evaluation of delivering Haemophilus influenzae type b vaccine in routine immunization services in Kenya*. Bulletin of the World Health Organization, 2007. **85** (7): p. 511-8.
171. Ray, G.T., et al., *Cost-effectiveness of pneumococcal conjugate vaccine: evidence from the first 5 years of use in the United States incorporating herd effects*. The Pediatric infectious disease journal, 2006. **25** (6): p. 494-501.
172. Sinha, A., et al., *Cost-effectiveness of pneumococcal conjugate vaccination in the prevention of child mortality: an international economic analysis*. Lancet, 2007. **369** (9559): p. 389-96.
173. Isakbaeva, E.T., et al., *Rotavirus disease in Uzbekistan: cost-effectiveness of a new vaccine*. Vaccine, 2007. **25** (2): p. 373-80.
174. Widdowson, M.A., et al., *Cost-effectiveness and potential impact of rotavirus vaccination in the United States*. Pediatrics, 2007. **119** (4): p. 684-97.
175. Goldie, S.J., et al., *Cost-effectiveness of HPV 16, 18 vaccination in Brazil*. Vaccine, 2007. **25** (33): p. 6257-70.
176. Barrett, S., *Eradication versus control: the economics of global infectious disease policies*. Bulletin of the World Health Organization, 2004. **82** (9): p. 683-8.
177. Semba, R.D. and M.W. Bloem, *Measles blindness*. Survey of ophthalmology, 2004. **49** (2): p. 243-55.
178. Grijalva, C.G., et al., *Decline in pneumonia admissions after routine childhood immunisation with pneumococcal conjugate vaccine in the USA: a time-series analysis*. Lancet, 2007. **369** (9568): p. 1.179-86.
179. Saha, S.K., et al., *Neurodevelopmental sequelae in pneumococcal meningitis cases in Bangladesh: a comprehensive follow-up study*. Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America, 2009. **48 Suppl 2**: p. S90-6.
180. Vesikari, T., et al., *Safety and efficacy of a pentavalent human-bovine (WC3) reassortant rotavirus vaccine*. The New England journal of medicine, 2006. **354** (1): p. 23-33.
181. Ozawa, S., et al., *During the 'decade of vaccines,' the lives of 6.4 million children valued at $231 billion could be saved*. Health Affairs, 2011. **30** (6): p. 1.010-20.
182. Stack, M.L., et al., *Estimated economic benefits during the 'decade of vaccines' include treatment savings, gains in labor productivity*. Health Affairs, 2011. **30** (6): p. 1.021-8.
183. Bloom, D., D. Canning, and M. Weston, *The value of vaccination*. World Economics, 2005. **6** (3): p. 15-39.
184. Lydon, P., et al., *Government financing for health and specific national budget lines: the case of vaccines and immunization*. Vaccine, 2008. **26** (51): p. 6.727-34.
185. Wolfson, L. and et al., *Estimating the costs of achieving the WHO–UNICEF Global Immunization Vision and Strategy, 2006–2015*. Bulletin of the World Health Organization, 2008. **86** (1): p. 27-39.
186. MMWR, *Global routine vaccination coverage, 2010*. MMWR Morb Mortal Wkly Rep, 2011. **60**: p. 1.520-2.
187. MMWR, *Global routine vaccination coverage, 2009*. MMWR Morb Mortal Wkly Rep, 2010. **59** (42): p. 1.367-71.
188. OMS. *Immunization surveillance, assessment and monitoring*. 2011; Available from: http://www.who.int/immunization_monitoring/diseases/tetanus/en/index.html
189. Picazo, J.J., F.G.R., *Futuro en el desarrollo de las vacunas*, in *Manual de vacuans en pediatría. Asociación Española de Pediatría*. 2008.
190. López, M., M.P., R. Pardo, M. Vega, ed. *Vacunas de nueva generación. Informe de vigilancia tecnológica*. 2004, Genoma España.

VACUNAS_Maquetación 1 02/08/12 7:20 Página 137

191. Bagnoli, F., et al., *Designing the next generation of vaccines for global public health*. OMICS, 2011. **15** (9): p. 545-66.
192. Joilyneth Ferreira, A.P., *Vacunas derivadas del anáisis de los genomas: vacunología inversa*. Interciencia, 2008. **33** (5): p. 353-358.
193. Gilbert, S.C., *T-cell-inducing vaccines-what's the future*. Immunology, 2012. **135** (1): p. 19-26.
194. Greenwood, B.M. and G.A. Targett, *Malaria vaccines and the new malaria agenda*. Clin Microbiol Infect, 2011. **17** (11): p. 1.600-7.
195. Lemere, C.A., *Developing novel immunogens for a safe and effective Alzheimer's disease vaccine*. Prog Brain Res, 2009. **175**: p. 83-93.
196. Emens, L.A., *Cancer vaccines: on the threshold of success*. Expert Opin Emerg Drugs, 2008. **13** (2): p. 295-308.
197. Shen, X.Y., F.M. Orson, and T.R. Kosten, *Vaccines against drug abuse*. Clin Pharmacol Ther, 2012. **91** (1): p. 60-70.
198. Bosch., J.P. (2010) *Tuberculosis (vacuna BCG). Asociación Española de Vacunología.*
199. Carlos Martín Montañés, M.J.I.G., Mª N. Altet Gómez, *Tuberculosis.*, en *Manual de vacunas en pediatría. Asociación Española de Pediatría*. 2008.
200. M. Llamas, S.J., *Nota de prensa: España continúa con un elevado número de pacientes con tuberculosis.*, in *Gabinete de Comunicación SEPAR*. 2012, Sociedad Española de Neumología y cirugía Torácica.
201. Salleras, L., *Vacunación antidiftérica*. Vacunas, 2010. **11** (2): p. 2-8.
202. Salleras, L. and M. Campins, *Vacunación contra la tos ferina*. Vacunas, 2010. **11** (2): p. 24-32.
203. Domínguez, V. and I. Castro, *Vacunación antitetánica*. Vacunas, 2010. **11** (2): p. 9-23.
204. Salleras, L. and A. Domínguez, *Vacunación contra la hepatitis A an la adolescencia y edad adulta joven*. Vacunas, 2010. **11** (2): p. 39-45.
205. Salleras, L. and A. Domínguez, *Vacunación contra la hepatitis B*. Vacunas, 2010. **11** (2): p. 33-38.
206. Torres., F.M., *Enfermedad por Haemophilus influenzae*, in *Manual de vacuans en pediatría. Asociación Española de Pediatría*. 2008.
207. Vázquez Moreno, J., M.G.S., *Enfermedad meningocócica.*, in *Manual de vacuans en pediatría. Asociación Española de Pediatría*. 2008.
208. Domínguez, A. and L. Salleras, *Vacunación contra el sarampión, la rubeola y la parotiditis*. Vacunas, 2010. **11** (2): p. 74-86.
209. Sevillano, E.G., *Nota de prensa: Los casos de sarampión en Europa adelantan las vacunaciones.*, en *El País*. 2011: España.
210. Benito, E.D., *Nota de prensa: Los casos de sarampión se triplican en Europa en tres años*, en *El País*. 2011: España.
211. Salleras, L., *Vacunación antivaricela para adolescentes y adultos*. Vacunas, 2010. **11** (2): p. 56-65.
212. Salleras, L. and A. Domínguez, *Vacunación antineumocócica polisacárida 23-valente*. Vacunas, 2010. **11** (2): p. 66-73.
213. Bernaola Iturbe, E., F.d.J.M., *Poliomelitis*, en *Manual de vacunas en pediatría. Asociación Española de Pediatría*. 2008.
214. Castellsagué, X., L. Bruni, and F.X. Bosch, *Vacuna contra el virus del papiloma humano*. Vacunas, 2010. **11** (2): p. 87-102.
215. Salleras, L., M.C. Saénz, J. Castrodeza, J.R. de Juanes and M.P. Arrazola, *Vacunación antigripal. Gripe epidémica*. Vacunas, 2010. **11** (2): p. 46-55.
216. Sevillano, E.G., *Nota de prensa: Los pediatras alertan de la caída de la cobertura vacunal*, en *El País*. 2012: España.

Índice de tablas, figuras y gráficos

Índice de tablas

Tabla 1: Cronología del desarrollo de las vacunas en humanos 14
Tabla 2: Vacunas y nomenclatura correspondiente 16
Tabla 3: Clasificación de vacunas según el microrganismo y ejemplos de las mismas 18
Tabla 4: Clasificación de las vacunas según el componente biológico 19
Tabla 5: Clasificación de las vacunas según la población susceptible desde el punto de vista sanitario 20
Tabla 6: Calendario Vacunal (Cronología de la Vacunación en España) 28
Tabla 7: Calendario de vacunaciones recomendado por la OMS para España 29
Tabla 8: Calendario vacunaciones 2008 por CCAA 30
Tabla 9: Calendario de vacunaciones recomendadas en adultos 34
Tabla 10: Porcentaje de cobertura vacunal de la tuberculosis estimada en el País Vasco 35
Tabla 11: Porcentaje de cobertura vacunal DTPa según CCAA 36
Tabla 12: Porcentaje de cobertura vacunal hepatitis B según CCAA 37
Tabla 13: Porcentaje de cobertura vacunal *Haemophilus influenzae* tipo b según CCAA 38
Tabla 14: Porcentaje de cobertura vacunal meningitis C según CCAA 39
Tabla 15: Porcentaje de cobertura vacunal SRP según CCAA 40
Tabla 16: Porcentaje de cobertura vacunal VPH según CCAA 41
Tabla 17: Porcentaje de cobertura vacunal poliomielitis según CCAA 42
Tabla 18: Cobertura de vacunación antigripal en población >=65 años según CCAA 43
Tabla 19: Cobertura de vacunación antigripal pandémica (H_1N_1) según grupo poblacional. prioritario en 2009 44
Tabla 20: Diagnóstico principal considerado según la enfermedad 56
Tabla 21: Código de enfermedad (CIE10) según la enfermedad 58
Tabla 22: Resumen de la incidencia 65
Tabla 23: Resumen de morbilidad 72
Tabla 24: Resumen de mortalidad 81
Tabla 25: Revisión de estudios de coste-efectividad de la vacuna antineumocócica 84
Tabla 26: Revisión de estudios de coste-efectividad de la vacuna para meningococo 86
Tabla 27: Revisión de estudios de coste-efectividad de la vacunación para Hepatitis A 88
Tabla 28: Revisión de estudios de coste-efectividad de la vacuna contra la gripe 90
Tabla 29: Comparación histórica de la Morbilidad, Mortalidad y Hospitalización de las Enfermedades inmunoprevenibles entre 1980-2005 92

VACUNAS_Maquetación 1 02/08/12 7:20 Página 140

Tabla 30: Beneficios de la erradicación y control de enfermedades a través de la vacunación, medidos en términos de Años de Vida Ganados (AVG) anualmente y AVADs 94
Tabla 31: Impacto de la vacunación en los resultados económicos en EE.UU. (1999) 95
Tabla 32: Comparación Ahorros directos e indirectos de la vacunación 96
Tabla 33: Beneficios económicos y de salud estimados en la década de las vacunas según tipo de enfermedad inmunoprevenible 98
Tabla 34: Costes medios de las enfermedades inmunoprevinibles y rangos según 72 países elegidos por GAVI 98
Tabla 35: Top 10 de países según Ahorros del Valor Estadístico de Vida (VEV) para 2015 99
Tabla 36: Cobertura de vacunación por aéreas geográficas. 2010 105

Índice de figuras

Figura 1: Financiación pública de las vacunas para la inmunización sistemática 2007 100
Figura 2: Cobertura a nivel mundial de la vacuna de DTPa en niños 2010 102
Figura 3: Cobertura estimada con DTP3 en niños durante el primer año de vida. OMS, 1980-2009 103
Figura 4: Cobertura global por tipo de vacuna en niños de 12 meses (por dosis). OMS, 1980-2009 104
Figura 5: Vacunas de péptidos sintéticos 111
Figura 6: Vacunas anti-idiotipo 112
Figura 7: Vacunas recombinantes 113
Figura 8: Vacunas comestibles 113
Figura 9: Vacunología inversa 114

Índice de gráficos

Gráfico 1. Coberturas de vacunación DTP/DTPa y Td. Total nacional 35
Gráfico 2. Coberturas de vacunación hepatitis B. Total nacional 37
Gráfico 3. Coberturas de vacunación *Haemophilus influenzae* tipo b. Total nacional 38
Gráfico 4. Coberturas de vacunación meningitis C. Total nacional 39
Gráfico 5. Coberturas de vacunación SRP. Total nacional 40
Gráfico 6. Coberturas de vacunación poliomielitis. Total nacional 42
Gráfico 7. Cobertura de vacunación antigripal en población >=65 años. Total nacional 43
Gráfico 8. Evolución de la incidencia de la tuberculosis en España 57
Gráfico 9. Evolución de la incidencia de la difteria en España 59
Gráfico 10. Evolución de la incidencia del tétanos en España 59
Gráfico 11. Evolución de la incidencia de la tos ferina en España 60
Gráfico 12. Evolución de la incidencia de la hepatitis A en España 60
Gráfico 13. Evolución de la incidencia de la hepatitis B en España 61
Gráfico 14. Evolución de la incidencia del meningococo en España 61

VACUNAS_Maquetación 1 02/08/12 7:20 Página 141

Gráfico 15. Evolución de la incidencia del sarampión en España 62
Gráfico 16. Evolución de la incidencia de la rubeola en España 62
Gráfico 17. Evolución de la incidencia de la parotiditis en España 63
Gráfico 18. Evolución de la incidencia de la varicela en España 63
Gráfico 19. Evolución de la incidencia de la poliomielitis en España 64
Gráfico 20. Evolución de la incidencia de la gripe en España 64
Gráfico 21. Hospitalizaciones en España. Tuberculosis 65
Gráfico 22. Hospitalizaciones en España. Difteria 66
Gráfico 23. Hospitalizaciones en España. Tétanos 66
Gráfico 24. Hospitalizaciones en España. Tos ferina 67
Gráfico 25. Hospitalizaciones en España. Hepatitis vírica 67
Gráfico 26. Hospitalizaciones en España. Meningococo 68
Gráfico 27. Hospitalizaciones en España. Sarampión 68
Gráfico 28. Hospitalizaciones en España. Rubeola 69
Gráfico 29. Hospitalizaciones en España. Parotiditis 69
Gráfico 30. Hospitalizaciones en España. Varicela 70
Gráfico 31. Hospitalizaciones en España. Neumococo 70
Gráfico 32. Hospitalizaciones en España. Virus del papiloma humano 71
Gráfico 33. Hospitalizaciones en España. Poliomielitis 71
Gráfico 34. Hospitalizaciones en España. Gripe 72
Gráfico 35. Personas fallecidas en España. Tuberculosis 73
Gráfico 36. Personas fallecidas en España. Difteria 73
Gráfico 37. Personas fallecidas en España. Tétanos 74
Gráfico 38. Personas fallecidas en España. Tos Ferina 74
Gráfico 39. Personas fallecidas en España. Hepatitis A 75
Gráfico 40. Personas fallecidas en España. Hepatitis B 75
Gráfico 41. Personas fallecidas en España. *Haemophilus influenzae* tipo b 76
Gráfico 42. Personas fallecidas en España. Meningococo 76
Gráfico 43. Personas fallecidas en España. Sarampión 77
Gráfico 44. Personas fallecidas en España. Rubéola 77
Gráfico 45. Personas fallecidas en España. Parotiditis 78
Gráfico 46. Personas fallecidas en España. Varicela 78
Gráfico 47. Personas fallecidas en España. Neumococo 79
Gráfico 48. Personas fallecidas en España. Virus del papiloma humano 79
Gráfico 49. Personas fallecidas en España. Poliomielitis 80
Gráfico 50. Personas fallecidas en España. Gripe 80
Gráfico 51. Relación entre el número de Estados miembros de la OMS que utilizan la vacuna contra la hepatitis B y el precio medio ponderado del UNICEF para la vacuna monovalente 92
Gráfico 52. Cobertura de vacunación (%) global por tipo de vacuna. 2010 105

VACUNAS_Maquetación 1 02/08/12 7:20 Página 142

Gráfico 53: Cobertura vacunal (%) por área geográfica y tipo de vacuna. 2010 106

Gráfico 54: Porcentaje de cobertura de la vacuna DTPa en algunos países desarrollados y en vías de desarrollo. 2010 107

Gráfico 55: Porcentaje de cobertura de la vacuna de la hepatitis B en algunos países desarrollados y en vías de desarrollo. 2010 107

Gráfico 56: Porcentaje de cobertura de la vacuna de *Haemophilus influenzae* tipo b en algunos países desarrollados y en vías de desarrollo. 2010 108

Gráfico 57: Porcentaje de cobertura de la vacuna del sarampión en algunos países desarrollados y en países en vías de desarrollo. 2010 108

Gráfico 58: Porcentaje de cobertura de la vacuna de la Polio en algunos países desarrollados y en países en vías de desarrollo. 2010 109

sanofi pasteur MSD
vacunas para la vida