

# **¿Sería aconsejable la vacunación sistemática frente a varicela en Asturias?**

Autor: Ismael Álvarez Álvarez

Tutor: Aurelio Barricarte Gurrea

Universidad Pública de Pamplona

Curso 2012-2013

El presente trabajo, de D. Ismael Álvarez Álvarez, denominado “¿Sería aconsejable la vacunación sistemática frente a varicela en Asturias?” ha sido supervisado y aprobado por el profesor tutor D. Aurelio Barricarte Gurrea de la Universidad Pública de Navarra, para su presentación y defensa ante el tribunal que calificará los trabajos Fin de Máster de Salud Pública en el curso 2012-2013.

Pamplona a 7 de junio de 2013

El autor:

El tutor:

Ismael Álvarez Álvarez

Aurelio Barricarte Gurrea

# Índice

<b>I. Introducción</b>	Página 1
1.1 Varicela	Página 1
1.2 Herpes zóster	Página 4
1.3 Objetivo	Página 5
<b>II. Material y método</b>	Página 6
2.1 Criterios de evaluación	Página 6
2.1.1 Carga de enfermedad	Página 7
2.1.2 Efectividad y seguridad	Página 11
2.1.3 Repercusiones de la modificación del programa de Vacunación	Página 18
2.1.4 Aspectos éticos	Página 21
2.1.5 Evaluación económica	Página 24
2.2 Método	Página 28
<b>III. Resultados</b>	Página 29
3.1 Carga de enfermedad	Página 29
3.2 Características de la vacuna	Página 37
3.3 Repercusiones de la modificación del Programa de Vacunación	Página 39
3.4 Aspectos éticos	Página 40
3.5 Evaluación económica	Página 41
3.6 Herpes zóster	Página 42
<b>IV. Discusión</b>	Página 43
<b>V. Conclusiones y propuestas</b>	Página 46
<b>VI. Bibliografía</b>	Página 47
<b>VII. Agradecimientos</b>	Página 54

# I. Introducción

## 1.1 Varicela

La varicela está causada por el Herpesvirus humano tipo 3 o Virus varicela-zóster (VZV), que pertenece a la familia Herpesviridae, subfamilia alfa. Su reservorio son los seres humanos.

La varicela es una virosis aguda generalizada, tiene un comienzo repentino, y cursa con fiebre moderada, síntomas generales leves y una erupción cutánea que es maculopapulosa durante pocas horas, vesiculosa durante tres o cuatro días y que deja costras granuladas. Las vesículas de la varicela son uniloculares y se colapsan al pincharlas.

Las lesiones suelen aparecer en brotes sucesivos y se observan en diversas etapas de maduración al mismo tiempo. Tienden a ser más abundantes en las partes cubiertas del cuerpo que en las expuestas. Pueden localizarse en el cuero cabelludo, en el vértice de las axilas, en las mucosas de la boca y de las vías respiratorias superiores y en las conjuntivas. También tienden a aparecer en zonas de irritación, como las quemaduras solares o el eritema causado por el pañal.



*Lesiones de varicela. Fuente:<sup>2</sup>*

Hay infecciones leves, atípicas y subagudas, sin manifestaciones clínicas. En algunas ocasiones, en los adultos, la fiebre y las manifestaciones generales pueden ser intensas. Aunque suele ser una enfermedad benigna en la infancia, y rara vez se ha considerado un problema grave de salud pública, el virus de la varicela-zóster puede provocar neumonía o encefalitis, que a veces pueden dejar secuelas permanentes o incluso ocasionar la muerte, principalmente en los adultos. Las infecciones bacterianas secundarias de las vesículas pueden dejar cicatrices antiestéticas u ocasionar fascitis necrosante o septicemia.

Las complicaciones graves incluyen la neumonía (vírica y bacteriana), las infecciones bacterianas secundarias, complicaciones hemorrágicas y la encefalitis.

Los niños con leucemia aguda, incluidos los que están en fase de remisión después de la quimioterapia, tienen un riesgo mayor de presentar enfermedad diseminada, que es mortal en el 5% a 10% de los casos.

Los recién nacidos que contraen la varicela entre los cinco y los diez días de vida, como también los nacidos de mujeres que presentaron la enfermedad los cinco días previos o los dos posteriores al parto, tienen un mayor riesgo de varicela neonatal. Antes de la existencia de antivíricos eficaces la tasa de mortalidad era de 30%.

La infección en los comienzos del embarazo puede ir acompañado de varicela congénita en el 0,7% de los casos. La varicela clínica era un antecedente frecuente del síndrome de Reye, antes de que se reconociera la relación de éste con la administración de ácido acetilsalicílico para las infecciones víricas.

El modo de transmisión de la enfermedad es de persona a persona por contacto directo, por gotitas respiratorias y por diseminación aérea del líquido de las vesículas o de secreciones respiratorias de pacientes con varicela.

Es una de las enfermedades con mayor facilidad de transmisión, tras el sarampión y la rubéola, en especial durante las primeras etapas de la erupción. Las personas susceptibles tienen un riesgo de 80% a 90% de infectarse después de estar expuestas a la varicela en el núcleo familiar.

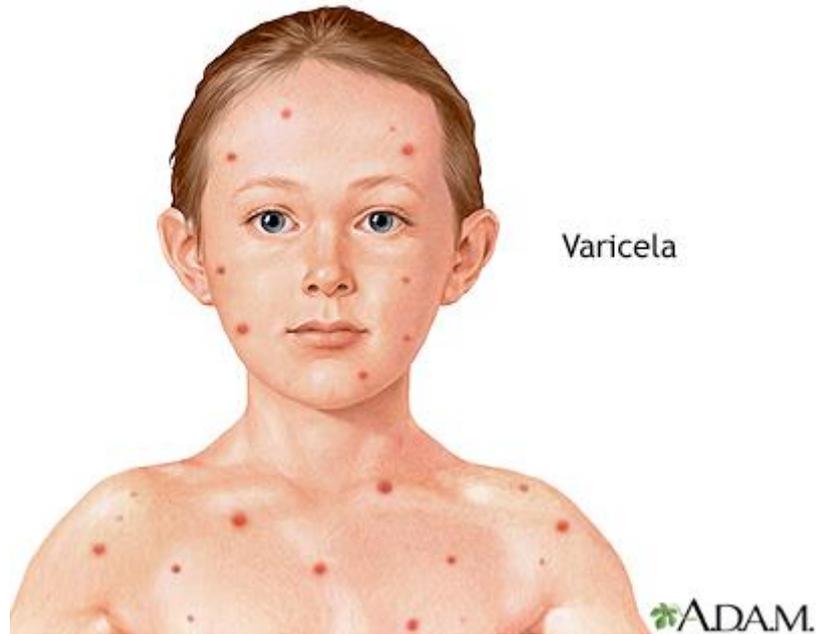
El periodo de incubación se extiende de dos a tres semanas, siendo lo común entre catorce y dieciséis días.

El periodo de transmisibilidad generalmente es de uno a dos días antes de que la erupción aparezca, pero puede extenderse a cinco días antes, y dura hasta que las lesiones están encostradas, lo que suele ser unos cinco días en la mayor parte de los casos. En los pacientes con inmunidad alterada puede haber un lapso más prolongado de contagiosidad. La tasa de ataque secundario entre hermanos susceptibles es de 70% a 90%.

La susceptibilidad a la varicela es universal, siendo la infección más grave en adultos que en niños. La infección suele conferir inmunidad prolongada. Aunque es raro, se han demostrado algunos casos de segundos ataques en personas inmunocompetentes. En cambio, la reinfección subclínica es común. Los recién nacidos de mujeres no inmunes y los enfermos de leucemia pueden sufrir episodios de varicela graves.<sup>1</sup>

En España la vacunación de varicela se recomienda solo a los niños que pertenecen a grupos de riesgo y a los adolescentes que no hayan pasado la enfermedad ni hayan sido vacunados.

No obstante, hay Comunidades Autónomas que vacunan sistemáticamente a todos los niños entre 15-18 meses de edad y 2-3 años. Estas Comunidades son: Madrid, Navarra, Ceuta y Melilla. La pauta es de 2 dosis, excepto en la Comunidad de Madrid, donde solo se administra una dosis a los 15 meses de edad.



*Varicela. Fuente:* <sup>3</sup>

## 1.2 Herpes Zóster

El herpes zóster es la manifestación local que aparece al reactivarse una infección latente por el virus de la varicela en los ganglios de las raíces dorsales. Las vesículas, de base eritematosa, se limitan a las zonas de la piel inervadas por los nervios sensitivos de uno o varios grupos contiguos de ganglios de las raíces dorsales.

Las lesiones pueden surgir en brotes irregulares sobre el trayecto de los nervios; desde el punto de vista histológico son idénticas a las de la varicela, pero suelen ser unilaterales, más profundas, y agrupadas más cerca entre sí.

Es común que haya dolor intenso y parestesia; puede haber daño neural permanente, como parálisis de los nervios craneales y hemiplejía contralateral, así como deterioro visual secundario a la oftalmia por zóster.

Casi el 15% de los pacientes sufren dolor o parestesias en el dermatoma afectado durante varias semanas como mínimo, y a veces de manera permanente, lo que se denomina neuralgia post herpética. La incidencia del zóster y de la neuralgia post herpética aumenta con la edad.

En comparación con la varicela, el zóster tiene una menor tasa de transmisión. Respecto a su periodo de transmisibilidad, los enfermos de herpes zóster pueden ser infecciosos durante una semana después de que aparecen las lesiones vesiculopustulosas.

Los adultos con cáncer (especialmente del tejido linfático, reciban o no tratamiento con esteroides), los pacientes con inmunodeficiencias y los que reciben tratamiento inmunosupresor, pueden tener con mayor frecuencia herpes grave, tanto localizado como diseminado.<sup>1</sup>



*Herpes zóster. Fuente: <sup>4</sup>*

## 1.3 Objetivo

Aplicar los criterios incluidos en el documento Criterios de Evaluación para Fundamentar Modificaciones en el Calendario de Vacunación en España<sup>5</sup> a la situación en Asturias.

Valorar la introducción de la vacuna frente a la varicela en el Calendario Oficial de Vacunaciones de Asturias.

## II. Material y método

Se han revisado los Criterios de evaluación para fundamentar modificaciones en el programa de vacunación de España.<sup>5</sup> Se aplicaran estos criterios a la varicela y a su vacuna.

### 2.1 Criterios de evaluación

El calendario de vacunación está fundamentalmente centrado en niños. No obstante, las recomendaciones de vacunación exceden en muchas ocasiones las edades recogidas en el mencionado calendario, por lo que los criterios de evaluación se diseñaron para su utilización en programas de vacunación en general que tengan un objetivo poblacional y público.

Estos criterios son una herramienta útil para determinar si es deseable la introducción de una vacuna nueva o la modificación en el programa de vacunación dirigido a un grupo de población diana determinado.

Se consideran cinco criterios que, en conjunto, proporcionan un marco para el análisis sistemático de los argumentos a favor y en contra de la inclusión y priorización de cambios en el programa de vacunación. Estos criterios son:

- Carga de enfermedad
- Efectividad y seguridad de la vacuna
- Repercusiones de la modificación
- Aspectos éticos
- Evaluación económica

## 2.1.1 Carga de enfermedad

Las vacunas se desarrollaron inicialmente para prevenir enfermedades frecuentes y mortales como la viruela, la difteria, el tétanos, la tos ferina infantil, la poliomielitis o el sarampión, por lo que no se pueden cuestionar los programas de vacunación implantados durante el siglo XX.

Sin embargo, algunas nuevas vacunas desarrolladas durante los últimos años van dirigidas frente a enfermedades menos frecuentes o menos graves, y las inversiones para su prevención tienen que ser valoradas en relación a otras posibles alternativas prioritarias de salud.

La carga de enfermedad mide el impacto de un problema de salud en una zona determinada. Desde la perspectiva de salud pública, este criterio es un factor importante a la hora de establecer prioridades.

La carga de enfermedad se expresa utilizando indicadores sintéticos que miden las pérdidas de salud que para una población representan tanto las consecuencias mortales como las no mortales de una enfermedad, integrando información sobre la mortalidad, la morbilidad y la discapacidad. Se puede decir que la carga de la enfermedad supone el máximo beneficio potencial en salud de una vacuna.<sup>6,7</sup>

Actualmente se utilizan diferentes indicadores para medir y comparar la carga de enfermedad, siendo los más habituales los años de vida ajustados por discapacidad (AVAD), los años de vida ajustados por salud (AVAS) o los años de vida ajustados por calidad (AVAC).

### *Información relevante para calcular la carga de enfermedad*

Para ponderar la gravedad de un problema, y por tanto, para la toma de cualquier decisión sobre la introducción en calendario de una vacuna frente a una determinada enfermedad, debemos conocer la carga de dicha enfermedad en la población diana a la que va a ir dirigido el programa de vacunación, recopilando información suficiente sobre las características de la infección, la incidencia, la morbilidad grave, la discapacidad y la mortalidad que esa enfermedad causa en la población.

### **Características de la infección en la población**

Las encuestas de seroprevalencia y, en determinados casos los estudios de portadores, pueden mostrar las características de la infección por edad y sexo cuando no existen programas de vacunación previos.

Además de permitir conocer la magnitud de la infección, puede ayudar a establecer la pauta de administración de la vacuna más adecuada, aplicando la primera dosis en el momento preciso para obtener una alta respuesta protectora, maximizando la prevención de la enfermedad.

## **Incidencia**

Cuando se trate de una enfermedad de declaración obligatoria (EDO), los datos de incidencia se pueden obtener de la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica (RENAVE). Si no se trata de una Enfermedad de Declaración Obligatoria, se puede utilizar la información registrada en la historia clínica informatizada generada en Atención Primaria y/o Especializada, así como la información microbiológica informatizada disponible en muchas Comunidades Autónomas de España.

Si no hubiera información representativa de la incidencia de la enfermedad en la población española disponible y fiable, se deberá considerar la posibilidad de diseñar y realizar un estudio específico que nos la proporcione.

Por último, y solamente cuando no se pueda recopilar información por ninguna de las fuentes de información anteriormente mencionadas, se estimará la incidencia en función de la existente en otros países similares al nuestro.

Cualquiera que sea la fuente de información, se deberán obtener los datos de incidencia específicos por edad y sexo. Cuando la vacuna en estudio no proteja de todo el espectro de la enfermedad, sino que solamente proteja de algunos serogrupos, serotipos, genotipos, genosubtipos,... se deberá obtener la información con ese nivel de desagregación.

## **Morbilidad**

Habitualmente se considera grave cualquier proceso que requiere hospitalización y, por tanto, los casos graves de una determinada enfermedad en España se pueden conocer a través del análisis de la información recogida en el Conjunto Mínimo Básico de Datos (CMBD) de pacientes hospitalizados.

De esta fuente de información también se pueden conocer los días de hospitalización, hospitalización en UCI, estancia media, etc., que posteriormente también serán útiles para la evaluación económica y otros modelos matemáticos.

Como en el caso de la incidencia, cuando la vacuna en estudio no proteja de todo el espectro de la enfermedad, sino que solamente evite la de algunos serotipos, serogrupos, genotipos, genosubtipos, etc., se deberá obtener la información con ese nivel de desagregación o aplicar las mismas proporciones encontradas en el estudio de la incidencia.

### **Mortalidad**

Cuando se trate de una enfermedad de declaración obligatoria, los datos de mortalidad y letalidad se pueden obtener de la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica.

Si no se trata de una Enfermedad de Declaración Obligatoria, o de forma complementaria cuando se trata de una Enfermedad de Declaración Obligatoria, se puede obtener la mortalidad por edad y sexo de una determinada patología de la Estadística de Movimiento Natural de Población (defunciones) del Instituto Nacional de Estadística.<sup>8</sup>

Puesto que no representa el mismo valor evitar la muerte de un niño de un año que la de una persona de 80 años, se tiende a valorar la mortalidad prematura. En este sentido, se deben calcular los años potenciales de vida perdidos y no solamente el número total de muertes.

### **Discapacidad**

Se debe conocer el efecto de la enfermedad en la calidad de vida. En estos momentos, en España no se dispone de sistemas de información que permitan conocer directamente la discapacidad que genera una determinada patología prevenible mediante una nueva vacuna, por lo que se deberá valorar de manera indirecta utilizando el peso de la discapacidad calculado con métodos estandarizados.<sup>6,9,10</sup>

### **Valoración de la carga de enfermedad**

La inclusión de una vacuna en un programa financiado con fondos públicos implica que el problema de salud a prevenir es lo suficientemente importante.

La importancia del problema debe considerarse siempre desde una perspectiva poblacional, pudiendo considerar también en segundo lugar la importancia de la enfermedad para las personas.

Una enfermedad puede ser importante para la sociedad si cumple uno o más de los criterios siguientes:

- Las tasas de incidencia anual y la mortalidad son elevadas.
- Se puede propagar rápidamente.
- Puede causar una epidemia a gran escala.
- Puede ocasionar perturbaciones sociales
- No hay alternativa disponible para proteger a la población frente a esa enfermedad o la alternativa no es óptima.

Una enfermedad es importante para las personas si:

- Puede causar la muerte, complicaciones graves o invalidez.
- El diagnóstico precoz y el tratamiento adecuado no son suficientes para prevenir, corregir o mitigar las consecuencias de la enfermedad.

Se debe considerar además la utilización que se realiza del sistema asistencial como consecuencia de la enfermedad y la carga social que supone la misma en términos de absentismo escolar y laboral, así como las alternativas a la vacunación para prevenir la enfermedad.

No existe un límite definido a partir del cual una enfermedad justifica la utilización de una vacuna, pero se deberá reflejar explícitamente la valoración realizada del criterio de carga de enfermedad al formular recomendaciones de utilización de la vacuna.

## 2.1.2 Efectividad y seguridad

Ante la introducción de una vacuna en el calendario de vacunaciones, o la modificación del mismo, es de gran importancia el conocimiento detallado de las características y propiedades de la vacuna.

La primera información que se debe de tener disponible en relación a la vacuna es la disponibilidad de las mismas, el tipo de registro y autorización y las características y composición de la vacuna.

Se debe recabar información detallada sobre las indicaciones de utilización de la vacuna y las pautas de administración.

La información recogida en la ficha técnica del producto, así como la proporcionada por las Agencias española (Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios – AEMPS) y europea (Agencia Europea del Medicamento – EMA), aporta información pertinente sobre las características del producto.

Además, estas Agencias también proporcionan información relevante sobre los ensayos clínicos realizados con vacunas y sus resultados, consideraciones particulares de la metodología utilizada para la valoración de resultados de inmunogenicidad y eficacia, el proceso seguido durante la evaluación del producto para su autorización, así como los compromisos adquiridos por la compañía farmacéutica con respecto a la evaluación post autorización de la efectividad y seguridad de la vacuna.<sup>11,12</sup>

### *Inmunogenicidad, eficacia, efectividad y seguridad*

Una vacuna tiene como objetivo proteger de forma segura a un individuo o población de una determinada enfermedad o infección. Por ello, una vacuna que pueda ser candidata a introducirse en el programa de vacunación debe evaluarse desde el punto de vista de su inmunogenicidad, eficacia protectora y seguridad.

La **inmunogenicidad** indica la respuesta inmune que se produce tras la administración de un antígeno. Los estudios de inmunogenicidad son necesarios para la autorización de la vacuna y deben proporcionar información cualitativa y cuantitativa de la respuesta inmune (humoral y mediada por células) de acuerdo con las propiedades de cada vacuna particular.

Los estudios de inmunogenicidad, en general, se realizan siguiendo procedimientos estandarizados de la OMS y, siempre que sea posible, se acompañaran de estudios en paralelo de la respuesta inmune tras la infección natural.

Cuando existen datos de que el parámetro estudiado está correlacionado con la protección frente a la enfermedad, es decir, que existe un correlato de protección, los estudios de inmunogenicidad pueden sustituir completamente a los estudios de eficacia protectora.

En aquellos casos en los que no se conoce correlación inmunológica de protección, se puede valorar la respuesta inmune comparándola con otra vacuna similar que haya mostrado eficacia.

Cuando no es posible, por diversos motivos, realizar los estudios de protección, los estudios de inmunogenicidad utilizando un parámetro subrogado de protección son los estudios alternativos más ampliamente utilizados.

Para nuevas vacunas es importante valorar la respuesta tanto cuantitativa como cualitativamente, teniendo en cuenta las subclases y la funcionalidad de la respuesta inmune producida (anticuerpos neutralizantes, anticuerpos bactericidas) En ocasiones también puede ser importante valorar la respuesta de anticuerpos Inmunoglobulinas (Ig) A secretoras y la inmunidad mediada por células.

Deberán considerarse diversos factores personales que pueden modificar la respuesta inmune (edad, anticuerpos maternos, estado nutricional, inmunodepresión, enfermedades coexistentes,...).

Los resultados de los estudios de inmunogenicidad deberán permitir conocer el porcentaje de “respondedores”, es decir, el porcentaje de vacunados que desarrollan una respuesta inmune por encima de un umbral definido, si se ha establecido una correlación inmunológica de protección.

Si no es así, los “respondedores” se podrán definir como aquellos que alcanzan un mínimo incremento de concentración o título de anticuerpos post vacunación. También es muy importante caracterizar a los “no respondedores”, con el objetivo de emitir recomendaciones para su control, por ejemplo, de re vacunación.

Los estudios de inmunogenicidad, en especial cuando se cuenta con parámetros subrogados de protección, son esenciales para valorar la protección a largo plazo y para valorar la interferencia en la administración concomitante de vacunas. Sin embargo, el carácter de parámetro subrogado a menudo puede ser debatido, y en general debe explorarse en un subgrupo de vacunados durante los estudios clínicos de protección.

Pero el lugar más preciso de los estudios de inmunogenicidad es en la búsqueda de dosis y en la determinación del esquema de vacunación primario.

También son muy importantes en los estudios de ampliación, que tratan de justificar la utilización de información sobre protección obtenida de estudios realizados en un segmento de la población en otro diferente donde la opción de la protección es muy difícil de establecer. Para ello se debe demostrar la presencia de una respuesta serológica similar.

La **eficacia** mide el efecto de la vacunación en el individuo en condiciones óptimas e ideales, e indica el porcentaje de reducción de la tasa de ataque de la enfermedad o infección en personas vacunadas en comparación con personas no vacunadas.

La eficacia se mide en los ensayos clínicos necesarios para la autorización de una vacuna y representa el mejor indicador de la protección que la vacuna proporciona a la persona vacunada.

Los estudios de eficacia protectora deben realizarse antes de la autorización de una nueva vacuna, excepto en las siguientes ocasiones:

- Si los datos de inmunogenicidad demuestran claramente la protección frente a la infección al establecer correlación inmunológica, es decir, existe un parámetro subrogado de protección.
- Si la enfermedad infecciosa potencialmente prevenible ya no existe, la tasa de enfermedad es demasiado baja para realizar un estudio en un periodo razonable de tiempo, o la enfermedad ocurre de forma impredecible.

- Si no es factible realizar el estudio y no hay correlación inmunológica de protección, puede ser justificable obtener la eficacia probable de una vacuna por comparación de la respuesta inmunológica con la que tenían vacunas similares con probada eficacia protectora.
- Cuando no se ha establecido correlación inmunológica de protección ni hay estudios previos de eficacia que puedan proporcionar datos inmunológicos por comparación.

Los objetivos de los estudios, primarios y secundarios, deben seleccionarse cuidadosamente. Generalmente, la eficacia protectora indicará la capacidad de la vacuna de prevenir una infección clínica aparente. Si un agente infeccioso puede causar un rango de enfermedades, el objetivo final del estudio deberá seleccionarse en función de la indicación que se proponga en la vacuna.

En algunas ocasiones se pueden incluir objetivos finales alternativos:

- Manifestaciones clínicas de una infección latente.
- Evidencia de laboratorio de reducir la tasa de infección primaria.
- Marcadores que predicen la progresión de una enfermedad.

Los estudios clínicos deben ser controlados con placebo o con otra vacuna, y el diseño preferido es el doble ciego. En ocasiones, la eficacia no se puede medir de modo absoluto, sino comparando frente a otra vacuna preexistente.

La **efectividad** de una vacuna mide el efecto de la utilización de un programa de vacunación de la población e indica la capacidad que tiene la vacuna de prevenir la enfermedad o reducir los síntomas, complicaciones y/o mortalidad.

La efectividad se mide en condiciones reales de administración de la vacuna sin que se haya podido controlar los factores que pueden influir en una buena respuesta inmunitaria.

Se miden, no solo los efectos directos de la vacuna en la población vacunada, sino también los efectos indirectos que la vacunación puede producir en los vacunados y en los no vacunados, es decir, los efectos de la vacunación en la población incluyendo los efectos de la inmunidad comunitaria.

Los estudios de efectividad de la vacuna proporcionan información complementaria a la eficacia protectora estimada en los estudios de pre autorización, y se deben realizar aun cuando no haya sido posible realizar los estudios de eficacia. La información de los estudios de efectividad puede ser muy importante para el conocimiento posterior de un mejor uso de la vacuna.

La efectividad se puede estimar a través de estudios observacionales de cohortes o mediante estudios prospectivos de casos-control.

Los estudios post autorización deberán estar planteados en el momento de la autorización de nuevas vacunas, y deberán garantizar que:

- Están completos los estudios de seguridad relacionados con los efectos intrínsecos a la vacuna o la respuesta individual.
- Existe un plan de gestión de riesgos, acordado entre todas las autoridades europeas competentes, que incluye la vigilancia de la efectividad de la vacunación y la duración de la protección, así como algunos aspectos que por diversos motivos se consideren estratégicos en la verificación de la seguridad de la vacuna.
- Existen sistemas de farmacovigilancia, definidos de acuerdo a la legislación europea actual, para realizar una adecuada y continua evaluación de la seguridad.

El balance beneficio-riesgo es el criterio básico que rige la autorización de un medicamento por parte de las Agencias de Evaluación de Medicamentos. Un balance positivo para una vacuna indica que las ventajas de su utilización son mayores que los inconvenientes. Si durante la evaluación se observa que el balance es negativo, la vacuna no se autoriza.

En ocasiones este balance beneficio-riesgo se va modificando como consecuencia de la aparición de nuevas evidencias que afectan al perfil de seguridad.

La **seguridad** indica la probabilidad de la vacuna de causar o no efectos adversos, pudiendo oscilar desde reacciones locales transitorias a reacciones graves adversas o daños permanentes.

La seguridad de la vacuna se evalúa mediante ensayos clínicos previos a la autorización de comercialización, en los que se indicará la metodología que se ha utilizado en los estudios, los intervalos de recogida de información y la duración del seguimiento.

Los datos de seguridad de la vacuna generalmente se recogen después de la administración de cada dosis. Se acepta que los estudios recojan la información de cualquier acontecimiento adverso durante 5 a 7 días desde la administración de la vacuna.

Se utilizan categorías estandarizadas para clasificar los acontecimientos adversos, proporcionando información de reacciones debidas a características intrínsecas de la vacuna o de la respuesta individual, o debidas a errores en la administración o coincidentes con la administración de la vacuna pero no debidas directamente a la inmunización.

Cuando la autorización de una nueva vacuna está basada solamente en estudios de inmunogenicidad, es poco probable que la información proporcionada en esos estudios en cuanto a seguridad sea suficientemente amplia para identificar efectos raros. Sin embargo, como mínimo, los estudios pre autorización deben proporcionar información suficiente para detectar efectos adversos locales o sistémicos poco comunes. El tamaño mínimo de la muestra en estudios de nuevas vacunas es de 3000 (tres mil) personas, a no ser que esté justificado algo diferente.<sup>13</sup>

En ocasiones, el perfil de seguridad es diferente en subpoblaciones diferentes, y también en dosis consecutivas. En estos casos es necesario obtener información de cada uno de los grupos previo a la autorización, y se deberá asegurar el correcto seguimiento en los estudios post autorización.

### *Aspectos a tener en cuenta en la evaluación de una vacuna*

Puesto que las vacunas se administran a población sana, y frecuentemente niños, los estándares de eficacia, efectividad y seguridad deben ser muy altos, más que los aplicados en el contexto de los fármacos administrados con fines terapéuticos.

De forma ideal, antes de introducir una vacuna en el calendario de vacunación se debe conocer toda esta información. Si no estuviese disponible, la decisión de utilizar la vacuna deberá estar sustentada en los estudios de eficacia protectora, inmunogenicidad y seguridad disponibles en el procedimiento de autorización de la vacuna y en el balance riesgo-beneficio que se realice con la información disponible.

Deberá tenerse en cuenta la posible interacción de la vacuna con anticuerpos circulantes, y la interacción con otras vacunas del programa de vacunación, así como la respuesta inmunitaria que pueda ocurrir en personas con características especiales, como inmunodeprimidos.

La valoración de la eficacia en función de diferentes pautas y edades de administración y del número de dosis y sus intervalos de administración es de gran importancia. Un aspecto que va a condicionar la pauta de administración de la vacuna es la duración de la inmunidad que proporciona.

Para ello, es importante conocer los estudios realizados antes de la comercialización de la vacuna o a partir de la experiencia de utilización de la misma.

## 2.1.3 Repercusiones de la modificación del Programa de Vacunación

Cualquier modificación que se realice en los programas de vacunación puede ocasionar repercusiones que se deben tener previstas. Estas posibles repercusiones pueden suponer un obstáculo a la modificación si las consecuencias negativas superan a las positivas. En cualquier caso, hay que planificar estrategias que minimicen cualquier posible aspecto negativo que se prevea pueda ocurrir.

Las repercusiones de una modificación en un programa de vacunación pueden clasificarse en:

- Repercusiones epidemiológicas
- Interacciones con otras vacunas
- Repercusiones logísticas
- Cuestiones pendientes

### **Repercusiones epidemiológicas**

Son las repercusiones de mayor importancia y pueden condicionar la conveniencia de la modificación del calendario de vacunación.

Antes de realizarse la modificación en el programa de vacunación debe definirse el objetivo que se pretende conseguir. El objetivo final será el control, la eliminación o erradicación de la enfermedad.

En función de los objetivos fijados deberá estimarse la cobertura de vacunación que es necesario alcanzar, además de realizar un análisis de las consecuencias si no se alcanza la cobertura fijada.

El efecto directo del programa de vacunación se refiere a la reducción de la enfermedad o infección en personas que se vacunan. Depende de la eficacia de la vacuna, de las coberturas alcanzadas y de la duración de la inmunidad.

El efecto indirecto se refiere al efecto del programa sobre la incidencia de la infección o enfermedad en las personas no vacunadas. Este efecto depende de la inmunidad de grupo o comunitaria.

Puede haber cambios en la edad de presentación de la enfermedad como consecuencia de la introducción de una vacuna en el calendario.

Habr  un cambio en la poblaci3n susceptible, ya que la poblaci3n inicialmente susceptible estará vacunada, y la poblaci3n no vacunada puede pasar a ser susceptible.

El fen3meno de reemplazo y/o posibles cambios del microorganismo se puede producir al administrar una vacuna que confiere protecci3n frente a un número de cepas, serotipos o serogrupos, pero no a todos. Se puede originar un aumento de la enfermedad causada por otras cepas, serotipos o serogrupos del microorganismo, lo que conlleva a una reducci3n de beneficios de la vacunaci3n.<sup>14</sup>

### **Interacciones con otras vacunas**

Hay que tener en cuenta la posible interacci3n de la vacuna con otras ya incluidas en el programa de vacunaci3n.

### **Repercusiones logísticas y organizativas**

Se debe evaluar si es posible alcanzar los objetivos propuestos con las características actuales del Programa de Vacunaci3n (control, eliminaci3n, coberturas, conseguir inmunidad de grupo,...).

También hay que evaluar el posible rechazo de la poblaci3n y/o profesionales sanitarios. Para ello se deberán diseñar estrategias para mejorar la aceptaci3n de la vacuna.<sup>15</sup>

Hay que tener en cuenta y evaluar si la introducci3n de una nueva vacuna puede repercutir en el éxito de todo el programa. Asimismo, también hay que valorar el incremento en la complejidad logística del programa.

Se debe garantizar la vigencia y sostenibilidad de la nueva vacuna en el tiempo y garantizar que los profesionales sanitarios dispongan de informaci3n y reciban formaci3n adecuada para mejorar el conocimiento acerca de los potenciales beneficios, lo que puede contribuir a mejorar su aceptaci3n.

Se tiene que garantizar el suministro de vacuna, especialmente en caso de que exista un único proveedor, para evitar situaciones de desabastecimiento.

Para asegurar el apoyo al programa hay que garantizar la comunicaci3n y difusi3n de informaci3n veraz y adecuada en tiempo y diseño.

## **Cuestiones pendientes**

Se deben plantear aquellas cuestiones que queden pendientes y su priorización. Se deben priorizar aquellas que por alguna característica diferencial deban ser respondidas de forma local o nacional, como pueden ser las incertidumbres sobre los efectos de la vacuna y el impacto en el programa, la posible necesidad de un programa piloto previo a la vacunación universal y cuestiones referentes a la evaluación del programa, duración en el tiempo,...

## 2.1.4 Aspectos éticos

Al hablar de aspectos éticos se tienen en cuenta tres consideraciones:

**El deber de las autoridades sanitarias en la prevención de las enfermedades.** El artículo 43 de la Constitución Española reconoce el derecho a la protección de la salud y establece que compete a los poderes públicos organizar y tutelar la salud pública a través de medidas preventivas y de las prestaciones y servicios necesarios.

La vacunación es la mejor herramienta de prevención frente a enfermedades infecciosas, sobre todo mediante estrategias poblacionales, reduciendo la morbilidad y la mortalidad en la población con un coste económico razonable, y baja probabilidad de efectos secundarios.

De la misma manera, las autoridades sanitarias actuarán tratando de disminuir las situaciones de desigualdad y con justicia en la distribución y aplicación del programa.

**Los individuos de la población tienen derechos que se deben respetar.** La ley 14/1986 General de Sanidad y la Ley 41/2002, básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica, son leyes reguladoras de los derechos de las personas en el ámbito sanitario que otorgan protagonismo a la autonomía y la aceptación voluntaria de los procedimientos relativos a la salud.

La iniciativa de vacunar en el contexto de un programa de vacunación surge de las autoridades de salud pública y es el profesional sanitario el que lo ofrece a las personas, no surge del individuo. Teniendo en cuenta que generalmente el programa se dirige a personas sanas, es necesario contar con el apoyo de la población para que las personas accedan a vacunarse.

Por este motivo y, dado que la vacunación en España no es obligatoria, para que los ciudadanos la acepten voluntariamente, se debe conseguir mantener la confianza en las vacunas, proporcionando información relevante sobre los beneficios que aportan para la salud y educando a la ciudadanía para la toma individual de decisiones de manera responsable.

**El beneficio de un programa de vacunación es mayor que el aportado por la suma de beneficios individuales.** La vacunación no puede entenderse como un acto sanitario individual, sino que trasciende a toda la comunidad. Una vez se alcanza un beneficio, como es la inmunidad comunitaria frente a una enfermedad, éste no se puede dividir en beneficios individuales.

Los beneficios poblacionales no se pueden crear vacunando grupos pequeños o individuales, sino que se requieren de acciones que abarquen a una parte amplia de esa población, por lo que el objetivo de las autoridades sanitarias debe ir encaminado a alcanzar altas coberturas de vacunación.

A la sociedad también le interesa mantener un nivel elevado de cobertura para que los logros alcanzados no se pierdan, pero algunas personas perciben los inconvenientes desde un punto de vista individual sin percibir el beneficio, y se pueden ocasionar conflictos entre la protección de la salud de la población y el bienestar individual. Por ello, las intervenciones en salud pública deben causar inconvenientes al menor número de personas posible.

En general, en España, la confianza de la población en el calendario de vacunación infantil es alta a juzgar por las altas coberturas que se alcanzan.<sup>16</sup>

### **Consideraciones éticas en el programa de vacunación**

Uno de los aspectos éticos que se deben considerar en la modificación del programa de vacunación es el conocimiento de la opinión y actitud de la población general y/o determinados grupos de población frente a la vacunación.

Las contrariedades que el cambio puede causar a la población diana deben ser las menores posibles, valorando el número de inyecciones máximo admisible por niños y padres, y que las contrariedades sean favorables en comparación con otras alternativas.<sup>17,18</sup>

Es importante considerar también las dudas que el cambio puede suscitar en los profesionales sanitarios, ya que son un pilar fundamental en la implementación adecuada del calendario y la fuente de información que mayor confianza suscita en la población.<sup>19,20</sup>

Asimismo, también se debe tener conocimiento de las barreras que existen en determinados grupos de la población para aceptar el cambio propuesto y las vacunas del calendario en general.

Tiene que existir una distribución justa de los beneficios y las consecuencias de la vacunación en la población. También, en caso de introducción de la nueva vacuna, es importante que haya una justa distribución del riesgo en la población, estudiando los cambios en el patrón de la enfermedad en función de la cobertura que se alcance y conocer si la carga de enfermedad será mayor o menor en las personas que no se vacunen y si esto es aceptable o no para la población desde una perspectiva ética.

No obstante, en ocasiones se deben tomar decisiones con un cierto grado de incertidumbre, en casos en los que no es posible conocer todas las variables mencionadas, pero hay una cuestión que prevalece: la inmunización funciona.

## 2.1.5 Evaluación económica

Desde el punto de vista económico sería necesaria la realización de una evaluación económica, es decir, un análisis comparativo de opciones alternativas atendiendo a los costes y sus consecuencias, cuyo objetivo es ayudar al decisor a asignar recursos del modo más eficiente posible, siendo la alternativa más eficiente aquella que obtiene unos mejores resultados dados unos costes.

Existen diversas variables económicas que influyen en la incorporación de nuevas vacunas en los calendarios de vacunación. Una de ellas es la disponibilidad presupuestaria, ya que una nueva vacuna supone un coste adicional para el sistema de salud, y es necesario que exista disponibilidad presupuestaria para hacer frente a esos costes. Este requisito es una condición necesaria, pero no debería ser suficiente, para aceptar la incorporación.

El objetivo de los análisis económicos de los programas de vacunación no es disminuir los costes de dichos programas, sino asegurarse de que el gasto que se vaya a realizar sea eficiente. Los resultados pueden informar en este sentido de las estrategias más eficientes, o sobre los costes que deberían tener dichas vacunas para conseguir una eficiencia aceptable.<sup>21,22</sup>

El análisis económico se está incorporando sistemáticamente a los modelos desarrollados para la toma de decisiones sobre la incorporación de vacunas a los programas de vacunación, aunque todavía hace falta avanzar en los aspectos metodológicos.<sup>18,23,24</sup>

### *Requisitos para la realización de la evaluación económica*

Para realizar una evaluación económica sobre utilización de vacunas se necesita información sobre algunos aspectos.

Es imprescindible conocer la eficacia o la efectividad de las vacunas a evaluar. Si no se conocen los efectos esperados no se va a poder evaluar el impacto sobre la salud ni el económico.

También se necesita disponer de la información sobre los costes de la vacunación, incluyendo tanto los costes de las vacunas como los de su administración y los ocasionados por la atención de los efectos adversos que puedan ocasionar.

Hay que conocer cuál es el coste de la atención de la enfermedad y sus complicaciones y el posible coste social derivado de la misma.

Las principales dificultades para la realización de estudios de evaluación económica vienen dadas por la falta de información relacionada con los costes o, lo que es más frecuente, con los resultados que se pueden obtener.

Cuando no se dispone de parte de la información se pueden utilizar estimaciones y realizar análisis de sensibilidad, es decir, reevaluar los resultados modificando los valores de las variables estimadas para conocer en qué sentido pueden influir las variaciones de los valores utilizados.

### **Tipos de evaluación económica**

En función de la manera de medir la efectividad y su forma de relación con los costes se puede hablar de diferentes tipos de evaluación económica.<sup>25</sup>

La **minimización de costes** se emplea cuando las alternativas comparadas tienen la misma efectividad y los costes de las mismas son diferentes. En el caso de las vacunas es difícil de realizar por la dificultad de encontrar dos alternativas (vacunación frente a no vacunación) igualmente efectivas.

El análisis **coste efectividad** se usa cuando las alternativas comparadas tienen distinta efectividad. En el caso de las vacunas los efectos se pueden medir como cambios en la morbilidad (incidencia) o mortalidad (años de vida ganados) debido a la comparación de estrategias (vacunación frente a no vacunación) o de una vacunación específica frente a otra. También puede utilizarse como medición de la efectividad la respuesta inmunitaria, aunque esta alternativa solo sería válida cuando existe una buena correlación entre la respuesta inmunitaria y la protección frente a la enfermedad.

El análisis **coste utilidad** se usa cuando las alternativas comparadas tienen distinta efectividad, y esta se mide como una unidad que integra años de vida ganados y calidad de vida durante esos años. Se trata de conocer cómo son los cambios obtenidos en años de vida ganados frente a una alternativa, ponderándolos según la calidad de la vida. Las unidades obtenidas son los Años de Vida Ajustados por Calidad (AVACs).

El análisis **coste beneficio** se usa cuando los costes y los efectos de las intervenciones se miden en unidades monetarias. Supone realizar el cálculo de los beneficios en términos monetarios, y tiene el inconveniente de la escasa aceptación que supone la transformación de beneficios a unidades monetarias. Desde el punto de vista de Salud Pública no resulta lógico realizar este tipo de análisis, porque la finalidad es evitar la enfermedad, por lo que resulta más útil medir el coste por unidad clínica.

La elección del tipo de análisis dependerá fundamentalmente del tipo de comparación a realizar y del punto de vista desde el que se realiza el análisis. Para saber cuál es la estrategia alternativa de vacunación o cuál es el coste que debería tener una vacuna para que sea eficiente su utilización, desde el punto de vista del financiador de los recursos debería ser suficiente un análisis coste efectividad o, en el caso de disponer de suficiente información, un análisis coste beneficio. Sin embargo, si consideramos la perspectiva poblacional el análisis utilizado será de coste utilidad.

### **Consideraciones sobre los estudios económicos**

La vacunación ha sido una de las medidas sanitarias más reconocida por su efectividad y coste efectividad. Varias enfermedades han logrado ser controladas, eliminadas y erradicadas con el uso de vacunas. Normalmente las vacunas con mejor balance coste efectividad son aquellas que previenen enfermedades provocadas por microorganismos que presentan pocas variaciones antigénicas.

En aquellos casos en los que la variabilidad del agente causal es mayor, la realización de estudios de coste efectividad es más complicada, y si además se prevé que existan fenómenos de reemplazo, el balance coste efectividad es más elevado al reducirse la efectividad de la vacunación. Aquellas vacunas utilizadas para prevenir cuadros clínicos a largo plazo son más complejas de analizar.

Esto lleva a considerar que en la mayoría de las ocasiones los programas de vacunación previenen enfermedades a medio o largo plazo. Aunque se utilizan técnicas denominadas de descuento para actualizar los costes y los resultados a un tiempo determinado, siempre va a ser difícil decidir hasta qué punto se está dispuesto a invertir en un programa de vacunación en un momento determinado cuando el resultado se obtendrá en el futuro.

Por otro lado la eficiencia de la vacuna es muy sensible a tres factores: la edad de vacunación, la incidencia de la enfermedad y la efectividad de la vacuna y el precio de la vacunación.

Otros factores a determinar son la población objetivo, ya que la eficiencia varía dependiendo si el objetivo es vacunar a un grupo de riesgo o si se realiza un programa de vacunación universal. Las coberturas alcanzadas también influyen en la efectividad de la vacunación, y los efectos indirectos como consecuencia de la inmunidad comunitaria, de manera que los efectos obtenidos pueden incluso superar la eficacia de la vacuna.

## 2.2 Método

Se ha reunido toda la información disponible para aplicar los criterios de evaluación para fundamentar modificaciones en el programa de vacunación de España

Se han recopilado los datos de incidencia de varicela del Centro Nacional de Epidemiología del periodo 1998-2012 para ver los cambios de la incidencia en España.

La morbilidad hospitalaria se ha obtenido con datos del Conjunto Mínimo Básico de Datos (CMBD) en el periodo 1998-2010, y la mortalidad con datos del Instituto Nacional de Estadística (INE).

Utilizando los datos del periodo 2006-2012 facilitados por el Servicio de Vigilancia Epidemiológica de Asturias, se calculan las tasas de incidencia de varicela por edad, se mide el cambio porcentual y se valora su significación estadística mediante  $X^2$ , con un error  $\alpha=0,05$ .

La cobertura vacunal se obtiene de dividir la diferencia entre las prevalencias en los dos periodos y dividirla entre la prevalencia en el periodo del año 1996.

# III. Resultados

## 3.1 Carga de enfermedad

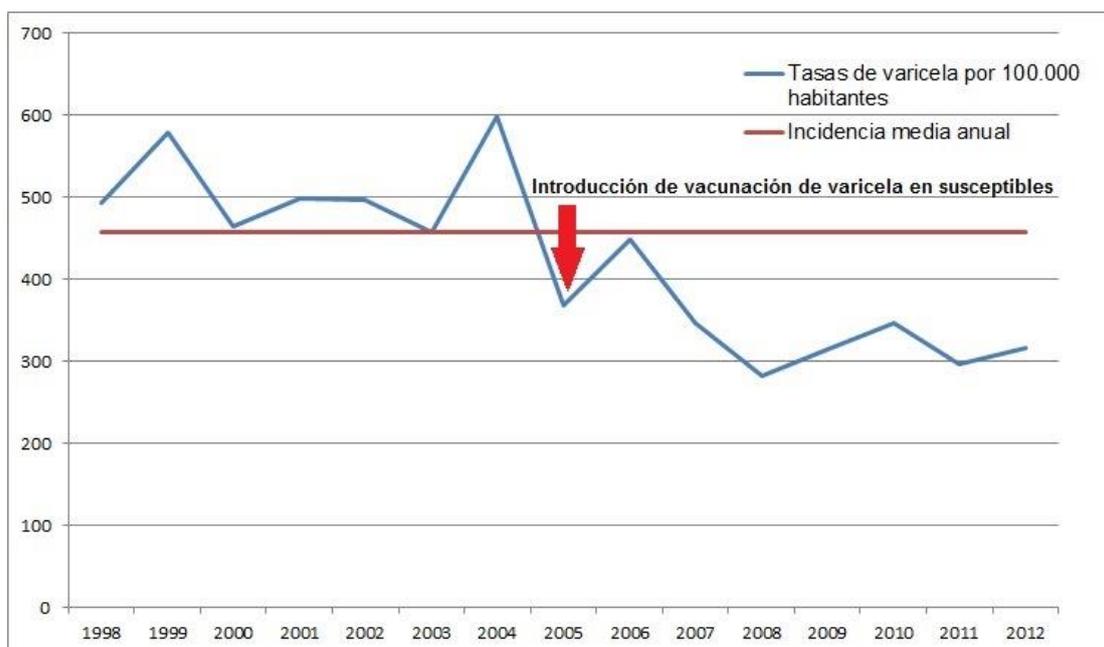
### Incidencia en España

La varicela es una enfermedad de declaración obligatoria en España desde el año 1904, como una enfermedad de declaración numérica semanal. La incidencia, tomando los datos del periodo entre el año 1998 y el año 2011, tiene una variación estacional, teniendo su pico de incidencia en las semanas finales del invierno y las primeras semanas de la primavera. La enfermedad cursa con ondas y periodos interepidémicos que se presentan cada tres o cuatro años.

Durante el periodo entre 1998 y 2012 se notificaron más de 2,5 millones de casos a la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica (RENAVE), lo que supone una incidencia media anual de 458 casos por cada 100.000 habitantes. (Gráfico 1)

En España la vacunación de varicela se recomienda solo a los niños que pertenecen a grupos de riesgo y a los adolescentes que no hayan pasado la enfermedad ni hayan sido vacunados.

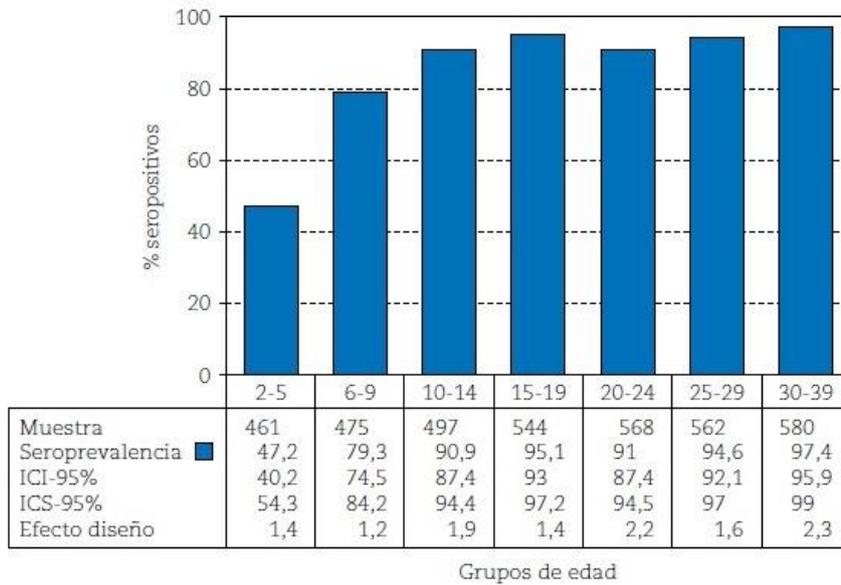
Gráfico 1. Tasas de varicela por 100.000 habitantes. España. 1998-2012.  
Elaboración propia



Fuente: Instituto Nacional de Estadística<sup>26</sup>

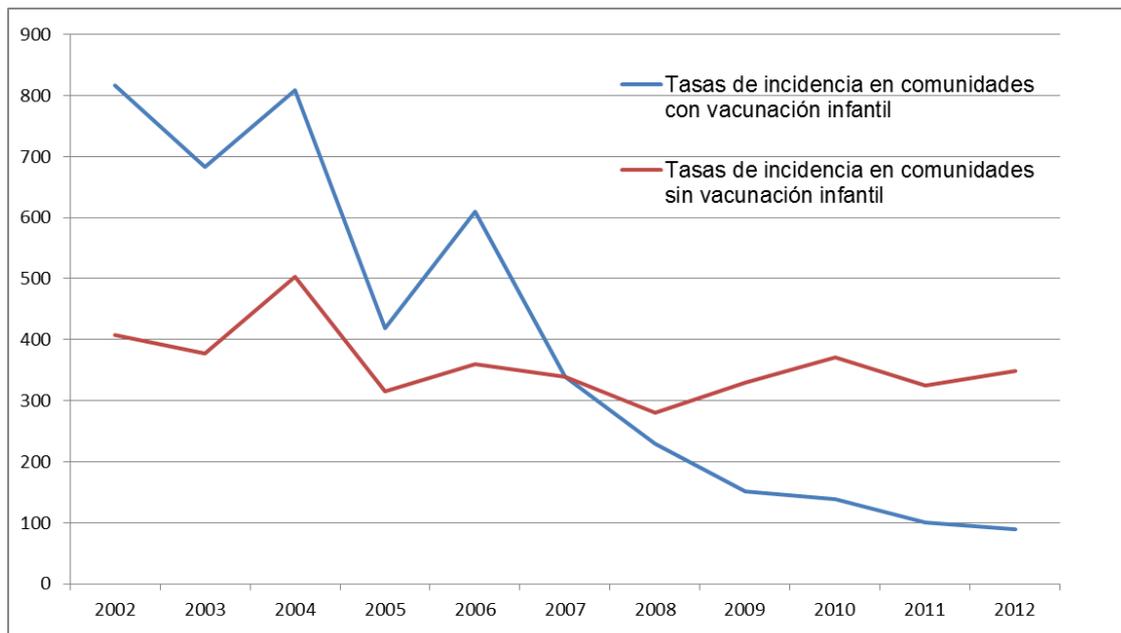
La prevalencia de la infección por varicela según la encuesta serológica en España de 1996 muestra tasas en torno al 80% en niños de 6 a 9 años, y se sitúan por encima del 90% a partir de 10 años. (Gráfico 2)

Gráfico 2. Encuesta serológica. España. 1996.



Fuente: Instituto de Salud Carlos III <sup>27</sup>

Gráfico 3. Tasas de incidencia en las comunidades con vacunación infantil y comunidades sin vacunación infantil. España. 2002-2012. Elaboración propia



Fuente: Instituto Nacional de estadística, Instituto de Salud Carlos III <sup>26,28</sup>

Existen 3 Comunidades Autónomas (Navarra, Ceuta y Melilla) que vacunan sistemáticamente a todos los niños a los 15 meses y tres años de edad, y la Comunidad de Madrid que únicamente lo hace a los 15 meses.

En España se produce una tendencia decreciente en la incidencia de varicela, más notable en aquellas comunidades en las que se vacuna en la infancia, llegando en conjunto el descenso hasta el 66%. En el resto de comunidades en las que la vacuna se administra a los grupos de riesgo y a preadolescentes susceptibles, el descenso de la incidencia es del 20%. *(Gráfico 3)*

### **Morbilidad hospitalaria en España**

Los ingresos hospitalarios por varicela muestran que en el período comprendido entre el año 1998 al año 2010 se registran un total de 16.308 hospitalizaciones por varicela, con un promedio anual de 1254 hospitalizaciones y una tasa media de 2,9 hospitalizaciones por cada 100.000 habitantes. *(Gráfico 4)*

La tasa más alta registrada en este período es en el año 2004, coincidiendo con un pico epidémico polianual, en el que la tasa fue de 4,2 hospitalizaciones por cada 100.000 habitantes. Por otro lado, la tasa más baja fue en el año 2010, con 1,9 hospitalizaciones por cada 100.000 habitantes.

La tasa media de hospitalizaciones desciende desde 3,0 por cada 100.000 habitantes en el período prevacunal (anterior a 2006) a 2,7 que se da en la etapa posterior con vacunación sistemática en la infancia en algunas Comunidades Autónomas, y de grupos de riesgo y preadolescentes en el resto de España, lo que supone una reducción del 13%.

Las Comunidades Autónomas que han introducido la vacunación en la infancia registran un descenso de la tasa de hospitalizaciones por varicela del 39% respecto a la tasa del período en el periodo prevacunal, mientras que en el resto de Comunidades el descenso de la tasa de hospitalizaciones ha sido del 7%.

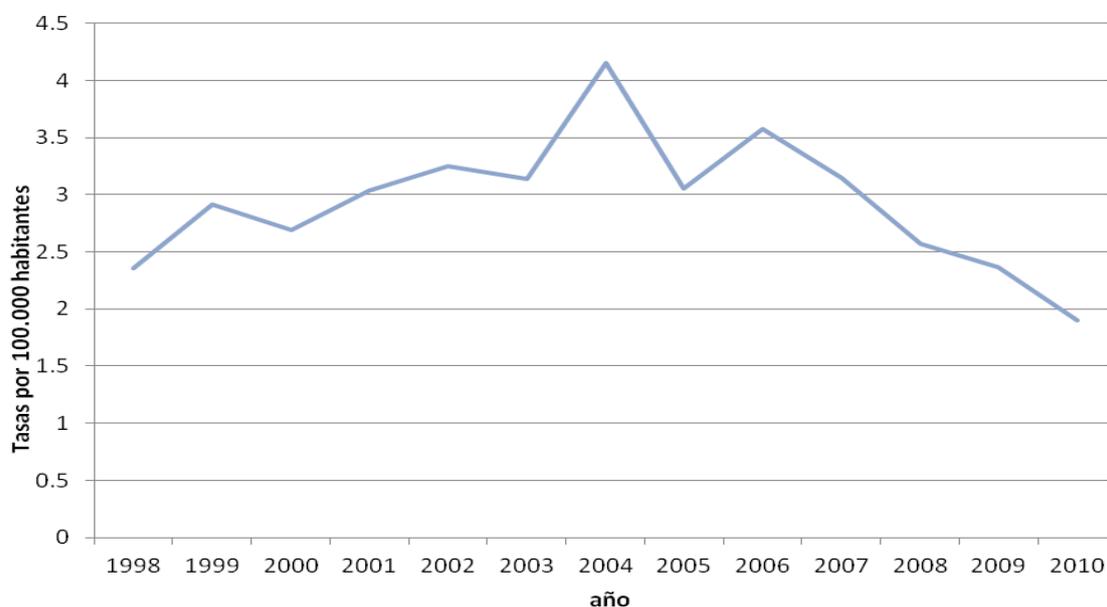
El 60% de los ingresos por varicela han sido personas menores de 15 años, tanto el período de prevacunal como en el de postvacunal. La mayor tasa de ingresos se da en los menores de 1 año, seguido del grupo de edad entre 1 y 4 años.

Después de introducir la vacuna, hay un descenso de las tasas de hospitalización en España en cinco grupos de edad, siendo los más relevantes los grupos de edad entre 10 y 14 años con una reducción del 29%, entre 25 y 29 un 34% y entre 30 y 39 un 38%.

Las comunidades que han introducido la vacuna en la infancia experimentan una reducción, en conjunto, de hospitalizaciones por varicela en todas las edades, especialmente en el grupo de edad entre 10 y 14 años y adultos de 35 a 44 años, con disminuciones del 61% y 62%, respectivamente. También hay una reducción importante de la tasa de hospitalización en niños menores de 1 año y el grupo de edad de niños de 1 a 4 años.

Las comunidades en las que solo se vacuna en grupos de riesgo y preadolescentes experimentan una reducción de la hospitalización más importante en los grupos de adultos entre 25 y 34 años (63%) y de 35 a 44 años (33%), con reducciones más bajas en adolescentes y niños.

*Gráfico 4. Tasa de hospitalizaciones por varicela por 100.000 habitantes. España. 1998-2010.*



*Fuente: Instituto Nacional de Estadística*<sup>29</sup>

## Mortalidad en España

La mortalidad por varicela, según la Estadística por mortalidad del Instituto Nacional de Estadística, muestra 103 muertes por varicela en el período entre 1999 y 2010, con una tasa anual de 8,5 defunciones y una tasa media anual de 0,2 defunciones por cada millón de habitantes. (Tabla 1)

El 83,5% de defunciones fueron en mayores de 25 años, destacando el grupo entre 35 y 44 años con el 24,3%, y el grupo entre 25 y 34 años con el 17,5% del total de muertes por varicela.

Tabla 1. Defunciones por varicela. España. 1999-2010.

Defunciones por varicela por grupos de edad y sexo. España 1999-2010																									
Año	<1 año		1-4 años		5-14 años		15-24 años		25-34 años		35-44 años		45-54 años		55-64 años		65-74 años		75-84 años		>85 años		Total		
	H	M	H	M	H	M	H	M	H	M	H	M	H	M	H	M	H	M	H	M	H	M	T		
1999				1	1	2	1		1								2						5	3	8
2000			1						4	1	2	1											8	1	9
2001			1		1						1									1			3	1	4
2002		1	1	2						3					1	2							4	6	10
2003				2			1				4	1				1				1	1		7	4	11
2004									2	1	2	3	1		2		1	1		1			9	5	14
2005									2	4						1		2		1			8	2	10
2006		1							1	2	3				1			3			1		6	6	12
2007			1										1	1						3			2	4	6
2008									1	1			1						1			1	3	2	5
2009									1		2				1				2	1			5	2	7
2010										1		2	1		1				1		1		4	3	7
<b>Total</b>	<b>2</b>	<b>4</b>	<b>5</b>	<b>2</b>	<b>2</b>	<b>2</b>	<b>2</b>	<b>9</b>	<b>9</b>	<b>17</b>	<b>8</b>	<b>5</b>	<b>2</b>	<b>6</b>	<b>1</b>	<b>6</b>	<b>1</b>	<b>8</b>	<b>5</b>	<b>5</b>	<b>4</b>	<b>64</b>	<b>39</b>	<b>103</b>	
<b>Total (H+M)</b>	<b>2</b>	<b>9</b>	<b>4</b>	<b>2</b>	<b>18</b>	<b>23</b>	<b>7</b>	<b>7</b>	<b>7</b>	<b>13</b>	<b>9</b>	<b>108</b>													
<b>% Total</b>	<b>1,9</b>	<b>8,7</b>	<b>3,9</b>	<b>1,9</b>	<b>17,5</b>	<b>24,3</b>	<b>6,8</b>	<b>6,8</b>	<b>6,8</b>	<b>12,6</b>	<b>8,7</b>	<b>100%</b>													

Fuente: Instituto Nacional de Estadística<sup>8</sup>

## Incidencia en Asturias

En Asturias la vacunación se administra a adolescentes y adultos que no hayan tenido la enfermedad a los 10 años de edad. (Tabla 2)

Tabla 2. Calendario de vacunaciones del adulto en Asturias. Año 2010.

Vacuna	Grupo de edad (años)						
	14	15 a 34	35 a 49	50 a 59	60 a 64	65 a 74	75 y más
Tétanos-Difteria (Td)	6ª dosis Calendario	Completar la pauta de vacunación si vacunación ausente o incompleta			1 dosis de recuerdo	Completar la pauta de vacunación si vacunación ausente o incompleta	
Gripe	1 dosis anual en personas con indicación médica u ocupacional o contactos familiares de personas con indicación médica					1 dosis cada año (vacuna con inmunogenicidad aumentada para residentes en instituciones)	
Neumococo (23 polisacáridos)	1 dosis en personas con indicación médica (1 dosis de revacunación en inmunodeprimidos y asplenia)					1 dosis en personas no vacunadas residentes en instituciones o con indicación médica (1 dosis de revacunación si vacunación previa con >65 años hace >5 años)	
Meningococo C conjugada	1 dosis si no se ha vacunado con >12 meses de edad	1 dosis en personas con indicación médica u otras indicaciones					
Triple vírica (SRP)	Completar hasta 2 dosis (separadas >1 mes) si vacunación ausente o incompleta		Vacunación no indicada				
Varicela	2 dosis (separadas >1 mes) en personas que se confirman como susceptibles, especialmente con indicación médica, ocupacional u otras						
Hepatitis B	3 dosis (a los 0-1-6 meses) en personas con indicación médica, ocupacional, conductual u otras						
Hepatitis A	2 dosis (a los 0-6 meses) en personas con indicación médica, ocupacional, conductual u otras			Vacunación no indicada			

Para todas las personas del grupo de edad  
 Sólo a personas con indicación médica o de otro tipo  
 Captación de personas con vacunación ausente o incompleta  
 Vacunación no indicada

Fuente: Ministerio de sanidad, servicios sociales e igualdad<sup>30</sup>

La prevalencia de la infección por varicela según la encuesta de seroprevalencia en Asturias en el bienio 2007-2008 muestra tasas del 48% en niños de 2 a 5 años, y unas tasas mucho más altas, aproximadamente del 87% en niños entre 6 y 9 años. En el grupo de edad de 10 a 14 años la tasa es del 97%. (Tabla 3)

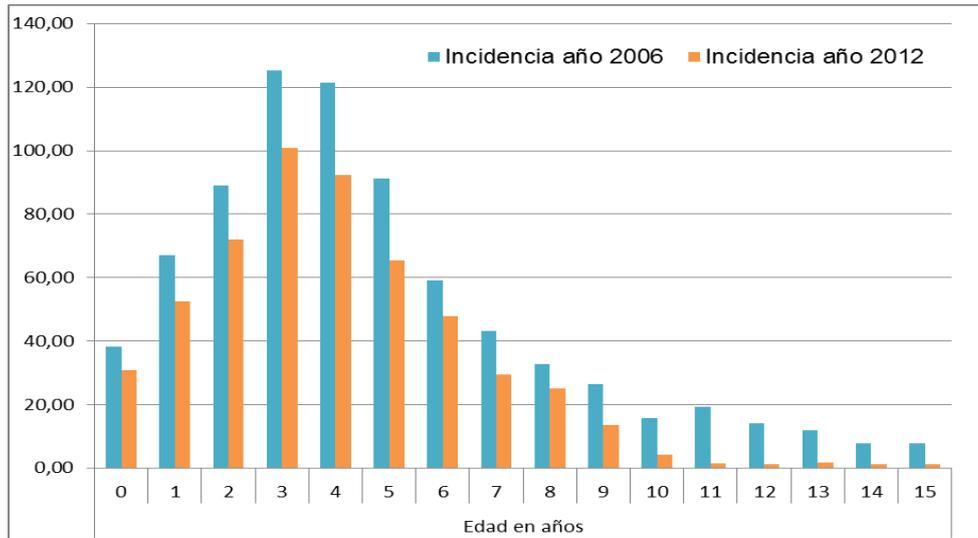
Tabla 3. Encuesta serológica. Asturias.

Grupo Edad	España 1996		Asturias 2007-2008		Diferencia	p
	Prevalencia	IC 95%	Prevalencia	IC 95%		
2-5	47,2	40,2-54,3	48	(35,8-60,4)	0,8	N S
6-9	79,3	74,5-84,2	86,8	(76,7-92,9)	7,5	N S
10-14	90,9	87,4-94,4	97	(92,5-98,5)	6,1	significativa
15-19	95,1	93,0-97,2	93,4	(88,3-96,4)	-1,7	N S
20-24	91	87,4-94,5	95,8	(90,0-98,3)	4,8	N S
25-29	94,6	92,1-97	97,6	(94,6-98,9)	3	N S
30-39	97,4	95,9-99	98,4	(96,1-99,4)	1	N S

Fuente: Gobierno del Principado de Asturias<sup>31</sup>

Comparando la prevalencia de la infección en España en 1996 y Asturias en el bienio 2007-2008 en el grupo de edad 10-14 años, podemos estimar que la vacunación de susceptibles a los 10 años de edad sería aproximadamente del 68%.

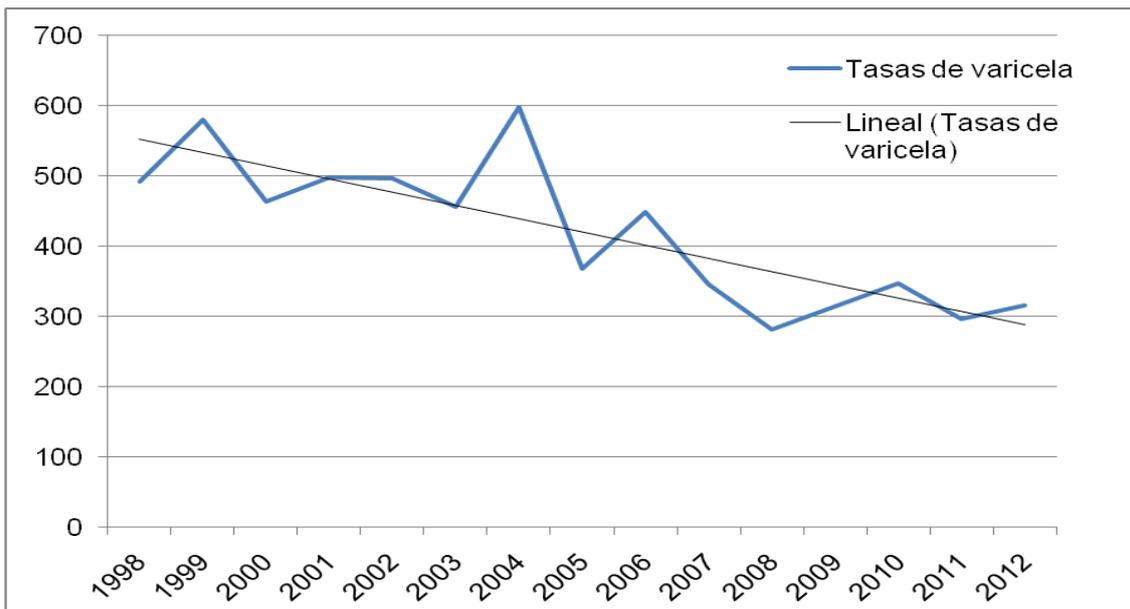
Gráfico 5. Incidencia de varicela por edad en menores de 15 años. Asturias. 2006 y 2012. Elaboración propia



La incidencia de varicela asciende progresivamente desde el nacimiento, teniendo un pico de incidencia a los 3 años, y descendiendo progresivamente hasta los 11 años, siendo a partir de esta edad mucho menor. Comparando la incidencia de 2012 en relación a la de 2006 se observa que ha descendido en todas las edades. (Gráfico 5)

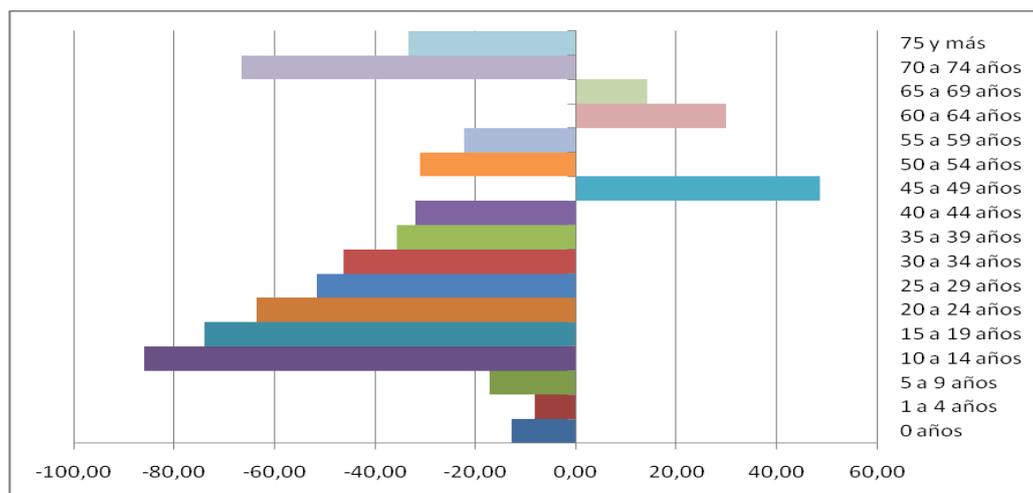
La evolución de la incidencia en el periodo comprendido entre 1998 y 2012 presenta una tendencia decreciente en Asturias. (Gráfico 6)

Gráfico 6. Tasas de varicela por 100.000 habitantes. Asturias. 2006-2012. Elaboración propia



Fuente: Instituto de Salud Carlos III<sup>28</sup>

Gráfico 7. Cambios en % de casos de varicela por grupos de edad. Asturias. Años 2006 y 2012. Elaboración propia.



La incidencia de la enfermedad ha disminuido significativamente en menores de 40 años en todos los grupos de edad, con disminuciones que oscilan entre el 86% en el grupo de 10 a 14 años y el 20% en el grupo de 1 a 4 años.

En menores de 1 año, población donde no está indicada la vacunación, la disminución de la incidencia ha sido del 19%. (Gráfico 7; Tabla 4)

Tabla 4. Cambio en la incidencia por grupo de edad. Años 2006 y 2012. Elaboración propia

		Incidencia 2006	Incidencia 2012	Cambio en % 2006-2012	p
Grupo edad	0 años	38,27	30,92	-19,20	0,020
	1-4	100,21	79,92	-20,25	0,000
	5-9	50,81	36,78	-27,61	0,000
	10-14	13,56	1,92	-85,83	0,000
	15-19	4,83	1,51	-68,79	0,000
	20-24	3,15	1,53	-51,28	0,000
	25-29	2,38	1,53	-35,57	0,000
	30-34	2,92	1,66	-43,29	0,000
	35-39	2,66	1,56	-41,35	0,000
	40-44	1,54	1,05	-32,11	0,005
	45-49	0,41	0,62	52,31	No significativo
	50-54	0,37	0,23	-37,62	No significativo
	55-59	0,25	0,18	-27,75	No significativo
	60-64	0,17	0,18	8,95	No significativo
	65-69	0,14	0,13	-3,59	No significativo
	70-74	0,10	0,04	-53,47	No significativo
	75 y más	0,10	0,06	-41,11	No significativo

## 3.2 Características de la vacuna

Existen 2 vacunas autorizadas en España. Ambas son vacunas de virus vivos atenuados.

### Inmunogenicidad

La inmunogenicidad de la vacuna muestra una seroconversión a las 8 semanas del 94%<sup>32</sup>, y una persistencia de los anticuerpos a los 6 años del 100%.<sup>33</sup>

### Eficacia

La eficacia es del 100% en los 9 primeros meses de seguimiento<sup>32</sup>, y baja hasta el 94,9% a los 2 años, con una dosis de la vacuna.<sup>33</sup> Con 2 dosis, la eficacia es del 98% en individuos sanos menores de 12 años de edad, y entre el 80-100% en individuos mayores de 13 años.<sup>34,56</sup>

### Efectividad

La efectividad en estudios de cohortes retrospectivos indica que la efectividad de una dosis de la vacuna frente a varicela oscila entre el 71-90%, con la excepción de dos estudios que indican una efectividad más baja. (Tabla 5) La efectividad frente a varicela moderada o severa oscila entre el 86-100%.<sup>35-49</sup> La efectividad vacunal post exposición es del 88-100%.<sup>50,51</sup>

Tabla 5. Efectividad en estudios de cohortes retrospectivos

<b>Autores</b>	<b>Cobertura vacunal</b>	<b>Efectividad</b>
Izurieta HS et al. JAMA; 1987	45	86
Clements D et al. Pediatric Infectious Disease Journal; 1999		83
Galil K et al. New England Journal of Medicine; 2002	80	44
Galil K et al. Journal of Infectious Diseases; 2002	73	95
Buchholz U et al. Pediatrics; 1999	87/30	71/67-100
Dworkin et al. Clinical Infectious Diseases; 2002		84/89
CDC; 2004	96	85

<b>Autores</b>	<b>Cobertura vacunal</b>	<b>Efectividad</b>
Tugwell BD et al. Pediatrics; 2004	97	72
Lee BR et al. Journal of Infectious Diseases; 2004	53	56
Marin M et al. Pediatrics; 2005	74	89
Habbad MB et al. Pediatrics; 2005		87
López AS et al. Pediatrics; 2006	96	82
CDC; 2006	81	81
Parker AA et al. Journal of Infectious Diseases; 2008	98	87

*Fuente:* <sup>32-48</sup>

La efectividad con 2 dosis ronda el 98%, y el refuerzo de la inmunidad evita que la efectividad disminuya, como ocurre con la administración de una dosis (disminución de hasta el 61% en el primer año). El incremento de efectividad ajustada de la segunda dosis es del 76%, y además se reduce el riesgo de padecer varicela post vacunal un 95%.<sup>52-55</sup>

## **Seguridad**

Los ensayos clínicos realizados apuntan a que la vacunación presenta efectos adversos frecuentes como dolor (26,7%), enrojecimiento (5,7%) y erupción de tipo varicelosa en la zona de inyección (2,2%) y fiebre.

Otros efectos menos frecuentes son la infección del tracto respiratorio superior, gripe o varicela.<sup>56</sup>

### 3.3 Repercusiones de la modificación del Programa de Vacunación

La vacuna se puede administrar simultáneamente a la vacuna triple vírica a los 15 meses y 3 años de edad. (Gráfico 8)

Asumiendo un precio por dosis de 39,52 euros<sup>57</sup>, y vacunando con dos dosis a 16.593 niños, el coste de incluir la vacuna en el calendario infantil de vacunaciones de Asturias ascenderá a 1.311.511 euros anuales.

Las modificaciones del calendario vacunal están reguladas por la Dirección General de Salud Pública, y un Comité Asesor del Principado de Asturias se encarga de proponer modificaciones. La modificación del calendario se hace por resoluciones, y la última modificación es del año 2008.<sup>58</sup>

Gráfico 8. Calendario infantil de vacunaciones en Asturias. Año 2009.

Recién nacido	2 meses	4 meses	6 meses	15 meses	18 meses
Hepatitis B	Hepatitis B <sup>(1)</sup>		Hepatitis B		
	Difteria Tétanos Tosferina	Difteria Tétanos Tosferina	Difteria Tétanos Tosferina	Sarampión Rubéola Parotiditis	Difteria Tétanos Tosferina
	Poliomielitis	Poliomielitis	Poliomielitis		Poliomielitis
	<i>Haemophilus influenzae</i> tipo b	<i>Haemophilus influenzae</i> tipo b	<i>Haemophilus influenzae</i> tipo b		<i>Haemophilus influenzae</i> tipo b
	Meningococo C	Meningococo C		Meningococo C	

3 años	6 años	10 años	13 años	14 años
			Hepatitis B <sup>(3)</sup>	
Sarampión Rubéola Parotiditis	Difteria Tétanos Tosferina	Varicela <sup>(2)</sup>	Virus del Papiloma Humano <sup>(4)</sup>	Difteria Tétanos
				Meningococo C <sup>(5)</sup>

(1) Esta dosis puede adelantarse o retrasarse 1 mes  
(2) Sólo a los que no hayan pasado la enfermedad ni hayan sido vacunados anteriormente  
(3) Sólo a los que no hayan sido vacunados anteriormente (pauta de 3 dosis, a los 0-1-6 meses)  
(4) Sólo a niñas nacidas a partir de 1995 (pauta de 3 dosis, a los 0-1-6 meses)  
(5) Sólo a los que no hayan recibido al menos 1 dosis con más de 12 meses de edad

Fuente: Ministerio de sanidad, servicios sociales e igualdad<sup>30</sup>

### **3.4 Aspectos éticos**

Dado que actualmente la vacuna de la varicela en Asturias se puede comprar de manera privada, es un hecho que diferencia a las personas según sus recursos económicos, lo cual va en dirección contraria a la ética y la equidad.

## 3.5 Evaluación económica

Los estudios de evaluación económica<sup>59-67</sup> indican que desde un punto de vista social la vacuna es costo-beneficiosa, mientras que no lo es desde el punto de vista del proveedor de servicios sanitarios. (Tabla 6)

La asistencia sanitaria en España se financia a través de los impuestos de los ciudadanos, por lo que es la perspectiva social la que adquiere mayor dimensión a la hora de valorar la introducción de una medida preventiva como la que exponemos. Los estudios referidos a España<sup>61,64</sup> difieren en el beneficio obtenido por cada euro invertido, variando el ratio beneficio-coste entre 1,23 y 3,67 euros.

Tabla 6. Estudios económicos.

Estudio	Intervención		Comparación	Resultados
	Estrategias de vacunación	Dosis		Perspectiva social
Coudeville L 2005	Infancia 19 meses Infancia 19 meses + catch-up (2-11 años)	1	No vacunación	Francia RBC =3,42; Alemania RBC =3,49 Francia RBC =3,42; Alemania RBC =3,49
Goldman GS 2005	Infancia probablemente < 10 años	1	Incidencia HZ	
Lenne X 2006	Infancia 1-2 años Infancia 1-2 años + catch-up (2-11 años)	1	No vacunación	RBC =3,67 RBC =3,77
Hammerschmidt 2007	Infancia 11-23 meses + catch-up (2-17 años)	2	Adolescentes	RBC =2,56
Zhou F 2008	Infancia 11-15 meses Infancia 4-6 años	1 2	No vacunación	RBC =4,37** RBC =2,73**, RBCI(2 dosis) =0,56 ICER(2 dosis vs 1)=109.000\$/QALY ICER(2 dosis vs 1)= 343\$/caso prevenible
Pérez-Rubio A 2008	Infancia 15 meses	1 2	No vacunación	RBC =1,23** RBC = 0,65
Bonanni P 2008	Infancia 1a y 18 meses Adolescentes 13 años Infancia + catch-up adolescentes	2	No vacunación	RBC =2,13 RBC =1,66 RBC =2,07
Banz K 2009	Infancia 1 año y 2 años Infancia 1 año y 2 años +catch-up (11-15a)	2	Adolescentes 11-15 años	RBC =1,29 RBC =1,22
Van Hoek AJ 2012	Infancia (1año y 3 años) Infancia (1a y 3 a) + VHZ ≥60años VHZ ≥ 60años	2	No vacunación	Coste/QALY < 20.000€*** QALY ganados vs no vacunación 0,41 0,50 0,49

AVG=Años de Vida Ganados; CE= Coste-efectividad; CHF= Francos suizos; HZ= Herpes Zoster; HZ=Vacuna para el Herpes Zoster. ICER= Ratio Coste Efectividad Incremental; QALY= Año de vida ajustado por calidad. RBC= Ratio Beneficio Coste; RBCI= Ratio Beneficio Coste Incremental; \*Costes médicos extras por aumento de la incidencia de HZ en un periodo de 50 años, 280\$/caso HZ. \*\*Perspectiva social, incluye costes tangibles directos sanitarios (afrentados por el proveedor de los servicios sanitarios) + costes indirectos de la enfermedad (pérdidas de productividad de los cuidadores). \*\*\*Costes directos sanitarios por QALY calculados en base a una tasa de descuento del 3,5% y un horizonte temporal infinito

Fuente: <sup>59-67</sup>

## 3.6 Herpes zóster

No se han tenido en cuenta los posibles cambios de la incidencia de herpes zóster en este trabajo, dado que no hay estudios concluyentes que demuestren un aumento o un descenso claro y significativo.

Hay estudios que afirman que no se ha producido un aumento de la incidencia de la enfermedad después de la vacunación, mientras que otros estudios estiman un aumento de la enfermedad, y un descenso de la misma a largo plazo.<sup>68,69,70</sup>

## IV. Discusión

Si observamos la encuesta seroepidemiológica nacional o la de Asturias podemos comprobar que la infección por virus de varicela es extremadamente frecuente, y para los 15-19 años más del 93% presentan anticuerpos frente a la enfermedad.

Además de frecuente, tampoco podemos olvidar que en ocasiones se presentan casos graves que exigen ingreso hospitalario. Las Comunidades Autónomas que han implantado programas de vacunación sistemática han obtenido una gran reducción de la tasa de hospitalización, y por tanto una reducción de casos graves.

Tampoco es desdeñable la mortalidad que origina en edades jóvenes con los consiguientes años potenciales de vida perdidos.

En ausencia de vacunación en menores de 10 años, los datos de seroprevalencia de Asturias actuales no debieran diferir de los nacionales de 1996 ya que no existen factores epidemiológicos que expliquen diferencias en la infección por el virus salvaje de la varicela entre Asturias y el resto del Estado Español ni tampoco deberíamos prever cambios entre 1996 y el año 2007.

La incidencia de la enfermedad en España ha descendido el 36% en los últimos años que no se explicaría por la vacunación de grupos de riesgo y susceptibles a los 10 años de edad.

No disponemos de datos actuales de seroprevalencia a nivel nacional, pero comparando la encuesta seroepidemiológica de 2007-2008 de Asturias con la nacional de 1996 se observa que entre los asturianos menores de 15 años de edad, la prevalencia de anticuerpos frente a varicela es superior a la nacional de 1996. Sin embargo, la incidencia de la enfermedad en Asturias ha descendido de forma significativa en los últimos años. Habiendo bajado la incidencia de la enfermedad la mayor prevalencia de anticuerpos en menores de 10 años solo se explicaría por la vacunación financiada por los padres.

Por otra parte, el descenso significativo de la incidencia de la enfermedad en Asturias en menores de 1 año, donde no está indicada la vacunación, solo se puede explicar por una disminución de la circulación del virus salvaje de la varicela que se confirma por una disminución significativa de la incidencia de la enfermedad en todos los menores de 45 años.

La vacunación de grupos de riesgo y de susceptibles mayores de 10 años podría explicar la mayor prevalencia de anticuerpos y la disminución de la incidencia de mayores de esa edad pero no la mayor prevalencia de anticuerpos ni la disminución de la incidencia en menores de 10 años.

La vacunación no sistemática de lactantes financiada por los padres puede modificar la epidemiología de la varicela en Asturias, disminuyendo la circulación del virus salvaje de la varicela y retrasando el contacto del mismo con la población a edades posteriores donde la gravedad de la enfermedad es mucho mayor. Esto no tendría mayores consecuencias en la salud de la población si la cobertura de la vacunación de susceptibles a los 10 años fuera próxima al 100%. Sin embargo, hemos estimado que la cobertura a esas edades solamente alcanza el 67%. Si se continúa con la vacunación no sistemática, financiada por los padres, cada vez será mayor la proporción de susceptibles a los 10 años de edad, y si no se mejoran las coberturas vacunales a esa edad, mayor será la proporción de adultos susceptibles a riesgo de padecer formas graves de varicela.

La vacuna frente a varicela es un método eficaz para hacer frente a la enfermedad. La seroconversión pasadas 8 semanas es cercana al 100%, porcentaje que se alcanza pasados unos años.

La efectividad con 2 dosis es muy alta, rondando el 98%, lo que unido a un perfil de seguridad en el que los efectos adversos más frecuentes son leves, hacen que la vacuna sea una opción adecuada sin grandes inconvenientes, desde el punto de vista de la efectividad y seguridad.

Las repercusiones con otras vacunas son mínimas, pudiendo administrarse conjuntamente a la vacuna triple vírica a los 15 meses y 3 años de edad. La única repercusión importante sería en el aspecto económico, superando su coste anual el millón de euros, que en la situación económica actual es difícil de asumir.

No obstante, esta medida ha demostrado ser costo-beneficiosa desde un punto de vista social. Al estar el sistema sanitario financiado por los ciudadanos en España, este es el punto desde el cual creemos que la vacuna debe ser valorada, y presenta un ratio beneficio-coste positivo.

Además, se aseguraría respetar los aspectos éticos, ofreciendo a toda la población la posibilidad de vacunación, sin tener en cuenta el nivel de ingresos de las familias, factor discriminatorio que actualmente existe, y eliminando las diferencias existentes entre los niños de diferentes Comunidades Autónomas.

## V. Conclusiones y propuestas

La introducción de la vacunación sistemática con dos dosis frente a varicela en Asturias:

Disminuiría rápidamente la carga de la enfermedad.

La vacuna frente a varicela ha demostrado una alta eficacia y efectividad, con un perfil de seguridad adecuado.

La introducción de la vacuna en el Programa de vacunaciones de Asturias no tendría repercusiones negativas y se alcanzarían coberturas similares a las de triple vírica, ya que se aplicarían en el mismo acto vacunal.

La vacunación incluida en el Programa de vacunaciones de Asturias, con altas coberturas, consigue objetivos desde el punto de vista ético.

Desde el punto de vista social la vacunación frente a varicela supera en beneficios a los costes.

Propuesta:

Se propone incluir la vacunación frente a varicela en el Programa de vacunaciones de Asturias a los 15 meses y 3 años de edad al mismo tiempo que la vacuna triple vírica.

Esta inclusión no tiene por qué ser inmediata, sino que se puede plantear con un horizonte comprendido entre 3 y 5 años.

En el caso de que esta medida no se pueda implementar, se recomienda aumentar la cobertura de vacunación de adolescentes a los 10 años de edad, para disminuir la probabilidad de enfermedad grave en la edad adulta.

## VI. Bibliografía

<sup>1</sup>Heymann DL, editor. El control de las enfermedades transmisibles. Washington DC: Organización Panamericana de la Salud. 2005.

<sup>2</sup><http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/medlineplus.html> [Internet] [05/07/2013]

[http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/ency/esp\\_imagepages/2318.htm](http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/ency/esp_imagepages/2318.htm)

<sup>3</sup><http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/medlineplus.html> [Internet] [05/07/2013]

[http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/ency/esp\\_imagepages/19655.htm](http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/ency/esp_imagepages/19655.htm)

<sup>4</sup><http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/medlineplus.html> [Internet] [05/07/2013]

[http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/ency/esp\\_imagepages/1507.htm](http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/ency/esp_imagepages/1507.htm)

<sup>5</sup><http://www.msc.es/> [Internet] Madrid: Ministerio de sanidad, política social e igualdad; 2011 [05/04/2013]

[http://www.msc.es/ciudadanos/proteccionSalud/vacunaciones/docs/Criterios\\_ProgramaVacunas.pdf](http://www.msc.es/ciudadanos/proteccionSalud/vacunaciones/docs/Criterios_ProgramaVacunas.pdf)

<sup>6</sup>Murray CJL, López AD, editores. The global burden of disease: a comprehensive assessment of mortality and disability from diseases, injuries, and risk factors in 1990 projected to 2020. Cambridge: Harvard University Press. 1996.

<sup>7</sup>Cortés M, Pereira J, Peña-Rey I, Gènova R, Amela C. Carga de enfermedad atribuible a las afecciones inmunoprevenibles en la población infantojuvenil española. Gac Sanit 2004; 18(4): 312-20.

<sup>8</sup><http://www.ine.es/> [Internet] [20/03/2013]

<http://www.ine.es/jaxi/tabla.do?path=/t15/p417/a2005/l0/&file=01000.px&type=pcaxis&L=0>

<sup>9</sup>Stouthard MEA, Essink-Bot ML, Bonsel GJ, et al. Disability weights for diseases in The Netherlands. Rotterdam: Department of Public Health, Erasmus University Rotterdam, 1997.

<sup>10</sup>Pereira J, Cañón J, Álvarez E, Gènova R. La medida de los problemas de salud en el ámbito internacional: los estudios de carga de enfermedad. Rev Admin Sanitaria. 2001; V (19): 441-66.

<sup>11</sup><http://www.aemps.gob.es/> [Internet] [18/04/2013]  
<http://www.aemps.gob.es/cima/fichasTecnicas.do?metodo=detalleForm>

<sup>12</sup><http://www.ema.europa.eu/ema/> [Internet] [18/04/2013]  
[http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/landing/human\\_medicines\\_regulatory.jsp&](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/landing/human_medicines_regulatory.jsp&)

<sup>13</sup><http://www.ema.europa.eu/ema/> [Internet] Londres: Agencia Europea de Medicamentos; 2006 [20/04/2013]  
[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guide\\_line/2009/09/WC500003870.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guide_line/2009/09/WC500003870.pdf)

<sup>14</sup>Pérez-Martín J, Navarro-Alonso JA. Evolución de las enfermedades infecciosas tras la vacunación. En: Vacunas. Algo más que el calendario vacunal. Cuestiones y respuestas. Hidalgo Vicario y Montón Álvarez. Editores. 2010.

<sup>15</sup>Portero Alonso A, Pastor Villalba E, Alguacil Ramos AM, Martín Iborra R, Lluch Rodrigo JA. Bajas coberturas frente al VPH en adolescentes en la Comunidad Valenciana: ¿información insuficiente o alarma social? En: De Juanes JR, ed. XVIII Jornadas Internacionales sobre Actualización en Vacunas. Hospital 12 de Octubre de Madrid: ASFORISP; 2010. P. 61-2.

<sup>16</sup>Dawson A, Verweij M. Introduction: ethics, prevention and public health. En: Ethics, prevention and public health. Ed. Angus Dawson and Marcel Verweij. 2009. Oxford.

<sup>17</sup>Verweij M, Dawson A. Ethical principles for collective immunization programmes. Vaccine. 2004; 22(23-24): 3122-26.

<sup>18</sup>Kimman TG, Boot HJ, Berbers GA, Vermeer-de Bondt PE, Ardine de Wit, de Melker HE. Developing a vaccination evaluation model to support evidence-based decision making a national immunization programs. Vaccine. 2006; 24(22): 4769-78.

<sup>19</sup>Stefanoff P, Mamelund SE, Robinson M, Netterlid E, Tuells J, Bergsaker MA, et al. Tracking parental attitudes on vaccination across European countries: The Vaccine Safety, Attitudes, Training and Communication Project (VACSATC). Vaccine. 2010; 28(35): 5731-7.

<sup>20</sup>Kennedy A. Changing the conversation: providers addressing parental hesitancy. Program and abstracts of the 45<sup>th</sup> Annual National Immunization Conference. Washington DC. 2011, Mar 28-31.

<sup>21</sup><http://www.aes.es/> [Internet] Barcelona: Asociación de economía de la salud; 2008 [09/05/2013] <http://www.aes.es/Publicaciones/AESEE2.pdf>

<sup>22</sup>Chisholm D, Evans DB. Economic evaluation in health: saving money or improving care? J Med Economics. 2007; 10: 325-337.

<sup>23</sup>Erickson LJ, De Walsc P, Faranda L. An analytical framework for immunization programs in Canada. Vaccine. 2005; 23(19): 2470-6.

<sup>24</sup>Kim SY, Goldie SJ. Cost-effectiveness analyses of vaccination programmes: a focused review of modeling approaches. Pharmacoeconomics. 2008; 26(3): 191-215.

<sup>25</sup>Drummond MF, Stoddard GL, Torrance GW. Métodos para la evaluación económica de los programas de atención a la salud. Ediciones Díaz de Santos SA. 1<sup>o</sup> Ed. Madrid. 1991.

<sup>26</sup><http://www.ine.es/> [Internet] [20/03/2013] <http://www.ine.es/jaxi/menu.do?type=pcaxis&path=/t20/e245/&file=inebase>

<sup>27</sup><http://www.isciii.es/> [Internet] Madrid: Ministerio de sanidad y consumo; 2000 [20/03/213] <http://www.isciii.es/ISCIII/es/contenidos/fd-servicios-cientifico-tecnicos/fd-vigilancias-alertas/fd-enfermedades/SEROEPIDEMIOLOGICO.pdf>

<sup>28</sup><http://www.isciii.es/> [Internet] [20/03/2013] <http://www.isciii.es/ISCIII/es/contenidos/fd-servicios-cientifico-tecnicos/fd-vigilancias-alertas/fd-enfermedades/enfermedades-declaracion-obligatoria-series-temporales.shtml>

<sup>29</sup><http://www.ine.es/> [Internet] [21/03/2013] <http://www.ine.es/jaxi/menu.do?type=pcaxis&path=/t15/p414&file=inebase&L=0>

<sup>30</sup><http://www.msc.es/> [Internet] [12/03/2013] <http://www.msc.es/ciudadanos/proteccionSalud/infancia/vacunaciones/programa/vacunaciones.htm>

- <sup>31</sup><http://www.asturias.es/> [Internet] [22/03/2013]  
<http://www.asturias.es/portal/site/astursalud/menuitem.632e10e1f93cddbddd00761b968414ea0/?vgnnextoid=c2a5570b603a3210VgnVCM10000097030a0aRCRD>
- <sup>32</sup>Weibel RE, Neff BJ, Kuter BJ, Guess HA, Rothenberger CA, Fitzgerald AJ, et al. Live attenuated varicella virus vaccine. Efficacy trial in healthy children. *N Eng J Med*. 1984; 310(22): 1409-15.
- <sup>33</sup>Kuter BJ, Weibel RE, Guess HA, Matthews H, Morton DH, Neff BJ, et al. Oka/Merck varicella vaccine in healthy children: final report of a 2-year efficacy study and a 7-year follow-up studies. *Vaccine*. 1991; 9(9): 643-7.
- <sup>34</sup>Kuter B, Matthews H, Shinefield H, Black S, Dennehy P, Watson B, et al. Ten year follow-up of healthy children who received one or two injections of varicella vaccine. *Pediatr Infect Dis J*. 2004; 23(2): 132-7.
- <sup>35</sup>Izurieta HS, Strebel PM, Blake PA. Postlicensure effectiveness of varicella vaccine during an outbreak in a child care center. *JAMA*. 1997; 278(18): 1495-9.
- <sup>36</sup>Clements DA, Moreira SP, Coplan PM, Bland CL, Walter EB. Postlicensure study of varicella vaccine effectiveness in a day-care setting. *Pediatr Infect Dis J*. 1999; 18(12): 1047-50.
- <sup>37</sup>Galil K, Lee B, Strine T, Carraher C, Baughman AL, Eaton M, et al. Outbreak of varicella at a day-care center despite vaccination. *N Eng J Med*. 2002; 347(24): 1909-15.
- <sup>38</sup>Galil K, Fair E, Mountcastle N, Britz P, Seward J. Younger age at vaccination may increase risk of varicella vaccine failure. *J Infect Dis*. 2002; 186(1): 102-5.
- <sup>39</sup>Buchholz U, Moolenaar R, Peterson C, Mascola L. Varicella outbreaks after vaccine licensure: should they make you chicken? *Pediatrics*. 1999; 104(3 Pt1): 561-3.
- <sup>40</sup>Dworkin MS, Jennings CE, Roth-Thomas J, Lang JE, Stukenberg C, Lumpkin JR. An outbreak of varicella among children attending preschool and elementary school in Illinois. *Clin Infect Dis*. 2002; 35(1): 102-4.
- <sup>41</sup>Center for Disease Control and Prevention. CDC Morbidity and Mortality Weekly Report. Atlanta. 2004.

<sup>42</sup>Center for Disease Control and Prevention. CDC Morbidity and Mortality Weekly Report. Atlanta. 2006.

<sup>43</sup>Tugwell BD, Lee LE, Gillette H, Lorber EM, Hedberg K, Cieslak PR. Chickenpox outbreak in a highly vaccinated school population. *Pediatrics*. 2004; 113(3 Pt1): 455-9.

<sup>44</sup>Lee BR, Feaver SL, Miller CA, Hedberg CW, Ehresmann KR. An elementary school outbreak of varicella attributed to vaccine failure: policy implications. *J Infect Dis*. 2004; 190(3): 477-83.

<sup>45</sup>Marin M, Nguyen HQ, Keen J, Jumaan AO, Mellen PM, Hayes EB, et al. Importance of catch-up vaccination: experience from a varicella outbreak, Maine, 2002-2003. *Pediatrics*. 2005; 115(4): 900-5.

<sup>46</sup>Haddad MB, Hill MB, Pavia AT, Green CE, Jumaan AO, De AK, et al. Vaccine effectiveness during a varicella outbreak among schoolchildren: Utah, 2002-2003. *Pediatrics*. 2005; 115(6): 1488-93.

<sup>47</sup>López AS, Guris D, Zimmerman L, Gladden L, Moore T, Haselow T, et al. One dose of varicella vaccine does not prevent school outbreaks: is it time for a second dose? *Pediatrics*. 2006; 117(6): 1070-7.

<sup>48</sup>Parker AA, Reynolds MA, Leung J, Anderson M, Rey A, Ortega-Sánchez IR, et al. Challenges to implementing second-dose varicella vaccination during an outbreak in absence of a routine 2-dose vaccination requirement: Maine, 2006. *J Infect Dis*. 2008; 197(Suppl2): S101-7.

<sup>49</sup>Seward JF, Marin M, Vázquez M. Varicella vaccine effectiveness in the US vaccination program: a review. *J Infect Dis*. 2008; 197(Suppl2): S82-9.

<sup>50</sup>Salzman MB, García C. Postexposure varicella vaccination in siblings of children with active varicella. *Pediatr Infect Dis J*. 1998; 17(3): 256-7.

<sup>51</sup>Watson B, Seward J, Yang A, Witte P, Lutz J, Chan C, et al. Postexposure effectiveness of varicella vaccine. *Pediatrics*. 2000; 105(1 Pt1): 84-8.

<sup>52</sup>Nguyen MD, Perella D, Watson B, Marin M, Renwick M, Spain CV. Incremental effectiveness of second dose varicella vaccination for outbreak control at an elementary school in Philadelphia, Pennsylvania, 2006. *Pediatr Infect Dis J*. 2010; 29(8): 685-9.

<sup>53</sup>Spackova M, Wiese-Posselt M, Dehnert M, Matysiak-Klose D, Heininger U, Siedler A. Comparative varicella vaccine effectiveness during outbreaks in day-care centres. *Vaccine*. 2010; 28(3): 686-91.

<sup>54</sup>Shapiro ED, Vázquez M, Esposito D, Holabird N, Steinberg SP, Dziura J, et al. Effectiveness of 2 doses of varicella vaccine in children. *J Infect Dis*. 2011; 203(3): 312-5.

<sup>55</sup>Cenoz MG, Martínez-Artola V., Guevara M., Ezpeleta C., Barricarte A., Castilla J. Effectiveness of one and two doses of varicella vaccine in preventing laboratory-confirmed cases in children in Navarre, Spain. *Hum Vaccin Immunother*. 2013; 9(5): ahead of print.

<sup>56</sup><http://www.aemps.gob.es/> [Internet] Madrid: Ministerio de sanidad, política social e igualdad; 2013 [20/04/2013]  
<http://www.aemps.gob.es/cima/especialidad.do?metodo=verFichaWordPdf&codigo=65709&formato=pdf&formulario=FICHAS&file=ficha.pdf>

<sup>57</sup><http://www.boe.es/> [Internet] Madrid: Ministerio de sanidad, política social e igualdad; 2012 [21/04/2013]  
<http://www.boe.es/boe/dias/2012/12/26/pdfs/BOE-B-2012-44836.pdf>

<sup>58</sup><http://www.asturias.es/> [Internet] [21/04/2013]  
<https://sede.asturias.es/portal/site/Asturias/menuitem.1003733838db7342ebc4e191100000f7/?vgnnextoid=d7d79d16b61ee010VgnVCM1000000100007fRCRD&i18n.http.lang=es&origen=BUSCADOR&fecha=09%2F09%2F2008&btn-busq-BOPA-fecha.x=-452&btn-busq-BOPA-fecha.y=-600&btn-busq-BOPA-fecha=Pulsa+para+buscar&FechaHidden1=FECHA&FechaCompHidden1=1>

<sup>59</sup>Coudeville L, Brunot A, Szucs TD, Dervaux B. The economic value of childhood varicella vaccination in France and Germany. *Value Health*. 2005; 8(3): 209-22.

<sup>60</sup>Goldman GS. Cost-benefit analysis of universal varicella vaccination in the U.S. taking into account the closely related herpes-zoster epidemiology. *Vaccine*. 2005; 23(25): 3349-55.

<sup>61</sup>Lenne X, Diez Domingo J, Gil A, Ridao M, Lluch JA, Dervaux B. Economic evaluation of varicella vaccination in Spain: results from a dynamic model. *Vaccine*. 2006; 24(47-48): 6980-9.

- <sup>62</sup>Hammerschmidt T, Bisanz H, Wutzler P. Universal mass vaccination against varicella in Germany using an MMRW combination vaccine with a two-dose schedule: an economic analysis. *Vaccine*. 2007; 25(42): 7307-12.
- <sup>63</sup>Zhou F, Ortega-Sánchez IR, Guris D, Shefer A, Lieu T, Seward JF. An economic analysis of the universal varicella vaccination program in the United States. *J Infect Dis*. 2008; 197(Suppl 2): S156-64.
- <sup>64</sup>Pérez-Rubio A, Castrodeza Sanz JJ, Gil Costa M, Luquero Alcalde FJ, Eiros Bouza J, Ortiz de Lejarazu R. Social and economic impact of chicken pox vaccine at 15 months of age. Castile and Leon, Spain, 2004. *Rev Esp Salud Pública*. 2008; 82(1): 101-9.
- <sup>65</sup>Bonanni P, Boccalini S, Bechini A, Banz K. Economic evaluation of varicella vaccination in Italian children and adolescents according to different intervention strategies: the burden of uncomplicated hospitalized cases. *Vaccine*. 2008; 26(44): 5619-26.
- <sup>66</sup>Banz K, Iseli A, Aebi C, Brunner M, Schmutz AM, Heininger U. Economic evaluation of varicella vaccination in Swiss children and adolescents. *Hum Vaccin*. 2009; 5(12): 847-57.
- <sup>67</sup>Van Hoek J, Melegaro A, Gay N, Bilcke J, Edmunds WJ. The cost-effectiveness of varicella and combined varicella and herpes zoster vaccination programmes in the United Kingdom. *Vaccine*. 2012; 30(6): 1225-34.
- <sup>68</sup>Poletti P, Melegaro A, Ajelli M, Del Fava E, Guzzeta G, Faustini L, et al. Perspectives on the impact of varicella immunization on herpes zoster. A model-based evaluation from three European countries. *PLoS One*. 2013; 8(4): e60732.
- <sup>69</sup>Gaillat J, Gajdos V, Launay O, Malvy D, Demoures B, Lewden L, et al. Does monastic life predispose to risk of Saint Anthony's fire (herpes zoster)? *Clin Infect Dis*. 2011; 53(5): 405-10.
- <sup>70</sup>Tanusepruto P, Zagorsky B, Chan KJ, Kwong JC. Population-based incidence of herpes zoster after introduction of a publicly funded varicella vaccination program. *Vaccine*. 2011; 29(47): 8580-4.

## VII. Agradecimientos

A Ismael Huertas, jefe del Servicio de Vigilancia Epidemiológica del Principado de Asturias, por facilitarnos los datos de enfermedad en la región.

A Manuel García Cenoz por su ayuda revisando este documento.

A Aurelio Barricarte Gurrea, mi tutor, por su ayuda y su guía a lo largo del proyecto, y su empeño por que todo fuese por el camino adecuado.

A mi familia, personas especiales y amigos, por su apoyo incondicional, sus ánimos y energía. Semper Fidelis.

**Stay hungry. Stay foolish.**