

## Nuevas vacunas susceptibles de ser incluidas en el calendario vacunal

M. Delgado-Rodríguez

Dentro de las medidas de prevención de las que se dispone hoy en día, las vacunas en algunos casos han demostrado ser muy rentables, incluso económicamente; por ejemplo, desde una perspectiva social estudios norteamericanos han encontrado que la relación coste-beneficio de la triple vírica es superior a 14:1 (1). La Asociación Española de Pediatría (AEP) ha propuesto recientemente la adición de una nueva vacuna al calendario: la vacuna frente al *Haemophilus influenzae* tipo b (anti-Hib), no recomendada por las autoridades sanitarias

del Ministerio de Sanidad y Consumo, aunque algunas comunidades autónomas

En la presente exposición se analiza la posible inclusión de varias vacunas dentro del calendario vacunal en España: la vacunación frente al *Haemophilus influenzae* tipo b (Hib), la antivariolosa, la vacuna frente al meningococo serogrupo C y la disponible frente al virus de la hepatitis A (VHA). Para cada una de las vacunaciones se analiza la situación epidemiológica de las infecciones a las que se quiere combatir y se realizan aproximaciones simples de coste-eficacia, teniendo en cuenta nuestras cifras y costes vacunales. La gravedad de la meningitis por *H. influenzae* y su frecuencia han motivado que prácticamente se haya realizado una campaña vacunal sin estar incluida en el calendario, aunque la rentabilidad económica de la misma está en entredicho. La vacunación frente a la varicela es la candidata más seria para incluirse en el calendario vacunal, aunque se postergue por la antiHib, por la elevada frecuencia de la misma y la duración de la inmunidad. Con los datos en la mano no parece recomendable hoy la inclusión de la anti-VHA, aunque la situación cambiante de la epidemiología del virus obligará a revisar la década próxima esta decisión. La vacuna anti-meningococo C es coyuntural y motivada por una situación alarmista de la población, pero no puede considerarse desahogada ante el número de muertes evitadas en comparación con otras vacunas en las que existe un menor grado de discusión.

se comentarán: la vacuna frente a la hepatitis A (anti-VHA) y la antivariolosa. El

tienen otro criterio, como sucede en el País Vasco. Esto quizá obliga a revisar los datos y plantearse si es necesaria la inclusión de esta vacuna y su rentabilidad. En el momento presente se ha asistido a una vacunación masiva frente al meningococo C después de un debate lleno de contradicciones entre diferentes autoridades sanitarias. Conviene revisar los datos que sustentan esta vacunación y su eficacia. Con independencia de las anteriores vacunas, hay otros dos en las que el debate estará servido dentro de muy poco por las circunstancias que

Palabras clave: *Haemophilus influenzae* b. VHA. Varicela. Meningococo C. Vacunación.

Fecha de recepción: Diciembre 1997.

objetivo de la presente exposición es discutir las razones a favor y/o en contra de su aplicación universal. Lo que a continuación se desarrolla se basa parcialmente en una conferencia pronunciada en el VIII Memorial «Profesor Guillermo Arce», organizado por la Sociedad de Pediatría de Asturias, Cantabria y Castilla-León (2).

#### Vacuna anti-Hib

El *H. influenzae* es uno de los principales agentes productores de bacteriemias en la infancia, tras invadir el epitelio respiratorio y alcanzar el torrente sanguíneo. La característica esencial del tipo b es una cápsula polisacárida, formada por un polímero de unidades alternantes de ribosa y ribitol unidos por puentes covalentes de diéster fosfórico, llamada popularmente PRP. El PRP es el mayor factor de virulencia del agente, que induce en el huésped la producción de anticuerpos neutralizantes que protegen frente a la enfermedad (3). El *H. influenzae* tipo b (Hib) causa meningitis, epiglotitis, neumonía, empiema y artritis séptica. Es el más frecuente entre todos los *H. influenzae* tipables, pero otros serotipos (a, c, d, e, f) pueden producir hasta un 15% más de las mismas enfermedades citadas (3).

Existen varias vacunas frente al Hib. Los Centers for Disease Control and Prevention (CDCP) recomiendan tres vacunas: (4) PRP-T (de Pasteur-Mérieux sobre toxoide tetánico, ActHib® en España), HbOC (de Lederle-Praxis sobre una proteína mutante no tóxica de la toxina diftérica, Hibtiter® en España), y PRP-OMP (de MSD sobre una proteína de la membrana externa de *N. meningitidis*). La última con dos dosis a los meses 2 y 4, y la revacunación a los 12-15 meses; mientras que las dos primeras seguirían la pauta de la DTP: 2, 4, 6 y 12-15 meses.

Los sujetos que no responden inicialmente pueden responder, con incrementos de 50 o más veces, a una inmunización tardía. Esto supone que la ausencia de anticuerpos

en niños vacunados no indica necesariamente que el sujeto sea susceptible, y elimina la necesidad de certificar la protección inducida por la vacuna. Inicialmente se consideró que la eficacia de la vacuna era de un 80%. En el momento presente varios estudios han comprobado que es muy superior: HARRISON *et al.* (5) han encontrado en un estudio de casos y controles que la PRP-OMP ha alcanzado una eficacia vacunal del 99% tras tres dosis en los indios Navajos, una población de alto riesgo. En Finlandia, en un ensayo clínico sobre 3.752 niños, la eficacia encontrada fue también muy elevada. Tras tres dosis de PRP-T y HbOC fue del 87% y 95% respectivamente para cada tipo de vacuna (6). En el condado de Los Ángeles la eficacia de la HbOC tras tres dosis fue de 94,4% (intervalo de confianza -IC95% = 59,5-96,9%); superior a la observada con menor número de dosis: tras una dosis, 70% (IC 95% = 35-86,2%) y tras dos dosis, 88,8% (IC 95% = 37,5-87,2%) (7). En Oxford, la eficacia del PRP-T ha sido muy alta también, no produciéndose ningún caso en niños vacunados, lo que supone una eficacia del 100%, pero cuando se tuvo en cuenta el principio de *intention-to-treat* de los estudios experimentales, la eficacia fue discretamente inferior (90%, IC 95% = 50-99%) (8).

La eficacia de la vacuna se valora también por el descenso de la enfermedad en la comunidad. La vacuna fue introducida en 1990 de forma rutinaria en los EE.UU. La incidencia ha bajado en un 95%, de 41/100.000 en 1987 hasta 2/100.000 en 1993 (9). El descenso de las cifras de mortalidad por Hib y de la frecuencia de hospitalización ha sido importante en los EE.UU., cambios que no se han observado en otras infecciones bacterianas en las que no se vacuna rutinariamente (*S. pneumoniae* o *N. meningitidis*). La mortalidad ha pasado de 1,7 por 100.000 hasta 0,1 en 1991; comenzó a descender en 1980, con un promedio de un 8,5% anual hasta 1987, y un 48% anual a partir de esa fecha (10). Este descenso no parece ser debido a un pro-

blema de declaración, ya que se presupone que es mejor (cifras más altas) en el presente que en el pasado. A nivel local, también se ha observado el descenso en las cifras de enfermedad. En el condado de Los Ángeles se ha encontrado que la enfermedad por Hib ha disminuido hasta un 20% de sus valores iniciales; descensos más marcados fueron observados en el plan de seguros de la Kaiser Permanente de la misma región, donde la cobertura vacunal es muy superior a la media del condado (80% frente al 60%); se pasó de 53 a 2 casos por 100.000 en menores de cinco años (11). Igualmente drástica ha sido la reducción en la tasa de enfermedad en Alaska, en donde en los esquimales del delta de los ríos Yukon y Kuskokwim la enfermedad ha llegado a ser la décima parte tras la vacunación (12). Se ha observado un descenso de la epiglotitis en las áreas donde se ha introducido la vacuna. En el *Children's Hospital* de Filadelfia (EE.UU.) se ha observado una disminución muy importante: 15,1 por 10.000 ingresos en 1980, frente a 1,8 por 10.000 en 1990 (13). En otros países, como Finlandia, donde la vacuna se ha introducido, se ha producido el mismo descenso. TAKALA *et al.* (14) han notado una importante disminución de la epiglotitis por Hib en los menores de cinco años (vacunados) y una ausencia de cambios significativos en edades más avanzadas: de más de 10 casos por 100.000 con anterioridad a la vacuna a cifras de 0,3 por 100.000 en 1992. En Inglaterra el comportamiento ha sido idéntico. Por ejemplo, en la región del Támesis noroeste se ha apreciado un descenso en el 87% de las cifras tras la introducción de la vacuna en 1992: de 22 casos por 100.000 en menores de cinco años en 1991, se pasa a 18 en 1992 y a tres casos en 1993 (15).

Uno de los efectos de la vacuna frente al Hib, documentado por varios estudios, es la influencia sobre la colonización faríngea del Hib. La duración del estado de portador puede ser de 6 meses. La colonización es rara en los primeros meses de vida, pero llega hasta el 3-5% en los preescolares y es-

colares y lo favorece la presencia de sintomatología de vías respiratorias (16). En principio, la administración de PRP producía un aumento de anticuerpos en las mucosas, pero no influía en la colonización de los vacunados (17). Esto parece haber cambiado con las nuevas vacunas. En Finlandia se encontró en una serie temporal que descendió la colonización del 4% en 1987-88 hasta un 0% en 1989-90, una vez que el 95% de los niños menores de 3 años habían sido vacunados. En un estudio prospectivo en Dallas (Tejas, EE.UU.), se compararon las tasas de colonización faríngea de 140 vacunados frente a 283 niños sanos de edad similar no vacunados. La vacuna conjugada redujo la colonización; los resultados no fueron estadísticamente significativos para la PRP, aunque se apreció la misma tendencia a descender (18). En Atlanta e Inglaterra se han observado resultados similares (18, 19). En este último caso la frecuencia de portadores en vacunados y no vacunados fue menor tras 12 meses de seguimiento (0,5% frente a 5,6%,  $p = 0,02$ ), además de que los vacunados tenían menos tendencia a hacerse portadores cuando su familia era portadora de Hib (8,7% frente a 38,5%), y de que los hermanos de los vacunados eran con menos frecuencia portadores que los hermanos de los no vacunados (3,3% frente al 12%). Varios autores (16, 19) han estimado que el no vacunarse multiplicaba el riesgo de ser portador por 2,66 (IC 95% = 1-7,05) en indios navajos y apaches.

La influencia sobre la colonización se sugiere también por el rápido descenso en las cifras de enfermedad en EE.UU., un 95%, cuando en 1992 tan solo un 67% habían recibido una dosis de vacuna y el 36% tres o más dosis (9). Los datos existentes indican que no hay problema en la administración conjunta con otras vacunas (20). No hay inconveniente en la vacunación de niños pretérmino. En los receptores de transplantes de médula ósea, es mejor que estén vacunados (21). En los niños VIH+ no hay ninguna contraindicación. La respuesta inmunitaria se relaciona

de manera inversa con la gravedad de la enfermedad (22, 23).

La meningitis por Hib es considerablemente más frecuente que la producida por *N. meningitidis* en los menores de dos años (24). Las cifras de meningitis estimadas en Europa oscilan entre 20 y 60 por 100.000 (Oxford: 25,1) (25), el 30% de ellas en menores de 12 meses, aunque es sensiblemente más alta en otras poblaciones, como los esquimales y aleutianos, con cifras del 2-3% durante el primer año de vida (12). En Francia se producen 90 por 100.000 en menores de 1 año (26). La letalidad de la meningitis en países industrializados es del 5% (4,3% en Inglaterra) (25) y el 20% de los supervivientes pueden tener secuelas (sordera, convulsiones, deterioro de la función motora o intelectual), especialmente cuanto más dure el agente en el LCR (3). La letalidad de la enfermedad por Hib es de 1,9-3,7% (27).

En base a varios estudios se conoce ya algo más la incidencia en España, a pesar de no ser una enfermedad de declaración obligatoria. Un resumen de estos estudios se presenta en la figura 1. Ciertas aproximaciones sugieren que la incidencia de enfermedad invasiva por Hib podría oscilar entre 7,1 y 33 por 100.000 en menores de 5 años (28). Estas aproximaciones con frecuencia se basan en datos de enfermedad Hib recogida en hospitales de tercer nivel, con un fuerte sesgo de atracción de patología grave (y una meningitis o epiglotitis lo son), que luego usan como denominador el área al que cubren. Esto con frecuencia sobreestima la tasa de incidencia.

El coste de cada caso de enfermedad es variable y depende de los precios de asistencia de cada sistema sanitario. No hay grandes diferencias en el coste hospitalario entre el Reino Unido, Suiza, Australia o Finlandia, donde cuesta entre 4-5.000 \$; es sensiblemente inferior en Israel, 2.608 \$, y superior en EE.UU., aproximadamente 10.000 \$ (tabla 1) (27). Cuando se tienen en cuenta las secuelas (no la muerte ni las jornadas de trabajo perdidas), suponen un coste medio por recién nacido que oscila entre 24,9 \$

para Israel (tasa de 36/100.000 de Hib invasiva) y 246,5 \$ para EE.UU. (tasa de 88/100.000 de Hib). Teniendo que la cobertura no será total, ni la eficacia de la vacuna es el 100%, es razonable asumir que la vacunación prevendrá el 90% de los costes de la enfermedad (lo que coincide con los trabajos mencionados con anterioridad). Esto supone que se dispone de 22,4 \$ para gastar en Israel y 221,9 \$ en EE.UU. para que el programa no cueste dinero. En España la incidencia es más baja que en Israel y una dosis de la vacuna cuesta en el mercado 2.992 ptas., IVA incluido. Si la Administración consigue un 50% de descuento, y se necesitan 3-4 dosis (depende de la vacuna) esto supone, que con independencia del coste de su colocación y la asistencia derivada de las complicaciones menores tras su uso, cada niño vacunado cuesta 4.500-6.000 pesetas, valor muy por encima de la rentabilidad encontrada en Israel, donde la incidencia es más alta que en España.

Es rentable vacunar a toda la población, al menos así se ha comprobado en la población anglosajona y escandinava. Este beneficio económico se produce por el ahorro en el tratamiento de los casos graves de enfermedad y oscila entre 1,3 y 3,4 por cada dólar invertido en el programa de vacunación y es dependiente de la frecuencia de la enfermedad (1). Si en España se asume que la frecuencia de la enfermedad es cuatro veces más baja (en EE.UU. es de 88/100.000 (27)), en una política de vacunación universal los beneficios en principio serán cuatro veces más pequeños. Este desequilibrio en realidad es mayor porque los costes asistenciales en EE.UU. son como mínimo el doble de los nacionales.

ASENSI *et al.* (29) hicieron una valoración que les sale favorable a la vacunación, pero el estudio adolece de deficiencias muy graves. Tiene en cuenta todas las meningitis producidas durante un período de 6 años. Su denominador son los 7.000 niños que nacen en el área de referencia de su hospital (La Fe de Valencia). Encuentra un total de 81 casos en menores de 5 años. No

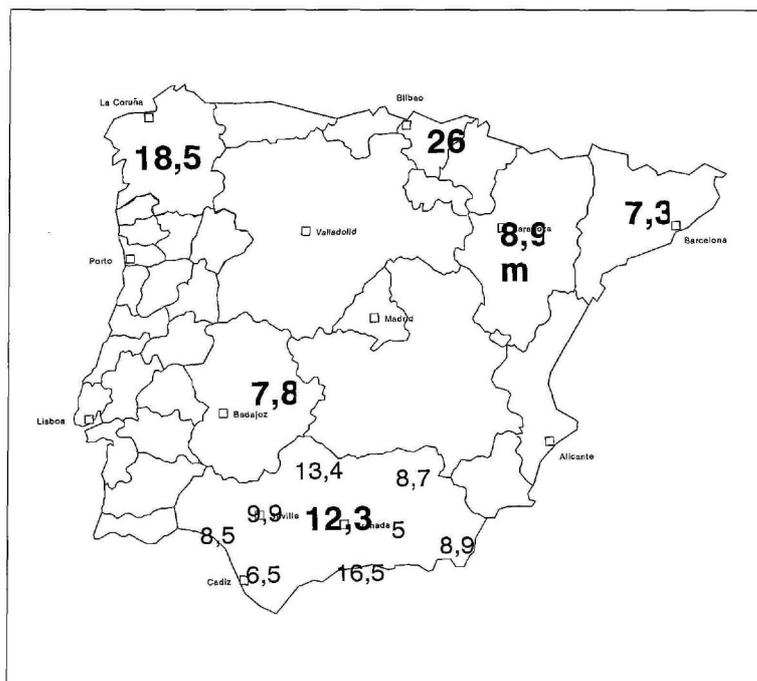


Fig. 1.—Enfermedad invasiva y meningitis (m) por *H. influenzae*.

Tabla 1. Costes de la enfermedad por Hib en varios países

País	Casos/100.000	Coste/caso (\$)	Coste/niño (\$)*
Australia	59	5.495	93,4
Finlandia	52	4.767	59,9
Israel	34	2.608	24,9
Suiza	42	5.045	67,5
Reino Unido	36	4.298	50,9
EE.UU.	88	10.000	246,5

(\*) Estimación media que incluye secuelas (fuente 27).

calcula tasas, pero una aproximación a sus datos permite estimar que la tasa mínima es de 40 por 100.000, muy elevada para lo que se conoce dentro de nuestro país. Lo más probable es que La Fe, centro terciario, atienda meningitis procedentes de otros centros (sesgo de referencia). Teniendo en cuenta esos datos su valoración resulta desfavorable a la vacunación.

A falta de estudios de incidencia correctamente realizados, y de valoraciones económicas cuidadosamente planteadas en nuestro medio, la postura de la Administración (30) parece sensata, dada la baja incidencia de la enfermedad, restringiendo la vacunación a ciertos grupos de riesgo: a) niños con asplenia, anemia falciforme e inmunodeficientes; b) niños infectados por VIH; y c) en aquellas situaciones que determinen las autoridades sanitarias competentes (fondo de saco abierto).

La AEP en su calendario recomienda la aplicación universal de la vacuna anti-Hib. Si se asume que en España nacen unos 400.000 niños/año y una tasa de 20/100.000 durante los primeros 5 años de vida, esto supondría la aparición de 400 futuros casos de enfermedad por Hib. La letalidad de los mismos oscilaría entre 1,9 y 3,7% y las secuelas graves entre un 4,6 y un 7% (27). Teniendo en cuenta los datos anteriores y una eficacia vacunal del 95%, esto supondría la evitación entre 7 y 14 muertos y 17-27 secuelas graves (asumiendo una cobertura irreal del 100%). La vacunación de esos 400.000 niños costaría 1.800-2.400 millones de pesetas. Es la sociedad la que debe decidir si este programa es más rentable que otros, dada la limitación de los recursos.

#### Vacunación anti-VHA

La tardanza en tener la vacuna ha sido motivada por la dificultad en cultivar el VHA. Durante mucho tiempo el VHA fue considerado como no cultivable en el laboratorio y tan solo inoculable al títí (31). En el momento presente existen dos cepas vacunales, la HM 175, procedente de un paciente aus-

traliano, y la CR326F, de un títí infectado, ambas están inactivadas por formol e incorporan el hidróxido de aluminio como adyuvante, que son similares a la vacuna inactivada Salk de la polio. Ambas son eficaces (32).

En España se encuentra comercializada sólo una vacuna, la Havrix<sup>®</sup>. Las pautas recomendadas por el fabricante de la cepa HM 175 son: para menores de 18 años tres dosis de 360 unidades ELISA, a los 0-6-12 meses, o dos dosis de 720, a los 0-6 meses; en mayores de 18 años se recomienda dos dosis de 1.440 unidades ELISA a los 0-6 meses. En España sólo existe la concentración de 720 unidades. En EE.UU. se encuentra comercializada otra vacuna, la Vaqta<sup>®</sup>, expresada en unidades de antígeno del virus, y con secuenciación similar (33). El precio de la vacuna es 3.586 pesetas por dosis en oficina de farmacia (7.172 pesetas/vacunación completa). Se abarataría si se aplicara una vacuna combinada frente al VHA y VHB, de la que ya se están realizando ensayos (34).

La serología de ELISA y RIA comprueban que el 98% de los vacunados responden tras un mes de la primera dosis y el 100% tras la 2.<sup>a</sup> y 3.<sup>a</sup> dosis (35). Hasta el momento presente, se asume que la duración de la inmunidad inducida por las vacunas frente al VHA dura al menos 3 años; no obstante, la extrapolación (siempre arriesgada) de los modelos de los perfiles serológicos permite sugerir que la inmunidad dura al menos 10 años (31, 36).

Los grupos de riesgo de infección por el VHA que se han identificado en los países desarrollados son los homosexuales masculinos, usuarios de drogas por vía parenteral, y empleados del sistema sanitario (34, 33). No obstante, el factor de riesgo más frecuente es el haber estado expuesto a un caso de hepatitis A. A pesar de todo lo anterior, en el 50% de los casos se desconoce el origen de la enfermedad (36). En el medio ambiente familiar, su capacidad de propagarse es sensiblemente superior a la del VHB. En un estudio realizado por MINUK

et al. (37) se comprobó que el 52% de los contactos desarrollaban la infección, demostrada por un aumento en la IgM, frente a un 5% en los casos de contactos de portadores del VHB.

La vacuna para algunos autores estaría recomendada en los grupos de riesgo siguientes: homosexuales, usuarios de drogas por vía parenteral, viajeros a zonas en desarrollo con altas cifras de endemia, personal sanitario y de guarderías, hemofílicos, hepatopatía crónica, los trabajadores en contacto con aguas residuales, y cuando lo decida la autoridad sanitaria (33, 34, 36, 38). Este tipo de lucha tendría un impacto muy limitado sobre el control de la enfermedad, como ha sucedido con otras enfermedades. Un ejemplo de ello lo ha sido la vacuna anti-VHB, que durante 12 años (desde 1983) se ha aplicado a los grupos de riesgo, y ha tenido una escasa repercusión en el descenso de las cifras de enfermedad.

A la hora de plantear una vacunación universal hay que destacar algunos hechos epidemiológicos que han llamado la atención sobre esta enfermedad. El VHA es un en-

terovirus que en su epidemiología se comporta de manera similar a los poliovirus, siendo su transmisión esencialmente por la vía foco-hídrica. En condiciones naturales el virus circula con facilidad, dada su gran resistencia en el medio ambiente, y el niño de corta edad se infecta por él rápidamente. Cuando el nivel socioeconómico de una comunidad es creciente se van estableciendo mayores dificultades a la circulación natural del virus (potabilización de aguas, separación de aguas residuales de las de consumo público, depuración de las aguas residuales, etc.). Esta difusión dificultada condiciona un retardo en la edad de primoinfección por el VHA, que se resume en la figura 2 (31, 39, 40). Se comprueba que el 80% de los habitantes de países en desarrollo han tenido contacto con el VHA antes de los 20 años de edad, mientras que este valor es del 38% en EE.UU. (36). En Francia la prevalencia ha bajado en menores de 20 años del 50% en 1978 al 21% en 1990 (31). El primer hecho derivado de ello es que los susceptibles aumentan. Este aumento puede condicionar que si entra el agente, y existe

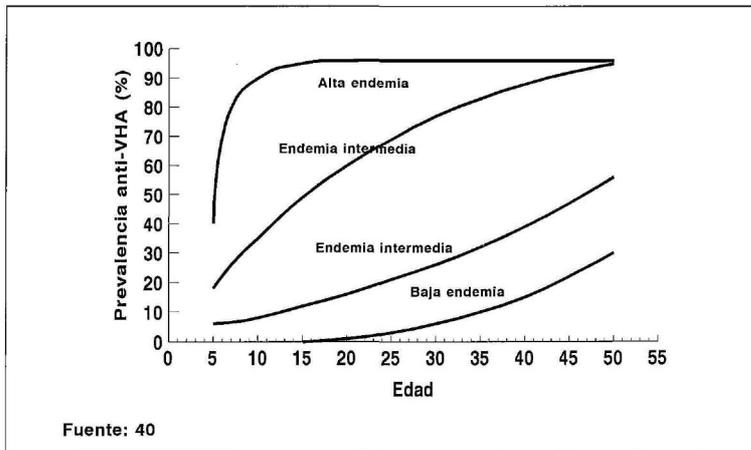


Fig. 2.—Edad y endemia: diferentes patrones de infección por VHA.

un número de susceptibles por encima de una masa crítica, pueden producirse brotes epidémicos de grandes dimensiones (como sucedió con el cambio de polio endémica a polio epidémica por el aumento del nivel de vida en la era prevacunal), generalmente producidos por agua o alimentos. Esta es una de las razones argumentadas para explicar la gran epidemia que azotó a la populosa ciudad de Shanghai (China) en 1988, que afectó a más de 300.000 personas, producida por la ingestión de marisco contaminado (35). Con independencia de lo anterior, el espectro de la enfermedad cambia (como sucedió con la poliomielitis): la frecuencia de casos subclínicos disminuye, y crece la proporción de casos clínicos e ictericos; sólo uno de cada 43 casos presenta ictericia en los menores de cinco años, frente a 1/5 a los 8-10 años (39), y en el 80-90% de los adultos (36). La letalidad de la enfermedad es mayor en los individuos adultos que en los jóvenes: 0,17% en menores de 15 años y 2,1% en los mayores de 40 años (31). Si la endemia de los países desarrollados desciende, el riesgo de adquisición de una hepatitis A aumenta cuando se viaja a países con mayores niveles de endemia.

¿Sería por lo tanto recomendable la vacunación universal frente al VHA? Es una enfermedad más frecuente que la hepatitis B y si se intenta evitar en los jóvenes (donde el VHA es 30 veces más frecuente) podría ser incluida en el calendario vacunal, con una dosis de refuerzo coincidente con la triple vírica a los 11 años, si fuera necesario (36). Dada su frecuencia podría plantearse como alternativa más económica la detección de anticuerpos antiVHA y posterior vacunación de los susceptibles. Este análisis ha sido realizado por BRYAN y NELSON (41) y han encontrado que disminuye el coste esta estrategia en los mayores de 40 años si hay que dar dos dosis y en los mayores de 30 cuando se han de administrar tres dosis. En los demás es más barato administrar la vacuna. El coste asistencial de una hepatitis A en la vecina Francia es de 3.376 francos, lo que unido a la pérdida

salarial por la baja, produce un coste total por caso de 11.789 francos (unas 283.000 pesetas) (42). Por desgracia no se puede realizar la menor aproximación económica en nuestro país, ya que no se conoce el número de casos de hepatitis A. Todas se declaran en una rúbrica conjunta (inútil) de «hepatitis». Si se tiene en cuenta la declaración voluntaria del Sistema de Información Microbiológica, los últimos datos disponibles fueron los de 1992, en el que se indica que por 215 casos de hepatitis A declarados hubo 90 de hepatitis B, pero no ofrece ningún indicador de gravedad (43). En nuestro país es el primer agente en los brotes de transmisión hídrica, con un 24% del total, en los que se identifica el agente (44). Es un indicador de la circulación del virus en el medio ambiente. La ausencia de datos impide hacer una valoración económica de esta vacunación en nuestro medio. Estos estudios es pertinente realizarlos ahora, para plantear la necesidad o no y la posible rentabilidad de la vacunación universal frente a esta enfermedad. Una aproximación intuitiva podría hacerse en base a los datos del Sistema de Información microbiológica: en 1992, últimos datos disponibles, se declararon 215 hepatitis A por 90 hepatitis B (que equivale a 2,4 hepatitis A por cada B). Teniendo en cuenta, que se declaran como mínimo 15.000 hepatitis (sin distinción en la rúbrica, algo que debiera solucionarse en el futuro), y que aproximadamente 1.000 fueron de hepatitis C, del total de hepatitis 9.882 serían debidas al VHA. Si se multiplica el coste medio por hepatitis A francés comentado con anterioridad (283.000 ptas.), daría un valor de la enfermedad de 2.706,6 millones de pesetas anuales. La vacunación frente al VHA costaría 3.586 ptas por niño o 1.434 millones, asumiendo una reducción del 50% en el precio conseguido por la Administración. Quizá sea aún pronto el plantear la inclusión de esta vacuna, puesto que quedan aún varios puntos no esclarecidos: como solucionar el problema de la interferencia de los anticuerpos maternos cuando se administra

al lactante, la posibilidad de combinación con otras vacunas del calendario vigente y la duración definitiva de su exposición. La posibilidad cada vez más real de una vacuna sensiblemente más barata que se administre con la anti-VHB y los cambios epidemiológicos que experimenta la infección por VHA, sin embargo, hacen previsible que esta decisión tenga que cambiar quizá en no más de 15 años.

#### Vacunación antivariela

La varicela suele ser una enfermedad intrascendente, aunque no es así en los inmunocomprometidos y en los casos en adultos, donde la enfermedad puede ser muy grave. Cada año se producen en España unos 200-300.000 casos declarados.

La vacuna usa la cepa Oka, desarrollada por TAKAHASHI *et al.* en 1974 (45) tras once pases de una cepa salvaje en células de pulmón embrionario humano, un pase en células de embrión de cobaya y un último pase en células diploides humanas Wistar 38. Hoy existen varias subcepas producidas por distintas empresas farmacéuticas. El virus Oka atenuado es transmisible en un 12% de los vacunados, sobre todo en los que desarrollan un eritema. Si se transmite es capaz de producir una erupción leve en la mayoría de los casos y seroconversión en un 25% de los casos que han desarrollado sintomatología. No se ha comprobado reversión de la virulencia de la cepa vacunal en la transmisión secundaria (46).

Varios estudios serológicos han comprobado que la inmunidad humoral se desarrolla en el 94-100% de todos los vacunados. De especial importancia es la respuesta inmunitaria celular; incluso se ha comprobado la presencia de linfocitos T citotóxicos en la sangre periférica de adultos vacunados. La duración de la inmunidad humoral y celular es de al menos 7-10 años; estos estudios son japoneses y necesitan confirmación en otras poblaciones. La persistencia de la respuesta celular es de especial importancia para evitar la reinfección del virus

y para evitar la aparición del zóster, ya que se cree que juega un papel primordial en su desarrollo (47); se debe recordar que es la respuesta celular la que permite al sujeto recuperarse de una infección, aparte de superar la variabilidad antigénica del agente (48). En los individuos vacunados con la cepa Oka se ha detectado una proliferación celular de linfocitos T frente a los antígenos gpI e IE-62 del virus varicela-zóster, incluso con la presencia de linfocitos T citotóxicos frente al gpI, de manera similar a lo que se ha apreciado en la infección natural, lo que sugiere que la cepa vacunal emula al virus salvaje en el desarrollo de la inmunidad (49).

La eficacia protectora de la vacuna frente a la varicela en niños sanos es persistente y alta: 94-98% durante 1-10 años. La vacuna es menos inmunógena en adultos que en niños (50). Se ha encontrado que los títulos de anticuerpos en los sujetos vacunados son más elevados en los dos años siguientes a la vacunación y que las infecciones naturales por el virus salvaje pueden producir una estimulación de la respuesta inmunitaria (47). ASANO *et al.* estudiaron 96 respondentes, de 244 niños sanos y enfermos que recibieron la vacuna entre 1974 y 1976. Contabilizaron 100 contactos con varicelosos en 67 de los vacunados; sólo 2 de ellos desarrollaron la varicela y no hubo más casos en ese grupo. Tampoco detectaron la presencia de ningún caso de herpes zóster. En 26 sujetos se pudo valorar además su situación inmunológica: en 25 fueron positivos los anticuerpos fluorescentes frente al antígeno de membrana (con una MGT = 19,4) y todos mostraron reactividad cutánea frente al antígeno VZ, con un rango de diámetro entre 10 y 65 mm (media 24,8 mm) (51).

La vacuna de la varicela no ha sido difundida con rapidez debido a una serie de reacciones generalizadas que se produjeron en 372 niños leucémicos como consecuencia de unos lotes defectuosos: apareció eritema variceloso en 149 (40%) de ellos, de los que hubo que tratar a 16 con acyclovir (4,3%),

requiriendo 4 (1,1%) hospitalización por enfermedad febril grave, aunque no hubo ninguna muerte (52).

Existe preocupación por la producción de un zóster en vacunados, por una reversión de la virulencia, o por una inmunidad no lo suficientemente duradera. Hasta ahora la experiencia ha notado la producción de pocos casos, de clínica leve, tras varios años de la vacunación. Dado que no se ha podido aislar el virus en ninguno de estos casos, se ignora si están producidos por el virus salvaje o el vacunal. La comprobación definitiva de la afectación por el zóster requerirá varias décadas (hasta ocho), dada la relación existente entre edad y zóster: hasta que los niños hoy vacunados no lleguen a la vejez no se sabrá (52, 53).

¿Es económicamente rentable la instauración de la vacunación universal frente a la varicela? Es indiscutiblemente el mayor determinante de la puesta en marcha de un programa por parte de la sociedad. Se han realizado varias aproximaciones a la misma. Un primer análisis realizado por PREELUD *et al.* estimó de manera optimista que por cada dólar invertido en la vacunación se ahorrarían siete (54). Sin embargo, las aproximaciones analíticas realizadas en este estudio eran bastante deficientes. Mejor valoración realizaron HUSE *et al.* que partieron de una supuesta cohorte de 100.000 niños, seguida desde los 15 meses de edad hasta los 25 años. Valoraron los costes de vacunación, tratamiento de la enfermedad varicelosa común y los costes debidos a la pérdida de días de trabajo por parte de los padres para poder cuidar a sus hijos enfermos. Asumen que las madres trabajadoras fuera del hogar perderán una media de 3,7 días de trabajo (dato obtenido de los sindicatos), con una pérdida media de 103 dólares diarios (incluyendo impuestos y seguros, derivada del sueldo medio de una mujer en EE.UU.), en los casos de varicela en niños menores de 12 años. No habrá pérdidas salariales en los casos entre 13 y 17 años, y asumen que los varicelosos de más de 17 años dejarán de asistir al trabajo (40% tra-

bajan) una media de 5,5 días, a 78 \$/día. El coste de la vacunación supera el coste del tratamiento de todos los casos de varicela y el ahorro económico se produce por la evitación de pérdida de jornadas de trabajo. Los propios autores consideran que su estimación es conservadora, ya que no valoraron los beneficios de una menor transmisión a los susceptibles, sobre todo a los inmunocomprometidos, la disminución del riesgo de varicela congénita, la transmisión nosocomial, ni tienen en cuenta la mortalidad atribuible a la varicela (escasa pero real), ni los problemas derivados del zóster. Los datos anteriores fueron estimados en base a macrocifras y pueden no ser reales (55). LIEU *et al.* entrevistaron a 179 familias con casos de varicela. Observaron que por término medio la madre perdía 2,5 días de trabajo (cifra inferior a la anterior) y el padre 0,8 días. Promediando estimaron que cada caso de varicela costaba a la familia 202 \$ por pérdida de jornadas laborales (56). La inclusión de estas cifras inferiores en el estudio anterior no alteran la conclusión del mismo: la vacunación sigue siendo rentable, aunque el beneficio es menor. Con posterioridad añaden estos datos a un análisis más riguroso para toda la nación americana, desde el nacimiento hasta los 30 años de edad, que tiene en cuenta las secuelas graves, la muerte, y la incapacidad por la encefalitis que se producen respectivamente el 0,0025, el 1,4 por 100.000 (56/3.953.000 casos/año) y el 0,5 por 100.000 de los casos (1). Los resultados económicos de la aplicación de la vacuna figuran en la tabla 2. Se ahorrarían en los EE.UU. 384 millones de dólares. Un dato interesante es que con respecto a los costes asistenciales de la enfermedad, la estrategia de vacunación universal costaría tan sólo 8 millones de dólares más en todo EE.UU. que no vacunar. En un análisis coste-eficacia, cada año de vida ahorrada con la vacunación costaría 2.500 \$, cifra inferior a los 6.000 \$ que costaría cada año ahorrado por abandono del tabaco de un varón de edad media, o los 3.200 \$ de la vacunación antihepatitis

**Tabla 2 Coste económico (en miles de \$) de una campaña de vacunación frente a la varicela**

	No vacunación (a)	Vacunación (b)	Diferencia (c)
<b>Estimación de HUSE <i>et al.</i> (54)</b> (por cada 100.000 niños)			
<b>ASISTENCIA</b>			
Vacunación	-	4.800	-4.800
Tto. efectos colaterales	-	12	-12
Tto. casos de varicela	1.766	88	+1.678
<b>TOTAL</b>	1.766	4.900	-3.134
<b>Pérdida de trabajo</b>	10.296	515	+9.781
<b>TOTAL</b>	12.062	5.415	+6.647
<b>Estimación de LIEU <i>et al.</i> (1)</b> (todo EE.UU.) (*)			
<b>MÉDICOS</b>			
Vacuna	-	88.000	-88.000
Varicela	90.000	10.000	+80.000
<b>TOTAL</b>	90.000	98.000	-8.000
<b>Pérdida de trabajo</b>	439.000	48.000	-392.000
<b>TOTAL</b>	529.000	146.000	-384.000

(\*) La estimación de los costes tuvo en cuenta las secuelas graves, incluyendo la neumonía y la encefalitis, la incapacidad por encefalitis y la muerte.

B (1). Por cada dólar invertido en el sistema sanitario se obtienen 0,9 en el sector salud, pero 5,4 cuando además se tienen en cuenta las pérdidas laborales (y entonces es más rentable que la vacuna anti-Hib).

Estos últimos datos parecen sugerir la conveniencia de la vacuna, pero no todos están de acuerdo. Se argumenta que la vacuna sólo beneficia a los sujetos inmunocomprometidos, y en escasa medida a otro tipo de población, y que el perjuicio económico producido por la varicela viene causado por la política de aislamiento en el hogar. Por lo tanto se propone que se vacune a los sujetos de alto riesgo y que se levante la política de aislamiento domiciliario (57). Esta

propuesta parece ignorar que la media de días laborales que los padres pierden no se debe al carácter de enfermedad transmisible, sino a la afectación, aunque leve, del niño.

No parece haber tantas dudas en los pacientes inmunocomprometidos. KITAI *et al.* realizaron una valoración económica en los niños que reciben un trasplante de hígado o riñón. Observaron que los costes sanitarios por cada niño en ausencia de vacunación son de 3.182 \$ frente a los 354 \$ que costarían con la vacunación (una razón coste-beneficio de 9) (58). La adición de los costes laborales no modifica sensiblemente esta valoración.

En EE.UU. la polémica se ha resuelto ya que los CDCP aconsejan la vacunación universal a todos los menores de 13 años. A los mayores de 13 años se les recomienda antes la determinación de una serología, por la difusión del virus en la población. La vacuna también se indica en el personal sanitario no vacunado, en los transplantados o leucémicos en estadio inicial y en los convivientes de los inmunocomprometidos. Se ha de administrar una dosis a los menores de 13 años y dos a los de mayor edad (59).

¿Sería recomendable la vacunación universal en España? Los cálculos en este caso no deberían diferir mucho de los EE.UU. La media en nuestro país durante los últimos 10 años es 350.000 casos de varicela declarados (cifra mínima, puesto que la infradeclaración es una norma). Los costes laborales no son directamente extrapolables, puesto que la proporción de mujeres que trabajan no es la misma, ni su sueldo medio alcanza los niveles norteamericanos (103 \$  $\approx$  12.360 pesetas/día). Tampoco es comparable el precio con el que hacen la vacunación: los cálculos de EE.UU. se basan en un precio de 30-35 \$ ( $\approx$  3.600-4.200 pesetas), mientras que el precio en nuestro país de la vacuna en la oficina de farmacia es 18.545 pesetas (sólo la comercializa SKF). La Administración conseguiría un precio sensiblemente menor (un 50% más bajo), pero las variables económicas cambian demasiado con respecto a los estudios americanos para poder ser directamente extrapoladas a nuestra población. No obstante, podría existir una cierta comparación con el ejemplo con el que se finalizaba el epígrafe de la vacuna anti-Hib. Si se asume que cada año se producen 400.000 casos de varicela (corrigiendo la subdeclaración), esto supone entre 5 y 6 muertes año por varicela, 1.005 casos que requieren hospitalización, de los que 66 serían por encefalitis (aplicando los cocientes del estudio de LIEU *et al.*) (1). Esto colocaría en una situación ventajosa a la vacunación antivariola frente a la anti-Hib, ya que además evitaría toda la morbilidad y el absentismo laboral de los

mayores por cuidar al niño. El problema podría ser más agudo si se comprueba que la epidemiología de la varicela cambia hacia una agravación de la misma, como se ha observado en Australia y el Reino Unido (60), o aumenta el número de complicaciones infecciosas bacterianas por estreptococo  $\beta$ -hemolítico (61). Estas aproximaciones son groseras y es necesario la realización de estudios serios de coste-eficacia y coste-beneficio que valoren adecuadamente la repercusión económica y social de estas vacunaciones en nuestro calendario.

#### Vacunación antimeningococo serogrupo C

La infección meningocócica es una enfermedad tradicionalmente alarmante para la población general. La enfermedad muestra a lo largo del tiempo una serie de ondas epidémicas con una doble oscilación, anual y estacional, predominando en los meses fríos como la mayoría de las enfermedades de transmisión respiratoria (62, 63). En España, la mayor incidencia se observó en la temporada 1979-1980 con una incidencia próxima a los 18 casos por 100.000. Desde entonces se ha venido observando un descenso paulatino hasta 1995 (64), y a partir de aquí se ha producido un discreto aumento en el número de casos (figura 3) (65), que adquiere su máximo en los meses de enero y febrero. Este cambio pequeño no hubiera motivado alarma si no se hubiera asociado a la circunstancia de un cambio en la epidemiología de la enfermedad: la proliferación y predominio de una cepa, la C:2b:Pl.2,5, que antes se encontraba en menor proporción, que fue responsable del 73% de todos los casos ocurridos entre octubre de 1996 y mayo de 1997 (66). Durante la temporada 1995-1996 sólo en Galicia se había observado un marcado aumento en el número de casos por infección meningocócica, predominando el serogrupo C en el 85% de las muestras enviadas al Centro Nacional de Microbiología de Madrid. En otras comunidades hubo un menor aumento, aunque se alcanzó en bas-



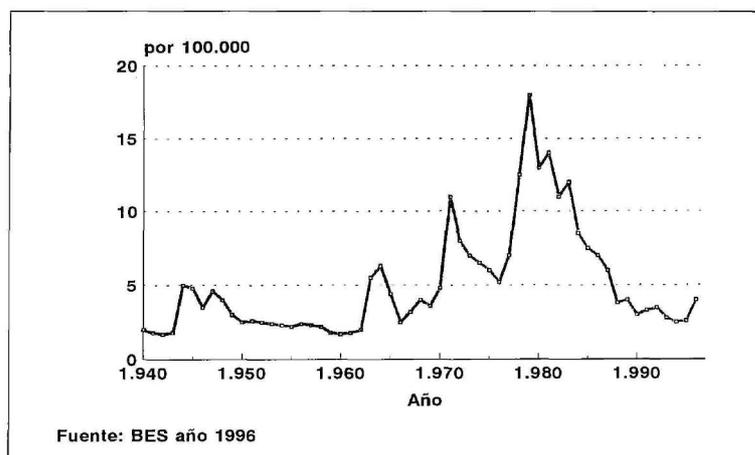


Fig. 3.—Incidencia de enf. meningocócica, España, 1940-1996.

tantes de ellas (Castilla-León, Extremadura, Rioja, Madrid, País Vasco, Asturias, Murcia, Andalucía) también un predominio del serogrupo C, que ha motivado el desplazamiento del serogrupo B, que clásicamente producía el 60-80% de los casos, por el C (67). Este cambio no se ha asociado a una modificación en la resistencia a la penicilina (68), pero se ha comunicado un aumento de las resistencias a la rifampicina, ante el abuso de la misma por parte de la población general (y los médicos que la atienden). En otros países se han apreciado también cambios en la epidemiología de la infección meningocócica, pero por cepas diferentes de la identificada en España. En norteamérica, sobre todo en Canadá y EE.UU., ha irrumpido una cepa C:2a, tipo electroforético ET-15 (69), y las epidemias por el grupo C son cada vez más frecuentes (70). En las Islas Británicas se ha observado, al igual que en norteamérica, un recrudecimiento de los aislamientos de C:2a, con el mismo tipo electroforético, mientras que en Bélgica y Francia ha aumentado el sero-

grupo B, sobre todo el B:4:P 1.4 (71), que bien pudiera ser una emigración de la misma cepa que experimentó un importante aumento en la década de los años 80 en Holanda (72).

Frente a ciertos serogrupos (A, C, W-135, Y) de *Neisseria meningitidis* existe una vacuna polisacárida de inyección subcutánea. La vacuna frente al serogrupo C no es eficaz en menores de 18 meses, aunque no se considera que alcanza niveles adecuados de protección hasta los dos años de vida (73). Los cambios epidemiológicos experimentados por la infección meningocócica en ciertas regiones españolas motivó que se adoptaran estrategias de vacunación. La primera en hacerlo fue Galicia, en la que los casos se habían multiplicado por cuatro y el predominio del serogrupo C era superior al 80%, lo que parecía una clara indicación de situación epidémica (74). En Cantabria, con la segunda tasa tras Galicia, 11/100.000, y un predominio del 55% por el serogrupo C, se inició también una campaña de vacunación masiva en febrero de

1997 (75). La situación de alarma social y las desigualdades entre regiones fue el detonante de la Conferencia de Oviedo en la que se intentó llegar a un acuerdo de actuación y hacer una llamada a la reflexión en los criterios de administración de la vacuna (76). No fue así y la demanda social y pública reclamaba la aplicación de una medida que aunque no fuera totalmente eficaz no tenía efectos secundarios importantes. El Principado de Asturias, entre Cantabria y Galicia, propuso una vacunación masiva. Estas noticias se difunden en el resto de España y las comparaciones motivan que se adopten estrategias encadenadas de vacunación: Madrid, Cataluña (con uno de las cifras más bajas de aislamientos de cepas pertenecientes al serogrupo C), y Andalucía se suman a las campañas de vacunación.

Los criterios de aplicación de una vacuna son arbitrarios, no hay una verdad absoluta a la que referirse. El criterio más citado es el de los CDC, con un mínimo de 3 casos y una tasa de 10/100.000 de enfermedad meningocócica por el serogrupo C (denominador: todas las edades) (73). La segunda condición no se cumplía en Cantabria (que estaba en 6-7/100.000). Las directrices de la OMS para los países con cifras elevadas de infección meningocócica exigen una incidencia semanal de 15/100.000 durante dos semanas consecutivas. En Inglaterra no hay criterios claros, pero se ha intervenido en dos situaciones en las que se alcanzó una tasa superior a 40/100.000 en las edades de 2-16 años (71). En la provincia de Québec, Canadá, se vacunó cuando la enfermedad afectó a 5/100.000 personas de 1-20 años durante dos años consecutivos (69). Esta variabilidad de criterios hace la decisión muy dependiente de las circunstancias que se producen en la colectividad e impide la etiquetación de una conducta política como definitivamente acertada o imprudente.

En la valoración de una decisión influyen los aspectos económicos. En Navarra, que tiene una de las cifras más bajas de enfermedad meningocócica de España, se ha hecho una valoración económica de cada

caso y muerte evitables con cuatro estrategias de vacunación. La vacunación masiva sin revacunación supone que cada muerte evitada oscila entre un máximo de 27 millones de pesetas (sólo se evitan los casos C y A) y mínimo 18 millones (incluyendo a las cepas no tipadas como A o C) (77). Para estos cálculos se asumió una eficacia vacunal del 87%, alta en comparación con el 80% recogido en otros informes (73, 78). Una menor eficacia vacunal incrementaría el coste, mientras que una mayor tasa de enfermedad disminuiría el coste por caso y muerte.

La eficacia vacunal de la campaña gallega se ha valorado recientemente (74). Los datos se resumen en la tabla 3. En esa tabla se ofrece la distribución de los distintos serogrupos en tres poblaciones: vacunados, no vacunados y vacunables. No hay grandes diferencias entre los dos últimos en la frecuencia de serogrupos B, C y no tipables, mientras que resalta en los vacunados la alta frecuencia de no tipables. Cuando la Dirección General de Salud Pública de Galicia analizó la eficacia vacunal comparó las tasas de enfermedad C en vacunados y no vacunados y concluyó que la eficacia global era cercana al 92%, alta en comparación a lo que se ha publicado. Pero no hay justificación para el incremento de no tipables. Bien pudiera ser que la vacunación alterara las características de las cepas C que infectan a vacunados. Podría asumirse que los no tipables que exceden del 31% son pertenecientes al serogrupo C; bajo esta asunción se puede corregir la eficacia vacunal y obtener un valor sensiblemente inferior, próximo al 57%.

En el análisis de los costes de una campaña de vacunación, como las aplicadas en Cantabria o Galicia (población de 2-19 años), se puede asumir razonablemente que la eficacia es del 80% y que la frecuencia del serogrupo C es próxima al 50%. Esta cifra es algo inferior a la encontrada en el laboratorio de referencia (60%) (67), pero la muestra que analizan no es representativa del total de España, ya que tan solo reciben

una tercera parte de los aislamientos, y los que se remiten son más graves (entre los que son más abundantes el grupo C) (66). Teniendo en cuenta estos hechos, además de una letalidad del 10% (73) (algo superior al 7% español (66)), que el 34% de los casos no son evitables (< 2 y > 19 años), el número de casos producidos durante los últimos años, la duración de la eficacia vacunal (5 años en los escolares y de 3 años en los preescolares), y un coste de 70 millones por 100.000 sujetos vacunados (comunicación

personal, Direcciones Generales de Salud Pública de Cantabria y del Principado de Asturias), se puede obtener un coste por muerte evitada de unos 31 millones (tabla 4). Este valor no difiere en gran medida de las estimaciones realizadas en Navarra (77). Las cuestiones económicas pueden motivar aceptación o rechazo por parte de las autoridades, pero el número de muertes evitadas es importante, muy superior al de las que se evitarían con la vacunación anti-Hib y antivaricela juntas, frente a las que existen

**Tabla 3. Evaluación de la vacunación antimeningocócica C en Galicia (9-XI-1996, 31-I-1997)**

Cepa	Vacunados n (%)	No vacuna n (%)	Vacunables n (%)
B	9 (15)	3 (9)	5 (10)
C	6 (10)	19 (60)	30 (59)
Desc.	44 (75)	10 (31)	16 (31)
TOTAL	59	32	51
Tasa (10 <sup>6</sup> sem.)	0,9	10,6	
Efectividad	91,9		
Tasa (*)	4,6		
Efectividad (*)	56,8		

(\*) Teniendo en cuenta la alta proporción de no tipables (ver texto) (Fuente: 73).



**Tabla 4. Valoración económica de una campaña de vacunación masiva de antimeningococo C sin revacunación**

<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Asunciones</i> (según datos BES, Galicia y España). 50% de inf. meningocócica son C 34% no son evitables: casos en no vacunados &lt; 2 y &gt; 20 años Eficacia vacunal: 80% durante 5 años (etc.) Núm. casos inf. meningocócica = 1.480/año (1996-2000). Envejecimiento de la cohorte.</li> <li>• <i>Casos evitados</i> 1.575, de los que hay 158 muertes 31,8 millones / muerte evitada</li> </ul>
---

FUENTE: Elaboración propia.

pocas dudas de administración. Los datos expuestos en la tabla 4 hacen referencia a la estimación de los beneficios de una campaña a lo largo de los años que dura su efecto. Bajo los mismos presupuestos, los beneficios que se esperarían en el primer año serían de 45-50 muertes evitadas. El cambio en la epidemiología de la infección meningocócica puede motivar una variación en la decisión adoptada por varias comunidades autónomas, pero en el momento pre-

sente no se la puede considerar desacertada, sobre todo cuando se comparan con otras vacunas en las que no hay discusión. ◀

---

**M. Delgado-Rodríguez**, *Catedrático U. de Medicina Preventiva y Salud Pública. Universidad de Cantabria.*

---



## Bibliografía

1. LIEU, T.A.; COCHI, S.L.; BLACK, S.B., et al.: «Cost-effectiveness of a routine varicella vaccination program for US children». *JAMA*, 1994a; 271:375-81.
2. DELGADO-RODRÍGUEZ, M.; SILLERO-ARENAS, M.: «Nuevas vacunas en pediatría susceptibles de ser incluidas en el calendario vacunal. Una perspectiva sanitaria». *Bol. Pediatr.*, 1995;36:45-61.
3. MOXON, ER.; RAPPUOLI, R.: «*Haemophilus influenzae* infections and whooping cough». *Lancet*, 1990;335:1324-8.
4. CDCP (Centers for Disease Control and Prevention). General recommendations on immunization: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR* 1994; 44(RR-1): 1-38.
5. HARRISON, L.H.; TAJKOWSKI, C.; CROLL et al.: «Post-licensure effectiveness of the *Haemophilus influenzae* type b polysaccharide-*Neisseria meningitidis* outer-membrane protein complex among Navajo children». *J. Pediatr.*, 1994;125:571-6.
6. PELTOLA, H.; ESKOLA, J.; KÄYHTY, H.; TAKALA, A.K.; MÄKELÄ, H.: «Clinical comparison of the *Haemophilus influenzae* type b polysaccharide-diphtheria toxoid and the oligosaccharide-CRM<sub>97</sub> protein vaccines in infancy». *Arch. Pediatr. Adolesc. Med.*, 1994;148:620-5.
7. VADHEIM, C.M.; GREENBERG, D.P.; ERIKSEN, E., et al.: «Protection provided by *Haemophilus influenzae* type b conjugates vaccines in Los Angeles county: a case-control study». *Pediatr. Infect. Dis. J.*, 1994a;13:274-80.
8. BOOY, R.; HODGSON, S.; CARPENTER, L., et al.: «Efficacy of *Haemophilus influenzae* type b conjugate vaccine PRP-T». *Lancet*, 1994;344:362-6.
9. CDCP. «Progress toward elimination of *Haemophilus influenzae* type b disease among infants and children-United States, 1987-1993». *JAMA*, 1994b;271:1231-2.
10. SCHOENDORF, K.C.; ADAMS, W.G.; KIELY, J.L.; WENGER, J.D.: «National trends in *Haemophilus influenzae* meningitis mortality and hospitalization among children, 1980 through 1991». *Pediatrics*, 1994;93:663-8.
11. VADHEIM, C.M.; GREENBERG, D.; ERIKSEN, E., et al.: «Eradication *Haemophilus influenzae* type b disease in southern California». *Arch. Pediatr. Adolesc. Med.*, 1994b;148:51-6.
12. SINGLETON, R.J.; DAVIDSON, N.M.; DESMET, I.J., et al.: «Decline of *Haemophilus influenzae* type b diseases in a region of high risk: impact of passive and active immunization». *Pediatr. Infect. Dis. J.* 1994;13:362-7.
13. GORELICK, M.H.; BAKER, M.D.: «Epiglottitis in children, 1979 through 1992.Effects of *Haemophilus influenzae* type b immunization». *Arch. Pediatr. Adolesc. Med.*, 1994; 148:47-50.
14. TAKALA, A.K.; PELTOLA, H.; ESKOLA, J.: «Disappearance of epiglottitis during large-scale vaccination with *Haemophilus influenzae* type b conjugate vaccine among children in Finland». *Laryngoscope*, 1994; 104:731-5.
15. URWIN, G.; YUAN, M.F.; FELDMAN, R.A.: «Prospective study of bacterial meningitis in North East Thames region, 1991-3, during introduction of *Haemophilus influenzae* vaccine». *BMJ*, 1994; 309:1412-4.
16. TAKALA, A.K.; SANTOSHAM, M.; ALMEIDO-HILL, J., et al.: «Vaccination with *Haemophilus influenzae* type b meningococcal protein conjugate vaccine reduces oropharyngeal carriage of *Haemophilus influenzae* type b among American Indian children». *Pediatr. Infect. Dis. J.*, 1993; 12:593-9.
17. MOHLE-BOETANI, J.C.; AJELLO, G.; BRENNEMAN, E., et al.: «Carriage of *Haemophilus influenzae* type b in children after widespread vaccination with conjugate *Haemophilus influenzae* type b vaccines». *Pediatr. Infect. Dis. J.*, 1993; 12:589-93.
18. MURPHY, T.V.; PASTOR, P.; MEDLEY, F.; OSTERHOLM, M.T.; GRANOFF, D.M.: «Decreased *Haemophilus influenzae* colonization in children vaccinated with *Haemophilus influenzae* type b conjugate vaccine». *J. Pediatr.*, 1993; 122:517-23.
19. BARBOUR, M.L.; MAYON-WHITE, R.T.; COLES, C.; CROOK, D.W.M.; MOXON, ER.: «The impact of conjugate vaccine on carriage of *Haemophilus influenzae* type b». *J. Infect. Dis.*, 1995; 171:93-8.
20. GOLD, R.; SCHEIFELE, D.; BARRETO, L., et al.: «Safety and immunogenicity of *Haemophilus influenzae* vaccine (tetanus toxoid conjugate) administered concurrently or combined with diphtheria and tetanus toxoids, pertussis vaccine and inactivated poliomyelitis vaccine to healthy infants of two, four and six months of age». *Pediatr. Infect. Dis. J.*, 1994; 13:348-55.
21. MOLRINE, D.C.; GUINAN, E.C.; ANTIN, J.H.; PARSONS, S.K.; WEINSTEIN, H.J.; WHEELER, C.; MCGARIGLE, C.; BLANDING, P.; PHILLIPS, N.R.; KINGSSELLA, K.; DEANS, K.; CIAMARRA, A.; GOORIN, A.; GEORGE, S.; AMBROSINO, D.M.: «Donor immunization with *Haemophilus influenzae* type b

- (HIB)-conjugate vaccine in allogeneic bone marrow transplantation». *Blood*, 1996; 87:3012-8.
22. RUTSTEIN, RM.; RUDY, BJ.; CNAAN, A.: «Response of human immunodeficiency virus exposed and -infected infants to *Haemophilus influenzae* type b conjugate vaccine». *Arch. Pediatr. Adolesc. Med.*, 1996; 150:838-41.
  23. KELLER, DW.; BREIMAN, RF.: «Preventing bacterial respiratory tract infections among persons infected with human immunodeficiency virus». *Clin. Infect. Dis.*, 1995; 21 (Supl. 1): S77-83.
  24. DAGAN, R.; ISAACHSON, M.; LANG, R.; KARPUCH, J.; BLOCK, C.; «Amir J. for the Israeli Pediatric Bacteremia and Meningitis Group. Epidemiology of pediatric meningitis caused by *Haemophilus influenzae* type b, *Streptococcus pneumoniae*, and *Neisseria meningitidis* in Israel: a 3-year nationwide prospective study». *J. Infect. Dis.*, 1994; 169:912-6.
  25. BOOY, R.; HODGSON, SA.; SLACK, MP.; ANDERSON, EC.; MAYON-WHITE, RT.; MOXON, ER.: «Invasive *Haemophilus influenzae* type b disease in the Oxford region (1985-91)». *Arch. Dis. Child.*, 1993; 69:225-8.
  26. HOEN, B.: «Épidémiologie des méningites bactériennes primitives». *Rév Prat*, 1994; 44:2148-51.
  27. CLEMENTS, DA.; BOOY, R.; DAGAN, R., et al.: «Comparison of the epidemiology of *Haemophilus influenzae* type b disease in five western countries». *Pediatr. Infect. Dis. J.*, 1993; 12; 362-7.
  28. HERNÁNDEZ SAMPELAYO, T.: «Epidemiología de la enfermedad invasiva por *Haemophilus influenzae* tipo b en España». En: *Prevention of Invasive Infections Caused by Haemophilus influenzae type b: The New Challenge for the Health of Children in Southern Europe*, Roma, 4-5 mayo 1995.
  29. ASENSI, E.; OTERO, MC.; PÉREZ-TAMARIT, D.; MIRANDA, J.; PICO, L.; NIETO, A.: «Economic aspects of a general vaccination against invasive disease caused by *Haemophilus influenzae* type b (Hib) via the experience of the Children's Hospital La Fe, Valencia, Spain». *Vaccine* 1995; 13:1563-6.
  30. CNE (Centro Nacional de Epidemiología). «Vacunas frente a *Haemophilus influenzae* tipo b». *Bol. Epidemiol. Microbiol.*, 1994; 2:23-4.
  31. REY, M.: «La vaccination contre l'hépatite A». *Presse Med.*, 1994; 23: 113-5.
  32. INNIS, BL.; SNITBHAN, R.; KUNASOL, P., et al.: «Protection against hepatitis A by an inactivated vaccine». *JAMA*, 1994; 271: 1328-34.
  33. CDCP (Centers for Disease Control and Prevention). «Prevention of hepatitis A through active or passive immunization: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP)». *MMWR*; 1996; 45(RR-15):1-30.
  34. Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios. «Vacuna contra la hepatitis A y vacuna combinada contra la hepatitis A y B». *Bol. Epidemiol. Sem.*, 1996; 4:381-2.
  35. HORNG, Y.-C.; CHANG, M.-H.; LEE, C.-Y.; SAFARY, A.; ANDRE, FE.; CHEN, D.-S.: «Safety and immunogenicity of hepatitis A vaccine in healthy children». *Pediatr. Infect. Dis. J.*, 1993; 12:359-62.
  36. BREWER, MA.; EDWARDS, KM.; DECKER, MD.: «Who should receive hepatitis A vaccine?». *Pediatr. Infect. Dis. J.*, 1995; 14:258-60.
  37. MINUK, GY.; DING, LX.; HANNON, C.; SEKLA, L.: «The risks of transmission of acute hepatitis A and B virus infection in an urban centre». *J. Hepatol.*, 1994; 21:118-21.
  38. American Academy of Pediatrics Committee on Infectious Diseases. *Prevention of hepatitis A infections: guidelines for use of hepatitis A vaccine and immune globulin*. *Pediatrics*, 1996; 98:1207-15.
  39. GREGORIO, GV.; MIELI-VERGANI, G.; MOWAT, AP.: «Viral hepatitis». *Arch. Dis. Child.*, 1994; 70:343-8.
  40. SHAPIRO, CN.; MARGOLIS, HS.: «Worldwide epidemiology of hepatitis A virus infections». *J. Hepatol.*, 1993; 18 (suppl. 2): S11-4.
  41. BRYAN, JP.; NELSON, M.: «Testing for antibody to hepatitis A to decrease the cost of hepatitis A prophylaxis with immune globulin or hepatitis A vaccines». *Arch. Intern. Med.*, 1994; 154:663-8.
  42. CHOSSEGROS, P.; CHEVALLIER, P.; RITTER, J.; TRÉPO, C.; SEPÉTIAN, M.: «Cout en France des hépatites A aiguës de l'adulte». *Presse Med.*, 1994; 23:561-4.
  43. CNE (Centro Nacional de Epidemiología). «Red de Vigilancia Epidemiológica. Informe epidemiológico. Año 1992». *Bol. Epidemiol. Microbiol.*, 1993; 1(supl. 1): 1-163.
  44. CNE (Centro Nacional de Epidemiología). «Vigilancia epidemiológica de los brotes de transmisión hídrica en España. Años 1988-1991». *Bol. Epidemiol. Microbiol.*, 1993; 1:21-6.
  45. TAKAHASHI, M.; OTSUKA, T.; OKUNO, Y.; ASANO, Y.; YAZAKI, T.; ISOMURA, S.: «Live vaccine used to prevent the spread of varicella in children in hospital». *Lancet*, 1974; ii:1288-90.
  46. ISAACS, D.; MENSER, M.: «Measles, mumps, rubella, and varicella». *Lancet*, 1990; 335:1384-7.
  47. STARR, SE.: «Status of varicella vaccine for healthy children». *Pediatrics*, 1989; 84:1097-9.
  48. ADA, GL.: «The immunological principles of vaccination». *Lancet*, 1990; 335:523-6.

49. BERGEN, RE.; DÍAZ, PS.; ARVIN, AM.: «The immunogenicity of the Oka/Merck varicella vaccine in relation to infectious varicella-zoster virus and relative viral antigen content». *J. Infect. Dis.*, 1990; 162: 1049-54.
50. NADER, S.; BERGEN, R.; SHARP, M.; ARVIN, AM.: «Age-related differences in cell-mediated immunity to varicella-zoster virus among children and adults immunized with live attenuated varicella vaccine». *J. Infect. Dis.*, 1995; 171:13-7.
51. ASANO, Y.; SAGA, S.; YOSHIKAWA, T. et al.: «Experience and reason: twenty-year follow-up of protective immunity of the Oka strain live varicella vaccine». *Pediatrics*, 1994; 94:524-6.
52. GERSHON, AA.; STEINBERG, S.P. and the Varicella Vaccine Collaborative Study Group, of the National Institute of Allergy and Infectious Diseases. «Persistence of immunity to varicella in children with leukaemia immunised with live attenuated varicella vaccine». *N. Engl. J. Med.*, 1989; 320:892-7.
53. ARVIN, AM.; GERSHON, AA.: «Live attenuated varicella vaccine». *Annu. Rev. Microbiol.*, 1996; 50:59-100.
54. PREBLUD, SR.; ORENSTEIN, WA.; KOPLAN, JP.; BART, KJ.; HINMAN, AR.: «A benefit-cost analysis of a childhood varicella vaccination programme». *Postgrad. Med.*, 1985; 61:17-22.
55. HUSE, DM.; MEISSNER, C.; LACEY, MJ.; OSTER, C.: «Childhood vaccination against chickenpox: an analysis of benefits and costs». *J. Pediatr.*, 1994; 124:869-74.
56. LIEU, TA.; BLACK, SB.; RIESER, N.; RAY, P.; LEWIS, EM.; SHINEFIELD, HR.: «The cost chickenpox: parents' perspectives». *Pediatr. Infect. Dis. J.*, 1994b; 13:173-7.
57. ROSS, LF.; LANTOS, JD.: «Immunisation against chickenpox. Better to confine immunisation to those at high risk». *BMJ*, 1995; 310:2-3.
58. KITAI, IC.; KING, S.; GAFNI, A.: «An economic evaluation of varicella vaccine for pediatric liver and kidney transplant recipients». *Clin. Infect. Dis.*, 1993; 17:441-7.
59. CDC (Centers for Disease Control and Prevention): «Prevention of varicella: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP)». *MMWR* 1996; 45(RR-11):1-36.
60. FAIRLEY, CK.; MILLER, E.: «Varicella-zoster virus epidemiology – a changing scene?». *J. Infect. Dis.*, 1996; 174 (Supl. 3): S314-9.
61. PETERSON, CL.; MASCOLO, L.; CHAO, SM.; LIEBERMAN, JM.; ARCINUE, EL.; BLUMBERG, DA.; KIM, KS.; KOVACS, A.; WONG, VK.; BRUNELL, PA.: «Children hospitalized for varicella: a pre-vaccine review». *J. Pediatr.*, 1996; 129:529-36.
62. OLIVARES, R.; HUBERT, B.: «Épidémiologie des infections à méningocoque et principes de prévention des cas secondaires». *Ann. Pédiatr.*, 1990; 37:209-18.
63. RIEDO, FX.; PLIKAYTIS, BD.; BROOME, CV.: «Epidemiology and prevention of meningococcal disease». *Pediatr. Infect. Dis. J.*, 1995; 14:643-57.
64. BURCOA, M.; ASENSIO, O.; GARCÍA, C.; ROTACHE, V.; MATEO, S.: «Vigilancia de la enfermedad meningocócica». *Bol. Epidemiol. Sem.*, 1996; 4:97-100.
65. MATEO, S.: «Enfermedad meningocócica en España. Temporada 1995-1996». *Bol. Epidemiol. Sem.*, 1996; 4:205-6.
66. MATEO, S.; CANO, R.; GARCÍA, C.: «Changing epidemiology of meningococcal disease in Spain, 1989-1997». *Eurosurveillance*, 1997; 2:71-4.
67. VÁZQUEZ, JA.; DE LA FUENTE, L.; BERRÓN, S.: «Infección meningocócica. Informe del Laboratorio de referencia de meningococos sobre estado actual de serogrupos (enero-diciembre, 1996)». *Bol. Epidemiol. Sem.*, 1996; 4:206-8.
68. BERRÓN, S.; VÁZQUEZ, JA.: «Increase in moderate penicillin resistance and serogroup C in meningococcal strains isolated in Spain. Is there any relationship?». *Clin. Infect. Dis.*, 1994; 18:161-5.
69. WHALEN, CM.; HOCKIN, JC.; ASHTON, F.: «The changing epidemiology of invasive meningococcal disease in Canada, 1985 through 1992». *JAMA*, 1995; 273:390-4.
70. JACKSON, LA.; SCHUCHAT, A.; REEVES, MW.; WENGER, JD.: «Serogroup C meningococcal outbreaks in the United States. *JAMA*, 1995; 273:383-9.
71. HUBERT, B.; CAUGANT, DA.: «Recent changes in meningococcal disease in Europe». *Eurosurveillance*, 1997; 2:69-71.
72. SCHOLTEN, RJP.M.; BIJLMER, HA.; POOLMAN, JT.; KUIPERS, B.; CAUGANT, DA.; VAN ALPHEN, L.; DANKERT, J.; VALKENBURG, HA.: «Meningococcal disease in the Netherlands, 1958-1990: a steady increase in the incidence since 1982 partially caused by new serotypes and subtypes of *Neisseria meningitidis*». *Clin. Infect. Dis.*, 1993; 16:237-46.
73. CDC (Centers for Disease Control and Prevention): «Control and prevention of meningococcal disease and control and prevention of serogroup C meningococcal disease: evaluation and management of suspected outbreaks. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP)». *MMWR*, 1997; 46(RR-5): 1-21.
74. ANÓNIMO: «La campaña de vacunación frente al meningococo C: resultados y primera evaluación». *Bol. Epidemiol. Sem.*, 1996; 4:393-6.

75. GONZÁLEZ DE ALEDO LINOS, Á.; GARCÍA MERINO, J.: *Informe de la campaña de vacunación contra la meningitis meningocócica A + C en Cantabria*. Santander: Dirección Regional de Sanidad y Consumo, 1997.
76. ANÓNIMO: Resumen de la Conferencia Nacional de la enfermedad meningocócica. Oviedo, 17-18 de junio de 1997. *Bol. Epidemiol. Sem.*, 1996; 4:396-7.
77. BARRITARTE GARREA, A.; URTIAGA DOMÍNGUEZ, M.; JIMÉNEZ CARNICERO, MP: «Costo y casos evitables de enfermedad meningocócica mediante vacunación. Navarra, 1992-1996. Comunicación presentada a la XV Reunión Científica de la SEE, Oviedo. *Gac. Sanit.*, 1997; 11(supl.):32.
78. DE WALS, P.; DIONNE, M.; DOUVILLE-FRADET, M.; BOULIANNE, N.; DRAPEAN, J.; DE SERRES, G.: «Impact of a mass immunization campaign against serogroup C meningococcus in the Province of Quebec, Canada». *Bull World Health Organ*, 1996;74:407-11.

