La aportación de las vacunas a la salud

EL VALOR DEL MEDICAMENTO

FUNDACIÓN Farmaindustria

La aportación de las vacunas a la salud

EL VALOR DEL MEDICAMENTO

Esta publicación forma parte del programa de trabajo de FARMAINDUSTRIA sobre *El valor del medicamento,* realizado en colaboración con un equipo de Health Outcomes Research Europe dirigido por Xavier Badía.

El contenido de esta publicación es responsabilidad de sus autores y no refleja necesariamente el punto de vista de FARMAINDUSTRIA.

Septiembre 2003

FUNDACIÓN Farmaindustria

Depósito legal M-xxxxx-2003

Tabla de contenidos

Puntos clave 3

Introducción 4

El descubrimiento de las vacunas y la prevención de la enfermedad 5

La aportación de las vacunas a la supervivencia y la salud de la población 7

Las infecciones evitables mediante vacunas 10

La eficiencia de las vacunas 14

Vacunas: hacia la erradicación de la enfermedad 17

El futuro de la investigación y desarrollo en vacunas 20

Conclusión 21

Bibliografía seleccionada: la aportación de las vacunas a la salud 22

Puntos clave

1 Las vacunas han constituido uno de los logros de salud pública más importantes de la humanidad de los últimos dos siglos.

2 200 años después de la primera inoculación existen 26 enfermedades infecciosas evitables mediante vacunas.

3 En 1974 sólo un 5% de los recién nacidos en los países desarrollados se vacunaban contra las seis principales enfermedades infantiles; pero en 1990 la tasa de cobertura había alcanzado el 80%.

4 Las vacunas son intervenciones altamente eficaces y con un buen perfil de tolerabilidad que han permitido erradicar la viruela y prácticamente han acabado con la poliomielitis, así como han permitido controlar el sarampión y el tétanos neonatal en los países desarrollados.

5 Entre el pasado siglo y el año 2000 las enfermedades evitables se han reducido en más del 95% allí donde se han implantado los programas de vacunación: la incidencia de la tos ferina se ha reducido en un 95%, la del tétanos en un 98% y la de la poliomielitis, la rubéola, la difteria, el sarampión, la parotiditis o las enfermedades invasoras por *Haemophilus Influenzae* tipo b se han reducido en un 99%.

6 Las vacunas evitan anualmente en todo el mundo casi seis millones de muertes, que implican salvar 386 millones de años de vida y casi 66 millones de años de vida ajustados por discapacidad.

7 En España, la incidencia de enfermedades infecciosas de declaración obligatoria prevenibles mediante vacunas es muy baja y además se sigue reduciendo año a año.

8 Las vacunas son, además, intervenciones coste-efectivas y sostenibles, con un coste por Año de Vida Ganado de 50 euros en muchos casos.

9 Globalmente, por cada euro invertido en vacunas se ahorran entre 4 y 5 euros únicamente en costes médicos directos evitados.

10 En el entorno español, el coste por Año de Vida Ganado (AVG) de un programa de vacunación contra la neumonía neumocócica es de 19.482 euros en personas de entre 25 y 44 años, de 7.122 euros en personas de entre 45 y 64 años; y resulta en un ahorro neto de costes a partir de 65 años.

11 La vacunación universal de niños menores de un año contra las enfermedades causadas por *Haemophilus Influenzae* tipo b evita 219 casos y salva ocho vidas.

12 La implementación de un programa de vacunación contra la varicela produciría un ahorro neto de seis millones de euros.

13 Por cada 1.000 trabajadores vacunados contra la gripe podrían evitarse hasta 220 días de absentismo laboral.

14 A pesar de la alta efectividad, el buen perfil de tolerabilidad y la eficiencia de las vacunas, la cobertura está lejos todavía del deseable 100%.

15 Uno de cada seis niños en el mundo sigue sin ser inmunizado contra las seis principales enfermedades y cada año se producen 2,9 millones de muertes por enfermedades evitables mediante vacunas.

16 Sin embargo, alcanzar un 80% de cobertura a nivel mundial solo tendría un coste adicional de 178 millones de euros según la OMS.

17 Es de esperar que la utilización de las vacunas existentes se extienda progresivamente.

18 Existen, además, cerca de 400 vacunas en desarrollo actualmente, incluyendo vacunas contra las dos infecciones prioritarias en el mundo que son el VIH/sida y la malaria.

19 Además, se están investigando vacunas terapéuticas contra enfermedades como la artritis reumatoide, la enfermedad de Alzheimer, algunos cánceres y enfermedades autoinmunes como la diabetes *mellitus* tipo 1, o la esclerosis múltiple.

Puntos clave

1 Las vacunas han constituido uno de los logros de salud pública más importantes de la humanidad de los últimos dos siglos.

2 200 años después de la primera inoculación existen 26 enfermedades infecciosas evitables mediante vacunas.

3 En 1974 sólo un 5% de los recién nacidos en los países desarrollados se vacunaban contra las seis principales enfermedades infantiles; pero en 1990 la tasa de cobertura había alcanzado el 80%.

4 Las vacunas son intervenciones altamente eficaces y con un buen perfil de tolerabilidad que han permitido erradicar la viruela y prácticamente han acabado con la poliomielitis, así como han permitido controlar el sarampión y el tétanos neonatal en los países desarrollados.

5 Entre el pasado siglo y el año 2000 las enfermedades evitables se han reducido en más del 95% allí donde se han implantado los programas de vacunación: la incidencia de la tos ferina se ha reducido en un 95%, la del tétanos en un 98% y la de la poliomielitis, la rubéola, la difteria, el sarampión, la parotiditis o las enfermedades invasoras por *Haemophilus Influenzae* tipo b se han reducido en un 99%.

6 Las vacunas evitan anualmente en todo el mundo casi seis millones de muertes, que implican salvar 386 millones de años de vida y casi 66 millones de años de vida ajustados por discapacidad.

7 En España, la incidencia de enfermedades infecciosas de declaración obligatoria prevenibles mediante vacunas es muy baja y además se sigue reduciendo año a año.

8 Las vacunas son, además, intervenciones coste-efectivas y sostenibles, con un coste por Año de Vida Ganado de 50 euros en muchos casos.

9 Globalmente, por cada euro invertido en vacunas se ahorran entre 4 y 5 euros únicamente en costes médicos directos evitados.

10 En el entorno español, el coste por Año de Vida Ganado (AVG) de un programa de vacunación contra la neumonía neumocócica es de 19.482 euros en personas de entre 25 y 44 años, de 7.122 euros en personas de entre 45 y 64 años; y resulta en un ahorro neto de costes a partir de 65 años.

11 La vacunación universal de niños menores de un año contra las enfermedades causadas por *Haemophilus Influenzae* tipo b evita 219 casos y salva ocho vidas.

12 La implementación de un programa de vacunación contra la varicela produciría un ahorro neto de seis millones de euros.

13 Por cada 1.000 trabajadores vacunados contra la gripe podrían evitarse hasta 220 días de absentismo laboral.

14 A pesar de la alta efectividad, el buen perfil de tolerabilidad y la eficiencia de las vacunas, la cobertura está lejos todavía del deseable 100%.

15 Uno de cada seis niños en el mundo sigue sin ser inmunizado contra las seis principales enfermedades y cada año se producen 2,9 millones de muertes por enfermedades evitables mediante vacunas.

16 Sin embargo, alcanzar un 80% de cobertura a nivel mundial solo tendría un coste adicional de 178 millones de euros según la OMS.

17 Es de esperar que la utilización de las vacunas existentes se extienda progresivamente.

18 Existen, además, cerca de 400 vacunas en desarrollo actualmente, incluyendo vacunas contra las dos infecciones prioritarias en el mundo que son el VIH/sida y la malaria.

19 Además, se están investigando vacunas terapéuticas contra enfermedades como la artritis reumatoide, la enfermedad de Alzheimer, algunos cánceres y enfermedades autoinmunes como la diabetes *mellitus* tipo 1, o la esclerosis múltiple.

Introducción

En los últimos dos siglos, las vacunas, junto con los sistemas de alcantarillado y la potabilización del agua, han constituido uno de los logros de salud pública más importantes de la humanidad[1] y una de las medidas de mayor impacto, evitando infecciones a millones de personas[2] y salvando millones de vidas. De hecho, se dice que son el mayor avance en salud pública de toda la historia[3]. Además, las vacunas son una actividad colectiva en el sentido en que inmunizar a una persona mediante una vacuna puede implicar proteger a todo un grupo contra la enfermedad, evitando su transmisión. Altas tasas de vacunación en cualquier colectivo benefician a la sociedad en su conjunto ya que las posibilidades de contagio de la infección se reducen[3].

La primera vacuna se descubrió hace más de 200 años, en 1796. Edward Jenner inoculó a un chico de ocho años, James Phipps, con el material extraído de la pústula de la mano de una ordeñadora que se había contagiado de viruela vacuna. Se demostró que James Phipps estaba protegido (inmunizado) contra el virus *seis semanas más tarde*[4] y desde entonces se han podido evitar millones de muertes[4]. Jenner predijo entonces que la enfermedad de la viruela, una de las peores lacras que ha conocido el ser humano, podría eliminarse con su invento de *variolización* (ya que no se llamaría vacunación hasta más tarde, cuando Louis Pasteur le diera ese nombre). En 1977 se declaraba el último caso de viruela en Somalia y en 1979, 200 años después del descubrimiento de Jenner, la Organización Mundial de la Salud (OMS) certificaba que se había alcanzado el hito y la viruela había sido erradicada[5].

El uso de vacunas ha permitido la prevención de enfermedades mortales y la disminución de millones de muertes en todo el mundo

La vacunación es, por tanto, la intervención más efectiva que existe desde la perspectiva de la salud pública y sin embargo, actualmente las vacunas siguen infrautilizadas por diversos motivos y actualmente mueren aproximadamente dos millones de niños cada año en todo el mundo como consecuencia de enfermedades que son evitables y que además tienen un coste asequible para los sistemas de salud.

En este capítulo se repasa el descubrimiento de las vacunas y los avances que han supuesto en la prevención de la enfermedad y la supervivencia. Se revisa seguidamente, de forma breve, su aportación a algunas de las principales enfermedades infecciosas evitables mediante vacunación; y la eficiencia económica de este tipo de intervenciones preventivas en los países desarrollados, para acabar con una reflexión sobre la necesidad de la extensión de las vacunas disponibles y una mirada al futuro de la investigación y desarrollo en este campo.

Existen más de 26 enfermedades infecciosas evitables mediante el uso de vacunas.

El descubrimiento de las vacunas y la prevención de la enfermedad

Tras el descubrimiento de Jenner, Louis Pasteur demostró que era posible inmunizar frente a una enfermedad utilizando el microorganismo causante de la misma atenuado por varios procedimientos y, en 1885, ya se realizó la primera vacunación frente a la rabia.

A finales del siglo XIX, se utilizaron varias vacunas de microorganismos muertos frente a la fiebre tifoidea, la peste, y el cólera. A principios del siglo XX, se inactivaron por medios químicos las toxinas diftérica y tetánica, obteniendo los correspondientes toxoides. En el año 1927, se comenzó a utilizar la vacuna frente a la tuberculosis.

A partir de este momento, el desarrollo de las vacunas se aceleró muy considerablemente, de modo que hoy en día, dos siglos después de la primera inoculación, existen 26 enfermedades infecciosas evitables mediante vacunas gracias al constante esfuerzo en investigación y desarrollo. En la tabla 1 aparecen algunas de las vacunas más frecuentemente utilizadas, bien solas, bien en combinación con otras, junto con su fecha de introducción.

Las vacunas se utilizan cada vez más combinadas entre sí, como la vacuna contra la difteria, el tétanos y la tos ferina (*pertussis* de célula entera o acelular), o la vacuna contra la poliomielitis, el sarampión la rubéola y la porotiditis ;y recientemente hasta contra seis infecciones (vacunas *hexavalentes)* que han demostrado altas tasas de eficacia y cuya administración combinada permite reducir considerablemente los costes de administración e infraestructura respecto a la administración de las vacunas separadamente[6].

Principales vacunas desarrolladas por la industria

• Principales vacunas	Año de introducción	• Principales vacunas	Año de introducción
Viruela	1796	Poliomielitis	1955
Rabia	1885	Sarampión	1963
Cólera	1896	Parotiditis	1967
Tifus	1896	Rubéola	1969
Peste	1896	Meningococo	1972
Difteria	1923	Neumococo	1976
Tos ferina	1926	Hepatitis B	1981
Tétanos	1927	Varicela	1984
Tuberculosis	1927	Haemophilus Influenza b (Hib)	1988
Fiebre amarilla	1935	Hepatitis A	1991
Gripe	1936	Rotavirus	1998

Tabla 1
Principales vacunas desarrolladas por la industria y fecha de introducción.
Fuente: *André F.E. 2003.*

La vacunación ha permitido la erradicación de la viruela, la práctica desaparición de la poliomielitis, y el control del sarampión y el tétanos neonatal

En 1974, cuando la OMS lanzó por primera vez el programa ampliado de inmunización (Expanded Programme on Immunization) sólo un 5% de los recién nacidos en los países desarrollados se vacunaban adecuadamente contra las seis principales enfermedades infantiles: tuberculosis, poliomielitis, difteria, tos ferina, tétanos y sarampión. En 1990, la tasa de vacunación en los países desarrollados había alcanzado el 80% , aunque esta tasa ha descendido en los últimos años[4].

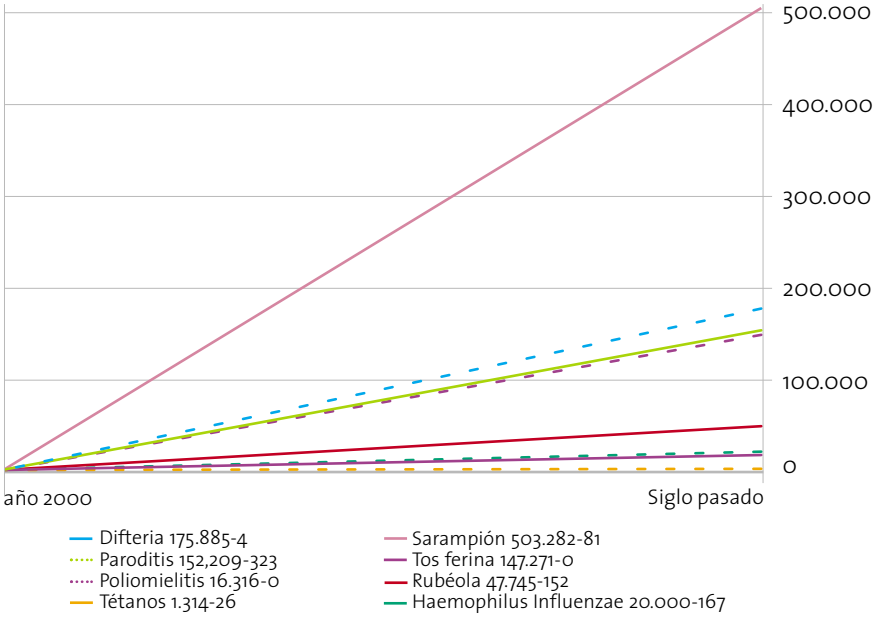
Globalmente, las vacunas han erradicado totalmente la viruela y prácticamente han acabado con la poliomielitis, así como han permitido controlar el sarampión y el tétanos neonatal. Actualmente hay más de 190 países libres de poliomielitis en el mundo y la enfermedad sólo existe en alrededor de 20 países en vías de desarrollo localizados en Asia y África. Desde 1988 el número de casos declarados de poliomielitis por la OMS se ha reducido en un 99%. En ese mismo año se declararon 35.000 casos de poliomielitis, mientras que en el año 2000 solo se registraron 3.000 infecciones por poliovirus en todo el mundo[8]. Las vacunas han supuesto, por tanto, una auténtica revolución en el curso de la enfermedad y constituyen una de las mayores aportaciones humanas y sociales de la investigación farmacéutica.

Las vacunas evitan alrededor de seis millones de muertes anuales en todo el mundo.

La aportación de las vacunas a la supervivencia y la salud de la población

Las vacunas han permitido reducir en más del 95% todas las infecciones evitables a que se dirigen en los países desarrollados en que se han implantado desde su introducción hasta nuestros días. En la gráfica 1, se muestra la incidencia anual de infecciones evitables mediante vacunas infantiles durante el pasado siglo, y la incidencia en el año 2000. Como se observa, en el caso de la tos ferina, la reducción de la incidencia es del 95,4%, en el del tétanos la reducción es del 98% y en todos los casos restantes la reducción está por encima del 99%[9] .

Incidencia de infecciones en el siglo XX y el año 2000

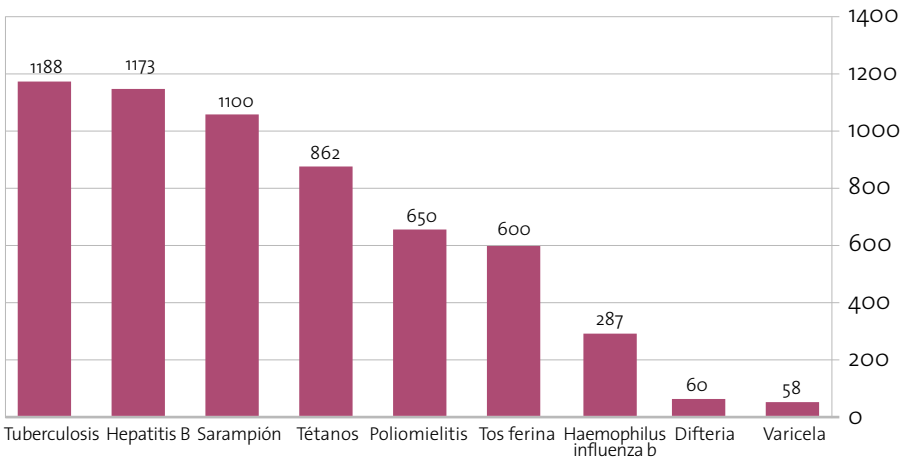


Gráfica 1
Incidencia de infecciones evitables mediante vacunas infantiles en el siglo XX y en el año 2000.
Fuente: *adaptado de Schwartz B. et al. 2001.*

Estos avances se siguen registrando en los últimos años cada vez que se implanta un nuevo programa de inmunización. En el Reino Unido, por ejemplo, se ha visto recientemente una caída del 75% en la incidencia de la enfermedad invasora por meningococo del grupo C tras la introducción de un programa de inmunización en todos los grupos de edad entre 0 y 17 años, y se espera que se siga reduciendo[10].

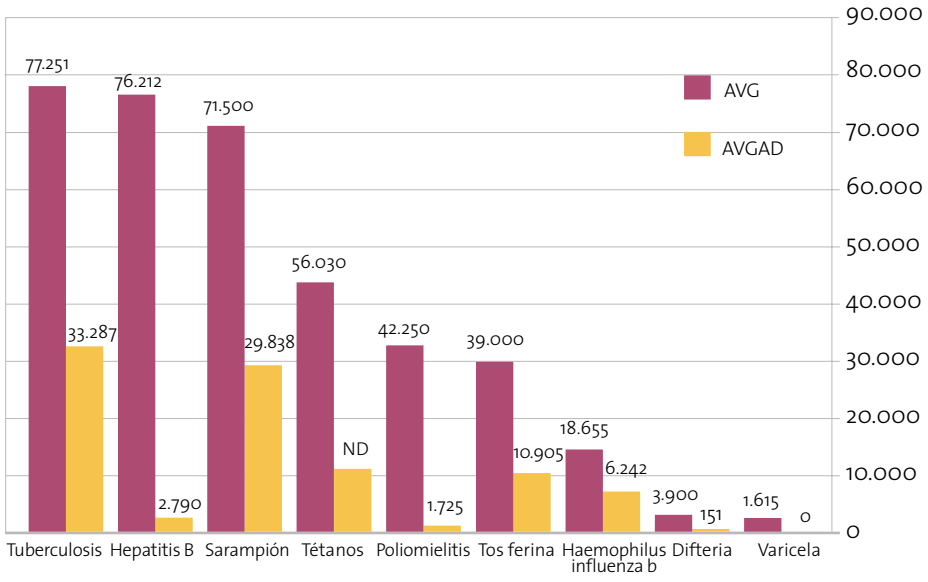
Los beneficios de la actividad de las vacunas, se traducen a nivel mundial en casi seis millones de muertes anuales evitadas, que permiten salvar más de 386 millones de años de vida y casi 66 millones de años de vida ajustados por discapacidad[2], tal como muestran las gráficas 2 y 3. Las vacunas permiten evitar asimismo que 750.000 niños sufran enfermedades invalidantes.

Incidencia de las vacunas en la reducción de la mortalidad



Gráfica 2
Muertes evitadas anualmente en el mundo mediante la vacunación.
Fuente: *adaptado de Ehreth J. 2003.*

Incidencia de las vacunas en la esperanza de vida



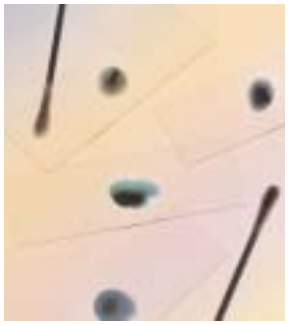
Gráfica 3
Años de vida y años de vida ajustados por discapacidad salvados gracias a las vacunas en el mundo (miles).
Fuente: *adaptado de Ehreth J. 2003.*
ND= No disponible.

En España, la incidencia de enfermedades de declaración obligatoria prevenibles mediante vacunas es muy baja y además se sigue reduciendo, como se ha visto entre el año 2000 y el 2001, tal como muestra la tabla 2[11].

Enfermedades evitables mediante inmunización

Tabla 2
Casos y tasas de incidencia (por 100.000 habitantes) de enfermedades de declaración obligatoria prevenibles por inmunización.
Fuente: *Boletín Epidemiológico Semanal 2002.*
**Niño con inmunodeficiencia primaria.*

	2000		2001	
Enfermedad	**Casos**	**Tasa**	**Casos**	**Tasa**
Difteria	0	0,00%	0	0,00%
Parotiditis	9.391	23,80%	7.767	19,66%
Poliomielitis	0	0,00%	1*	0,00%
Rubéola	345	0,87%	179	0,45%
Sarampión	152	0,39%	87	0,22%
Tétanos	29	0,07%	23	0,06%
Tos ferina	921	2,33%	379	0,96%



Actualmente, las vacunas administradas son altamente eficaces y tolerables.

Las infecciones evitables mediante vacunas

Como se ha visto, algunas de las enfermedades infecciosas más importantes prevenibles mediante vacunación son el sarampión, la rubéola, la difteria, el tétanos neonatal, la varicela, la neumonía, la gripe, la hepatitis B, la tos ferina o infecciones causadas por el meningococo serogrupo C.

El sarampión es una de las enfermedades más contagiosas que existen. Es causa de gran mortalidad infantil en los países en vías de desarrollo, siendo responsable de más de 900.000 muertes anualmente. En Europa, entre 1997 y 1998, la incidencia de la enfermedad se redujo en un 59% gracias a las campañas de vacunación[12].

La vacuna antirrubéolica en España en niñas se implantó en 1979 y fue posteriormente ampliada en 1981 con la vacunación de la triple vírica (sarampión, rubéola y parotiditis) para ambos sexos. En 1994 la incidencia de la rubéola se había reducido en un 96% respecto a los primeros años de declaración de casos debido a una vacuna segura e inmunógena[13] y, actualmente, la incidencia es muy baja.

Sarampión, rubéola, tétanos neonatal, varicela, hepatitis B y tos ferina son algunas de las principales enfermedades evitables a través del uso de vacunas

El tétanos neonatal (del recién nacido) es la forma más común de tétanos en los países en vías de desarrollo, donde causa anualmente más de 400.000 muertes, ya que se transmite al cortar el cordón umbilical del recién nacido con un instrumento no estéril contaminado de esporas del *Clostridium tetani*[14] . En España, se implantó la vacunación contra el tétanos neonatal en 1973 y desde hace años no se declaran casos de esta enfermedad[15].

En 1999 en España, el número de casos anuales de varicela, según los datos publicados por la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica E.D.O., del Centro Nacional de Epidemiología, fue de 222.754; y en el año 2000 se registraron 181.000 casos[16]. Entre 1995 y 1998, la varicela causó en España un total de 3.632 ingresos hospitalarios, un 58% de los cuales se produjo en niños menores de 10 años y un 33% en adultos de entre 21 y 50 años. La morbilidad de la varicela en España sigue siendo alta y sería conveniente extender la vacunación en niños y adultos[17].

La neumonía adquirida en la comunidad (NAC) es una infección frecuente aunque su incidencia es difícil de precisar ya que la mayoría de estudios presentan importantes diferencias sobre todo en lo referido a la variabilidad de los criterios diagnósticos[18,19]. Se considera que el *Streptococcus pneumoniae*, a parte de ser la causante de la neumonía en la infancia también es una de las principales causas de meningitis y enfermedad invasora en niños. La mortalidad y las secuelas debidas a la meningitis neumocócica en niños son muy elevadas. Recientemente, se ha comercializado en España una vacuna conjugada que es eficaz y segura frente a los siete seropositivos de *Streptococcus pneumoniae* incluidos en ella.

La combinación de las vacunas neumocócica y contra la gripe permite reducir en un 82% el riesgo de muerte

Actualmente, en España, se estima que el 21,4% del total de neumonías notificadas al Sistema de Enfermedades de Declaración Obligatoria son debidas al neumococo[20]. Se ha estimado que la incidencia anual de hospitalizaciones por neumonía adquirida en la comunidad sería de entre 1,1 casos y 1,8 casos por 1.000 habitantes, siendo casi el 50% pacientes mayores de 65 años[21, 22]. Algunos estudios han reportado que hasta el 72% de los pacientes ingresados por neumonía en los hospitales españoles tienen más de 65 años[23], con el riesgo asociado que la infección entraña en estos grupos de edad debido a que padecen otras enfermedades. Estas infecciones implican hospitalizaciones de entre 9 y 11 días de duración, por lo que llegan a suponer un coste de 48 millones de euros en menores de 65 años y de casi un 40% más en personas de la tercera edad.

La vacunación neumocócica y la vacunación de la gripe tienen efectos aditivos o multiplicadores y la extensión de la combinación de ambas vacunas podría aumentar considerablemente los beneficios de las campañas de vacunación.

Estudios llevados a cabo en países industrializados han demostrado que la vacunación frente a la gripe en mayores de 65 años se asocia con una reducción de las hospitalizaciones por neumonía de entre el 19 y el 50%, así como una reducción de la mortalidad[24]. La vacunación simultánea frente a la gripe y al neumococo permite reducir en un 72% las hospitalizaciones debidas a la neumonía y en un 82% el riesgo de muerte[25]. Además, esta vacunación simultánea no entraña riesgos en el sentido en que no se ha asociado a un aumento de efectos adversos de las vacunas[26].

El virus de la gripe constituye una excepción en su capacidad para causar epidemias recurrentes o verdaderas pandemias con fiebres elevadas y afectación respiratoria que ocurren de modo repentino en todas las franjas de edad[27]. La gripe implica, además de una demanda elevada de servicios de salud[28], una interferencia substancial en las actividades habituales de los pacientes, especialmente en lo relativo al uso de recursos sanitarios y al absentismo escolar y laboral[29], que resultan en enormes pérdidas económicas[27]. Además, las numerosas complicaciones potenciales de la gripe, elevan aún más el consumo de recursos sanitarios y las pérdidas de productividad. Debido a la epidemia de gripe de 1918, la tasa de la mortalidad en España se elevó de 18 por 1.000 habitantes a 31 por 1.000, y se estima que murieron unas 260.000 personas[30].

Las epidemias de gripe ocurren prácticamente cada año principalmente durante los meses de invierno y son responsables de una morbilidad y mortalidad substancial[31]. En España, durante los momentos de actividad gripal generalizada, que comienza a detectarse a finales del mes de octubre, los datos epidemiológicos y virológicos procedentes de las redes de médicos centinela y grupos de laboratorios dedicados a la vigilancia de la gripe indican que la tasa de incidencia semanal oscila en torno a los 400 o 500 casos por cada 100.000 habitantes[32]. Estos datos oficiales, recogidos entre los de otras enfermedades de declaración obligatoria, subestiman con toda probabilidad, la incidencia real de la infección.

España es uno de los países líderes europeos en la vacunación contra la gripe.

La vacunación contra la gripe se recomienda a personas mayores de 65 años, enfermos crónicos y a quienes estén en contacto con grupos de riesgo

España es uno de los países líderes en Europa en la vacunación frente a la gripe: en 1996 se utilizaron 155 dosis por 1.000 habitantes en España, la mayoría distribuidas a través de programas de vacunación autonómicos y a través de centros sanitarios públicos[33]. Hoy en día, según el vicepresidente de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica *"España es uno de los países del mundo que mejor se protege frente a la gripe"*[34] aunque desgraciadamente, las tasas de vacunación registradas todavía pueden considerarse insuficientes.

La vacuna contra la gripe evita la enfermedad en aproximadamente un 70-90% de las personas menores de 65 años sanas. Además, recientemente ha sido aprobada en Estados Unidos una vacuna con virus vivos atenuados adaptados al formato de administración intranasal que podría sumarse a las vacunas disponibles en la actualidad.

En general, las sociedades científicas y las autoridades sanitarias recomiendan vacunar contra la gripe a las personas con riesgo, por tener determinadas enfermedades crónicas, estar en contacto con personas de riesgo y, especialmente, por superar determinada edad. Dicha edad de corte varía entre las recomendaciones de las diversas sociedades o autoridades sanitarias, pero en la mayor parte de los casos está por encima de los 65 años, tal como se muestra en la tabla 3. Por tanto, las personas menores de esa edad no entran en los programas de vacunación, a pesar de los beneficios que las vacunas han demostrado en dichos grupos de edad y las reducciones de bajas laborales y los ahorros de costes sanitarios y especialmente las pérdidas de productividad que podrían comportar.

Recomendaciones sobre la edad de vacunación

Sociedad	**Recomendación a partir de la edad de...**
PAPPS (Programa de Actividades Preventivas y de Promoción de la Salud de la SEMFyC (Sociedad Española de Medicina Familiar y Comunitaria)	> 65 años
ICSI (Institute for Clinical Systems)	> 65 años
Conselleria de sanitat de la Generalitat de Catalunya	> 60 años
CS Consellería de Sanidade e Servicios Sociais (Xunta de Galicia)	> 64 años
CDC –ACIP (Center for Diseases Control de Atlanta) (EE UU)	> 50 años
Gobierno de Canadá	Vacunación universal
OMS	Vacunación universal

Tabla 3
Recomendación de edad a partir de la que vacunar según diversas sociedades.

La hepatitis B es 100 veces más contagiosa que el Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH) y la segunda causa reconocida de cáncer, tras el tabaco. En el año 2000 hubo en todo el mundo en torno a 5,2 millones de casos de infección aguda de hepatitis B que provocaron en torno a 520.000 muertes (por cáncer de hígado, cirrosis y hepatitis aguda). Afortunadamente, en el año 2001, 145 países utilizaban ya las vacunas de la

La triple vacuna contra el sarampión, la parotiditis y la rubéola tiene una eficacia del 96,7%.

hepatitis B en niños rutinariamente. En España, gracias a la vacunación de recién nacidos de riesgo, de todos los lactantes, de adolescentes susceptibles y de adultos de riesgo susceptibles, los casos de hepatitis B notificados actualmente son muy pocos.

Los programas de inmunización diseñados para proteger a los recién nacidos contra la tos ferina empezaron en 1944[35]. La incidencia de tos ferina se ha reducido muy significativamente gracias a las campañas de vacunación, pero la enfermedad no se ha erradicado ni siquiera en países con altas tasas de vacunación[36]. En España, la vacunación universal contra la tos ferina se introdujo en 1965, alcanzando una cobertura del 94% en 1997[37]. En España, según un estudio basado en el Conjunto Mínimo de Datos del Ministerio de Sanidad y Consumo entre 1995 y 1998, se produjeron 2.216 hospitalizaciones por tos ferina, afectando sobre todo a niños menores de un año de edad, pero afectando también a niños mayores de un año y, en menor medida a adolescentes, jóvenes y adultos[38]. Las campañas de inmunización activa seguirán siendo la primera herramienta de lucha contra la enfermedad introduciendo dosis de refuerzo de las vacunas en adolescentes y adultos.

Las vacunaciones masivas contra el meningococo tipo C en zonas concretas como Cataluña se han seguido de reducciones muy importantes en la incidencia de la enfermedad[39], con una eficacia de la vacuna de hasta el 100% (94,27%-100%). El mismo tipo de campaña implementada en 14 comunidades autónomas (CC.AA.), es decir a nivel de casi todo el territorio español, alcanzó reducciones de la incidencia en todas las CC.AA. participantes[40].

Anualmente, la OMS determina la composición exacta de las vacunas, lo que garantiza su efectividad en todo el mundo

Con la introducción en España de la triple vacuna contra sarampión, paroditis y rubéola, se registraron tasas de efectividad de la vacuna de hasta el 96,7%[41]. Esta tendencia extraordinariamente positiva se confirma en todos los estudios existentes tanto a nivel internacional como en España.

La introducción en los últimos años de vacunas conjugadas frente al Meningococo serogrupo C, *Haemophilus influenzae* tipo b y distintos serotipos de neumococo, eficaces en niños a partir de los dos meses de edad, ha llevado a cabo una disminución de estas infecciones en los grupos de edad más susceptibles y en los que las secuelas son más frecuentes.

Las vacunas son, por tanto, intervenciones altamente eficaces y con un muy buen perfil de seguridad. Los efectos adversos asociados a las vacunas generalmente son benignos y locales como dolor transitorio, eritema o hinchazón en el lugar de la inyección, aunque algunos efectos adversos sistémicos como fiebre, malestar o dolor de cabeza se han asociado a la vacunación. Los efectos adversos graves son muy poco frecuentes y en la mayoría de las ocasiones no es fácil establecer una relación causal con la vacuna[42]. Además, los modernos métodos de fabricación y control de calidad hacen que algunos problemas de producción que se habían dado en el pasado no puedan darse en la actualidad[43].

Por cada euro invertido en vacunas se estima un ahorro que oscila entre los 3,9 y 4,9 euros

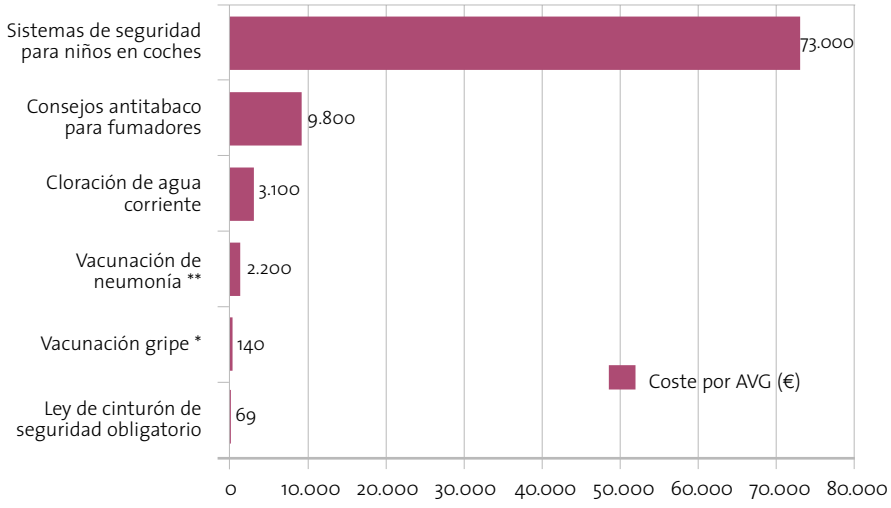
La eficiencia de las vacunas

Las vacunas son de las intervenciones de salud pública y o tecnologías sanitarias que directamente ahorran recursos y costes al Sistema Nacional de Salud y a la sociedad en su conjunto. Las infecciones no controladas suponen una carga socio-económica muy importante a la sociedad, que se reduce dramáticamente gracias a las campañas de vacunación. En efecto, la investigación ha hecho posible que las vacunas eliminen la enfermedad o la controlen, reduciendo su incidencia y la morbimortalidad asociadas lo que no únicamente aumenta la esperanza de vida y la calidad de vida de la población, sino que además permite reducir el número de hospitalizaciones y otros recursos sanitarios liberándolos para otros usos. Al eliminar o controlar la enfermedad, las vacunas permiten además que gran número de personas puedan seguir llevando a cabo sus actividades de la vida diaria, como trabajar y por tanto evitan las pérdidas de productividad asociadas a la enfermedad.

Las vacunas son por tanto intervenciones coste-efectivas y sostenibles, ya que según estimaciones internacionales, la gran mayoría cuesta menos de 50 euros por año de vida ganado[44]. En el caso de la gripe, por ejemplo, la vacunación de todos los ciudadanos tendría un coste por Año de Vida Ganado que estaría en torno a 140 euros[45]. De hecho, algunas estimaciones apuntan a que por cada euro invertido en vacunas, se ahorran entre 3,9 y 4,9 euros solo considerando únicamente los costes médicos directos evitados, es decir sin incluir los beneficios en términos de bajas laborales y pérdidas de productividad evitadas[46].

Tal como muestra la gráfica 4, si se compara el coste por año de vida ganado mediante vacunas con el de otras estrategias de prevención, la vacunación es una estrategia altamente eficiente.

Rentabilidad de las estrategias de vacunación



Gráfica 4
Coste por año de vida ganado de diversas estrategias de prevención.
Fuente: *Adaptado de Tengs T.O. et al. 1995.*

** mayores de 65 años
* Todos los ciudadanos

El programa de vacunación universal evitaría 219 casos de enfermedad, ocho muertes y 13 millones de euros de ahorro anualmente.

En el entorno español también se ha estudiado la eficiencia de diversas estrategias de vacunación comparadas entre sí[47] y de algunas vacunas respecto a la no vacunación. Este último es el caso del análisis de la neumonía neumocócica respecto a la no vacunación en términos del coste del programa por Año de Vida Ganado (AVG). Para todos los grupos de edad, el coste por AVG del programa de vacunación obtenido está muy por debajo de los 30.000 euros que se consideran razonables por convención en la literatura internacional y nacional[48, 49]. Concretamente, se ha visto que en Cataluña, el coste por AVG del programa de vacunación contra la neumonía neumocócica es de 19.482 euros por AVG en personas de entre 25 y 44 años, de 7.122 euros por AVG en personas de entre 45 y 64 años y que ahorra recursos directamente en personas mayores de 65 años.

También se analizó específicamente la relación coste-beneficio de un programa de vacunación universal para niños menores de un año en España contra las enfermedades causadas por el *Haemophilus Influenzae* tipo b (Hib), como la meningitis (que es la manifestación clínica más frecuente de la infección[50]), la neumonía, la sepsis o la epiglotis que se asocian a una gran mortalidad y a secuelas neurológicas graves. El programa tendría un coste de casi 15 millones de euros en cinco años y produciría un beneficio económico en términos de costes evitados de en torno a 13 millones de euros, a la vez que permitiría evitar 219 casos de enfermedad y ocho muertes, por lo que se considera una medida eficiente[51], que se lleva implementando desde 1997[52].

En el caso de la vacunación contra la varicela, que no es obligatoria en ningún grupo de edad, se ha visto que en España, los costes de un programa de inmunización se verían compensados por los beneficios en términos de costes evitados, produciendo un ahorro neto de seis millones de euros. En la tabla 4, se muestran los costes y ahorros de implantar un programa de vacunación frente a la varicela respecto a no implantarlo.

Costes y ahorros derivados de la vacunación contra la varicela

	Sin programa de vacunación (€)	Con programa de vacunación (€)	El beneficio de la vacunación (€)
Costes directos vacunación	0	10.962.461	-10.962.461
Costes directos médicos	6.905.629	997.680	5.637.494
Costes directos totales	**6.905.629**	**11.960.141**	**-5.054.512**
Costes indirectos	**13.739.137**	**1.983.340**	**117.557.797**
Coste total	20.644.765	13.937.471	6.701.285

Tabla 4
Costes de implementar un programa de vacunación de la varicela frente a no implementarlo (en euros).
Fuente: *Diez Domingo J et al.*

También se ha estudiado el coste de la enfermedad de algunas enfermedades evitables mediante vacunas como la gripe en países de nuestro entorno, y que demuestran que la carga económica y social de la infección es muy elevada. De acuerdo con el German Sickness Fund Data, recientes estimaciones indican que el coste de una

epidemia de gripe en Alemania alcanza los dos billones de marcos alemanes. Sin embargo, éste y otros estudios certifican que el grueso de dichos costes descansa generalmente en las partidas de costes indirectos asociados con pérdidas de productividad, con lo que la carga de la enfermedad recae fundamentalmente sobre los individuos afectados, sus familiares y sus empleadores[28]. En España, durante 1999, según el INSALUD el 10% de los casos de incapacidad laboral transitoria (ILT) registrados en el territorio fueron debidos a la gripe.

Unos cuatro millones de españoles padecieron gripe durante el otoño e invierno del año 1997, según datos de la Sociedad de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR), con un promedio de tres a cuatro días de baja por trabajador afectado[5]. Según el vicepresidente de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica la vacunación antigripal logra una eficacia del 80%[5]. De esta manera, la vacuna antigripal rutinaria de todos los adultos laboralmente activos podría ahorrar dinero al sistema de salud.

De acuerdo con un estudio retrospectivo llevado a cabo en España para analizar las causas más prevalentes de incapacidad laboral transitoria entre trabajadores administrativos y enfermeras, en 1990, de los 1.098 episodios registrados de incapacidad transitoria, una quinta parte (20,5%) eran causados por el virus de la gripe[53] .

Según la SEPAR, una adecuada estrategia de vacunación contra la gripe puede lograr una eficacia en la prevención de hasta el 80%

Se estima que del total de costes producidos por el virus de la gripe, los costes indirectos pueden llegar a representar el 80 ó 90% de los mismos. Estos costes son consecuencia de la pérdida o reducción de la productividad, debido a la morbilidad o al hecho de tener enfermos a los que cuidar —niños y ancianos, generalmente—, y también por causa de muerte prematura. Se ha calculado que el número de ausencias del trabajo debido a la gripe es similar al número de ausencias atribuidas a los problemas musculares y el doble que las atribuidas a los problemas psiquiátricos[54, 55].

Hasta la fecha, se han llevado a cabo muchas evaluaciones económicas de programas de vacunación contra la gripe en países de nuestro entorno, sobre todo en personas mayores de 65 años[56, 57, 58, 59, 60, 61] y en niños[62, 63, 64]. En España no existen estudios de coste-beneficio de un programa de vacunación contra la gripe en personas en edad laboral, pero los resultados de estudios llevados a cabo a nivel internacional sugieren que este tipo de programas son medidas eficientes producen grandes beneficios socio-económicos[65,66,67,68,69].

En efecto, en estos estudios se ha visto que la mayor parte de programas de vacunación contra la gripe en trabajadores comportan ahorros netos[68,69], que por cada 1.000 trabajadores vacunados se pueden evitar hasta 220 días de absentismo por gripe[67].

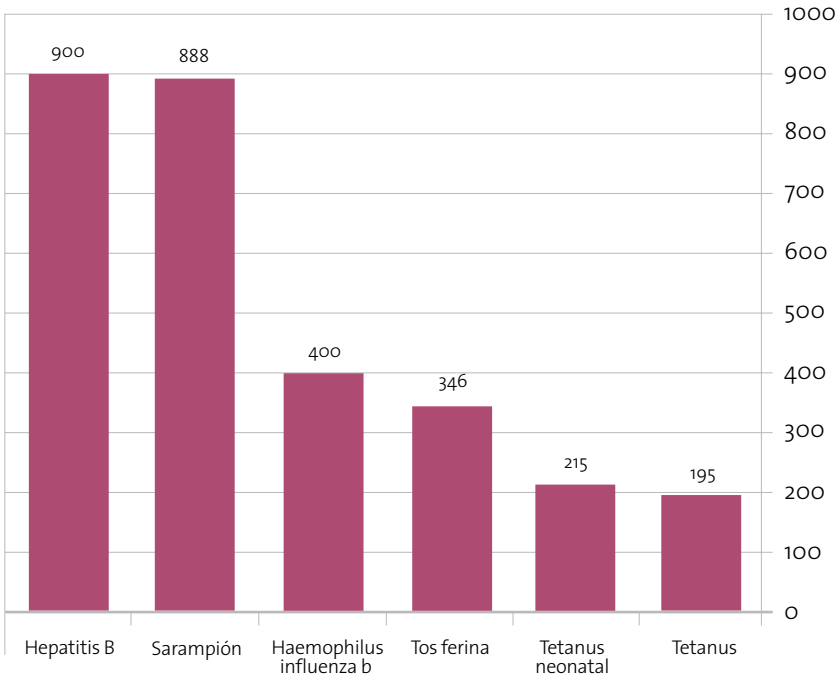
Uno de cada seis niños no están vacunados contra las seis principales enfermedades infantiles.

Vacunas: hacia la erradicación de la enfermedad

A pesar de su alta efectividad, de hasta el 100%, de su buen perfil de tolerabilidad y de su impacto económico positivo, la utilización de las vacunas sigue estando lejos del deseable 100% de la población. A nivel mundial, en promedio, la cobertura de la población infantil cayó de 80% en 1990 a 74% en 1999. Uno de cada seis niños en el mundo sigue sin estar vacunado contra seis de las enfermedades infantiles más importantes y en que las vacunas son altamente eficaces: tuberculosis, poliomielitis, difteria, tos ferina, tétanos y sarampión[70]. Sólo si se reconoce el valor global de las vacunas, se garantizará que la inversión en investigación y desarrollo en este ámbito se mantiene para conseguir vacunas que permitan luchar contra la malaria, la tuberculosis, o el VIH/sida y que mejoren la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) de la población, especialmente en el Tercer Mundo.

Esta infrautilización se refleja en la gráfica 5, que muestra el número de muertes anuales en el mundo por las principales enfermedades prevenibles mediante vacunas. Como se observa, se producen anualmente más de 2.900.000 muertes por estas enfermedades, a las que habría que añadir la mortalidad por otras enfermedades prevenibles como la fiebre amarilla, la difteria o la poliomielitis[2].

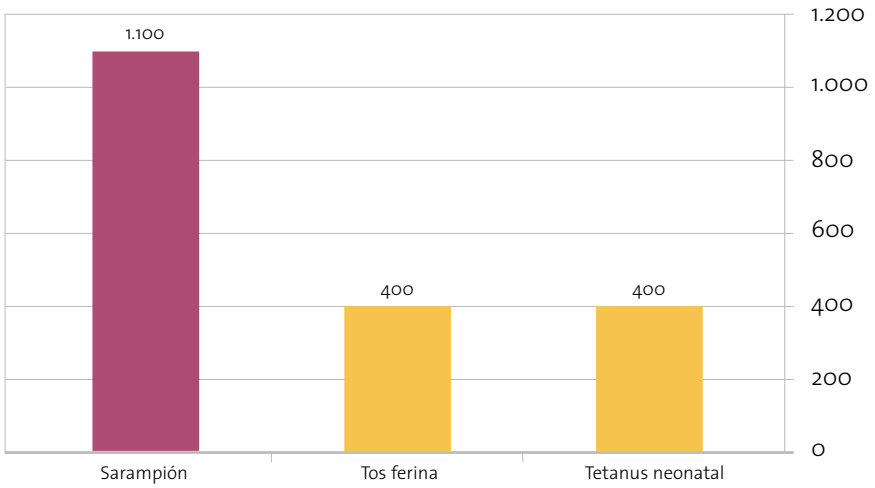
Muertes evitables en todo el mundo mediante vacunación



Gráfica 5
Miles de muertes anuales en el mundo por enfermedades evitables mediante vacunación.
Fuente: *adaptado de Ehreth J2003.*

En cuanto a la mortalidad infantil, en 1995, entre las principales causas de 10,5 millones de muertes en niños menores de cinco años, el 70% se debían a patógenos, para los cuales existen vacunas efectivas[71], tal como muestra la gráfica 6.

Tasa de mortalidad infantil en el mundo



Gráfica 6
Miles de muertes anuales por enfermedades evitables en niños menores de cinco años en el mundo.
Fuente: *adaptado de Jiménez J 2001 y de WHO 1998.*

La infrautilización de las vacunas en los países desarrollados se debe parcialmente a que se infraestima el impacto o la gravedad de las enfermedades evitables mediante vacunas, a que se infraestiman los beneficios de las vacunas o al temor a los efectos adversos de las mismas[72]. La mayor parte de la población de los países desarrollados no ha observado los devastadores efectos de la viruela o la poliomielitis, pero los que los han visto ven las vacunas contra estas enfermedades casi como un milagro[2].

No obstante, de acuerdo con estimaciones de la OMS, la extensión de las vacunas hasta alcanzar un 80% de cobertura en todo el mundo y no sólo en los países desarrollados, tendría un coste adicional respecto a los programas que están actualmente en marcha de solo 178 millones de euros a nivel mundial[73] .

Afortunadamente, algunas iniciativas como la Alianza (Global Alliance for Vaccines and Immunization – GAVI) que agrupan entidades de los sectores público y privado, permiten augurar que la cobertura de la vacunación con las vacunas nuevas y las existentes aumentará.

En España, aunque cada CC.AA. tiene su propia política de vacunación, en la práctica no difieren substancialmente entre ellas[74]. Dado que el acceso a las vacunas que existen puede garantizarse por los sistemas regionales de salud, sería deseable que se incluyeran en los calendarios autonómicos vacunas que se han demostrado eficaces y eficientes como la de la gripe, la varicela o la vacuna neumocócica conjugada.

Los sistemas regionales de salud garantizan el acceso de la población a las vacunas.

Dados los inmensos beneficios de las vacunas y su aportación a la salud de la población, resulta sorprendente que exista un grupo de personas que se oponen a las vacunas[75].

Parte del rechazo a las actividades de vacunación se debe al hecho de que las vacunas se administran, por definición, a personas sanas y a que muchas vacunas son de obligada administración. En cualquier caso, en las ocasiones en que los movimientos antivacunas han tenido un efecto medible sobre la cobertura, como cuando en 1974 un catedrático de Glasgow promovió erróneamente el mensaje de que la vacuna contra la tos ferina causaba daños neurológicos permanentes en recién nacidos, se ha visto una caída de la vacunación.

En el Reino Unido ésta fue del 81% al 30%, con el consiguiente aumento considerable de las infecciones y las muertes asociadas. En otros países como Japón, Suecia, Alemania o Italia se han observado fenómenos similares ante los movimientos antivacunas[76]. Afortunadamente, en estos países la cobertura ha vuelto a aumentar y la enfermedad vuelve a estar bajo control[42]. A pesar de esta evidencia, en los últimos 15 años han resurgido algunos otros movimientos perniciosos para la salud pública, al difundir mensajes científicamente infundados acerca de los riesgos de las vacunas[77]. Lo que ocurre es que dada la efectividad tan alta de las vacunas, como el riesgo de enfermedad se reduce casi por completo, la atención pasa a centrarse en los efectos adversos de las mismas, que son más visibles que la infección eliminada o controlada.

El futuro de la investigación y desarrollo en vacunas

Cada vez resulta más costoso en tiempo e inversión económica por parte de la industria farmacéutica desarrollar vacunas, debido al aumento de requerimientos regulatorios que han encarecido el proceso. Actualmente puede ser necesario destinar 10 años desde la fase preclínica hasta que una vacuna está disponible para ser utilizada en la población general y hasta que no alcanza la fase II de desarrollo, la vacuna tiene además solo en torno al 50% de probabilidades de llegar realmente a la población[78].

Existen más de 400 vacunas en vías de desarrollo y nuevas líneas de investigación para la consecución de vacunas terapéuticas

Sin embargo, afortunadamente, los avances en biotecnología están acelerando el desarrollo de nuevas vacunas que permiten esperar una gran expansión de la prevención de la enfermedad en el mundo. En total, hay en torno a 400 vacunas en desarrollo en la actualidad en todo el mundo[79], incluyendo investigación en las dos infecciones que, de acuerdo con la OMS requieren una atención prioritaria (VIH/sida y malaria). Actualmente se están investigando vacunas contra la infección por el VIH/sida[80, 81], en la que se invierten en torno a 600 millones de dólares anualmente en I+D y desde el primer ensayo clínico con una vacuna en 1987, se han testado más de 30 candidatas[82]. En el caso de la malaria, también ha habido un progreso significativo, aunque el proceso hasta la entrada de las vacunas candidatas en los ensayos clínicos es lento y se estima que pueden faltar otros 10 años hasta que una vacuna eficaz y bien tolerada esté disponible[73].

A cinco años vista, la investigación en vacunas puede hacer que estén disponibles vacunas para prevenir infecciones por rotavoirus , papilomavirus humano, *Helicobacter Pylori,* herpes simple, citomegalovirus, meningococo serogrupo B, la varicela o la tuberculosis, así como estará dispoonible la tetravírica que proteja contra el sarampión, la rubéola, la parotiditis y la varicela.

Además de las vacunas para la prevención de enfermedades infecciosas, la industria farmacéutica está invirtiendo en investigación y desarrollo para conseguir vacunas terapéuticas para enfermedades como la artritis reumatoide, la enfermedad de Alzheimer o algunos cánceres y enfermedades autoinmunes, como la diabetes *mellitus* tipo 1 o la esclerosis múltiple[83].

Conclusión

Las vacunas son, sin lugar a dudas, una de las intervenciones de salud pública más revolucionarias por su alta efectividad y buen perfil de tolerabilidad que ha permitido salvar millones de vidas, erradicar unas enfermedades y avanzar en la eliminación y control de otras y son además de las intervenciones más eficientes. De hecho, de todas las ramas de la medicina moderna, la vacunología es la que ha contribuido en mayor medida a reducir la miseria humana y a aumentar espectacularmente la esperanza de vida en los dos últimos siglos[84]. Es la única medida preventiva que ha erradicado una enfermedad infecciosa, la viruela, que era responsable de entre el 8% y el 20% de todas las muertes en Europa en el siglo XVIII[42]. Otras enfermedades letales y altamente discapacitantes, como la poliomielitis y el sarampión, están actualmente en la vía de la erradicación.

La investigación y el desarrollo de vacunas por parte de la industria farmacéutica han sido mucho más rápidos que su adopción real en la mayor parte de países. Las vacunas siguen infrautilizadas e infravaloradas en todo el mundo y es importante que las instituciones sigan fomentado e impulsando estas medidas de prevención que pueden eliminar o controlar la enfermedad y su impacto humano y social.

Bibliografía seleccionada:

La aportación de las vacunas a la salud de la población

1 Centres for Disease Control and Prevention (CDC). Achievements in public health, 1990-1999: impact of vaccines universally recommended for children. United States 1990-1998. Morbind mortal Wkly Rep 1999;48:243-248.
2 Ehreth J.The global value of vaccination. Vaccine 2003;21:596-600.
3 Andrus J.K. Vaccinology and immunization. Accedido: junio 2003. Disponible en: http://www.epibios-tat.ucsf.edu.
4 Jimenez J. *Vaccines a wonderful tool for equity in health.* Vaccine 2001;19:2201-2205.
5 Fenner F. et al. *Smallpox and its eradication.* Geneva: World Health Organisation; 1988.
6 Moore D et al. *Modelling the costs and effects of a universal infant immunisation program using conjugated pneumococcal vaccine in British Columbia.* Can J Commun Dis Rep 2003;29:97-104.
7 *State of the world's vaccines and immunisation: a review.* Geneva: World Health Organisation and United Nations Children's Fund;1996.
8 Centres for Disease Control and Prevention (CDC). *Immunization 2001 annual report centers for disesase control and prevention, national immunization programme.* Atlanta, Georgia. 2001.
9 Schwartz B. et al. *Vaccination policies and programmes.* The federal government's role in making the sytem work. Primary Care 2001;28:697-711.
10 Wise J. Meningitis *C rates show steep fall.* BMJ 2001;322:70.
11 Ministerio de Sanidad y Consumo. *Boletín Epidemiológico Semanal. Centro Nacional de Epidemiología.* MSyC 2002;10;49-60.
12 Centres for Disease Control and Prevention (CDC). *Global measles control and regional elimination 1998-1999.* Morb Mortal Wkly Rep 1999;48:1124-1130.
13 Consejería de Bienestar Social Dirección General de Salud Pública y Consumo Instituto Nacional de Salud
14 Dietz V et al. *Performance and potency of tetanus toxoid: implications for eliminating neonatal tetanus.* J Bull World Health Org 1996;74:619-628.
15 Asociación Española de Vacunología. Accedido: junio 2003. Disponible en: http://www.aev.es.
16 Ruiz Contreras J. *La varicela en España: ¿un problema de salud?.* [en línea] Hospital 12 de Octubre, Madrid. Accedido en junio de 2003. Disponible en: http://www.vacunologia.com.
17 Gil A. et al. *Epidemiology of primary varicella hospitalizations in Spain.* Vaccine 2001;20:295-298.
18 Juanes J.R. de et al. *Características de la hospitalización por neumonía: estrategias de prevención.* Vacunas-2000;4:157-159.
19 Fedson D.S. et al. *Pneumococcal vaccine.* En: Plotkin SA et al. Vaccines Philadelphia: WB Saunders, 1994: 5 17-564.
20 Muñoz A. et al. *Vigilancia de las neumonías en España.* Bol Epidem Sem 1997;4:29-36.
21 Monge V. et al. *Hospital admissions for pneumonia in Spain.* Infection 2001;29:3-6.
22 Monge V. et al. *The burden of Community acquired pneumonia in Spain.* Eur J Public Health 2001;11:362-364.
23 Bayas J.M. et al. *Impacto sanitario de los ingresos por neumonía en un hospital de tercer nivel.* Med Clin 2001;116:694-695.
24 Nichol K.L. et al. *The health and economic benefits of influenza vaccination for healthy and at risk persons aged 65 to 74 years.* Pharmacoeconomics 1999;16:65-71.
25 Nichol K.L. et al. *The health and economic benefits associated with pneumococcal vaccination of elderly persons with chronic lung disease.* Arch Intern Med 1999;159:2437-2442.
26 Nichol K.L. *The additive benefits of influenza and pneumococcal vaccinations during influenza seasons among elderly persons with chronic lung disease.* Vaccine 1999;17:91-93.
27 Cox, NJ. *Influenza.* Infect Dis Clin North Am 1998; 12:27-38.
28 Szucs, TD. *Influenza.* The role of burden-of-illness research. Pharmacoeconomics. 1999;16;1:27-32.
29 *Nguyen-Van-Tam Zanamivir for influenza: a public health perspective.* BMJ 1999; 319:655-656.
30 Gaminde Inda I. *Gerontología social.* An Sist Sanit Navarra 1999; 22 Supl 1: 19-26.
31 Brammer, TL. Et al. *Surveillance for influenza-* United States, 1994-95, 1995-96 and 1996-7 seasons. Mor MWR CDC Surveill Summ 2000;28;49(3):13-28.
32 Boletín Epidemiológico Semanal 1999;7:69-80.
33 Fedson DS. *The changing use of pneumococcal vaccine in developed countries.* Can J Infectious Dis 1999;10:60-64.
34 *"España es uno de los países que mejor se protege frente a la gripe".* [en línea]. Enfermería Actualidad. Octubre 1998, nº 28. Accedido en junio de 2003. Disponible en: http://www.ocenf.org/prensa/1999/01ene99/1998/p80ct98/nacion.HTM#espa.
35 Cherry JD. *Pertussis in the pre-antibiotic and pre-vaccine era, with emphasis on adult pertussis.* Clin Infect Dis 1999;2:107-111.
36 Centers for Disease Control and Prevention. *Resurgence of pertussis.* United States, 1993. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 1993; 42: 952–960.

37 Instituto de Salud Carlos III. Ministerio de Sanidad y Consumo. *Cobertura Vacunal 1997.* Bol. Epidemiol. Sem. 1998; 6: 197–208.
38 Gil A. et al. *Hospital admissions for tos ferina in Spain, 1995–1998.* Vaccine 2001;19:4791–4794.
39 Salleras L et al. *Dramatic decline of serogroup C meningococcal disease in Catalonia (Spain) after a mass vaccination campaign with meningococcal C conjugated vaccine.* Vaccine 2003;21:729-733.
40 Salleras L, et al. *Impact of mass vaccination with polysaccharide conjugate vaccine against serogroup C meningococcal disease in Spain.* Vaccine 2003;21:725728.
41 Amela C. et al. *Evaluation of the measles, mumps and rubella immunisation propgramme in Spain by using a seroepidemiological survey.* Eur J Epidemiol 2003; 18:71-79.
42 André F.E. *Vaccinology: past achievements, present roadblocks and future promises.* Vaccine 2003;21:593-595.
43 Chen R.T. *Safety of vaccines.* En: Plotkin SA et al. Vaccines Filadelfia: WB Saunders, 3rd edition. 1999.
44 The World Bank. *The World Bank and vaccines.* Accedido: junio de 2003. Disponible en: http://www.worldbank.org.
45 Tengs T.O. et al. *Five hundred life-saving interventions and their cost-effectiveness.* Risk Anal 1995;15:369-390.
46 White C.C. et al. *Benefits, risks and costs of immunisation for measles and rubella.* Am J Public Health. 1985;75:739-744.
47 Garuz R et al. *Vaccination against hepatitis B virus in Spain : a cost-effectiveness analysis.* Vaccine 1997;15:1652-1660.
48 Laupacis A, Fenny D, Detsky A, Tugwell PX. *How attractive does a new technology have to be to warrant adoption and utilization? Tentative guidelines for using clinical and economic evaluations.* Can Med Assoc J 1992; 146: 473-481.
49 Sacristán JA, Oliva J, Del Llano J, Prieto L, Pinto JL. *¿Qué es una tecnología sanitaria eficiente en España?* Gac Sanit 2002; 16: 334-343.
50 Morant A et al. *Haemophilus influenzae type b invasive disease in the Community of Valencia. Study group on Invasive diseases.* Med Clin 1999;112:20-23.
51 Jimenez FJ. et al. *Cost-benefit analysis of haemophilus influenzae type b vaccination in children in Spain.* Pharmacoeconomics 1999;15:75-83.
52 Asensi F et al. *Economic aspects of a general vaccination against invasive disease caused by Haemophilus influenzae type b (Hib) via the experience of the Children's Hospital La Fe, Valencia, Spain.* Vaccine 1995;13:1563-1566.
53 Buitrago, F. et al. *La incapacidad laboral transitoria de los profesionales administrativos y enfermeras.* Gac Sanit. 1993;(37):190-5.
54 Smith A. *The socio-economic aspects and behavioral effects of influenza.* En: Wood C, ed. Influenza: Strategies for Prevention. London, UK: Royal Society Medicine; 1988.
55 Levy E. *French economic evaluation of influenza and influenza vaccination.* Pharmacoeconomics 1996; 6 suppl 3; 62-66.
56 Gasparini R, Lucioni C, Lai P, Maggioni P, Sticchi L, Durando P, Morelli P, Comino I, Calderisi S, Crovari P. *Cost-benefit evaluation of influenza vaccination in the elderly in the Italian region of Liguria.* Vaccine. 2002 20;205: 50-4.
57 Postma MJ, Baltussen RM, Heijnen ML, de Berg LT, Jager JC. *Pharmacoeconomics of influenza vaccination in the elderly: reviewing the available evidence.* Drugs Aging. 2000;17:217-27.
58 Puig-Barbera J, Marquez-Calderon S, Masoliver-Fores A, Lloria-Paes F, Ortega-Dicha A, Gil-Martin M, Calero-Martinez MJ. *Reduction in hospital admissions for pneumonia in non-institutionalised elderly people as a result of influenza vaccination: a case-control study in Spain.* J Epidemiol Community Health. 1997;51:526-530.
59 Nichol KL, Goodman M. *Cost effectiveness of influenza vaccination for healthy persons between ages 65 and 74 years.* Vaccine. 2002 15;20 Supl 2: 21-4.
60 Davis JW, Lee E, Taira DA, Chung RS. *Influenza vaccination, hospitalizations, and costs among members of a Medicare managed care plan.* Med Care. 2001;39:1273-80.
61 Liddle BJ, Jennings R. *Influenza vaccination in old age.* Age Ageing. 2001 Sep;30(5):385-9. Review.
62 Dayan GH, Nguyen VH, Debbag R, Gomez R, Wood SC. *Cost-effectiveness of influenza vaccination in high-risk children in Argentina.* Vaccine. 2001 20;19:4204-13.
63 Cohen GM, Nettleman MD. *Economic impact of influenza vaccination in preschool children.* Pediatrics. 2000;106:973-6.
64 White T, Lavoie S, Nettleman MD. *Potential cost savings attributable to influenza vaccination of school-aged children.* Pediatrics. 1999;103:73.
65 Bridges CB, Thompson WW, Meltzer MI, Reeve GR, Talamonti WJ, Cox NJ, Lilac HA, Hall H, Klimov A, Fukuda K. *Effectiveness and cost-benefit of influenza vaccination of healthy working adults: A randomized*

*contro*lled *trial*. JAMA. 2000 Oct 4;284(13):1655-63.
66 Postma MJ, Jansema P, van Genugten ML, Heijnen ML, Jager JC, de Jong-van den Berg LT. *Pharmacoeconomics of influenza vaccination for healthy working adults: reviewing the available evidence.* Drugs-2002;62:1013-24.
67 Das Gupta R, Guest JF. *A model to estimate the cost benefit of an occupational vaccination programme for influenza with Influvac in the UK.* Pharmacoeconomics. 2002;20:475-84.
68 Lee PY, Matchar DB, Clements DA, Huber J, Hamilton JD, Peterson ED. *Economic analysis of influenza vaccination and antiviral treatment for healthy working adults.* Ann Intern Med. 2002 Aug 20;137(4):225-31.
69 Wood SC, Nguyen VH, Schmidt C. *Economic evaluations of influenza vaccination in healthy working-age adults. Employer and society perspective.* Pharmacoeconomics. 2000 Aug;18(2):173-83.
70 Global Alliance for Vaccines and Immunisation (GAVI). Fact Sheet 2001;69.
71 WHO. World Health Report 1998. Genev. WHO 1998:62.
72 Breiman R.F. *Vaccines as tools for advancing more than public health perspectives of a former director of the national vaccine programme office.* Clin Infect Dis 2001;32:283-288.
73 Meelgard B. *Immunisation in the 21st century. The way forward.* WHO 2000.
74 Alonso JA et al. *Analysis of factors influencing vaccine uptake : perspective from Spain.* Vaccine 2001;20:13-15.
75 Poland G.A. et al. *Understanding those who don't understand : a brief review of the anti-vaccine movement*. Vaccine 2001;19:2440-2445.
76 Gangarosa E.J. et al. *Impact of the anti-vaccine movements on pertussis control: the untold story.* Lancet 1998;351:356-361.
77 Jefferson T. *Vaccination and its adverse effects: real or perceived?* BMJ 1998;317:159-160.
78 Struck M. *Chances and risks of developing vaccines.* Vaccine-1998;14:1301-1302.
79 The Pharmaceutical Research and Manufacturers of America (PhRMA). Accedido: junio 2003. Disponible en: http://www.phrma.org/mediaroom/press/releases/03.04.2002.381.cfm .
80 Sandstrom E, Wahren B. *Therapeutic immunisation with recombinant gp160 in HIV-1 infection: a randomised double-blind placebo-controlled trial.* Nordic VAC-04 Study Group. Lancet 1999 May 22;353(9166):1735-42
81 BBC World. *Science.* AIDS in search of a vaccine. Jueves 6 de septiembre de 2001.
82 State of the world's vaccines and immunisation: a review. Geneva: World Health Organisation and United Nations Children's Fund;2002.
83 Wraith D et al. *Vaccination and autoinmune disease : what is the evidence?* The Lancet. 2003.

FUNDACIÓN
Farmaindustria

Serrano, 116 28006 Madrid T. +34 91 515 93 50 F. +34 91 563 73 80
www.farmaindustria.es