

## Nuevas vacunas en Pediatría susceptibles de ser incluidas en el calendario vacunal. Una perspectiva sanitaria

MIGUEL DELGADO-RODRÍGUEZ\* y MARÍA SILLERO-ARENAS\*\*

Las vacunas han demostrado en algunos casos ser un tipo de medidas que son extraordinariamente rentables. Esto ofrece un especial interés ante unos costes crecientes en el sector sanitario por encima de la inflación media anual. Por ejemplo, estudios norteamericanos han encontrado que la relación coste-beneficio de la triple vírica es superior a 14:1, y de 2:1 para la antipertussis [Peter 1992]. El avance en la prevención de la enfermedad ha motivado la incorporación reciente de nuevas vacunas, algunas de ellas susceptibles de ser incorporadas al calendario vacunal vigente, no sin un debate previo. La Asociación Española de Pediatría (AEP) ha propuesto recientemente la adición de dos nuevas vacunas al calendario: la vacuna frente al *Haemophilus influenzae* tipo b (anti-Hib) y la antihepatitis B (anti-VHB). La administración sanitaria del Ministerio de Sanidad y Consumo y de las distintas CC. AA. no están completamente de acuerdo con esa propuesta. Con independencia de las anteriores vacunas, hay otras dos en las que el debate estará servido dentro de muy poco por las circunstancias que se comentarán: la vacuna frente a la hepatitis A (anti-VHA) y la antivariolosa. El objetivo del presente texto es discutir las razones de uno y otro lado que favorecen y están en contra de su aplicación universal.

### VACUNA ANTI-HIB

El *H. influenzae* es uno de los principales agentes de las bacteriemias en niños, tras invadir del 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 [Moxon y Rappuoli 1990]. 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 [Moxon y Rappuoli 1990].

El desarrollo de las vacunas conjugadas se basa en las diferencias de procesamiento inmunológico de los antígenos dependientes e independientes de los linfocitos T. Cualquier antígeno con una estructura polisacárida tiene una respuesta exclusivamente humoral mediada por los linfocitos B; la ausencia de esta inmunidad en los dos primeros años de vida

\* Área de Medicina Preventiva y Salud Pública. Universidad de Cantabria.

\*\* Delegación Provincial de Salud. Jaén.

impide una correcta vacunación antes de esa edad (de ahí los inconvenientes del PRP como vacuna). La creencia en la teoría del portador de haptenos de Avery y Goebel de 1929 motivó la unión del antígeno polisacárido a una proteína portadora, para convertir al complejo resultante en un antígeno dependiente de los linfocitos T; a diferencia de la anterior esta respuesta sí está presente en niños pequeños [Moxon y Rappuoli 1990, Peter 1992]. Sus primeras asociaciones fueron, de manera covalente, con el toxoide tetánico [Schneerson et al. 1980] y con un derivado mutante no tóxico de la toxina diftérica [Anderson 1983]. En esta situación la respuesta inmunitaria es mayor y puede ser estimulada nuevamente ya sea por el portador o por el hapteno.

*Los Centers for Disease Control and Prevention (CDCP)* recomiendan tres vacunas [1994a]: PRP-T (de Pasteur-Mérieux sobre toxoide tetánico), HbOC (de Lederle-Praxis sobre una proteína mutante no tóxica de la toxina diftérica), 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. El radioinmunoensayo (RIA), que mide la concentración de todas las inmunoglobulinas sin hacer diferencias de isotipo o procedencia (maternal o infantil), comprueba un aumento en la media geométrica de títulos (MGT) de 0,1 µg/ml hasta más de 4 µg/ml tras la vacunación; aunque en los sudamericanos la respuesta parece ser considerablemente más alta, como se ha comprobado en chilenos, con una MGT de 11 µg/ml, y en venezolanos una MGT de 37,9 µg/ml [Castillo et al. 1994]. Los sujetos que no responden inicialmente pueden responder, con incrementos de 50 ó 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. [1994] 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-D y HbOC fue del 87% y 95% respectivamente para cada tipo de vacuna [Peltola et al. 1994]. En el condado de Los Ángeles la eficacia de la HbOC tras tres dosis fue de 94,4% (intervalo de confianza -IC- 95% = 59,5-96,9%); superior a la observada con menor número de dosis: tras 1 dosis, 70% (IC 95% = 35-86,2%) y tras dos dosis, 88,8% (IC 95% = 37,5-87,2%) [Vadheim et al. 1994a]. 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%) [Booy et al. 1994].

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 por 100.000 en 1987 hasta 2 en 1993 [CDCP 1994b]. 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*). Los cambios en la hospitalización se aprecian en la figura 1. La mortalidad ha pasado de 1,72 por 100.000 hasta 0,11 en

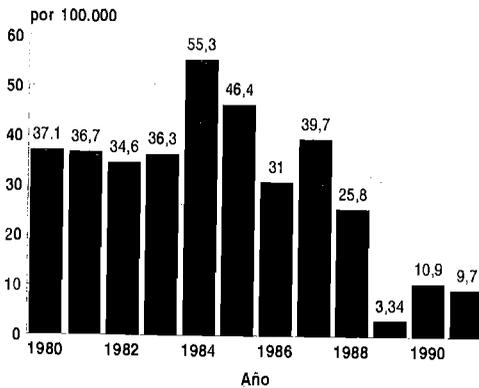


FIGURA 1. Hospitalización por Hib en EE.UU.

Fuente: Schoendorf et al. [1994]

1991; comenzó a descender en 1980, con un promedio de 8,5% anual hasta 1987, y un 48% anual a partir de esa fecha [Schoendorf et al. 1994]. Este descenso no parece ser debido a un problema 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 casos por 100.000 a 2 en menores de 5 años [Vadheim et al. 1994b]. Igualmente drástica ha sido la reducción en la tasa de enfermedad en Alaska, en donde en los esquimales del delta de los ríos Yukón y Kuskokwim la enfermedad ha llegado a ser la décima parte tras la vacunación [Singleton et al. 1994]. Se ha observado un descenso de la epiglottitis en las áreas donde se ha introducido la vacuna. En el *Children's Hospital* de Filadelfia (EE.UU.) se ha observado un des-

censo muy importante: 15,1 por 10.000 ingresos en 1980, frente a 1,8 por 10.000 en 1990 [Gorelick y Baker 1994]. En otros países donde la vacuna se ha introducido, como Finlandia, se ha producido el mismo descenso. Takala et al. [1994] han notado una importante disminución de la epiglottitis por Hib en los menores de 5 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 5 años en 1991, se pasa a 18 en 1992 y a 3 casos en 1993 [Urwin et al. 1994].

Las vacunas tienen muy pocos efectos secundarios. La frecuencia de reacciones locales no supera el 5%, y aún son menos frecuentes las reacciones sistémicas [Moxon y Rappuoli 1990].

Uno de los efectos de la vacuna frente al Hib sobre el que se han documentado bastantes 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 escolares y la favorece la presencia de sintomatología de vías respiratorias [Takala et al. 1993]. En principio, la administración de PRP producía un aumento de anticuerpos en las mucosas, pero no influía en la colonización de los vacunados [Mohle-Boetani et al. 1993]. 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 [Murphy et al. 1993]. En Atlanta e Inglaterra se han observado resultados similares [Mohle-Boetani et al. 1993, Barbour et al. 1995]. 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%) [Barbour et al. 1995]. Takala et al. [1993] estimaron 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 [CDCP 1994b].

La administración de la vacuna se facilitaría si fuera combinable con otras en la misma inyección. Se puede combinar la DTP con la PRP-T usando la dosis de DTP como el diluyente del liofilizado de la PRP-T. La seguridad e inmunogenicidad de esta combinación ha sido comprobada varias veces. Sin embargo, hay dos estudios en los que se comprobó que la respuesta al toxoide tetánico fue más baja y los resultados frente al PRP-T fueron contradictorios. Gold et al. [1994], en un intento de aclarar la controversia, realizaron un ensayo en el que valoraron la administración simultánea y combinada de la PRP-T a la DTP y la polio inactivada. La MGT frente a la PRP-T tras la 2ª y 3ª dosis fue inferior en la administración

combinada que en la separada: títulos  $>0,4 \mu\text{g/ml}$  y  $>2,7 \mu\text{g/ml}$  para la combinada, y  $<0,3 \mu\text{g/ml}$   $<2,3 \mu\text{g/ml}$  para la separada, tras las dosis 2ª y 3ª, respectivamente. La respuesta frente a la antitetánica y a algunos antígenos de la pertussis fue más baja. Las interacciones entre antígenos no suponen que los títulos obtenidos dejen sin protección a los vacunados, pero no se conoce la trascendencia biológica de una titulación más baja. Aún es pronto para responder a estos interrogantes. Pero facilitaría la logística de la vacunación, administrar tres pinchazos (DTP, anti-VHB y anti-Hib) en sitios distintos no es muy aceptable por la población.

La meningitis por Hib es considerablemente más frecuente que la producida por *N. meningitidis* en los menores de dos años [Dagan et al. 1994]. Las cifras de meningitis estimadas en Europa oscilan entre 20 y 60 por 100.000 (Oxford: 25,1 [Booy et al. 1993]), el 30% de ellas en menores de 12 meses, aunque es sensiblemente más alta en otras poblaciones, como los esquimales y aleutas, con cifras del 2-3% durante el primer año de vida [Singleton et al. 1994]. En Francia se producen 90 por 100.000 en menores de 1 año [Hoen 1994]. La letalidad de la meningitis en países industrializados es del 5% (4,3% en Inglaterra [Booy et al. 1993]), 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 [Moxon y Rappuoli 1990]. La letalidad de la enfermedad por Hib es de 1,9-3,7% [Clements et al. 1993]. La incidencia en España no es conocida. Ciertas aproximaciones sugieren la incidencia de enfermedad invasiva por Hib podría oscilar entre 7,1 y 33 por 100.000 en menores de 5 años [Hernández 1994]. En Cataluña, donde es de declaración obligatoria, la frecuencia es de 10/100.000; otras estimaciones (País Vasco, Asturias, Madrid, Galicia) la cifran

en 20/100.000, por lo que esta última cifra podría ser una estimación aceptable como media nacional. 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 \$ [Clements et al. 1993]. 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 prevalencia es más baja.

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 (ver tabla 1) [en Lieu et al. 1994a] y es dependiente de la frecuencia de la enfermedad. Si en España se asume que la frecuencia de la enfermedad es cuatro veces más baja (en EE.UU. es de 88/100.000 [Clements et al. 1993]), 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 [1994] hace una valoración que le sale favorable a la vacunación. Vacuna a los niños en un año solo, y tiene en cuenta todas las meningitis producidas durante un período de 7 años. Su denominador es sólo el área de referencia de su hospital (La Fe de Valencia), y se ignora si el sesgo de referencia de los hospitales existe. 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 [CNE 1994] nos parece sensata, dada la baja incidencia de la enfermedad, y restringir la vacunación a ciertos grupos de riesgo: (a) niños con asplenia, anemia falciforme e inmundeficientes; (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% [según Clements et al. 1993]. 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-VHB

La frecuencia de transmisión horizontal y perinatal del VHB está en relación directa con el nivel de endemia. En un país con un nivel sensiblemente inferior de endemia, como es EE.UU. se plantea la recomendación universal del uso de la vacunación anti-VHB [CDC 1991], por varias razones:

- (a) La morbilidad y mortalidad asociadas con el VHB es mayor que para otras enfermedades en las que se vacuna.
- (b) La vacunación selectiva de grupos de riesgo no se ha demostrado que sea eficaz. En EE.UU. en un tercio de los casos no se identifica ningún factor de riesgo. También en España, el centrarse en los grupos de riesgo permite que la mayor parte de los portadores no sean localizados. Por ejemplo, el 67% de las mujeres embarazadas portadoras de un estudio no pertenecían a ningún grupo de riesgo [Tejedor et al. 1993].
- (c) La gravedad de la infección en etapas precoces de la vida, donde

el 90% de los infectados serán portadores crónicos, con las consecuencias que ello supone (hepatitis crónica, cirrosis, carcinoma hepatocelular) [CDC 1990].

A las anteriores se podría añadir una razón válida, pero no para nuestro país: el coste por dosis es similar al de otras vacunas, ya que se vacuna con una dosis la mitad o la cuarta parte de la de los adultos. El coste, no obstante, es sensiblemente superior en nuestro país del que supone en los E E . U U .

La Academia Americana de Pediatría (AAP) recomienda la primera dosis antes del alta hospitalaria y las dos restantes a los 1-2 y 6-18 meses, inmediatamente antes del alta en los prematuros o, si la madre no es portadora en este último caso, la misma pauta de los CDCP [AAP 1994]. Por el contrario los CDCP recomiendan administrarla, siempre y cuando la madre no sea portadora de VHB, en las mismas fechas que la DTP y polio [CDCP 1994b]. El marco de administración para la tercera dosis es muy amplio. Es necesario que haya al menos 4 meses de intervalo entre la 2ª y la 3ª dosis. Se han evaluado las pautas 2-4-12 y 2-4-15 [Keyserling et al. 1994]. La segunda presenta las ventajas de que coincide con la triple vírica (ahorramos una visita sanitaria). En el estudio mencionado además el 100% seroconvirtieron (>10 mUI/ml) tras la tercera dosis a los 15 meses, mientras que el 98% lo fueron tras la pauta 2-4-12 (esta diferencia no fue estadísticamente significativa).

La AAP establece que la implantación del programa de vacunación universal no implica la vacunación de todos los sujetos. En los adolescentes considera que la aproximación más recomendable es la identificación y vacunación de los grupos de riesgo. Este punto de vista no ha sido adoptado por ejemplo, en el País Vasco y Andalucía, donde se ha planteado la universalidad de la vacuna a los 12 años. La

adolescencia marca en muchas ocasiones la iniciación en ciertas prácticas de riesgo (drogas, conducta sexual, etc.). En caso de identificación de un grupo de riesgo, sale más económico vacunar directamente que realizar primero la serología y vacunar después a los negativos, siempre y cuando la prevalencia sea inferior al 40% [Sheng et al. 1994].

Tanto los CDCP como la AAP recomiendan que la pauta vacunal no se retrase cuando el recién nacido es hijo de madre portadora del VHB. Es interesante comprobar como en un ensayo clínico realizado entre 1982 y 1987 en las ciudades holandesas de Utrecht y Rotterdam [Grosheide et al. 1993], la administración de dos pautas vacunales sensiblemente diferentes (0-1-2-11 y 3-4-5-11 meses) produjo los mismos resultados en cuanto al fracaso en la prevención de la infección: 3 fallos de 35 y 3 de 37, respectivamente. Esto puede significar que el retraso en la administración de la vacuna, que no de la gammaglobulina específica, puede no suponer un riesgo mayor para el neonato.

Se han planteado dudas acerca de la duración de la inmunidad de la vacuna cuando se administra en edades tempranas y de hecho ésta ha sido una de las razones aducidas para plantear la vacunación universal en la adolescencia en el País Vasco. Tejedor et al. [1993] encuentran tras 4 años de seguimiento que 34 de 36 niños (94,4%) que fueron vacunados con una pauta de 0-1-6 meses tienen aún niveles superiores a 10 miliunidades internacionales (mUI) por ml. Se presume en el momento presente que existe memoria inmunológica en los vacunados frente al VHB y que por el largo período de incubación de la enfermedad hay tiempo suficiente para que se repliquen las células de la memoria y se evite la aparición de la clínica. West et al. [1994], en 14 sujetos localizados entre 41 que fueron vacunados 12 años antes, comprueban el efecto de estimulación de una

nueva exposición antigénica. Los 14 tenían anticuerpos detectables (entre 10 y 656 mUI/ml, MGT 130). A las 4 semanas de la nueva dosis la MGT fue 8037 y el aumento medio fue de 22 veces, aunque osciló de manera importante, entre 2 y 458 veces. Tan et al. [1994] analizan 45 fallos de inmunización (no respuesta serológica) en la evitación de la transmisión perinatal en Singapur. Los revacunan con una dosis 4 años después y seroconvirtieron todos. Ninguno de ellos se infectó durante esos cuatro años, a pesar de residir en un país de alta prevalencia de VHB. Esto sugiere que los linfocitos T fueron estimulados en su tiempo y conservaron su memoria. Coursaget et al. [1994], en un seguimiento de 12 años de 52 niños senegaleses que fueron vacunados en 1978-9 con la vacuna plasmática, comprobaron que la eficacia era del 88% en la prevención de la infección y que una dosis adicional en edad escolar no aumenta de manera significativa la protección.

Las cifras de prevalencia de la infección por VHB en nuestro país son claramente más elevadas, por pertenecer a un área de mayor prevalencia, como lo es la mediterránea. Esto supone mayor riesgo de transmisión perinatal y horizontal en la edad pediátrica. Por ejemplo, Tejedor et al. [1993] encuentran en 2.641 gestantes que un 14,4% han tenido contacto con el VHB y un 1,6% son portadores. Si en países como EE.UU. se ha demostrado la rentabilidad económica de esta vacunación, con cifras de infección sensiblemente inferiores a las nuestras, quedan pocas dudas. Tanto más en cuanto el precio de la vacuna se ha reducido considerablemente: cada dosis pediátrica le costó a la Administración 754 pesetas en 1994. (Para 1995 se plantean aumentos entre el 19 y el 25%, por la devaluación de la peseta.) Por la duración de la memoria inmunológica, y para evitar la transmisión en las edades infantiles, es más lógico comenzar la vacunación tras

el nacimiento (3, 5, 12-15 meses en el calendario nacional o en el nuevo de la AEP, como en el de los CDCP, 2, 4, 12-15 meses).

#### VACUNACIÓN ANTI-VHA

Antes de revisar las características de la vacuna hay que destacar algunos hechos epidemiológicos que han llamado la atención sobre esta enfermedad recientemente. El VHA es un enterovirus que en su epidemiología se comporta de manera similar a los poliovirus. Su mecanismo de transmisión fundamental es la vía feco-hídrica. En condiciones naturales el virus circula con facilidad, dada su gran resistencia en el medio ambiente, y el niño de corta edad tiene un contacto con él rápido. Conforme el nivel de vida de una colectividad es mayor, mayores son las limitaciones que se colocan al virus en su ciclo natural para que tome contacto con el hombre (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 [Gregorio et al. 1994, Rey 1994]. Se comprueba como 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. [Brewer et al. 1995]. Este retardo se ha comprobado igualmente en Japón [Fujiyama et al. 1994], con un descenso en la prevalencia de 15 puntos en una década. En Francia [Rey 1994], igualmente ha disminuido la prevalencia en menores de 20 años del 50% en 1978 al 21% en 1990. El cambio en los niveles de endemia según la edad de los sujetos en relación con el nivel de vida se puede comprobar en la figura 2, tomada de Shapiro y Margolis [1993]. El primer hecho derivado de ello es que los susceptibles aumentan. Este aumento puede condicionar que si entra el agente, y existe 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 prevacunacional), generalmente producidos por agua o alimentos. Esta es una de las razones argumentadas para explicar la gran epidemia que afectó a la populosa ciudad de Shanghai (China) en 1988, que afectó a más de 300.000 personas, producida por la ingestión de marisco contaminado [Horng et al. 1993]. 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 1 de cada 43 casos presenta ictericia en los menores de 5 años, frente a 1 de cada 5 a los 8-10 años [Gregorio et al. 1994], y en el 80-90% de los adultos [Brewer et al. 1995]. 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 [Rey 1994]. Si la endemia de los países desarrollados desciende, el riesgo de adquisición de una hepatitis A cuando se viaja a países con mayores niveles de endemia es mayor.

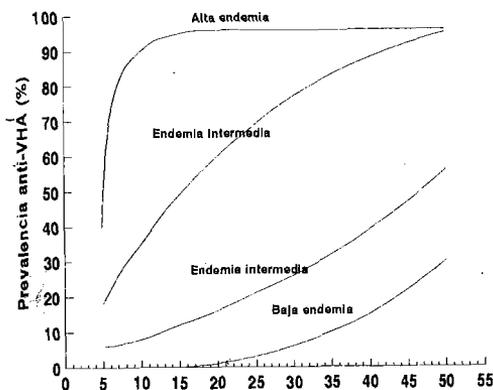


FIGURA 2. Edad y endemia: diferentes patrones de infección por VHA

Fuente: Shapiro y Margolis [1993]

Los grupos de riesgo que se han identificado en los países desarrollados son los homosexuales masculinos, usuarios de drogas por vía parenteral, y empleados del sistema sanitario. 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 [Brewer et al. 1995]. En el medio ambiente familiar, su capacidad de propagarse es sensiblemente superior a la del VHB. En un estudio realizado por Minuk et al. [1994] 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 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 tít [Rey 1994]. En el momento presente existen dos cepas vacunales, la HM 175, procedente de un paciente australiano, y la CR326F, de un tít 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. La eficacia de esta vacuna ha sido comprobada en dos grupos: los cascos azules noruegos desplazados al Líbano y en 40.119 niños escolares de Tailandia entre 1 y 16 años de la provincia norteña de Kamphaeng Phet [Innis et al. 1994]. En Tailandia se realizó un diseño experimental en secuencia cruzada; en un primer tiempo se vacunó la mitad frente al VHA y la restante al VHB, y al cabo de 18 meses, se invirtieron los términos, de tal manera que al final del estudio, todos los niños recibieran las dos vacunas. En este último estudio la eficacia alcanzada fue del 95% (IC 95% = 92-99%): sólo se produjeron dos casos en vacunados y 38 en no vacunados. Los dos casos se produjeron cuando la terce-

ra dosis se administró antes de transcurridos 12 meses de la primera.

Entre los factores que condicionan una correcta inmunidad se encuentran el número de dosis (tres mejor que dos), el número de unidades (cuanto mayor sea más elevada será la respuesta), y la edad de los sujetos (los jóvenes menores de 8 años responden con títulos de anticuerpos más altos que los mayores) [Newcomer et al. 1994, Westblom et al. 1994]. La pauta 0-2-4 meses produce mayores títulos de anticuerpos que la pauta 0-1-2 ó 0-1-6, además de poder ser adaptable a la DTP en caso de aplicación universal [Westblom et al. 1994]. La pauta recomendada por el fabricante de la cepa HM 175 son 3 dosis de 720 unidades ELISA en adultos y 360 en niños 0, 1, y 6-12 meses. En adultos se puede dar una pauta acelerada inyectando dos dosis de 720 unidades ELISA en sitios separados, y produce anticuerpos detectables en el día 14. No hay contraindicación por el embarazo y se puede administrar conjuntamente con otras vacunas [Rey 1994].

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 2ª y 3ª dosis [Horng et al. 1993]. 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 [Rey 1994, Brewer et al. 199~].

Los efectos secundarios de la vacuna son escasos: 9% con enrojecimiento e inflamación en la zona de inyección, 12% síntomas generales, y 4,9% ambos [Horng et al. 1993]. Otros autores han encontrado menor proporción de complicaciones, que no superan el 2% [Newcomer et al. 1994]. En las 109.000 dosis administradas en el estudio tailandés no hubo ninguna

reacción de anafilaxis o urticaria; la frecuencia de reacciones locales fue superior a la de la vacuna anti-VHB y superior a los estudios mencionados, con un 17,7% de dolor local y un 11,7% de cefaleas [Innis et al. 1994]. No producen alteraciones en las concentraciones séricas de las enzimas hepáticas. Otro de los inconvenientes de la vacuna es su precio elevado, 3.551 pesetas por dosis en oficina de farmacia (10.653 pesetas/vacunación completa). Se abarataría si se pudiera aplicar una tecnología que permitiera combinar la VHA con la del VHB.

La vacuna para algunos autores estaría recomendada en los grupos de riesgo mencionados con anterioridad (homosexuales, usuarios de drogas por vía parenteral, viajeros a zonas en desarrollo con altas cifras de endemia, personal sanitario, etc.), incluyendo a los trabajadores en contacto con aguas residuales [Brewer et al. 1995]. 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 durante 12 años, aplicada a los grupos de riesgo, desde su licencia en 1983 en nuestro país.

¿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 [Brewer et al. 1995]. 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 [1994] 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) [Chossegras et al. 1994]. Por desgracia no se puede realizar la menor aproximación económica en nuestro país, ya que no conocemos 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 [CNE 1993a].

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 [CNE 1993b], lo que es un indicador de la circulación del virus en el medio ambiente. La ausencia de datos impiden 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 con base en los datos del Sistema de Información microbiológica: en 1992, últimos datos disponibles se declararon 215 hepatitis A por 90 hepatitis B (o lo que es lo mismo 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. La vacunación frente al VHA costaría 5.300 ptas por niño, asumiendo una

reducción del 50% en el precio conseguido por la Administración, o 2.120 millones, cifra inferior a la anterior.

#### VACUNACIÓN ANTIVARICELA-ZÓSTER

La varicela es una enfermedad en la mayoría de las ocasiones leve y sin complicaciones, pero en cierto tipo de sujetos (inmunocomprometidos por tratamiento o por la enfermedad subyacente, adultos susceptibles), la enfermedad puede ser especialmente grave. Una vacuna disminuiría los peligros de la infección en este último grupo y evitaría los casos de transmisión al personal sanitario y a otros pacientes en el medio hospitalario.

La vacuna usa la cepa Oka, desarrollada por Takahashi et al. en 1974 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. El virus Oka atenuado es transmisible, particularmente en los vacunados 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 [Isaacs y Menser 1990].

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 [Starr 1989]; 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 [Ada 1990]. En los individuos vacunados con la cepa Oka se ha detectado proliferación celular de linfocitos T frente a los antígenos del virus varicela-zóster gpI e IE-62, con la presencia incluso 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 [Bergen et al. 1990].

La eficacia protectora de la vacuna frente a la varicela en niños sanos es persistente y alta: 94-98% durante 1-10 años. 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 [Starr 1989]. Asano et al. [1994] 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 pudieron 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).

La vacuna es menos inmunógena en adultos que en niños. Nader et al. [1995] valoraron los índices de estimulación de los linfocitos T, indicadores de inmunidad celular, mediante la captación de timidina tritiada, que fueron menores en adultos (<10) que en niños (>20). La

MGT de anticuerpos fue también menor, aunque estas diferencias no fueron estadísticamente significativas.

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 [Gershon et al. 1989].

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 [Starr 1989].

¿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 Preblud et al. [1985] estimó de manera optimista que por cada dólar invertido en la vacunación se ahorrarían siete. Sin embargo, las aproximaciones analíticas realizadas en este estudio eran bastante deficientes. Mejor valoración realizaron Huse et al. [1994], que parten 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% trabajan) una media de 5,5 días, a 78 \$/día. Los resultados figuran en la tabla II. En ella se aprecia que el coste de la vacunación supera el coste del tratamiento de todos los casos de varicela y que el ahorro económico es producido 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 con base en macrocifras y pueden no ser reales. Lieu et al. [1994b] 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. La inclusión de estas cifras inferiores en el estudio anterior no altera 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 [Lieu et al. 1994a]. Los resultados económicos de la aplicación de la vacuna figuran en la tabla 2. Se ahorrarían en los EE.UU. 384 millones de \$. Un dato interesante es que con respecto a los costes asistenciales de la enfermedad, la estrategia de vacunación universal costaría tan solo 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 B [Lieu et al. 1994a]. El análisis coste-beneficio se resume en la tabla 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).

TABLA 1. *Análisis coste-beneficio de varias vacunaciones*

Vacuna	Perspectiva del gestor sanitario*	Perspectiva social**
Sarampión-Rubéola-Parotiditis	3,0	14,4
Anti pertussis	1,1	-
Haemophilus influenzae tipo b	1,3-3,4	2,8
Varicela	0,9	5,4

Fuente: Lieu et al. [1994a]

\* Esta perspectiva sólo tiene en cuenta los gastos y beneficios relacionados con el sector sanitario.

\*\* Esta perspectiva tiene en cuenta los gastos y beneficios relacionados con todos los sectores (laboral, etc.).

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

	No vacunación (a)	Vacunación (b)	Diferencia (a-b)
Estimación de Huse et al. [1994] (Por cada 100.000 niños)			
Asistencia			
Vacunación	-	4.800	-4.800
Tto. efectos colaterales	-	12	-12
Tto. casos de varicela	1.766	88	+1.678
TOTAL	1.766	4.900	-3.134
Pérdida de trabajo	10.296	515	+9.781
TOTAL	12.062	5.415	+6.647
Estimación de Lieu et al. [1994b] (Todo EE.UU.)*			
Médicos			
Vacuna	-	88.000	-88.000
Varicela	90.000	10.000	+80.000
Total	90.000	98.000	-8.000
Pérdida de trabajo	439.000	48.000	-392.000
TOTAL	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.

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 causado 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 [Ross y Lantos 1995]. Esta propuesta parece ignorar que la media de días laborales que los padres pierden no se debe al carácter de enfermedad transmisible, si no a la afectación, aunque leve, del niño.

No parece haber tantas dudas en los pacientes inmunocomprometidos. Kitai et al. [1993] 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 es de 3.182 \$ frente a los 354 \$ que costarían con la vacunación (una razón coste-beneficio de 9). La adición de los costes laborales no modifica sensiblemente esta valoración.

¿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. 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 de la tabla 3 del estudio de Lieu et al. 1994a). 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.

#### BIBLIOGRAFÍA

1. ADA, GL.: "The immunological principles of vaccination". *Lancet* 1990;335:523-6.
2. AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS, COMMITTEE ON INFECTIOUS DISEASES: "Update on timing of hepatitis B vaccination for premature infants and for children with lapsed immunization". *Pediatrics* 1994;94:403-4.
3. ANDERSON, P.: Antibody responses to H. influenzae type b and diphtheria toxin induced by conjugates of oligosaccharides of the type b capsule with the non-toxic CRM197. *Infect Immun* 1983;39:233-8.
3. ASANO, Y.; SUGA, 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.
4. ASENSI, F.: "Estudio coste-beneficio de la vacunación anti-Hib". 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.
5. BARBOUR, ML.; MAYON-WHITE, RT.; COLES, C.; CROOK, DWM.; MOXON, ER.: "The impact of conjugate vaccine on carriage of *Haemophilus influenzae* type b". *J Infect Dis* 1995;171:93-8.
  6. 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.
  7. 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.
  8. BOOY, R.; HODGSON, S.; CARPENTER, L.; et al.: "Efficacy of *Haemophilus influenzae* type b conjugate vaccine PRP-1". *Lancet* 1994;344:362-6.
  9. BREWER, MA.; EDWARDS, KM.; DECKER, MD.: "Who should receive hepatitis A vaccine?" *Pediatr Infect Dis J* 1995;14:258-60.
  10. 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.
  11. CASTILLO DE FEBRES, O.; DECKER, MD.; ESTOPINAN, M.; BORDONES, G.; EDWARDS, KM.: "Enhanced antibody response in Venezuelan infants immunized with *Haemophilus influenzae* type b-tetanus toxoid conjugate vaccine". *Pediatr Infect Dis J* 1993;13:635-9.
  12. CDC (Centers for Disease Control). "Protection against viral hepatitis: recommendations of the Immunization Practices Advisory Committee (ACIP)". *MMWR* 1990; 39 (RR-2):1-26.
  13. CDC. "Hepatitis B virus: a comprehensive strategy for eliminating transmission in the United States through universal childhood vaccination: recommendations of the Immunization Practices Advisory Committee (ACIP)". *MMWR* 1991; 40 (RR-13):1-25.
  14. CDCP (Centers for Disease Control and Prevention ). "General recommendations on immunization: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP)". *MMWR* 1994a:44(RR-1):1-38.
  15. CDCP. "Progress toward elimination of *Haemophilus influenzae* type b disease among infants and children-United States, 1987-1993". *JAMA* 1994b; 271 :1231 -2.
  16. 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.
  17. CNE (Centro Nacional de Epidemiología). Red de Vigilancia Epidemiológica. "Informe epidemiológico. Año 1992". *Bol Epidemiol Microbiol* 1993a;1 (supl.1):1-163.
  18. CNE (Centro Nacional de Epidemiología). "Vigilancia epidemiológica de los brotes de transmisión hídrica en España. Años 1988-1991". *Bol Epidemiol Microbiol* 1993b; 1 :21 -6.
  19. CNE (Centro Nacional de Epidemiología). "Vacunas frente a *Haemophilus influenzae* tipo b". *Bol Epidemiol Microbiol* 1994;2:23-4.
  20. COURSAGET, P.; LEBOLLEUX, D.; SOUMARE, M.; et al.: "Twelve-year follow-up study of hepatitis B immunization of Senegalese infants". *J Hepatol* 1994;21:250-4.
  21. CHOSSEGROS, P.; CHEVALLIER, P.; RITTER, J.; TRÉPO, C.; SEPETJAN, M.: "Coût en France des hépatites A aiguës de l'adulte". *Presse Med* 1994;23:561-4.
  22. 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.
  23. FUJIYAMA, S.; ODOH, K.; KURAMOTO, I.; MIZUNO, K.; TSURUSAKI, R.; SATO, T.: "Current seroepidemiological status of hepatitis A with a comparison of antibody titers after infection and vaccination". *J Hepatol* 1994;21:641-5.
  24. GERSHON, AA.; STEINBERG, SP.; 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.
  25. 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.
  26. GORELICK, MH.; BAKER, MD.: "Epiglottitis in children, 1979 through 1992. Effects of *Haemophilus influenzae* type b immunization". *Arch Pediatr Adolesc Med* 1994;148:47-50.
  27. GREGORIO, GV.; MIELI-VERGANI, G.; MOWAT, AP.: "Viral hepatitis". *Arch Dis Child* 1994;70:343-8.
  28. GROSHIDE, PM.; CANHO, R. DEL; HEITJINK, RA.; et al.: "Passive-active immunization in infants of hepatitis B antigen-positive mothers". *AJDC* 1993;147:1316-20.
  29. HARRISON, LH.; 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.
  30. 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.
31. HOEN, B.: "Épidémiologie des méningites bactériennes primitives". *Rév Prat* 1994; 44:2148-51.
  32. 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.
  33. HUSE, DM.; MEISSNER, C.; LACEY, MJ.; OSTER, G.: "Childhood vaccination against chickenpox: an analysis of benefits and costs". *J Pediatr* 1994; 124:869-74.
  34. INNIS, BL.; SNITBHAN, R.; KUNASOL, P.; et al.: "Protection against hepatitis A by an inactivated vaccine". *JAMA* 1994; 271:1328-34.
  35. ISAACS, D.; MENSER, M.: "Measles, mumps, rubella, and varicella". *Lancet* 1990; 335:1 3-4-7.
  36. KEYSERLING, HL.; WEST, DJ.; HESLEY, TM.; BOSLEY, C.; WIENS, BL.; CALANDRA, GB.: "Antibody responses of healthy infants to a recombinant hepatitis B vaccine administered at two, four, and twelve or fifteen months of age". *J Pediatr* 1994; 125:67-9.
  37. 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.
  38. LIEU, TA.; COCHI, SL.; BLACK, SB.; et al.: "Cost-effectiveness of a routine varicella vaccination program for US children". *JAMA* 1994a; 271:375-81.
  39. LIEU, TA.; BLACK, SB.; RIESER, N.; RAY, P.; LEWIS, EM.; SHINEFIELD, HR.: "The cost chickenpox: parents' perspective". *Pediatr Infect Dis J* 1994b; 13;173-7.
  40. 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.
  41. MOHLE-BOETANI, JC.; 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.
  42. MOXON, ER.; RAPPUOLI, R.: "*Haemophilus influenzae* infections and whooping cough". *Lancet* 1990; 335: 1 324-8.
  43. MURPHY, TV.; PASTOR, P.; MEDLEY, F.; OSTERHOLM, MT.; GRANOFF, DM.: "Decreased *Haemophilus influenzae* colonization in children vaccinated with *Haemophilus influenzae* type b conjugate vaccine". *J Pediatr* 1993; 122:517-23.
  44. 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.
  45. NEWCOMER, W.; RIVIN, B.; REID, R.; et al.: "Immunogenicity, safety and tolerability of varying doses and regimens of inactivated hepatitis A virus vaccine in Navajo children". *Pediatr Infect Dis J* 1993; 13;640-2.
  46. PELTOLA, H.; ESKOLA, J.; KAYHTY, H.; TAKALA, AK.; MAKELA, H.: "Clinical comparison of the *Haemophilus influenzae* type b polysaccharide-diphtheria toxoid and the oligosaccharide-CRM197 protein vaccines in infancy". *Arch Pediatr Adolesc Med* 1994; 148;620-5.
  47. PETER, G.: "Childhood immunizations". *N Engl J Med* 1992; 327:1794-800.
  48. 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.
  49. REY, M.: "La vaccination contre l'hépatite A". *Presse Med* 1994; 23:113-5.
  50. ROSS, LF.; LANTOS, JD.: "Immunisation against chickenpox. Better to confine immunisation to those at high risk". *BMJ* 1995; 310:2-3.
  51. SCHNEERSON, R.; BARRERA, O.; SUTTON, A.; ROBBINS, JB.: "Preparation, characterization, and immunogenicity of *H. influenzae* type b polysaccharide-protein conjugates". *J Exp Med* 1980; 152:361-76.
  52. SCHOENDORF, KC.; ADAMS, WG.; KIELY, JL.; WENGER, JD.: "National trends in *Haemophilus influenzae* meningitis mortality and hospitalization among children, 1980 through 1991". *Pediatrics* 1994; 93;663-8.
  53. SHAPIRO, CN.; MARGOLIS, HS.: "Worldwide epidemiology of hepatitis A virus infection". *J Hepatol* 1993; 18 (suppl.2):S11-4.
  54. SHENG, T.; KWAN-GETT, C.; WHITAKER, RC.; KEMPER, KJ.: "A cost-effectiveness analysis of pre-vaccination testing for hepatitis B in adolescents and preadolescents". *Arch Pediatr Adolesc Med* 1994; 148;915-20.
  55. SINGLETON, RJ.; DAVIDSON, NM.; DESMET, IJ.; et al.: "Decline of *Haemophilus influenzae* type b disases in a region of high risk: impact of passive and active immunization". *Pediatr Infect Dis J* 1994;13;362-7.
  56. STARR, SE.: "Status of varicella vaccine for healthy children". *Pediatrics* 1989; 84:1097-9.
  57. 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.
  58. TAKALA, AK.; 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.

59. TAKALA, AK.; 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.
60. TAN, KL.; GOH, KT.; OON, CJ.; CHAN, SH.: "Immunogenicity of recombinant yeast-derived hepatitis B vaccine in nonresponders to perinatal immunization". *JAMA* 1994; 271 :859-61.
61. TEJEDOR TORRES, JC.; REYES PECHARROMÁN, S.; PÉREZ RIVILLA, A.; et al.: "Eficacia a largo plazo de la vacuna recombinante de hepatitis B en recién nacidos". *An Esp Pediatr* 1993; 39:243-7.
62. URWIN, G.; YUAN, MF.; FELDMAN, RA.: "Prospective study of bacterial meningitis in North East Thames region, 1991-3, during introduction of *Haemophilus influenzae* vaccine". *BMJ* 1994; 309:1 412-4.
63. VADHEIM, CM.; GREENBERG, DP.; 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.
64. VADHEIM, CM.; GREENBERG, DP.; ERIKSEN, E.; et al.: "Eradication *Haemophilus influenzae* type b disease in southern California". *Arch Pediatr Adolesc Med* 1994b; 148:51 -6.
65. WEST, DJ.; WATSON, B.; LICHTMAN, J.; HESLEY, TM.; HEDBERG, K.: "Persistence of immunologic memory for twelve years in children given hepatitis B vaccine in infancy". *Pediatr Infect Dis J* 1994; 13;745-7.
66. WESTBLOM, TU.; GUDIPATI, S.; DEROUSSE, C.; MIDKIFF, BR.; BELSHE, RB.: "Safety and immunogenicity of an inactivated hepatitis A vaccine: effect of dose and vaccination schedule". *J Infect Dis* 1994; 169:996-1001.

#### Petición de separatas

Prof. M. Delgado Rodríguez  
Medicina Preventiva  
Facultad de Medicina  
Avda. Herrera Oria, s.n.  
39011 Santander.