

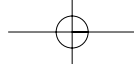
Monografía de la Sociedad Española  
de Epidemiología

**EPIDEMIOLOGÍA DE LAS  
ENFERMEDADES INCLUIDAS EN  
UN PROGRAMA DE VACUNACIÓN**

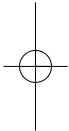
Con la colaboración de  
 **gsk**  
GlaxoSmithKline

Carmen Amela  
Coordinadora

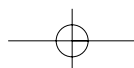
 **SOCIEDAD  
ESPAÑOLA DE  
EPIDEMIOLOGÍA**

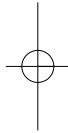
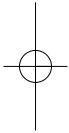
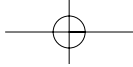


# **Epidemiología de las Enfermedades Incluidas en un Programa de Vacunación**

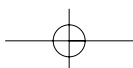


**Carmen Amela  
Coordinadora**





© Sociedad Española de Epidemiología  
Edita: EMISA  
Impresión: Gráficas Enar, S.A.  
Depósito Legal: M-33048-2004  
ISBN: 84-688-7402-7



## Índice de Capítulos

<b>Presentación</b> .....	5
<i>Carmen Amela e Isabel Pachón.</i>	
<b>Autores</b> .....	7
<b>Capítulo 1</b> .....	9
Historia del programa de vacunación en España. <i>Isabel Pachón del Amo.</i>	
<b>Capítulo 2</b> .....	17
Mecanismos de acción de los diferentes tipos de vacuna. <i>Francisco Salmerón García.</i>	
<b>Capítulo 3</b> .....	25
Sistema inmunológico y vacunas. <i>Ángel Gil Miguel y Rodrigo Jiménez García.</i>	
<b>Capítulo 4</b> .....	31
Historia natural de la infección. <i>Carmen Amela Heras.</i>	
<b>Capítulo 5</b> .....	41
Programas de vacunación: modificaciones en la dinámica de la transmisión. <i>Carmen Amela Heras.</i>	
<b>Capítulo 6</b> .....	51
Sistemas de vigilancia epidemiológica y vigilancia de la cobertura de vacunación. <i>Isabel Pachón del Amo.</i>	
<b>Capítulo 7</b> .....	61
Eficacia de las vacunas. <i>Carmen Amela Heras.</i>	
<b>Capítulo 8</b> .....	71
Estudio de brotes epidémicos. <i>Ferrán Martínez Navarro.</i>	

## Presentación

**Carmen Amela.** Centro Nacional de Epidemiología, Instituto de Salud Carlos III, Madrid.

**Isabel Pachón del Amo.** Dirección General de Salud Pública. Ministerio de Sanidad y Consumo, Madrid.

La vacunación ha sido una de las medidas de salud pública que mayor impacto ha producido sobre la mortalidad y la morbilidad de la población infantil durante el siglo XX.

El primer calendario nacional de vacunación en España se instauró en 1975, aunque la vacunación masiva y sistemática comenzó en el año 1963 con las campañas de vacunación frente a la poliomielitis. En 1965 se amplía con la vacunación frente a difteria, tétanos y tos ferina, y así se mantiene durante 14 años hasta que en 1981 se introduce una nueva vacuna frente a sarampión, rubéola y parotiditis.

Tras las transferencias en materia de sanidad de los años 90, las distintas Comunidades Autónomas van incorporando al calendario de vacunación la hepatitis B. En 1998 se introdujo en calendario la vacuna frente al *Haemophilus influenzae* tipo b y en el año 2000 la vacuna frente a la meningitis por meningococo C. Actualmente, con las competencias en Salud Pública transferidas a las Comunidades Autónomas, las decisiones sobre la introducción de nuevas vacunas son tomadas por unanimidad en el Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud.

Las altas coberturas conseguidas en los programas de vacunación infantil, junto con la puesta en marcha de sistemas de vigilancia epidemiológica muy sensibles y específicos, han sido factores determinantes para conseguir la erradicación de la viruela y lo están siendo en la eliminación de la poliomielitis y del sarampión, ya alcanzados en algunos continentes.

La difusión de una enfermedad infecciosa en una población es un proceso complejo, y no presenta un comportamiento lineal. Cada agente infeccioso tiene unos patrones de presentación que dependen del período latente y de infección del agente infeccioso, de la tasa de transmisión de la infección y de las características sociales y demográficas de la población.

La introducción de un programa de vacunación produce cambios en la dinámica de la infección en la población. La magnitud de estos cambios va a estar determinada por parámetros relacionados con la interacción entre el agente infeccioso y el huésped y con las características de la vacuna disponible: su efectividad, la duración de la inmunidad inducida por la misma y la cobertura de vacunación en la población. La introducción de una vacuna tiene un

efecto directo sobre el individuo vacunado protegiéndole frente a la enfermedad en un porcentaje que dependerá de la eficacia de cada vacuna, pero también tiene un efecto indirecto sobre el conjunto de la población. A nivel de población se observará una disminución en la incidencia de la enfermedad como consecuencia de la disminución en el número de susceptibles en la población y de la disminución de la probabilidad de adquirir la infección. Cuando se produce la transmisión en estas circunstancias la infección tendrá lugar en edades más avanzadas, en donde la enfermedad tiene mayor probabilidad de producir complicaciones.

Esta monografía sobre "La epidemiología de las enfermedades sometidas a un programa de vacunación" pretende aportar algunas claves que permitan a los profesionales sanitarios tener una mayor comprensión de los retos que se plantean cuando se habla de introducir una nueva vacuna. La vacunación no es únicamente una intervención individual que afecta al individuo vacunado y a la relación médico-paciente, sino que debe ser entendida como una intervención en salud pública con efecto tanto en población vacunada como en la población no vacunada y cuyos objetivos, si la vacuna disponible lo permite, serán conseguir la eliminación de la infección en la población.

## Autores

Carmen Amela Heras es Licenciada en Medicina (Universidad Complutense de Madrid) y trabaja en epidemiología de enfermedades infecciosas en el Centro Nacional de Epidemiología. Ha trabajado con la Organización Panamericana de la Salud en el Programa Ampliado de Inmunizaciones. Ha colaborado y dirigido proyectos de investigación relacionados con la epidemiología de las enfermedades vacunables.

Ángel Gil Miguel es Doctor en Medicina (Universidad Autónoma de Madrid) y trabaja como catedrático de Medicina Preventiva y Salud Pública en la Universidad Rey Juan Carlos (URJC). Es Director del Diploma de Formación Superior en Vacunas de la URJC, ha colaborado y dirigido diferentes proyectos en el ámbito de la epidemiología y prevención de las enfermedades infecciosas así como de la vacunología.

Rodrigo Jiménez García es Doctor en Medicina (Universidad Autónoma de Madrid), especialista en Medicina Preventiva y Salud Pública y trabaja como Profesor Titular en la Universidad Rey Juan Carlos. Ha colaborado y dirigido diversos proyectos de investigación en el ámbito de la epidemiología de las enfermedades infecciosas y vacunables.

Ferrán Martínez Navarro es Doctor en Medicina (Universitat de València). Trabaja como Jefe de Área de Vigilancia de Salud Pública en el Centro Nacional de Epidemiología, Instituto de Salud Carlos III de Madrid y es Director del Programa de Epidemiología Aplicada de Campo. Ha sido Director del Centro Nacional de Epidemiología, Director General de Salud de la Generalitat Valenciana y Profesor Titular de Medicina Preventiva y Salud Pública de la Universitat de València.

Isabel Pachón del Amo es Médico Especialista en Medicina Familiar y Comunitaria por la Universidad Complutense de Madrid y Jefe de Servicio en la Subdirección General de Promoción de la Salud y Epidemiología del Ministerio de Sanidad y Consumo. Ha colaborado y coordinado estudios epidemiológicos y seroepidemiológicos en el ámbito de la vigilancia de las enfermedades vacunables.

*Francisco Salmerón García* es Doctor en Ciencias Biológicas por la Universidad Complutense de Madrid. Ha trabajado en diagnóstico virológico y en investigación seroepidemiológica en el Centro Nacional de Microbiología de Majadahonda. En dicho Centro trabajó también en Control y Producción de vacunas. Es miembro de Comités de Expertos para vacunaciones de varias Comunidades Autónomas. En la actualidad es Jefe de la División de Productos Biológicos y Biotecnología de la Agencia Española del Medicamento.



## CAPÍTULO 1

### Historia del programa de vacunación en España

*Isabel Pachón del Amo. Dirección General de Salud Pública. Ministerio de Sanidad y Consumo, Madrid.*

#### Introducción

La vacunación tiene una larga historia con el objetivo de proteger al individuo frente a una determinada enfermedad, aunque hasta el siglo XX no se implanta en forma de campañas masivas o programas de rutina en grandes poblaciones y con un objetivo de salud pública dirigido a alcanzar el control de la enfermedad en la población.

El impacto de la vacunación en la población ha sido tremendamente importante. Con excepción del gran logro que supuso el control higiénico sanitario del agua, no ha habido otra medida preventiva o terapéutica, ni siquiera los antibióticos, que haya tenido mayor efecto en la reducción de la mortalidad de la población de todo el mundo<sup>(1)</sup>.

Durante los últimos 200 años, desde el descubrimiento de la vacuna de la viruela por Jenner, la vacunación ha controlado, al menos en algunas partes del mundo, enfermedades importantes e incluso ha conseguido la erradicación mundial de la viruela y se está próximo a lograr la erradicación mundial de la poliomielitis.

Desde 1900 a 1973 se produjo un uso masivo de vacunas, fundamentalmente en países desarrollados: viruela, tuberculosis (BCG), Difteria-tétanos-pertussis (DTP), vacunas atenuadas (VPO) e inactivadas (VPI) contra la poliomielitis y vacuna contra el sarampión. En 1974, la Organización Mundial de la Salud (OMS) implanta el Programa Ampliado de Inmunización, PAI (*Expanded Programme on Immunization, EPI*), con el objetivo de hacer llegar la vacunación a los países en desarrollo. Dicho programa incluye la vacunación de viruela, BCG, DTP, poliomielitis y sarampión. Posteriormente se incluyen en dicho programa la fiebre amarilla, hepatitis B y *Haemophilus influenzae* tipo b.

#### Vacunación de viruela

En España, la historia de la vacunación se inicia en 1800 con la vacuna de la viruela, enfermedad endemo-epidémica en nuestro país y con una gran repercusión socio-sanitaria. La primera vacunación de viruela se realizó en Puigcerdá, el 3 de diciembre de 1800. En 1803 el Consejo de Indias decide

*Isabel Pachón del Amo*

el envío de la vacuna de viruela a las Américas mediante la Real Expedición Filantrópica de la viruela que, dirigida por el Dr. Balmis, parte de La Coruña el 1 de diciembre de 1803<sup>(2)</sup>.

A lo largo de todo el siglo XIX y principios del XX, surgen diversos decretos, órdenes o leyes (años 1801, 1815, 1855, 1903) sobre la vacunación obligatoria de la viruela. Sin embargo, nunca se llega a hacer implícita la obligatoriedad de la vacunación, sino que recae sobre la autoridad sanitaria, por lo que no se llegaron a alcanzar coberturas de vacunación adecuadas para el control de la enfermedad. Por este motivo, en el primer decenio del siglo XX, aún se produjeron 38.000 defunciones por viruela en todo el país<sup>(3,4)</sup>.

En 1921, como consecuencia de brotes de la enfermedad en diversas ciudades, se impone nuevamente la obligatoriedad de la vacunación<sup>(5)</sup> y el aislamiento de los enfermos, alcanzándose en dos años una cobertura de vacunación del 45% y un progresivo descenso de la morbimortalidad, registrándose en 1929 sólo dos defunciones. Estas medidas, apoyadas de medidas internacionales de vacunación y notificación, hacen que se mantenga la viruela controlada en España hasta el momento de la Guerra Civil, en que se produce un recrudecimiento. Tras la guerra, la aplicación de medidas de intervención rápida se traduce en una disminución de la mortalidad, sin registrarse ninguna defunción en 1943.

Desde principios de siglo, la vacunación sistemática de la viruela se realizaba con la siguiente pauta: 1) vacunación en los dos primeros años de vida; 2) vacunación al ingreso en la escuela primaria y 3) vacunación al ingreso en el servicio militar.

La ley de Bases de Sanidad, en 1944, declara obligatoria la vacunación de la viruela y de la difteria, consiguiéndose la eliminación de la enfermedad en España en 1954, a excepción de un brote ocurrido en Madrid en 1961, a partir de un caso importado de la India. En 1958, la Organización Mundial de la Salud (OMS), aprueba el Plan de Erradicación de la viruela en el mundo. En 1977 se registra el último caso de viruela en el mundo en Somalia y dos años después, el 9 de diciembre de 1979, la OMS declara erradicada la viruela en el mundo y recomienda la interrupción de la vacunación. En España, la ley 22/80 del 24 de abril suprime la obligación de la vacunación de la viruela.

### **Inicio de la vacunación de poliomielitis y difteria-tétanos-tos ferina (DTP)**

La poliomielitis ha sido otra de las enfermedades que ha podido ser controlada a partir de vacunación masiva de la población, tras el descubrimiento

en los años cincuenta de la vacuna inactivada contra la poliomielitis de Salk (VPI) y la vacuna atenuada de Sabin (VPO).

En España, entre los años 1959 y 1963, comienza a utilizarse la vacuna de Salk, administrándose entre los 5 meses y los 8 años, en tres dosis con un mes de intervalo, con una baja cobertura de vacunación. Aunque se logra un beneficio individual, no repercute en una disminución de la incidencia de enfermedad en la población<sup>(5)</sup>.

A partir de 1963, siguiendo la experiencia de otros países, se implanta en España la vacunación de la poliomielitis con VPO<sup>(6)</sup>. Previa a la aplicación de la primera campaña masiva de vacunación, se realizan una serie de estudios con el fin de conocer mejor el patrón epidemiológico de la enfermedad y poder adaptar la administración de la vacuna a nuestra situación real: estudio epidemiológico de los casos notificados de poliomielitis; estudio de aislamiento de poliovirus en heces de niños sanos; y estudio serológico de detección de anticuerpos.

Tras estos estudios y la experiencia derivada de una campaña piloto realizada en las provincias de Lugo y León<sup>(7)</sup>, se realizó la primera campaña de vacunación frente a la poliomielitis, totalmente gratuita, tomando como población objeto a los niños de 2 meses a 7 años. La campaña se desarrolla en dos fases, administrándose dos dosis de vacuna: en la primera fase (finales de 1963) con vacuna VPO monovalente de poliovirus 1 (mVPO) y la segunda (principios de 1964) con vacuna VPO trivalente de poliovirus 1, 2 y 3 (tVPO), alcanzándose una cobertura del 95% en la primera fase y del 98% en la segunda, lo que provoca un descenso brusco de la incidencia de la enfermedad desde una media de 1.900 casos notificados en el período prevacunacional a 195 casos en 1964.

En 1965 se inicia una nueva campaña de vacunación con VPO, en la que se administran las dos dosis de tVPO y se incorpora la vacunación de difteria-tétanos-tos ferina (DTP). La vacunación abarca a niños de 3 meses a 3 años, se alcanzan coberturas de vacunación del 70% y desciende la incidencia de enfermedad a 62 casos.

A partir de entonces se implantan, de forma continuada, las campañas de vacunación frente a la polio y DTP, realizándose dos campañas anuales en las que se administra dos dosis de tVPO y DTP, separadas entre sí 35 días y dirigidas a los niños de 3 meses a 3 años. En 1967 se añade una tercera dosis, considerada como dosis de recuerdo, de tVPO y de DTP a los niños vacunados en campañas anteriores.

En la campaña de 1972 se vuelve de nuevo a vacunar en la primera dosis con mVPO y se realiza una vacunación "de barrido", administrando una dosis

*Isabel Pachón del Amo*

de mVPO a los niños menores de 5 años y una dosis de DTP a los niños mayores de 1 año y menores de 3, previamente vacunados en campañas anteriores. Se añade una cuarta dosis de tVPO y DTP, como dosis de recuerdo al entrar en la escuela (6-8 años).

Tras las altas coberturas de vacunación detectadas en los primeros años de campañas, se observa una ligera disminución y desigualdad en las coberturas planteándose la necesidad de implantar un calendario continuo de vacunación, lo que se inicia a partir de 1975<sup>(8,9)</sup>.

### **Inicio de la vacunación de sarampión**

Tras el éxito alcanzado con las campañas de vacunación de polio y DTP, la Dirección General de Sanidad inició una campaña de vacunación frente al sarampión en 1968<sup>(10)</sup>. La campaña se llevó a cabo en once provincias españolas, vacunando a los niños de 9 a 24 meses con vacuna antisarampión que contenía la cepa Beckenham 31. En 1970, dicha vacuna fue retirada del registro en nuestro país, y en 1975 se autorizó la vacuna que contiene la cepa hipertenuada de Schwarz.

### **Implantación de un calendario de vacunación infantil**

Se implanta a partir de 1975 con la finalidad de que las vacunaciones infantiles se realicen de forma continuada y el objetivo de mejorar las coberturas. El calendario recoge las vacunaciones de VPO, DTP y viruela tal como se puede observar en el modelo de calendario que se muestra en la **Figura 1.1**, tras la modificación, en 1977, al incluir la vacuna frente al sarampión a los 9 meses de edad y la vacuna de la rubéola a las niñas de 11 años.

En 1981 se modifica este calendario sustituyendo la vacunación de sarampión a los 9 meses por la vacuna triple vírica (sarampión-rubéola-parotiditis) a los 15 meses de edad y se suprime la vacunación frente a viruela. Posteriormente, en 1988 se cambia la administración de la primera dosis de polio monovalente por trivalente.

El establecimiento del Estado de las Autonomías y las subsiguientes transferencias de las competencias en materia de Salud Pública, produce una desincronización en la actualización de los calendarios de vacunación de las Comunidades, surgiendo diferencias entre ellas, especialmente manifiestas entre 1988 y 1994 (sustitución de la vacuna de rubéola a las niñas de 11 años por vacuna triple vírica a niños y niñas; inclusión, a partir de 1992 de la vacunación de hepatitis B a los adolescentes y posteriormente a los recién nacidos; diferentes pautas de vacunación de 3-5-7 meses o de 2-4-6 meses, etc.).

En 1995 el Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud aprueba un nuevo calendario de vacunación, que entró en vigor en 1996. Este calendario establece una serie de bandas, en las edades de administración de las diferentes dosis de vacunas con el objeto de recoger las distintas pautas de las Comunidades Autónomas<sup>(1)</sup>.

DIRECCIÓN GENERAL DE SANIDAD CALENDARIO DE VACUNACIONES						
<b>3 MESES</b>	POLIOMELITIS 1	TÉTANOS	DIFTERIA	TOSFERINA		
<b>5 MESES</b>	POLIOMELITIS 1,2,3	TÉTANOS	DIFTERIA	TOSFERINA		
<b>7 MESES</b>	POLIOMELITIS 1,2,3	TÉTANOS	DIFTERIA	TOSFERINA		
<b>9 MESES</b>						SARAMPIÓN *
<b>15 MESES</b>	POLIOMELITIS 1,2,3	TÉTANOS	DIFTERIA			
<b>20 MESES</b>					VIRUELA	
<b>6 AÑOS</b>	POLIOMELITIS 1,2,3	TÉTANOS				
<b>11 AÑOS</b>						
<b>14 AÑOS</b>	POLIOMELITIS 1,2,3	TÉTANOS				RUBÉOLA SÓLO NIÑAS

BCG, siguiendo las indicaciones de las autoridades sanitarias.  
Otras vacunaciones como la antiamarílica se utilizan en circunstancias especiales.  
\* La vacuna del sarampión puede asociarse con la parotiditis.

**Figura 1.1**

Modelo de calendario de vacunación de la Dirección General de Sanidad del Ministerio de Sanidad y Consumo, año 1977.

A partir de esa fecha, en el pleno del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud se consensuan los calendarios de vacunación infantil, tras propuestas hechas por la Comisión de Salud Pública, integrada por el Director General de Salud Pública del Ministerio de Sanidad y Consumo y por los Directores Generales de Salud Pública de las Comunidades Autónomas. Desde entonces, se ha ido implantando y adecuando la administración de nuevas vacunas en función de la importancia de la enfermedad, de su patrón epidemiológico y de las características de la vacuna y se han ido aprobando sucesivos calendarios de vacunación. Así, en 1998 se incorpora la vacunación de *Haemophilus influenzae* tipo b (Hib), a los 2, 4, 6 meses de edad y una

*Isabel Pachón del Amo*

cuarta dosis de refuerzo a los 15-18 meses. En 1999 se adelanta la segunda dosis de triple vírica a una franja de edad entre los 3 y 6 años. Y el año 2001 se incorpora la vacunación frente a meningitis C a los 2, 4, 6 meses de edad, debido a un aumento de casos de dicha enfermedad iniciado en algunas Comunidades Autónomas a finales de 1997 y continuado en la temporada siguiente en gran parte del país<sup>(12,13)</sup>.

En enero de 2003, el Consejo Interterritorial de Sistema Nacional de Salud aprobó también el cambio de la vacuna de polio VPO por la VPI, una vez que la OMS había certificado a la Región Europea "libre de polio" en junio de 2002 y se consideraba interrumpida en dicha Región la transmisión del poliovirus salvaje.

En la 83ª Reunión de la Comisión de Salud Pública, celebrada en marzo de 2003, se aprobó la incorporación de la vacuna inactivada frente a la poliomielitis VPI al calendario infantil, en sustitución de la vacuna atenuada, a partir de enero de 2004 con la administración de cuatro dosis a los 2, 4 y 6 meses y 15-18 meses de edad. Esta propuesta fue aprobada posteriormente por la Comisión Delegada del Pleno del Consejo Interterritorial del 11 de noviembre de 2003, junto con la última revisión del calendario de vacunación (**Figura 1.2**)<sup>(14)</sup>.

La creciente comercialización de nuevas vacunas candidatas a ser incluidas en el calendario de vacunación infantil conduce a la necesidad de establecer criterios de cara a la potencial modificación de los programas/calendarios de vacunas así como disponer de la información necesaria para determinar la prioridad para introducir una nueva vacuna, nuevas combinaciones de vacunas o nuevas indicaciones en el programa de vacunación. Una decisión técnica racional sobre una vacuna requiere información acerca de la carga de enfermedad, la eficacia y efectividad de la vacuna, el coste-beneficio de la vacunación y el impacto esperado sobre el patrón epidemiológico de la enfermedad<sup>(15)</sup>.

## **Bibliografía**

1. Plotkin SL, Plotkin SA. A short history of vaccination. En: Plotkin SA, Orenstein WA, eds. Vaccines (3ª ed). Filadelfia: Saunders Company; 1999. p. 1-13.
2. Real Orden de 6 de Junio de 1803, proyecto de la Real Expedición Filantrópica de la Vacuna de la Viruela.
3. Angolotti E. Datos para la historia de la viruela en España. Rev San Hig Pub (Madr). 1978;50:485-98.
4. Navarro R. Historiografía de la viruela. Madrid: Museo de Sanidad. Instituto de Salud Carlos III; 2001.

**CONSEJO INTERTERRITORIAL DEL SISTEMA NACIONAL DE SALUD**  
**CALENDARIO DE VACUNACIONES RECOMENDADO (2004)**  
 Aprobado en Comisión Delegada del Consejo Interterritorial el 11 de Noviembre de 2003  
 Elaborado a partir del acuerdo del pleno del Consejo Interterritorial de 13 de enero de 2003 y de las aportaciones de la Comisión de Salud Pública del 8-9 de octubre de 2002, 28 de marzo de 2003 y 6 de noviembre de 2003

VACUNAS	EDAD															
	2 meses	4 meses	6 meses	12 meses	15 meses	18 meses	3 años	4 años	6 años	10 años	11 años	13 años	14 años	16 años		
Poliomelitis	VPI1	VPI2	VPI3		VPI <sup>(a)</sup>											
Difteria-Tétanos-Pertussis	DTP1	DTP2	DTP3		DTP4		DTP5 o DT							Td <sup>(b)</sup>		
Haemophilus-influenzae b	Hib1	Hib2	Hib3		Hib4 opcional											
Sarampión-Rubéola-Parotiditis				TV1 <sup>(c)</sup>			TV2				TV <sup>(d)</sup>					
Hepatitis B	HB3 dosis 0, 2 y 6 meses <sup>(e)</sup>										HB3 dosis					
Meningitis Meningocócica C	1	2	3 <sup>(f)</sup>													

(a) Se puede contemplar opcional de una quinta dosis que, en caso que se estime necesario, será administrada entre los 4-6 años de edad.  
 (b) Se aconseja proceder a la revacunación cada 10 años.  
 (c) En situación de especial riesgo una dosis a los 9 meses o antes.  
 (d) Niños que no hayan recibido segunda dosis antes de los 6 años.  
 (e) Pueden considerarse otras pautas: 0, 1 y 6 meses ó 2, 4 y 6 meses, según CC.AA.  
 (f) Para algunas vacunas comercializadas sólo se requieren dos dosis (2, 4 meses).

**Figura 1.2**

Calendario de vacunaciones recomendado por el Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud. Aprobado el 13 de noviembre de 2003.

5. Real Orden de 28 de abril de 1921, sobre vacunación obligatoria de viruela.
6. Gimeno de Sande A. Resultados de la vacuna tipo Salk en la provincia de Córdoba. Rev San Hig Pub (Madr). 1965;39:185-221.
7. Pérez Gallardo F, Valenciano Clavel L, Gabriel y Galán J. Resultados de la campaña nacional de vacunación antipoliomielítica por vía oral en España. Rev San Hig Publ (Madr). 1965;39:537-61.
8. Pérez Gallardo F, Vega Villalonga F, Pérez Mel J, López Villalba L, Nájera Morrondo R. Campaña piloto de vacunación por vía oral antipoliomielítica. Rev San Hig Pub (Madr). 1964;38:443-501.
9. Nájera E, Yacer A, Valenciano L, Salmerón F, Martínez-Navarro F, Mezquita M, Pérez Gallardo F. Análisis epidemiológico de la situación actual de la poliomiélitis en España. Rev San Hig Pub (Madr). 1975;49:1189-284.
10. Gimeno de Sande A, Nájera Morrondo R, Nájera Morrondo E, Berrocal A, Pérez Gallardo F. Resultados de la campaña de vacunación antisarampión de 1968 Rev San Hig Pub (Madr). 1972;46:805-22.

*Isabel Pachón del Amo*

11. Calendario unificado de vacunaciones infantiles en España. Subdirección General de Promoción de la Salud y Epidemiología. Dirección General de Sanidad. Ministerio de Sanidad y Consumo. Bol Epidemiol Semanal. 1995; 3:2:21.
12. Calendario de vacunación 1998. Subdirección General de Promoción de la Salud y Epidemiología. Dirección General de Sanidad. Ministerio de Sanidad y Consumo. Bol Epidemiol Semanal. 1997;5:24:236.
13. Calendario de vacunación 2001. Subdirección General de Promoción de la Salud y Epidemiología. Dirección General de Sanidad. Ministerio de Sanidad y Consumo. Bol Epidemiol Semanal. 2000;8:24:266-7.
14. Calendario de vacunación infantil aprobado por el Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud, año 2004. Bol Epidemiol Semanal. 2003; 11:27:301-2.
15. World Health Organisation. Assessing new vaccines for national immunization programmes. A frame work to assist decision makers. Manila: WHO/WPRO; 2000.



## CAPÍTULO 2

### Mecanismos de acción de los diferentes tipos de vacunas

*Francisco Salmerón García. División de Biotecnología y Productos Biológicos, Agencia Española del Medicamento, Ministerio de Sanidad y Consumo, Madrid.*

#### Introducción

**E**n general, el mecanismo de acción de las vacunas es de prevención de la enfermedad. En la mayor parte de los casos, el mecanismo preventivo de la enfermedad se desencadena con bastante antelación a una posible infección. En ocasiones, sin embargo, la posible infección ha podido ocurrir poco antes de la vacunación (por ejemplo en la vacunación frente a la hepatitis B de niños nacidos de madre portadora del AgHBs, vacunación para la prevención del tétanos tras heridas, vacunación frente a la rabia tras mordedura, etc.). El mecanismo de acción de la vacuna, además de prevenir la enfermedad, puede en ocasiones reducir en mayor o menor proporción la circulación del microorganismo correspondiente, generándose una disminución del número de infecciones en personas no vacunadas inmersas en poblaciones bien vacunadas (inmunidad de grupo).

Los mecanismos preventivos de la enfermedad pueden ser permanentes (vacuna antipoliomielítica) o ir disminuyendo con el tiempo (vacunas no conjugadas frente a meningitis). Los mecanismos de acción de la vacuna pueden no llegar nunca a conocerse de modo completo y, en general, los elementos más significativos están ligados a investigaciones realizadas con posterioridad a la comercialización de la vacuna. Adicionalmente, y en dependencia de la patogenia de la enfermedad o de los mecanismos de transmisión de los microorganismos, algunas peculiaridades de los mecanismos de acción de las vacunas pueden resultar decisivos en el control de la enfermedad. Los mecanismos de acción pueden ser en ocasiones no suficientes para la prevención de la enfermedad, modificándose la misma mediante una reducción de síntomas. En dependencia de la patogenia de la enfermedad, este mecanismo puede generar, o no, reducción de la circulación del microorganismo.

#### Mecanismo de actuación de las vacunas antipoliomielíticas

Los virus de la poliomielitis se mantienen en la población infectando por la vía fecal-oral o por la vía oral-oral. En la patogenia de la enfermedad, el virus penetra por vía oral, pasa y replica en intestino, produciendo viremia. Si el virus alcanza el sistema nervioso central se produce la parálisis, aunque la

*Francisco Salmerón García*

respuesta de anticuerpos humorales en la mayor parte de los casos neutraliza el virus antes de que se produzca daño neuronal, de tal modo que casi siempre se produce una infección sin parálisis. Tras la replicación viral en el intestino, el virus se elimina por las heces sosteniendo la transmisión por la vía fecal-oral y tras la viremia el virus replica durante un corto período en nasofaringe sosteniendo la transmisión oral-oral. La transmisión fecal-oral es propia de países en vías de desarrollo, mientras que la transmisión oral-oral va ligada a países desarrollados.

Ambas vacunas (atenuada e inactivada) producen protección frente a la enfermedad mediante el desarrollo de anticuerpos neutralizantes séricos frente a los tres serotipos. Estos anticuerpos impiden la llegada del virus al sistema nervioso central y por lo tanto la parálisis. Tres dosis de vacuna producen respuesta en aproximadamente el 100% de los vacunados (tanto con vacuna atenuada como inactivada). Sin embargo, la reducción de los casos de poliomielitis, excede de lo que le correspondería de acuerdo con el porcentaje de población vacunada. Este hecho, denominado inmunidad de grupo<sup>(1)</sup>, fue inicialmente detectado en la vacunación frente a la poliomielitis con vacuna inactivada, pero también está operativo, e incluso su efecto es más intenso, en la vacunación con vacuna atenuada antipoliomielítica. La respuesta secretora a la vacunación (mediante anticuerpos tipo IgA en nasofaringe e intestino) son elementos esenciales del mecanismo de acción de las vacunas antipoliomielíticas.

La vacunación produce una interrupción de la circulación de los virus salvajes. Esto se consigue por varios mecanismos de acción. Ambas vacunas, al producir anticuerpos neutralizantes en sangre, en caso de infección por virus salvajes, impedirían la viremia, y por tanto la posterior implantación del virus en orofaringe. Esto impediría la transmisión de los virus salvajes por la vía oral-oral. Por la vía fecal-oral, la inmunidad intestinal es muy importante. Tras vacunación con vacuna inactivada (VPI), aunque los vacunados se pueden infectar con bajas dosis de virus, el virus replica durante un tiempo más limitado y el título de virus por gramo de heces es más reducido que en personas no vacunadas infectadas. En el caso de vacunación con vacuna atenuada (VPO) se da el mismo fenómeno aunque con más intensidad y adicionalmente el virus que pudiera infectar no se implanta en el intestino, salvo que la infección se produzca con un alto título de virus. Es decir, ambas vacunas protegen frente a la enfermedad, y adicionalmente impiden la circulación de virus salvajes por las vías oral-oral y fecal-oral.

La inmunidad de grupo es un fenómeno muy positivo, aunque debe considerarse que si se rompiera y se reanudara la circulación de los virus, su efecto pasaría a ser considerado negativo, ya que se producirían las primoinfecciones en edades tardías, con el consiguiente aumento de la incidencia. Adicionalmente,

### *Mecanismos de acción de los diferentes tipos de vacunas*

el virus vacunal puede producir casos de poliomielitis en los niños vacunados (*caso en receptor*), o en personas en contacto con el vacunado que se infectan con el virus vacunal que elimina el vacunado (*caso en contacto*). En ocasiones pueden aparecer casos de poliomielitis producidos por los virus de Sabin en personas que parecen no haber estado en contacto con ningún vacunado. Estos casos proceden de sucesivos pases del virus por intermediarios entre el vacunado y el caso de poliomielitis. La vacuna atenuada de la poliomielitis, por tanto, inmuniza a los vacunados y a aquellas personas que entran en contacto con el virus de Sabin eliminado por éstos.

La vacuna atenuada de la poliomielitis, por su bajo coste y fácil administración, así como por las otras ventajas antes expuestas, ha sido la vacuna de choque en la mayor parte del mundo para conseguir la erradicación de los virus salvajes, salvo en una minoría de países (Francia, Países Nórdicos, y algunas regiones del Canadá) en que se ha utilizado la vacuna inactivada. Conseguida la erradicación de los virus salvajes en ciertas áreas del mundo, y la reducción del número de casos producidos por virus salvajes en otras, en aquellos países que pueden abordar desde un punto de vista económico la sustitución de la vacuna atenuada por vacuna inactivada, se ha planteado dicha sustitución, teniendo en cuenta que las ventajas que ofrecía la vacuna atenuada comenzaban a no compensar los inconvenientes de la aparición de casos asociados a la vacunación en receptores o contactos de vacunados con vacuna atenuada.

Este complejo mecanismo de acción de la vacuna atenuada antipoliomielítica deja dudas sobre el modo de proceder en el proceso de erradicación de la poliomielitis. La erradicación podría ser rota por virus salvajes que se encontraran en tubos de aislamiento junto con otro enterovirus sin que ello se supiera, o por la presencia de virus salvajes en inmunodeprimidos portadores crónicos. También se podría iniciar una circulación de virus atenuados en el momento de una suspensión de la vacunación, en especial en lugares sanitariamente deprimidos. Por ello, es posible que la erradicación sea compatible con la vacunación, vacunación con vacuna inactivada en países desarrollados y vacunación con vacuna atenuada en países en vías de desarrollo.

### **Mecanismo de actuación de las vacunas de Hepatitis B**

La infección aguda con el virus de la hepatitis B tiene consecuencias clínicas variables. En la replicación del virus de la hepatitis B existen dos transcritos relacionados con el AgHBs. El de 2,4 kb codifica para pre-S1, pre-S2 y AgHBs, y el 2,1 kb que codifica para pre-S2 y AgHBs. Los agentes que codifican para superficie y pre-S juegan un papel importante en la unión del virus de la hepatitis B al hepatocito<sup>(2)</sup>. Sin embargo, no se ha demostrado la implicación de

*Francisco Salmerón García*

las proteínas de superficie con el hepatocito o en su penetración. Es decir, el éxito extraordinario de las vacunas de hepatitis B que no contienen componentes pre-S ha sido, en cierto modo, un enigma.

Los anticuerpos al determinante "a" confieren protección a todos los subtipos del virus de la hepatitis B. Los determinantes "a" se localizan entre los aminoácidos 120 a 147. Hay otros dos determinantes, el de especificidad "d" o "y", y el de especificidad "w" o "r". La vacuna protege frente a virus de los 4 subtipos (adw, adr, ayw, ayr). Desde un punto de vista empírico, el mecanismo de acción de la vacuna está relacionado con el desarrollo de anticuerpos frente al AgHBs, de tal modo que personas que han desarrollado una respuesta anti-HBs, de 10 mUI/ml tras la vacunación primaria, están protegidas. La respuesta a la vacunación es variable según la edad y las características del vacunado.

Son habituales valores de respuesta del 95% en niños, con respuesta más baja en adultos de unos 40 años (90%) y entre el 65-75% hacia los 60 años. Tras la vacunación, se produce un descenso importante del título de anticuerpos anti-HBs durante el primer año, y más paulatino durante los años siguientes. Esto hace que sea frecuente encontrar que a los 5 años de la vacunación hasta el 50% o más de los vacunados tienen títulos de anticuerpos inferiores al valor antes señalado de protección de 10 mUI/ml. Sin embargo, las evidencias empíricas parecen sostener que personas que han desarrollado respuesta de anticuerpos a la vacunación de más de 10 mUI/ml mantienen la protección, a pesar de que con el tiempo se reduzca el título de anticuerpos y éste se sitúe por debajo de dicho valor.

El mecanismo de la perdurabilidad de la protección parece ir ligado al desarrollo de una respuesta de anticuerpos con memoria inmunológica al entrar en contacto con el virus. Infección de estas personas se ha podido mostrar empíricamente por la aparición de anticuerpos anti-HBc en el seguimiento de vacunados, y esto ha ocurrido en ausencia de aparición de casos de portadores crónicos de AgHBs.

### **Mecanismo de acción de la vacuna de la rubéola**

La mayor parte de los pacientes desarrolla un exantema 14 ó 17 días después de la exposición al virus de la rubéola. El virus se elimina por nasofaringe durante la duración del exantema, e incluso 1-2 semanas más tarde de la viremia.

La gravísima epidemia de rubéola de los años 1963-1964, que además de otros enormes problemas generó unos 8.000 casos de rubéola congénita en los Estados Unidos de América (EE.UU.), conllevó el desarrollo de varias vacunas. La estrategia de vacunación en EE.UU. fue la vacunación masiva de niños para evitar la circulación del virus de la rubéola y su llegada a la población de mujeres susceptibles embarazadas. Este tipo de vacunación no dio

### *Mecanismos de acción de los diferentes tipos de vacunas*

frutos porque la vacunación protegía de la enfermedad pero no atajaba las reinfecciones y la circulación del virus. La estrategia en el Reino Unido fue vacunar cohortes de niñas en edad prepuberal con el objeto de que con el tiempo todas las mujeres en edad fértil hubieran sido vacunadas. Este mecanismo de vacunación implicaba tiempo para tener éxito. De las vacunas que se desarrollaron, algunas eran muy reactogénicas y dejaron de usarse (como la HPV77-DK-12). Otras, aunque conferían protección individual, no cortaban la circulación del virus (vacunas HPV77-DE5 y Cendehill)<sup>(3)</sup>. La utilización de una vacuna que dificultaba las reinfecciones (RA27-3), aplicada en niños para cortar la transmisión del virus y en mujeres en edad prepuberal, así como en otras políticas sanitarias selectivas, dio con el control de la enfermedad. La respuesta de anticuerpos IgA, claramente más elevada en nasofaringe tras la vacunación con la cepa RA27-3 que con otras cepas, es probablemente el mecanismo que permitió un buen control. Sin embargo, no puede descartarse que otras peculiaridades de esta cepa vacunal hayan influido en la evitación de las reinfecciones.

#### **Mecanismo de acción de la vacuna del sarampión**

En el sarampión hay una infección primaria en el epitelio respiratorio de nasofaringe. La viremia se produce a los dos o tres días y tras replicación en localización distante, se mantiene una viremia secundaria de 2 ó 3 semanas de duración que conduce a la replicación en piel, conjuntiva, tracto respiratorio y distintos órganos. La máxima viremia ocurre entre los días 11 y 14. El mecanismo básico de control en el sarampión es el desarrollo de anticuerpos que corten la viremia. El mecanismo de acción de la vacuna implica el desarrollo de anticuerpos IgA, IgG e IgM. La cantidad de IgA es escasa en suero pero es mayoritaria en secreciones nasales, y la presencia de IgM en suero sólo está presente durante unas 3 ó 4 semanas<sup>(4)</sup>. Con el tiempo, el nivel de anticuerpos en sangre desciende y la revacunación da origen a una rápida respuesta de IgG sin respuesta de IgM.

#### **Mecanismo de acción de la vacuna de la parotiditis**

En la parotiditis la respuesta serológica en los ensayos clínicos preautorización ha sido para todas las cepas más altos que los vistos en la postautorización. Ha ocurrido un fenómeno similar con los estudios de efectividad comparados con los de eficacia. En la actualidad, se emplea en la mayor parte del mundo la vacuna de la cepa Jeryl Lynn o la derivada de ésta<sup>(5, 6)</sup>. Aunque se han hecho modelos matemáticos de inmunidad de grupo con esta vacuna, y al margen de que se consigue una reducción de la incidencia de la enfermedad, esta vacuna es menos eficaz que las de la rubéola y sarampión.

Francisco Salmerón García

### **Mecanismo de acción de la vacuna de la tos ferina**

La tos ferina se adquiere por transmisión directa por contacto respiratorio, de tal modo que la *Bordetella Pertussis* alcanza el epitelio respiratorio de las personas susceptibles. La enfermedad antes de la vacunación (en los EE.UU. se vacuna frente a tos ferina desde 1914 y con DTP desde 1948) afectaba mayoritariamente a niños, mientras que tras la introducción de la vacunación, la enfermedad se ha desplazado a edades más elevadas (adolescentes y adultos) con síntomas atenuados o incluso ausentes. El aumento de casos en adolescentes y adultos se puede interpretar como una debilidad de la inmunidad generada por la vacunación, por un mejor diagnóstico, o por ambas cosas. Parece en cualquier caso que la vacunación ofrece mayor protección frente a la enfermedad que frente a la infección, manteniéndose los picos epidémicos cada 2 a 5 años, lo cual sugiere que la circulación del germen no se ha alterado sustancialmente.

El mecanismo de actuación de las vacunas frente a tos ferina (completa y acelular) no es bien conocida, y aunque anticuerpos frente a los componentes contribuyen a la protección, no se conoce ningún parámetro que pueda ser considerado subrogado de protección<sup>(7)</sup>. Estudios en pacientes infectados por virus de la inmunodeficiencia humana sugieren un papel importante en la protección de la inmunidad mediada por células. Tanto en niños como en adultos, la vacunación induce respuesta de células T específica para PT, FHA y PRN. Se induce así mismo interleukina-2,  $\alpha$ -interferón y células T auxiliaadoras que están implicadas en la respuesta inmune.

### **Mecanismo de acción de la vacuna del tétanos**

Además del hombre, muchos seres vivos pueden transportar el tétanos y excretarlo. Por ello, y teniendo en cuenta que la adquisición de las esporas procede del medio ambiente, aspectos como la inmunidad de grupo carecen de sentido en esta infección. La vacuna es el toxoide tetánico con 40 UI ó 60 UI en preparaciones con tos ferina y/o difteria. La respuesta a la vacunación con más de 0,01 UI/ml se considera protectora. Tras la vacunación hay un pico de respuesta que es seguido por una caída sostenida de anticuerpos en sangre. Aunque hay evidencias de memoria inmunológica, se recomienda la administración de dosis de refuerzo en el manejo de heridas y la revacunación cada 10 años.

### **Mecanismo de acción de la vacuna de la difteria**

La transmisión de la enfermedad es persona a persona por vía respiratoria y por contacto físico. Las lesiones cutáneas también son importantes en la



### *Mecanismos de acción de los diferentes tipos de vacunas*

transmisión. El ser humano es el único huésped natural. Desde hace 80 años se conoce que cuando la toxina de difteria se trata con calor y formalina pierde sus propiedades tóxicas pero mantiene su capacidad de generar protección serológica. Este hecho impulsó el desarrollo de la vacuna a partir de toxina diftérica. El desarrollo de anticuerpos de  $\geq 0,01$  UI/ml genera protección, de 0,1 UI/ml protección consistente y de 1,0 UI/ml protección de larga duración<sup>(8)</sup>.

El mecanismo preciso de protección no es conocido. Sin embargo, la protección clínica correlaciona con la presencia de anticuerpos de la toxina, tanto tras vacunación como tras infección natural (anticuerpos o prueba de Schick). La eficacia en protección de la enfermedad en vacunados respecto a no vacunados es de 3,5 veces, y en mortalidad de 25 veces. Esto puede estar asociado con el hecho de que en vacunados la enfermedad es más benigna. La circunstancia de que con una eficacia relativamente poco alta se haya hecho desaparecer la difteria en países desarrollados sugiere que la vacunación genera una fuerte inmunidad de grupo. Dado que la inmunidad individual va reduciéndose con el tiempo es conveniente utilizar refuerzos con Td.

#### **Mecanismo de acción de la vacuna de *Haemophilus Infuenzae* tipo B.**

Las vacunas frente a este germen tienen su origen en una observación antigua que mostraba que anticuerpos a la cápsula del "subtipo b" conferían protección frente a exposición letal en animales de experimentación. El ser humano es el único huésped natural, y del 1 al 5% de las personas no inmunizadas transportan cepas del "subtipo b" asintóticamente. Por esto mismo es difícil definir un período de incubación. El germen, tras la unión al epitelio, penetra a través de la mucosa y produce bacteriemia. La llegada al sistema nervioso central se efectúa por el plexo coroideo. Varios antígenos generan inmunidad y contribuyen a la protección, pero los más importantes son los anticuerpos al poli ribosil-ribitol-fosfato de la cápsula.

Las primeras vacunas con poli ribosil-ribitol-fosfato daban una respuesta de IgG, IgA e IgM. La respuesta de IgM era la más importante, y la de IgG era restrictiva a algunas subclases (IgG2 e IgG4). La respuesta inmunológica era timo-independiente y no se producía memoria inmunológica<sup>(9)</sup>. Se consideraba que una respuesta era protectora cuando era  $\geq 1$   $\mu\text{g/ml}$ , un mes después de la vacunación, con una persistencia de la inmunidad durante un año. La vacuna no funcionaba en niños y se perdía protección años después de la vacunación.

Las vacunas conjugadas utilizan una proteína (toxoides diftérico, CRM<sub>197</sub>, membrana externa de meningococo, toxoides tetánico conjugada al poli ribosil-ribitol-fosfato) para que sea reconocida por las células T que estimulan la inmunidad dependiente del timo. La respuesta se caracteriza por la activación

Francisco Salmerón García

de las células T-auxiliadoras dando origen a una respuesta cuantitativamente aumentada, respuesta "booster" en administración reiterada, y respuesta mayoritariamente IgG (IgG1 y bactericida). Aunque hay diferencias en la respuesta (es especialmente baja en niños a la PRP-D), es cercana al 100% con distintos esquemas de vacunación. La respuesta inmunológica no parece ser tan eficiente como la protección real que se genera cuando se vacuna masivamente, lo que indicaría la generación de inmunidad de grupo y explicaría la disminución del estado portador.

### Bibliografía

1. Stickle G. Observed and expected poliomyelitis in the United States, 1958-1961. *Am J Public Health*. 1964;54:222-9.
2. Gerlich WH, Briss V. Functions of hepatitis B proteins and molecular targets for protective immunity. En: Ellis RW, editor. *Hepatitis B vaccines in clinical practice*. New York: Marcel Dekker; 1993. p. 41-82.
3. Fogel A, Gerichter CB, Barnea B, Handsheer R, Heeger E. Response to experimental challenge in persons immunized with different rubella vaccines. *J Pediatr*. 1978;92:26-9.
4. Bellanti JA, Sanga RL, Klutinis B, Brandt B, Artenstein MS. Antibody responses in serum and nasal secretions of children immunized with inactivated and attenuated measles-virus vaccines. *N Engl J Med*. 1969;280:628-33.
5. Germann D, Strohle A, Eggenberger K, Steiner CA, Matter L. An outbreak of mumps in a population partially vaccinated with the Rubini strain. *Scand J Infect Dis*. 1996;28:235-8.
6. Fujinaga T, Motegi Y, Tamura H, Kuroume T. A prefecture-wide survey of mumps meningitis associated with measles, mumps and rubella vaccine. *Pediatr Infect Dis*. 1991;10:204-9.
7. Pittman M. The concept of pertussis as a toxin-mediated disease. *Pediatr Infect Dis*. 1984;3:467-86.
8. Efstrotation A, Maple PAC. *Manual for the laboratory diagnosis of diphtheria*. Copenhagen: World Health Organization; 1994.
9. Robbins JB, Parke JC Jr, Schneerson R, Whisnant JK. Quantitative measurement of "natural" and immunization-induced *Haemophilus influenzae* type b capsular polysaccharide antibodies. *Pediatr Res*. 1973;7:103-10.



## CAPÍTULO 3

### Sistema inmunológico y vacunas

*Ángel Gil Miguel y Rodrigo Jiménez García. Departamento de Medicina Preventiva y Salud Pública, Universidad Rey Juan Carlos, Madrid.*

#### Introducción

**E**l sistema inmunológico está integrado por el conjunto de células que tienen a su cargo los fenómenos de reconocimientos y respuesta específica frente a cualquier sustancia que de alguna manera aparezca como ajena a la constitución del propio cuerpo. El núcleo esencial de este sistema está constituido por el sistema celular linfoide, al que se añaden otras poblaciones celulares que van a cumplir la función de preparar al antígeno para ser reconocido por las células linfáticas, así como para actuar en los mecanismos efectores para llevar a cabo la defensa del cuerpo frente a agentes extraños procedentes del exterior o frente a desviaciones de su propia composición<sup>(1,2)</sup>.

En el caso específico de las vacunas el mecanismo de acción va a ser igual que el que se produce ante la llegada de un antígeno al sistema inmunitario, produciéndose una serie de fenómenos de activación, proliferación y diferenciación celular, debidamente ordenados y regulados, que producen la síntesis y secreción de anticuerpos específicos para dicho antígeno mediante la respuesta humoral y la generación de linfocitos T que reaccionan específicamente con el antígeno.

Cuando se administra por primera vez un antígeno, hay un período de latencia, que suele ser de 8 a 10 días, durante el cual no se encuentran anticuerpos específicos en la circulación. Pasado este tiempo, el título de anticuerpos aumenta de forma rápida, hasta alcanzar un máximo que se mantiene generalmente durante poco tiempo y que va seguido de un descenso gradual que aboca a su desaparición completa o casi completa. Esto es lo que conocemos como respuesta primaria. Ahora bien, cuando el sujeto se expone por segunda vez (o sucesivas veces) al mismo antígeno, la respuesta, además de recibir el nombre de secundaria, tiene una serie de características específicas y relevantes: período de latencia más corto ya que hay un ascenso rápido del título de anticuerpos, y título de anticuerpos mucho más elevado, por lo tanto va a tener una persistencia mayor en el tiempo<sup>(1,2)</sup>.

#### Memoria inmunológica y vacunas

La capacidad del sistema inmunitario de responder de forma rápida, intensa y más eficaz contra un antígeno, adquirida como resultado de una experiencia

Ángel Gil Miguel y Rodrigo Jiménez García

previa con dicho antígeno, es conocida con el nombre de memoria inmunológica. Y esto mismo sucede con las vacunas, una primera dosis de una vacuna por lo general suele generar una respuesta inmunitaria primaria y por lo tanto débil y poco eficaz, siendo necesario en la mayoría de los casos lo que denominamos dosis de refuerzo o recuerdo que permitan generar respuestas inmunológicas basadas en la existencia de memoria inmunológica, que garantizan la eficacia de las vacunas. En este sentido, cuando se presenten las clasificaciones de las vacunas, veremos que la eficacia tiene que ver en gran medida con la respuesta inmunológica ya que va a estar condicionada por el tipo de vacuna que empleemos<sup>(1,2)</sup>.

El concepto de vacunación más admitido en la actualidad es el que la define como la inducción y producción de una respuesta inmunitaria específica protectora. Es decir, la producción de anticuerpos mediada por células, y que se produce en un individuo sano susceptible como consecuencia de la administración de un producto biológico, o mejor dicho inmunobiológico, con la intención de producir una respuesta similar a la inmunidad natural, pero sin que se produzca ninguna manifestación ni síntoma de la enfermedad<sup>(3,4)</sup>.

Al igual que en cualquier respuesta inmune, en la vacunación juegan un papel esencial tanto los linfocitos B, como los linfocitos T y los antígenos o células presentadoras. Tal vez el aspecto más relevante es el reconocimiento del antígeno por parte del linfocito CD4 que no sólo desencadena la respuesta inmune activa, sino que da lugar a la memoria inmunológica, que protegerá al individuo frente a ulteriores exposiciones a este antígeno. Este hecho, aunque no está del todo claro, es asumido por todos y justifica gran parte del mecanismo de acción de las vacunas. En este sentido quedan muchas cosas por aclarar. Se piensa que los mecanismos de la memoria inmunológica son distintos en las células T y B y, desde luego, el conocimiento de estos mecanismos es un mundo apasionante que nos mantendrá en activo durante mucho tiempo<sup>(5,6)</sup>.

### Clasificaciones de las vacunas

Son muchas las clasificaciones que existen de las vacunas y obedecen a diferentes criterios que tiene que ver con los antígenos que las forman, o con su método de fabricación, su composición o su uso sanitario<sup>(7)</sup>. Revisaremos a continuación cada una de las posibles clasificaciones y sus principales peculiaridades, así como su relación con la respuesta inmunológica.

**Clasificación microbiológica.** Existe una primera clasificación basada en el integrante antigénico o también denominada clasificación microbiológica, según que los antígenos sean bacterianos, víricos, etc. Este tipo de clasifica-

ción no va a condicionar el tipo de respuesta inmunológica, por lo que no vamos a insistir más en ella.

**Clasificación según el método de fabricación.** Una segunda clasificación tiene en cuenta el método de fabricación de las vacunas<sup>(6)</sup> que en este caso sí que guarda una relación directa con la respuesta inmunológica. Así tenemos *vacunas atenuadas* obtenidas a partir de microorganismos que han perdido su virulencia como resultado de inoculaciones o siembras repetidas en medios de cultivo, pero que conservan su capacidad antigénica. Su inmunidad suele ser de larga duración y muy intensa, parecida a la enfermedad natural. Por lo general suelen requerir dosis bajas de antígenos o incluso se podría reducir la cantidad de antígeno a administrar en dosis sucesivas. En la mayoría de casos suele ser suficiente con una sola dosis, salvo en el caso de la polio oral en la que son necesarias al menos 3 dosis. Otro aspecto a tener en cuenta en este tipo de vacunas es que con frecuencia pueden ser contagiosas para el entorno, favoreciendo la infección por el microorganismo atenuado en lugar del salvaje, como sucede por ejemplo con la vacuna oral de polio, obliga a ser prudentes a la hora de la vacunación a inmunodeprimidos o su entorno.

Otro tipo de vacunas según esta clasificación van a ser las *vacunas inactivadas* obtenidas a partir de microorganismos inactivados mediante procedimientos físicos o químicos (calor, formol, etc.). Estas vacunas inactivadas pueden ser a su vez de tres tipos: vacunas de microorganismos totales o enteros, con antígenos purificados, fracciones víricas o bacterianas, o con antitoxinas (toxoides o anatoxinas).

En general su respuesta es menos intensa y menos duradera en el tiempo que las vacunas atenuadas. La respuesta es de tipo humoral y suele requerir varias dosis para la primovacunación y mantener así un nivel de anticuerpos óptimo. Como ventajas cabe señalar que son más estables, suelen llevar adyuvantes que facilitan y potencian su respuesta, y no existe riesgo de difusión de la infección en los no vacunados.

Más recientemente contamos con las *vacunas recombinantes* que se elaboran a partir de la clonación de genes que codifican proteínas antigénicas específicas en una célula huésped. En cuanto a la inmunogenicidad y reactividad, se comportan como las vacunas inactivadas. Estas vacunas recombinantes tienen características particulares respecto a la respuesta inmune. La más conocida de este tipo de vacunas es la vacuna contra el virus de la hepatitis B. Esta vacuna se empezó a emplear a mediados de los años 80 en poblaciones con prácticas de riesgo, y en la década de los 90 se empleó ya en población general. Como es lógico, son pocos los años de experiencia con esta vacuna, sobre todo si la comparamos con las vacunas convencionales del calendario vacunal. Además, es la primera vacuna obtenida mediante ingeniería genética. Sabemos en la actualidad que se comporta como una vacuna inactivada, lo que, se requieren 3 dosis para la inmunización primaria sin

Ángel Gil Miguel y Rodrigo Jiménez García

administración de dosis de recuerdo: aunque el título de anticuerpos baje por debajo del límite de protección (10 mU/ml), la memoria inmunológica permite que el contacto con una fuente contaminada provoque una respuesta inmunológica secundaria que produciría una elevación del título de anticuerpos que garantizaría una protección no sólo a corto plazo, sino también duradera en el tiempo. Este último aspecto sobre el que no se dispone de garantías que se produzca con otras vacunas inactivadas (**Tablas 3.1 y 3.2**).

**Tabla 3.1.— Clasificación microbiológica y según método de fabricación de las vacunas<sup>(B)</sup>.**

	Atenuadas	Inactivadas
<b>Víricas</b>		
Enteras	Varicela Fiebre amarilla Polio oral Sarampión Rubéola	Rabia Gripe Polio inyectable Hepatitis A Encefalitis japonesa
Parotiditis		
Subunidades		Hepatitis B Gripe
<b>Bacterianas</b>		
Enteras	BCG Cólera oral Tifoidea oral	Cólera i.m. Tos ferina
Subunidades/toxoides		Tétanos Difteria
Polisacáridos capsulares [no conjugadas (NC)]		Meningococo A, C, Y, W135 Neumococo 23 valente (NC) Haemophilus influenzae B Antineumocócica 7 valente conjugada
Acelulares		Tos ferina

Por último, tenemos dentro de esta clasificación las denominadas *vacunas sintéticas* que están fabricadas a partir de polipéptidos que copian la secuencia primaria de aminoácidos de los determinantes antigénicos del microorganismo. Como con las vacunas recombinantes, las características sobre inmunogenicidad y reactogenicidad son similares a las de las vacunas inactivadas.

**Tabla 3.2.— Características generales de las vacunas atenuadas e inactivadas<sup>(B)</sup>.****Vacunas atenuadas**

- Atenuación mediante pases en cultivos celulares o en medios bacteriológicos.
- Suelen requerir una sola dosis.
- Necesitan un número menor de microorganismos.
- Suelen ser menos estables.
- No requieren adyuvantes.
- Inducen respuesta humoral y celular.
- Hay la posibilidad de difusión de la infección entre no vacunados.

**Vacunas inactivadas**

- Pueden elaborarse a partir de microorganismos completamente virulentos.
- Requieren múltiples dosis.
- Necesitan gran número de microorganismos.
- Son más estables.
- Requieren adyuvantes.
- Por lo general se administran por vía parenteral.
- Inducen sólo la producción de anticuerpos.
- No es posible la difusión de la infección a los no vacunados.

**Clasificación según la composición.** Otra forma de clasificar a las vacunas es en función de su composición, que es importante tenerla en cuenta ya que el hecho de que la vacuna sea monovalente, polivalente o combinada, sobre todo en estas dos últimas circunstancias, puede condicionar la respuesta inmunológica a alguno de sus componentes. En la mayoría de los casos, cuando las vacunas son combinadas, se ve afectada la respuesta inmune, de tal forma que ésta suele ser menor que cuando se administra cada uno de estos componentes de forma aislada. Ahora bien la investigación clínica garantiza que esta reducción de la respuesta inmune altere, en ningún caso, la eficacia de la vacuna tanto de forma individual como en la colectividad.

**Clasificación según la pauta de utilización sanitaria.** Por último, otra clasificación que se emplea con frecuencia es la que tiene que ver con el uso sanitario de las vacunas, es decir la que clasifica a éstas en sistemáticas y no sistemáticas. Si bien esta clasificación no obedece al tipo de respuesta inmune, incluir una vacuna en un grupo o en otro, además de estar relacionada con la enfermedad, también tiene que ver con la eficacia de las vacunas y con su respuesta inmune. En este sentido podemos decir que las *vacunas sistemáticas* son aquellas que tienen un interés sanitario de tipo comunitario y que se aplican por tanto a la totalidad de la población, formando parte de los programas de vacunación de los distintos países. Dentro de este grupo tenemos todas aquellas vacunas que de forma general se emplean en la infancia y que forman parte del calendario vacunal, entre ellas están las vacunas contra la

Ángel Gil Miguel y Rodrigo Jiménez García

poliomielitis, difteria, tétanos, tos ferina, hepatitis B, meningitis por *Haemophilus influenza* y meningococo C, rubéola, sarampión y parotiditis<sup>(3,6,7)</sup>. Todas ellas han permitido grandes logros para el control y eliminación de enfermedades de gran impacto en la población, algunas de ellas como la vacuna oral de polio y la de sarampión están permitiendo en la actualidad incluso la erradicación estas dos enfermedades.

La mayoría de estas vacunas que administramos a través del calendario vacunal suelen conferir inmunidad de grupo o colectiva, es decir resistencia de una colectividad ante la invasión y diseminación de un agente infeccioso basada en la resistencia a la infección de una gran proporción de individuos del colectivo<sup>(9)</sup>.

Por otra parte, las *vacunas no sistemáticas* son las que no tienen un interés comunitario, sino individual. Sus indicaciones están en función de factores de riesgo personales o ambientales de cada individuo, o ante la aparición de brotes epidémicos. Dentro de estas vacunas tenemos todas aquellas que se aplican fuera del calendario vacunal y que con más frecuencia se emplean en adultos. Otro aspecto importante a considerar en la edad adulta (y que cada vez juega un papel más importante en nuestro medio) es la vacunación del viajero. Si bien las enfermedades más frecuentes en viajeros son la diarrea y las enfermedades de la piel, se deben intentar prevenir enfermedades infecciosas endémicas en algunas zonas del planeta mediante la correcta vacunación de las personas que se desplacen a ellas.

## Bibliografía

1. Ortiz Masllorens, F. Iniciación a la inmunología. Madrid: Fondo Bibliográfico de la Fundación Jiménez Díaz; 1997.
2. Roitt I, Brostoff J, Male D. Inmunología (3ª edición). Barcelona: Masson-Salvat, 1993.
3. Gil A. Clasificación y uso de las vacunas. En: Rodés J, editor. Manual de Terapéutica Médica. Barcelona: Masson; 2002. p. 1103-6.
4. Picazo JJ. Guía de vacunaciones. Madrid: Centro de estudios de Ciencias de la Salud; 2000. p. 29-43.
5. Plotkin SA. Vaccines. Philadelphia: WB Saunders Company; 1998. p. 1-12.
6. Tortora GJ Microbiology. Redwood City, California: The Benjamin/Cummings Publishing Company, Inc.; 1992. p. 426-48.
7. Bayas JM. Generalidades en Vacunas. Boletín de Vacunación del Adulto. 1997;1:1-6.
8. Salleras L, editor. Vacunaciones preventivas. Barcelona: Masson; 1998. p. 3-14.
9. Benenson AS. Manual para el control de las enfermedades transmisibles en el hombre. Washington: Oficina Panamericana de Salud; 1997. p. 495-7.

## CAPÍTULO 4

### Historia natural de la infección

*Carmen Amela. Centro Nacional de Epidemiología, Instituto de Salud Carlos III, Madrid.*

#### Introducción

La historia natural de la infección viene definida por los mecanismos y tasas de transmisión del agente infeccioso, por la dinámica de la infección y de la enfermedad, y por la respuesta a la infección tanto si el individuo permanece susceptible como si pasa a ser inmune frente a esa infección. Las características demográficas y sociales de la comunidad en donde tiene lugar la transmisión también van a influir en la dinámica de la infección.

Una persona se considera susceptible a una infección cuando no ha tenido contacto previo con la misma o cuando, tras haberse producido la infección, el organismo no ha generado anticuerpos protectores, o bien ha transcurrido el tiempo suficiente para que estos hayan desaparecido. Por ejemplo, en enfermedades como la difteria, cuando el paciente se recupera de la enfermedad vuelve a ser susceptible, es decir la enfermedad no protege frente a sucesivas reinfecciones<sup>(1)</sup>. En otros casos, como en la infección por *Bordetella pertussis*, la inmunidad va disminuyendo con el tiempo, de forma que el individuo adquiere protección frente a la enfermedad pero no frente a la infección. Algunos autores estiman que a lo largo de la vida cada persona padecerá la tos ferina 2 ó 3 veces<sup>(2-4)</sup>. Las personas susceptibles pueden infectarse si han estado expuestas al agente infeccioso.

La dinámica de la infectividad y de la enfermedad puede describirse desde el inicio de la infección en un huésped mediante las distintas fases por las que el individuo pasa en su relación con el desarrollo del agente infeccioso<sup>(5)</sup>:

- Período latente: Período de tiempo medio que transcurre desde que se produce la infección hasta que el individuo se vuelve infeccioso. Durante este período el microorganismo se desarrolla internamente sin que se produzca transmisión.
- Período infeccioso: Período de tiempo medio en el que la persona infectada es capaz de transmitir la infección a los susceptibles.
- Período de generación: Período de tiempo medio que transcurre desde que se produce la infección hasta que el individuo ya no es capaz de transmitir la infección.
- Período de incubación: Período de tiempo que transcurre entre el inicio de la infección y la aparición de los síntomas clínicos.



*Carmen Amela*

- Intervalo de serie: Período de tiempo que transcurre entre la aparición de síntomas en el primer caso y el inicio de síntomas en un caso secundario.

La probabilidad de desarrollar síntomas o enfermedad tras haber sido infectado se denomina **patogenia** de la interacción entre huésped y agente infeccioso. Se considera que un huésped es **portador** cuando tras recuperarse permanece infeccioso. Se denomina **caso inaparente o infección silente** cuando la infección ha tenido lugar pero no se han detectado síntomas. Estos casos pueden ser infecciosos.

El período de incubación es importante para el clínico, mientras que desde el punto de vista del epidemiólogo son importantes el período latente y el período infeccioso, ya que permiten entender la dinámica de la infección y la difusión del agente infeccioso y ayudan a tomar medidas de control (por ejemplo, en varicela, malaria, viruela, tos ferina, o VIH). La **Tabla 4.1** presenta la duración media de estas fases para diferentes enfermedades.

**Tabla 4.1.— Duración media de las distintas fases de la infección según agente infeccioso.**

<b>Enfermedad</b>	<b>Período latente (días)</b>	<b>Período infeccioso (días)</b>	<b>Período de incubación (días)</b>
Sarampión	6-9	6-7	7-18
Varicela	8-12	10-11	13-17
Rubéola	7-14	11-12	14-23
Hepatitis A	13-17	19-22	28-30
Parotiditis	12-18	4-8	12-25
Poliomielitis	1-3	14-20	7-14
Viruela	8-11	2-3	10-12
Gripe	1-3	2-3	1-3
Tos ferina	6-7	21-23	6-20
Difteria	2-5	14-21	2-5

## Probabilidad de transmisión

La probabilidad de transmisión se define como la probabilidad de que, si se produce un contacto entre una persona infectada y un huésped susceptible, tenga lugar la transmisión del agente infeccioso y por tanto, la persona susceptible pase a ser persona infectada<sup>(5)</sup>.

Para entender la dinámica de la infección y los efectos de las intervenciones es importante estimar la probabilidad de la transmisión y su variabilidad en una población. La probabilidad de transmisión va a depender de: la fuente de



infección, del agente infeccioso, del huésped susceptible y de la definición de contactos que se realice. La fuente de infección puede ser una persona (como en el caso del sarampión, varicela, tos ferina), un insecto vector (por ejemplo en el paludismo o en la leishmaniasis), un objeto contaminado (por ejemplo agua contaminada, o una jeringa contaminada). Uno de los mayores problemas de la epidemiología de las enfermedades infecciosas es identificar a las fuentes de infección y a los huéspedes susceptibles para cuantificar la infectividad y la susceptibilidad.

### **Estimación de la probabilidad de transmisión. Tasa de ataque secundaria**

La tasa de ataque secundaria (TAS) es la probabilidad de que ocurra una enfermedad entre las personas susceptibles, dado que ha habido un contacto previo con una persona infectada durante su período infeccioso.

Este método, descrito por Hope-Simpson en 1952<sup>(6)</sup>, se utiliza para cuantificar la infectividad (capacidad de una enfermedad de difundirse en una comunidad). La exposición se produce cuando un susceptible (persona sin antecedentes de haber padecido la enfermedad) está en contacto con uno o más casos infecciosos. La TAS en una vivienda informa sobre la probabilidad de que un susceptible adquiera la infección, por haber vivido en la misma casa con un infectado durante su período de infectividad.

El cálculo de la TAS como aproximación para estimar la probabilidad de transmisión se basa en identificar a las personas infecciosas y posteriormente a los susceptibles que contactaron con ellos, siguiendo una definición de contacto establecida (compañeros de su misma aula, familiares que conviven en la misma casa). Las personas que inicialmente son identificadas como infectadas se llaman casos índices, cuando existen evidencias de que este caso es el primero que ha ocurrido se llama caso primario.

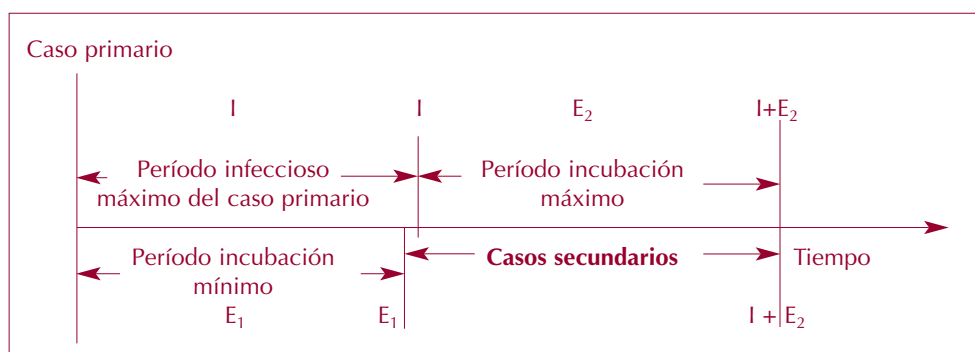
$$\text{TAS} = \frac{\text{Número de personas expuestas que desarrollan la enfermedad}}{\text{Número total de susceptibles expuestos}}$$

La TAS es realmente una proporción, no una tasa. Se suele usar para definir la exposición en un área con poca población, como una vivienda, o el aula de un colegio. En este espacio se supone que los encuentros y la exposición a la enfermedad son homogéneos. La TAS está condicionada a que los susceptibles entren en contacto con el agente infeccioso. La diferencia entre esta medida y las medidas de frecuencia de enfermedad como la tasa de incidencia, la fuerza de infección o la incidencia acumulada es la condición previa de exposición a la infección<sup>(7)</sup>. La TAS medida en una familia cuando se detecta un caso primario y se realiza vigilancia activa dentro de la misma, se utiliza

*Carmen Amela*

para medir la eficacia vacunal en infecciones de transmisión respiratoria directa<sup>(8,9)</sup>.

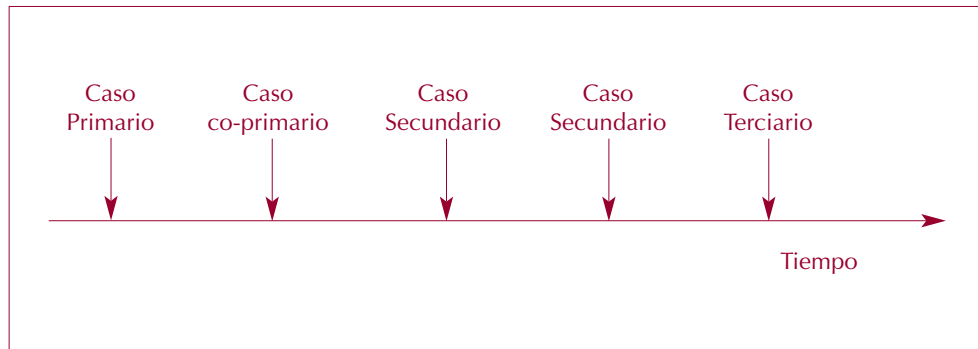
Para su cálculo es necesario conocer la fecha de inicio de la enfermedad (síntomas) de cada caso y el número de personas susceptibles por vivienda. También se deberá conocer las estimaciones del máximo y mínimo período de incubación, el período latente y el período infeccioso (**Figura 4.1**). Se suele asumir que el inicio de síntomas coincide con el inicio de la infectividad y que no existen casos asintomáticos.



**Figura 4.1**

*Intervalos de tiempo en el cálculo de la tasa de ataque secundaria.*

Primero será necesario definir, para cada enfermedad que se estudie, el intervalo de tiempo en el que pueden aparecer los casos secundarios (**Figura 4.2**). El primer caso secundario podría aparecer, suponiendo que el caso primario comienza a infectar el día en que se desarrollan los síntomas de la enfermedad, al final de período de incubación mínimo. El último caso secundario que se puede asociar a un caso primario se presentará transcurridos el período de infección máximo más el período de incubación máximo. Es decir, se consideran casos secundarios aquellos que aparecen entre el período de incubación mínimo y el período de infección máximo más el período de incubación máximo. Un caso se considera co-primario cuando los síntomas se presentan antes del período mínimo de incubación del caso primario, y por lo tanto, se supone que no ha habido tiempo para que la transmisión se haya producido. Estos casos no deben incluirse ni en el numerador ni en el denominador. Los casos terciarios ocurren después del período máximo infección más el período máximo de incubación del caso primario. Durante



**Figura 4.2**  
Inicio de los casos en la unidad definida.

el período en que ha tenido lugar la transmisión secundaria han permanecido susceptibles por lo que deberán estar en el denominador.

Las dificultades en el cálculo de la TAS radican en definir los contactos y los mecanismos de transmisión, la valoración del inicio de síntomas de los casos y en conocer cuándo tuvo lugar la exposición a la infección. En el **Cuadro 4.1** se presenta un ejemplo de cálculo de la TAS.

### **Número reproductivo básico**

El número reproductivo básico ( $R_0$ ) se define como el número de casos secundarios que podría producir una persona infectada, durante su período de infectividad, en una población completamente susceptible. Es un parámetro básico en el estudio de las enfermedades infecciosas y tiene gran importancia para las aplicaciones de la salud pública en las enfermedades infecciosas.

MacDonald en 1957<sup>(10)</sup>, en estudios sobre el paludismo, formuló el concepto y lo denominó "tasa básica de reproducción" por analogía con la tasa intrínseca de reproducción, usada por los demógrafos. Posteriormente en 1964, Smith la aplicó para calcular la proporción de población que debería ser vacunada para romper la transmisión de los arbovirus y estimó que debía ser la inversa de la proporción de susceptibles en la población después de una epidemia<sup>(11)</sup>. Existe abundante bibliografía sobre aplicaciones de este parámetro a distintos parásitos<sup>(5,12,13)</sup>.

El  $R_0$  es un parámetro que no tiene dimensiones y que depende del número de contactos por unidad de tiempo,  $c$ , de la duración del período infeccioso,  $d$ , y de la probabilidad de transmisión por contacto infeccioso,  $p$ :

$$R_0 = c * d * p$$

Carmen Amela

En una escuela con 200 alumnos no vacunados se detecta un brote de sarampión. A continuación se muestra un cronograma de aparición de casos durante el brote:

Días	0	1	8	9	10	12	15	16	17	19	20	24
nº casos	1	2	1	3	2	3	5	6	4	2	1	3

El período de incubación del sarampión se encuentra entre 7 y 17 días y el período infeccioso de 6-7 días (desde que aparecen los síntomas la persona puede infectar 2-3 días).

1. Clasificar los casos como co-primarios, secundarios y terciarios.
2. Calcular la tasa de ataque secundaria.

**Solución:**

1. Los casos secundarios aparecerán entre el día 7 (período incubación mínimo) y el día 20 (período infeccioso máximo desde la aparición de síntomas, 3 días + 17 días del período de incubación máximo).

$$\text{Casos co-primarios} = 2$$

$$\text{Casos secundarios} = 27$$

$$\text{Casos terciarios} = 3$$

2. Tasa de ataque secundaria (TAS):

$$\text{TAS} = 27 / 197 * 100 = 13,7$$

#### Cuadro 4.1

Ejemplo de cálculo de la tasa de ataque secundario.

El  $R_0$  no es un parámetro constante, varía para distintas enfermedades infecciosas e incluso para la misma enfermedad en distintos lugares. Por lo tanto es necesario disponer de información sobre la magnitud de los parámetros que definen el  $R_0$  en una determinada población en un período de tiempo dado. Sin esta información no sería posible extraer conclusiones sobre la evolución de la epidemia.

En general, para que ocurra una epidemia,  $R_0$  debe ser  $> 1$ . Si  $R_0 < 1$ , quiere decir que, en término medio, un caso no puede producir otro caso, y por tanto, la epidemia no podrá seguir extendiéndose. Puede ocurrir que alguna persona pueda producir más de un caso, incluso un pequeño *cluster*, pero no un brote prolongado.

La magnitud del  $R_0$  nos permite determinar la cantidad de esfuerzos que será necesario realizar para prevenir una epidemia o eliminar una infección. El  $R_0$  asume que todos los contactos son susceptibles, lo que en condiciones reales rara vez ocurre. En general, existe un porcentaje de población inmune

y por tanto, el número de casos nuevos será menor que el estimado por  $R_0$ . Por ello, se calcula el *número reproductivo efectivo* ( $R$ ) que es igual a  $R_0$  por la proporción de contactos que son susceptibles ( $X$ ). El **Cuadro 4.2** presenta un ejemplo de cálculo de  $R$ .

*Si se ha estimado que para la poliomielitis la  $R_0 = 5$  para en una población con cobertura de vacunación del 50%. ¿Cuál será el valor de  $R$ ?*

$$R = R_0 X = 5 * 0,5 = 2,5$$

*Un caso de poliomielitis podrá producir en media 2,5 casos en esa población.*

#### **Cuadro 4.2**

*Ejemplo de cálculo del número reproductivo efectivo.*

El  $R$  es un parámetro que resume aspectos importantes del agente infeccioso en una población de huéspedes. Permite pensar sobre los efectos de las intervenciones en salud pública. Cuando en una población la incidencia de enfermedad a lo largo del tiempo no cambia (situación de enfermedad endémica), de media cada caso producirá un nuevo caso siendo  $R=1$ . Para reducir la transmisión y que el agente infeccioso desaparezca, el número medio de casos producidos por un caso infeccioso deberá ser menor de 1 ( $R < 1$ ).

Si la fracción de susceptibles es muy pequeña, la probabilidad de que una persona infecciosa se encuentre con un susceptible será muy baja, y el agente infeccioso no será capaz de persistir. Si la vacunación, por ejemplo, produce inmunidad que dura toda la vida en todos los vacunados, podríamos estimar la fracción de vacunados ( $f$ ), necesaria para que  $R < 1$ :

$$R = R_0 (1-f)$$

$$\text{Si } R = 1, \text{ entonces } f = 1 - (1/R_0)$$

$$\text{Si } R < 1, \text{ entonces } f > 1 - (1/R_0)$$

Si la vacuna no fuera eficaz al 100%, sino en un porcentaje  $h$ , la fracción de fallos vacunales sería de  $1-h$ , y la fracción de población que sería necesario vacunar:

$$R = R_0 (1 - h*f), \text{ por lo tanto,}$$

$$f = (1 - 1/R_0) / h$$

*Carmen Amela*

Para que no se produzcan epidemias en una comunidad será necesario vacunar a un porcentaje de población mayor que  $(1 - 1/R_0)/h$ . En el **Cuadro 4.3** se presenta un ejemplo de cálculo de la fracción de población que se debería vacunar ( $f$ ) en una población con un determinado número reproductivo básico.

*Supongamos que una población tiene una  $R_0 = 9$  para sarampión. ¿Qué porcentaje de la población necesitaríamos vacunar para eliminar la enfermedad?*

$$R = R_0 (1-f) < 1; f > 1-1/R_0$$

$$f > 1-1/9 = 0,89$$

*Si la vacuna sólo fuera eficaz en el 95% de los vacunados. ¿Qué cobertura habría que alcanzar para eliminar la enfermedad?*

$$f = (1-1/R_0)/h$$

$$f = (1-1/0,9)/0,95 = 0,94$$

*Sería necesario vacunar al 94% de la población para eliminar la enfermedad.*

#### **Cuadro 4.3**

*Ejemplo de cálculo de la fracción a vacunar.*

### **Bibliografía**

1. Galazka AM. Diphtheria. En: The Immunological Basis for Immunization Series. Global programme for vaccines and immunization Expanded programme on immunization. Ginebra: World Health Organization; 1993.
2. Galazka AM. Pertussis. The immunological basis for immunization series. Global Programme for Vaccines and Immunization. Ginebra: World Health Organization; 1993.
3. Hethcote HW. Simulations of pertussis epidemiology in the United States: effects of adults booster vaccinations. Math Biosci. 1999;158:47-73.
4. Fine PEM, Clarkson JA. Reflections on the efficacy of Pertussis vaccines. Rev Infect Dis. 1987;9:866-83.
5. Halloran ME. Concepts of infectious disease epidemiology. En: Rothman KJ, Greenland S. Modern Epidemiology (2nd edition). Boston: Lippincott-Raven; 1998.

6. Hope-Simpson RE. Infectiousness of communicable diseases in the household (measles, chickenpox and mumps). *Lancet*. 1952;2:549-54.
7. Halloran ME. Overview of study design. En: Thomas JC, Weber DJ. *Epidemiologic methods for the study of infectious diseases*. Oxford: Oxford University Press; 2001.
8. Orenstein WA, Bernier RH, Hinman AR. Assessing vaccine efficacy in the field. Further observations. *Epidemiol Rev*. 1988;10:212-41.
9. Fine PEM, Clarkson JA. Reflections on efficacy of pertussis vaccines. *Rev Infect Dis*. 1987;9:866-83.
10. Macdonald G. *The epidemiology and control of malaria*. Oxford: Oxford University Press; 1957.
11. Dietz K. The estimation of the basic reproduction number for infectious diseases. *Stat Methods Med Res*. 1993;2:23-41.
12. Anderson RM, May RM. *Infectious diseases of humans: Dynamics and Control*. Oxford: Oxford University Press; 1991.
13. Fine PEM. Herd immunity: history, theory, practice. *Epidemiol Rev*. 1993;15:265-302.

## CAPÍTULO 5

### Programas de vacunación: modificaciones en la dinámica de la transmisión

*Carmen Amela. Centro Nacional de Epidemiología, Instituto de Salud Carlos III, Madrid.*

#### Introducción

**E**l desarrollo de vacunas seguras, efectivas y asequibles junto con la puesta en marcha de programas de vacunación, han permitido disminuir la incidencia y la mortalidad de enfermedades víricas y bacterianas en la población.

La Asamblea General de la Organización Mundial de la Salud (OMS) aprobó el Programa Ampliado de Inmunizaciones (PAI) (*Expanded Programme on Immunization, EPI*) en 1974 para acercar la vacunación frente a viruela, BCG, DTP, poliomielitis y sarampión a todos los niños del mundo. Mediante este programa se consiguió la erradicación de la viruela y la suspensión de la vacunación frente a la misma<sup>(1)</sup>. Así mismo, la erradicación de la poliomielitis será próximamente una realidad<sup>(2)</sup>, aunque la suspensión de la vacunación va a ser un tema mucho más complejo. Las amenazas recientes de *bioterrorismo* y la posible utilización de la viruela como arma biológica están jugando un papel en las políticas de vacunación, de forma que el mantenimiento de la erradicación y la consiguiente suspensión de la vacunación, hoy en día se están contemplando como decisiones más complejas, en las que intervienen factores ajenos al ámbito sanitario.

El objetivo de la eliminación del sarampión, siguiendo distintas estrategias de vacunación está planteado en la Región Americana, en la Europea y en el Pacífico Este. El control de enfermedades como el tétanos neonatal, la difteria o la rubéola congénita se encuentran entre los objetivos de "Salud para todos en el siglo XXI"<sup>(3)</sup>.

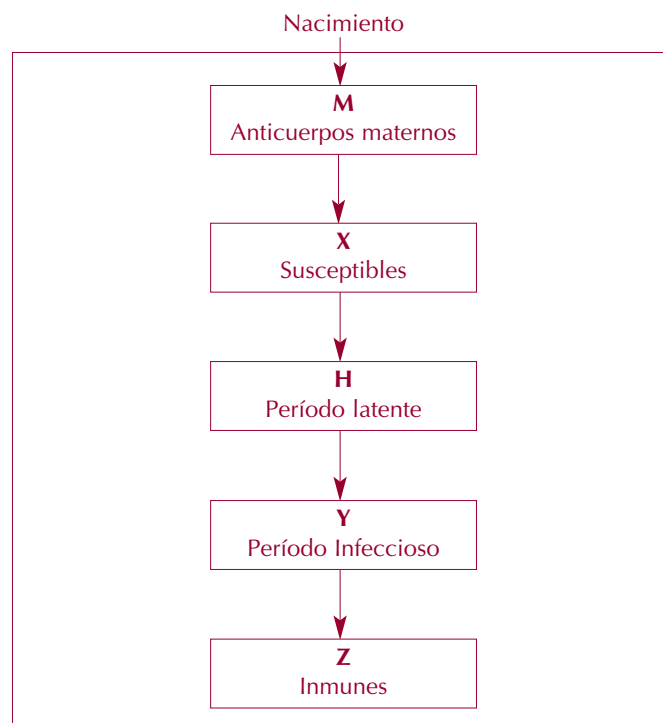
La dinámica de la interacción entre la población y un agente infeccioso es compleja y requiere de algunos conocimientos epidemiológicos para ser entendida. La introducción de un programa de vacunación va a implicar cambios en la dinámica de la infección en la población y la magnitud de estos cambios va a estar determinada por parámetros relacionados con la interacción entre el agente infeccioso y el huésped (el período de infectividad del agente infeccioso, la tasa de transmisión de la infección y las características sociales y demográficas de la población) y con las características de la vacuna disponible (la efectividad de la vacuna, la duración de la inmunidad inducida por la vacuna y la cobertura de vacunación en la población).



Carmen Amela

## Dinámica de la transmisión de una infección. Introducción de una vacuna

En una población cerrada las personas entran al nacer y salen al morir. Toda persona puede ser clasificada, en cualquier momento de su vida, como susceptible, infectada o inmune en relación a una infección (**Figura 5.1**). Generalmente, al nacer la madre transfiere protección (anticuerpos maternos), dependiendo de su estado inmunitario y de la infección de que se trate. El niño, pasado un tiempo, pierde los anticuerpos maternos, y pasa a ser susceptible a la infección. Posteriormente, en algún momento de su vida la persona contacta con el agente infeccioso, se produce la transmisión, se vuelve infeccioso y transcurrido un período de tiempo vuelve a ser inmune a la infección.



**Figura 5.1**  
*Dinámica de la transmisión de una infección aguda.*

### Programas de vacunación: modificaciones en la dinámica de la transmisión

En ocasiones, tras la enfermedad la inmunidad dura toda la vida (sarampión), mientras que en otras la enfermedad no deja ninguna inmunidad (difteria) y en otros casos el agente infeccioso deja inmunidad temporal, tras un período de tiempo la inmunidad se pierde y la persona vuelve a ser susceptible a la infección y a poderla transmitir a personas susceptibles (tos ferina).

Cuando se vacuna a una persona susceptible, en pocos días, pasa de susceptible a inmune, de forma que esta persona aunque contacte con el agente infeccioso no se infectará. La edad idónea para administrar la vacuna se encuentra entre el momento en el que se pierden los anticuerpos maternos y el comienzo de la probabilidad de adquirir la infección.

Para entender el papel de los programas de vacunación en la modificación de la dinámica de la infección es necesario conocer su historia natural así como los mecanismos de acción de la vacuna<sup>(4)</sup>.

Cuando antes de introducir una vacuna en una población se realiza una encuesta serológica estratificada por edad, en una determinada población, durante un período muy corto del tiempo, y se toman muestras de suero para medir la presencia de anticuerpos protectores (población inmune) o la ausencia (población susceptible) se obtiene una imagen como la representada en la **Figura 5.2:** en los primeros meses de la vida los niños estarán protegidos (en gris en la figura) por los anticuerpos maternos, al poco tiempo (meses) irán perdiendo los anticuerpos maternos, pasando a ser susceptibles, en edades posteriores la mayoría de la población susceptible ira infectándose de forma natural hasta que a una determinada edad la gran mayoría de la personas serán inmunes.

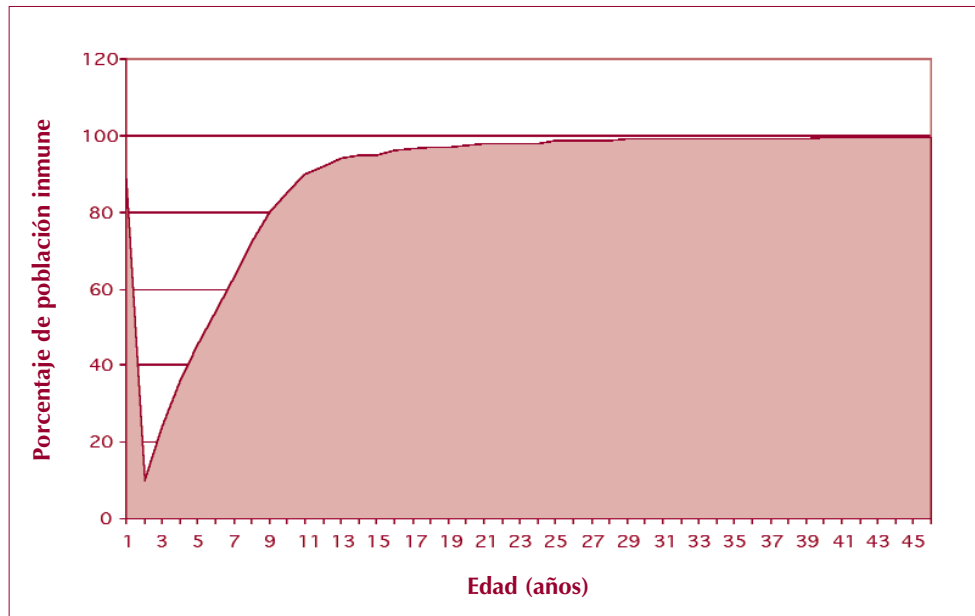
Cuando se introduce la vacunación en la población infantil, en los primeros meses de la vida, el objetivo que se persigue es evitar que nuevos susceptibles entren en la población. La edad de vacunación estará en función de la presencia de anticuerpos maternos y de las características de la vacuna.

Al introducir un programa de vacunación, si se alcanzan coberturas de vacunación elevadas, la población (vacunada o no vacunada) tendrá menos probabilidades de contactar con personas infectadas y, por lo tanto, menor riesgo de adquirir la infección.

### Teorema del umbral y número reproductivo efectivo R

En 1927 Kermack y McKendrick<sup>(5)</sup> describieron el *teorema del umbral*, o tamaño de población necesario para que se produzca una epidemia. Este teorema postula que para que se produzca un aumento explosivo en la incidencia de la enfermedad, será necesario que la población susceptible supere el umbral epidémico o porcentaje crítico de población susceptible. Bartlett<sup>(6)</sup> y Black<sup>(7)</sup> en los años 50 y 60 llegaron a demostrar que para que el sarampión

Carmen Amela

**Figura 5.2**

Porcentaje de población inmune antes de introducir un programa de vacunación.

se mantuviera endémico en una isla o en una ciudad era necesario que la población de susceptibles fuera superior a 400.000 - 500.000 personas.

Cuando una infección se mantiene en una población, el número reproductivo efectivo,  $R$ , es igual a 1. Esto se conoce como equilibrio endémico y significa que, de media, cada caso va a producir un caso en esa población. El número reproductivo efectivo está relacionado con el número reproductivo básico,  $R_0$ , (véase **Capítulo 4**), por la siguiente ecuación<sup>(8)</sup>:

$$R = R_0 x^*$$

Donde  $x^*$  es la fracción de susceptibles en equilibrio. Esta fracción se puede estimar a partir de encuestas seroepidemiológicas con datos agrupados en  $i$  grupos de edad:

$$x^* = \sum x_i p_i$$

Donde  $x_i$  es la proporción de susceptibles en el grupo de edad  $i$  y  $p_i$  es la proporción de población en ese mismo grupo de edad.

*Programas de vacunación: modificaciones en la dinámica de la transmisión*

En una situación de equilibrio:

$$R = 1 \Rightarrow R_0 \cong 1/x^*$$

Para interrumpir la transmisión y eliminar una infección será necesario que el valor del número reproductivo  $R$  sea inferior a uno. Si se vacuna a una proporción  $p$  de la población, la ecuación puede escribirse como:

$$R_0 \cong 1/(1-p) \Rightarrow 1 \cong R_0(1-p)$$

La proporción crítica de población,  $p_c$ , que deberá ser vacunada para interrumpir la transmisión será:

$$p_c > 1 - 1/R_0$$

En la **Tabla 5.1**, se presenta las estimaciones de  $R_0$  y de la proporción de población crítica para interrumpir la transmisión  $p_c$ , obtenidas de encuestas serológicas estratificadas por edad para determinados agentes infecciosos.

Cuanto mayor sea el potencial de transmisión de la infección (medido por el valor de  $R_0$ ) mayor porcentaje de población será necesario vacunar para interrumpir la transmisión. De esta ecuación también se desprende que no es necesario vacunar a toda la población para evitar la difusión de la infección.

Este resultado recibe el nombre de principio de inmunidad de grupo, según el cual un individuo estaría protegido si una proporción crítica de la población estuviera protegida por vacunación.

**Tabla 5.1.— Parámetros epidemiológicos de infecciones prevenibles por vacunación en la infancia<sup>a</sup>.**

Infecciones / agente infeccioso	Edad media de infección (años) <sup>a</sup>	Período interepidémico (años)	Cobertura de vacunación crítica para interrumpir la transmisión $p_c$ (%)	
			$R_0$	
Sarampión	4-5	2	15-17	92-95
Pertussis	4-5	3-4	15-17	92-95
Parotiditis	6-7	3	10-12	90-92
Rubéola	9-10	3-5	7-8	85-87
Difteria	11-14	4-6	5-6	80-85
Polio virus	12-15	3-5	5-6	80-85
Viruela			5-7	80-85

<sup>a</sup> en países desarrollados antes de la vacunación.

$R_0$ : número reproductivo básico.

Carmen Amela

### **Inmunidad de grupo**

La inmunidad de grupo está relacionada con la protección de la población frente a infecciones y es una consecuencia de la existencia de personas inmunes en la población.

Es un concepto que implica que una enfermedad puede ser eliminada sin necesidad de que el 100% de la población esté protegida. Aporta información sobre el porcentaje de población que no estando vacunada, estará protegida por el hecho de que existan vacunados en la población. Este porcentaje va a variar en función del agente infeccioso y de las características sociales de la población (densidad de población, hábitos sociales).

Algunos éxitos como la erradicación de la viruela en el mundo han reforzado este concepto. Actualmente el aumento de coberturas de vacunación en la mayoría de los países y el compromiso de algunos países con la eliminación del sarampión, el esfuerzo internacional en eliminar el tétanos neonatal y la campaña de la OMS para eliminar la poliomielitis antes del año 2005, mantienen el interés en la inmunidad de grupo.

En 1971, Fox<sup>(10)</sup> propuso la siguiente definición de inmunidad de grupo: "la resistencia de un grupo a ser atacado por una enfermedad frente a la cual una gran proporción de la población es inmune, de forma que disminuye la probabilidad de que un paciente con la enfermedad entre en contacto con una persona susceptible". La definición de Fox puede conducir a dos interpretaciones: 1) Interpretación cuantitativa: resistencia parcial, debida a la reducción en la frecuencia de la enfermedad causada por la reducción en el número de casos de infección y de susceptibles; y 2) Interpretación cualitativa: resistencia total, que implica un número umbral o porcentaje de inmunes por encima del cual una infección no puede persistir.

La definición no se ajusta a situaciones en las cuales la inmunidad se transfiere directamente (por ejemplo, anticuerpos maternos contra el tétanos) o indirectamente entre miembros de una población (por ejemplo, difusión secundaria de las vacunas orales contra la polio) o en vacunas que infieren diferentes niveles de protección contra la infección, la enfermedad o la transmisión (por ejemplo la difteria, la tos ferina y tal vez malaria)<sup>(11)</sup>.

El umbral epidémico o porcentaje crítico de población,  $p_c$ , representa una medida numérica simple de la inmunidad de grupo. Si la proporción de personas inmunes es suficientemente alta (dependiendo de cada infección), el número de susceptibles estará por debajo del umbral crítico, la probabilidad de que se encuentren una persona infecciosa y un susceptible será muy baja y la circulación del microorganismo se interrumpirá.

## Impacto de los programas de vacunación

Al introducir un programa de vacunación se produce un cambio en la distribución de la población susceptible: la población más joven, previamente susceptible, al ser vacunada, estará protegida, y la población de mayor edad no vacunada y aún susceptible llegará susceptible a edades más avanzadas, en donde las complicaciones, con frecuencia, son más elevadas<sup>(4,8,12)</sup>.

En la **Figura 5.2** apreciábamos la localización de la ventana de susceptibles antes de la introducción de un programa de vacunación. En la **Figura 5.3-A y 5.3-B** se observa como la vacunación corta la entrada de personas susceptibles (dependiendo de la eficacia de la vacuna y de la cobertura de vacunación) dejando a las cohortes de susceptibles no vacunadas, susceptibles hasta edades más avanzadas. La introducción de la vacunación reduce la probabilidad de transmisión de la infección disminuyendo la probabilidad de que los susceptibles no vacunados se infecten<sup>(4)</sup>.

Las implicaciones en salud pública de este cambio en la edad pueden ser importantes: la población susceptible tenderá a acumularse entre adolescentes y adultos jóvenes, y en algunas edades la enfermedad es más grave y presenta mayor tasa de hospitalización (sarampión, rubéola, varicela, parotiditis).

La vacunación de la población infantil tiene un efecto directo sobre la incidencia de la infección al reducir el número de casos de infección en la población debido a que una parte está protegida por la vacuna. La vacunación hace que la población susceptible pase a ser inmune y reduce la tasa de transmisión del agente infeccioso,  $\beta$  (probabilidad de que, dado un contacto entre un infectado y un huésped susceptible, se produzca la transmisión del agente infeccioso y por tanto el susceptible pase a estar infectado). La vacunación de la población reduce la probabilidad de que un susceptible y un infectado se encuentren, al reducir el número de susceptibles y por tanto reducir,  $\beta$ .

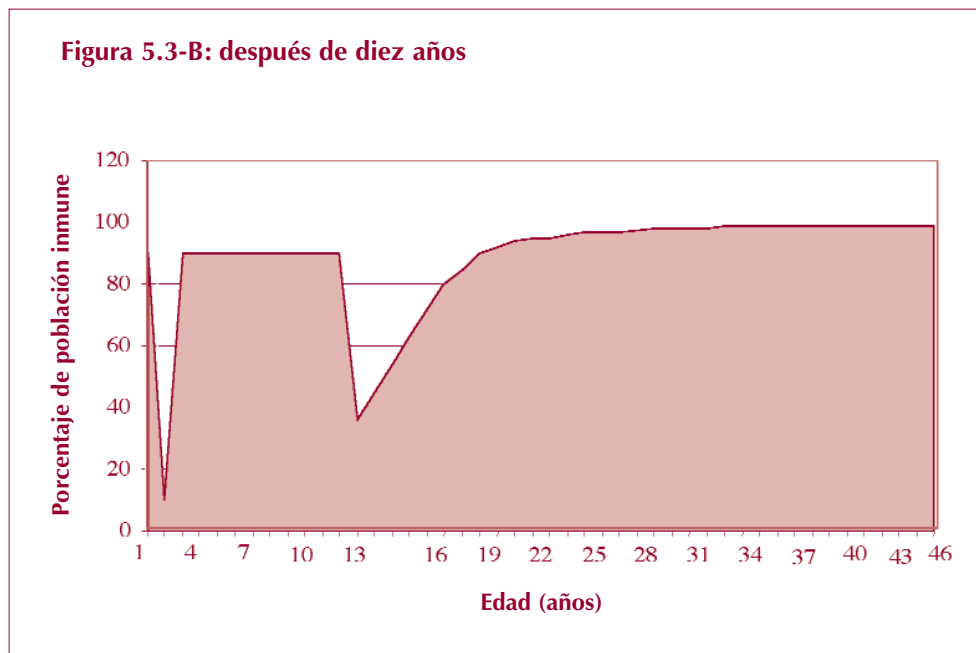
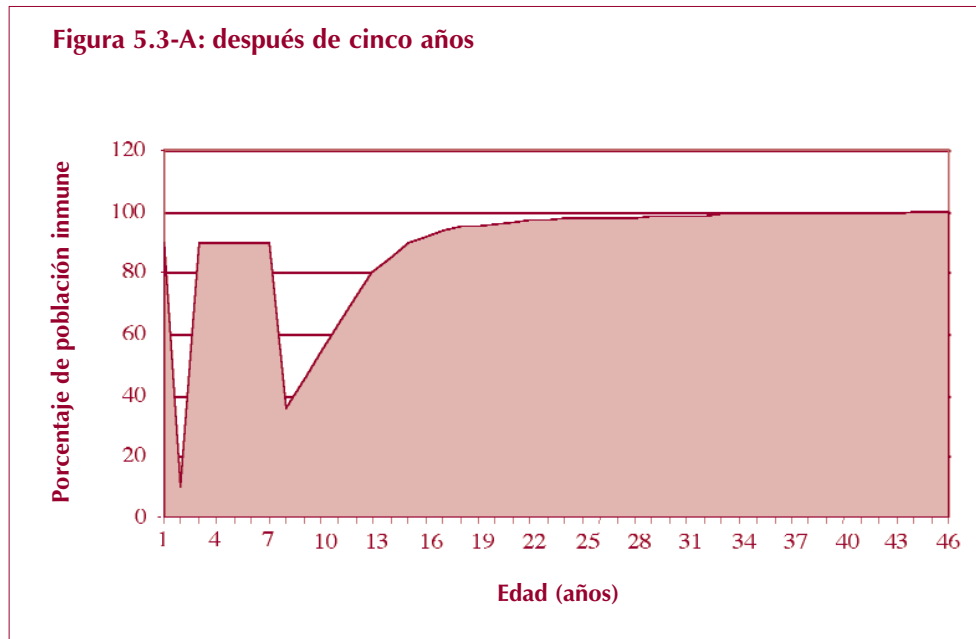
La tasa de incidencia en un tiempo  $I(t)$ , bajo el supuesto de que la población se mezcla aleatoriamente, es una función de la tasa de transmisión del agente infeccioso,  $\beta$ , y de la prevalencia en el tiempo  $P(t)$ .

$$I(t) = \beta * P(t)$$

Y el número de casos nuevos por unidad de tiempo dependerá del número de casos ya existentes por la tasa de transmisión.

Al disminuir la tasa de transmisión,  $\beta$ , disminuye la incidencia y como consecuencia se producen dos efectos: 1) la edad a la que los susceptibles adquieren la infección se eleva, ya que al disminuir la tasa de transmisión, disminuye la probabilidad de infectarse produciendo un desplazamiento en la distribución de la edad de los susceptibles hacia edades más avanzadas<sup>(4)</sup>,

Carmen Amela



**Figura 5.3**  
 Porcentaje de población inmune después de 5 y 10 años de vacunación.

*Programas de vacunación: modificaciones en la dinámica de la transmisión*

siempre que el nivel de cobertura de vacunación sea inferior al necesario para alcanzar el umbral crítico de eliminación. La infección puede persistir en la población al permanecer la proporción de susceptibles constante, aunque con una distribución por edad diferente a la observada antes de introducir la vacunación; y 2) los períodos inter-epidémicos se alargan en comparación con los períodos pre-vacunación, porque el número de susceptibles necesario para alcanzar el umbral de susceptibles tarda más tiempo en alcanzarse.

La introducción de una nueva vacuna en un calendario de vacunación debe ser estudiada atendiendo a los objetivos que se desean alcanzar, a las estrategias posibles y a cómo cada una de ellas afectan a la dinámica de la infección en la población. Por ejemplo, la estrategia para introducir una vacuna frente a la varicela, puede tener dos objetivos diferentes: uno sería interrumpir la circulación del virus y eliminar la infección, y, otro disminuir el número de complicaciones y la mortalidad, más elevados cuando la infección tiene lugar en adolescentes y adultos. Si se vacunara sólo a los 15 meses y se alcanzara una cobertura de vacunación elevada (la cobertura para la vacuna triple vírica sarampión-rubéola- parotiditis, es superior al 90% en España) se produciría un desplazamiento de la presentación de la enfermedad hacia edades medias superiores, de forma que habría que esperar un mayor número de complicaciones. Por el contrario, si se vacunara a los 11-13 años disminuirían las complicaciones y las muertes, pero el número de casos de varicela en la población apenas sufriría modificaciones<sup>(13)</sup>. Si, además, la aparición del herpes-zóster depende de que la inmunidad se refuerce por contactos repetidos con el virus circulante, al interrumpir su circulación podría esperarse un aumento en el número de casos de herpes zóster<sup>(14,15)</sup>. Éste es un ejemplo de cómo distintas estrategias de vacunación pueden repercutir en la dinámica de la infección en la población.

**Bibliografía**

1. Fenner F, Henderson DA, Arita I, Jezek Z, Ladnyi ID. Smallpox and its eradication. Ginebra: World Health Organization; 1988.
2. Satcher D. From the Surgeon General. Polio eradication by year 2000. JAMA. 1999;281:221.
3. Salud 21: El marco político de salud para todos en la Región Europea de la OMS. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 1999.
4. Nokes DJ, Anderson RM. The use of mathematical models in the epidemiological study of infectious diseases and in the design of mass immunization programmes. Epidemiol Infect. 1988;101:1-20.
5. Kermack WO, McKendrick AG. A contribution to the mathematical theory of epidemics. Proc R Soc [A]. 1927;115:700-721.



*Carmen Amela*

6. Bartlett MS. Measles periodicity and community size J Royal Stat Soc [A]. 1957;120:48-70.
7. Black FL. Measles endemicity in insular populations: Critical community size and its evolutionary implications. J Theor Biol. 1966;11:207-11.
8. Anderson RM, May RM. Vaccination and herd immunity to infectious disease. Nature. 1985;318:323-9.
9. Anderson RM, May RM. Infectious diseases of humans, dynamics and control. Oxford: Oxford University Press; 1991.
10. Fox JP. Herd immunity and measles. Rev Infect Dis. 1983;5:463-6.
11. Fine PEM. Herd immunity: history, theory, practice. Epidemiol Rev. 1993;15:265-302.
12. Fine PEM, Clarkson JA. Measles in England and Wales - II: The impact of the measles vaccination programme on the distribution of immunity in the population. Int J Epidemiol. 1982;11:15-25.
13. Edmunds WJ, Brisson M. The effect of vaccination on the epidemiology of varicella zoster virus. J Infect. 2002; 44:211-9.
14. Thomas SL, Wheeler JG, May AJ. Contacts with varicella or with children and protection against herpes zoster in adults: a case-control study. Lancet. 2002;360:678-82.
15. Garnett GP, Grenfell BT. The epidemiology of varicella-zoster virus infections: the influence of varicella on the prevalence of herpes-zoster. Epidemiol Infect. 1992;108:513-28.

## CAPÍTULO 6

# Sistemas de vigilancia epidemiológica y vigilancia de la cobertura de vacunación

*Isabel Pachón del Amo. Dirección General de Salud Pública, Ministerio de Sanidad y Consumo. Madrid.*

### Introducción

La vacunación es una de las medidas disponibles en la actualidad más costo-efectivas en la prevención de la morbilidad y mortalidad de las enfermedades. La introducción de programas rutinarios de vacunación ha tenido un tremendo impacto en la incidencia y epidemiología de las enfermedades inmunoprevenibles, ha permitido alcanzar la erradicación mundial de la viruela y puede lograrse el mismo objetivo con la poliomielitis e incluso con algunas otras enfermedades.

Dada la gran trascendencia y repercusión de los programas de vacunación es muy importante mantener una evaluación continuada de los mismos con dos objetivos fundamentales. En primer lugar, para evaluar el impacto que el programa produce en la epidemiología de las enfermedad mediante *sistemas de vigilancia epidemiológica* eficaces que aporten datos seguros provenientes de diversas fuentes: notificación de casos de enfermedades incluidas en los programas de vacunación, confirmación de casos por los laboratorios, información complementaria obtenida a través de los ingresos hospitalarios y estudios específicos de prevalencia de anticuerpos<sup>(1-4)</sup>. En segundo lugar, para evaluar el propio programa de vacunación y las vacunas utilizadas, mediante la *vigilancia de las coberturas de vacunación* alcanzadas, estudios de efectividad del programa de vacunación y vigilancia de la seguridad de la vacuna.

### Sistemas de vigilancia epidemiológica

En España, la necesidad de conocer la evolución de las enfermedades se remonta a principios del siglo XIX, al establecerse la obligatoriedad, para todos los médicos, de declarar los casos de once enfermedades infecto-contagiosas. Esta obligación se concretó mediante una circular de la Dirección General de Sanidad en el año 1900<sup>(5)</sup>. El objetivo de esa notificación era, no sólo el control del caso, sino la contribución a la formación de una estadística demográfico-sanitaria. Progresivamente se fue ampliando y/o adaptando la lista de enfermedades a notificar, según puede observarse en la **Tabla 6.1**, relativa a las enfermedades inmunoprevenibles: Instrucción General de Sanidad de 1904 (decreto de 12 de enero), Decreto de 10 de enero de 1919,

*Isabel Pachón del Amo*

Real Orden de 27 de marzo de 1930, Ley de Bases de Sanidad de 1944, Resolución de 22 de diciembre de 1981 y Real Decreto de 28 de diciembre de 1995.

**Tabla 6.1.— Evolución de la lista de Enfermedades de Declaración Obligatoria.**

Enfermedades Inmunoprevenibles	Año de inicio de la notificación					
	1901	1904	1930	1944	1981	1996
Viruela	x	x	x	x		
Difteria	x	x	x	x	x	x
Sarampión	x	x	x	x	x	x
Tos Ferina		x	x		x	x
Poliomielitis		x	x	x	x	x
Rubéola					x	x
Parotiditis					x	x
Tétanos					x	x
Hepatitis vírica					x	x
Síndrome Rubéola Congénita						x
Tétanos Neonatal						x

Tal como se observa en la **Tabla 6.1**, la última modificación que se realizó en España de la lista de enfermedades de declaración obligatoria fue en 1995 mediante el Real Decreto 2210 de 28 de diciembre, por el que se crea la *Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica (RENAVE)*, que marca el final del modelo tradicional de la vigilancia epidemiológica, como sistema de declaración pasivo, dando paso a un sistema activo e integrador que incorpora el intercambio de información, la coordinación y la homologación de las actividades específicas de la vigilancia y sus soportes. Los objetivos y actividades fundamentales de la RENAVE son la recogida sistemática de la información epidemiológica, su análisis e interpretación, y la difusión de sus resultados y recomendaciones. La RENAVE trata de enmarcar un programa nacional de vigilancia de las enfermedades transmisibles en una estructura descentralizada como es la organización autonómica de nuestro país, dando prioridad a una vigilancia basada en la coordinación e intercambio de información, no sólo entre las diferentes Comunidades Autónomas, sino entre los diferentes países miembros de la Comunidad Europea.

La RENAVE está constituida por tres sistemas, el sistema básico de vigilancia, el sistema de información microbiológica, y los sistemas específicos de información epidemiológica, que revisamos brevemente a continuación.

**Sistema básico de la vigilancia**

Este sistema incluye la notificación de enfermedades de declaración obligatoria (EDO), que en la actualidad (marzo de 2004) son un total de 33, así como la notificación de situaciones epidémicas y brotes, y el sistema de información microbiológica.

Por lo que respecta a la notificación de las enfermedades inmunoprevenibles, tiene diferentes modalidades. La *notificación numérica semanal*, con informe anual para el sarampión, rubéola, parotiditis, tos ferina, tétanos y hepatitis B. El informe anual incluye una serie de datos epidemiológicos básicos para cada caso notificado: municipio, provincia, semana de notificación, edad, sexo, estado de vacunación y tipo de caso notificado: sospechoso, probable o confirmado, aunque no consta el criterio utilizado para confirmar el caso. La *notificación numérica urgente* y con datos epidemiológicos básicos para la poliomielitis y la difteria, realizándose una investigación exhaustiva -epidemiológica y de laboratorio- de cada caso sospechoso notificado. La *notificación por sistemas especiales*, concretamente registros especiales para el tétanos neonatal y el síndrome de rubéola congénita.

En relación a las situaciones epidémicas y brotes, la notificación es de carácter obligatorio y urgente, en el ámbito de la Comunidad Autónoma y si es de interés supracomunitario se comunica con carácter urgente al Ministerio de Sanidad. En caso contrario, se comunica trimestralmente y con datos epidemiológicos básicos que incluyen localidad, número total de casos, de hospitalizaciones y de defunciones, población a riesgo, territorio epidémico, curva epidémica, agente causal y una breve descripción del estudio epidemiológico realizado, medidas de control adoptadas y, si se ha realizado, resultado del estudio de efectividad de la vacuna. La investigación de brotes de enfermedades inmunoprevenibles es fundamental para obtener información acerca de la efectividad del programa de vacunación.

**Sistema de información microbiológica (SIM)**

Es un sistema de notificación voluntaria que recoge datos sobre la patología infecciosa confirmada por el laboratorio, con el objetivo de aportar información específica para la vigilancia epidemiológica. El SIM permite detectar la circulación de los diferentes agentes etiológicos, sus características y patrones de presentación y puede caracterizar brotes epidémicos. Al ser un sistema voluntario de notificación no tiene representatividad establecida, y es por tanto más útil como complemento de la vigilancia en gérmenes de alta circulación. En el caso de las enfermedades inmunoprevenibles no aporta datos de interés al tratarse de enfermedades que en la actualidad tienen una baja incidencia y en las que en muchas ocasiones no se realiza confirmación por laboratorio.

*Isabel Pachón del Amo*

### **Sistemas específicos de vigilancia epidemiológica**

En el caso de las enfermedades inmunoprevenibles podemos citar la realización puntual de encuestas de seroprevalencia -como la Encuesta Nacional de Seroprevalencia realizada en 1996<sup>(6)</sup>- o algunos sistemas de vigilancia especial que sea preciso organizar para cumplir objetivos de carácter internacional, como es el caso actual de la Vigilancia de Parálisis Flácida Aguda en menores de 15 años<sup>(7)</sup> o el sistema de vigilancia que recoge el Plan de Eliminación del Sarampión<sup>(8)</sup>, que requiere confirmación por laboratorio de todo caso sospechoso.

La RENAVE posee unos protocolos en los que, para cada enfermedad sujeta a notificación, tras una breve revisión etiológica y epidemiológica de la misma, se incorpora la definición clínica de caso, válida a efectos de notificación, y criterios de confirmación de laboratorio. La conjunción de los criterios clínicos, de laboratorio y epidemiológicos, sirve para la clasificación de los casos en sospechoso, probable o confirmado. Los protocolos incorporan también para cada enfermedad el modo de vigilancia y la información a recoger, así como los métodos de control e investigación<sup>(9)</sup>.

### **Vigilancia de la cobertura de vacunación**

El impacto de los programas de vacunación en la salud se basa fundamentalmente en alcanzar altas coberturas para todas las enfermedades con vacuna. Por este motivo es importante conocer con la mayor exactitud posible la cobertura vacunal del país. Ninguna vacuna es totalmente eficaz por lo que los niveles de vacunación no son lo mismo que los niveles de inmunidad. Sin embargo, en las vacunas utilizadas en la actualidad en los programas rutinarios de vacunación, los fallos primarios y secundarios son muy bajos y las estimaciones de la cobertura de vacunación proporcionan una medida razonable del progreso del programa<sup>(1)</sup>.

Los objetivos que debe alcanzar un sistema de medición de la cobertura de vacunación son, fundamentalmente, conocer la cobertura de vacunación de la población, objetivo prioritario; localizar población de riesgo, con bajas coberturas; detectar errores programáticos, fundamentalmente si ocurren de forma sistemática; identificar de forma precisa el lote de vacuna administrado; detectar reacciones adversas; identificar causas de no vacunación; y, proporcionar información que permita estimar la efectividad de la vacuna.

La cobertura de vacunación puede medirse directamente mediante registros nominales de vacunación o bien realizando estimaciones indirectas a través de encuestas o notificación de dosis administradas o de dosis distribuidas. El *registro nominal* de vacunación es el método más idóneo para el cálculo de cobertura. Sus ventajas fundamentales residen en que permite conocer de

*Sistemas de vigilancia epidemiológica y vigilancia de la cobertura de vacunación*

entrada la población diana lo que a su vez facilita realizar una captación activa desde su inicio, registra las características de la vacuna administrada, permite tener acreditación oficial individual del estado de vacunación de cada niño, facilita la comparación entre diversas zonas geográficas en cada momento, permite un fácil acceso a la información a los profesionales sanitarios, y puede suponer un permanente sistema de alerta ante situaciones anómalas. Su principal inconveniente es la necesidad de tener que aumentar los recursos humanos e informáticos para su instauración y mantenimiento de su laborioso funcionamiento. Los métodos de estimación indirecta, a través de *registros numéricos de dosis administradas o distribuidas*, cumplen el objetivo primero que se refiere al cálculo de cobertura y podrían ser utilizados para identificar lotes administrados en caso de surgir algún problema, si bien no sería de forma muy precisa y requeriría gran esfuerzo. Para su cálculo es preciso conocer el número de dosis administradas durante un período de tiempo determinado al número total de niños considerados candidatos de recibir la vacuna. Por lo tanto, es preciso conocer la población objeto de vacunación. La principal ventaja de este sistema es su sencillez, tanto de mantenimiento como de explotación y que precisa menos recursos. Como inconvenientes, destacar que es menos preciso que el registro nominal, en lo que se refiere al cálculo de cobertura, y no cumple con el resto de objetivos que debe tener un sistema de registro. Un sesgo importante que suele introducir este método de estimación es que recoge bien la vacuna administrada en la sanidad pública pero puede dejar sin incluir en la estimación la vacuna administrada en el sistema privado. Otro método de estimación indirecta es través de *encuestas*. Este sistema permite alcanzar el objetivo de cálculo de cobertura y podría detectar, en función de su diseño, causas de no vacunación. Se pueden utilizar diversos diseños de estudio, como ya hace la OMS en el marco del Programa Ampliado de Inmunización, como el muestreo por conglomerados<sup>(10)</sup> y las técnicas de calidad por lotes<sup>(11)</sup>. Las ventajas sobre los otros sistemas son su rápida realización y que permite conocer de forma precisa situaciones puntuales, incluyendo en su estimación tanto la vacuna administrada en el sector público como privado. Otra ventaja de este método es que no es necesario conocer con antelación la población objeto de vacunación. Estos métodos presentan el inconveniente de la limitación de su aplicación, ya que su precisión depende del tipo de diseño de estudio realizado. Tampoco cumplen con el resto de objetivos que debe tener un sistema de registro.

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

*Isabel Pachón del Amo*

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

En 1992 el Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud aprobó la propuesta de la Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones sobre la información que las Comunidades Autónomas deberán enviar al Ministerio de Sanidad para poder estimar la cobertura de vacunación de forma uniforme. Así, la cobertura de la serie primaria (tres dosis) de vacunación, se estimará a partir de las dosis administradas figurando en el numerador los niños  $\leq 12$  meses que han recibido 3 dosis en el período estudiado y en el denominador los niños nacidos entre enero y diciembre del año anterior.

Para estimar la cobertura de vacunación de primera dosis de triple vírica (SRP) se incluye en el numerador a los niños  $\geq 12$  meses y  $\leq 24$  meses que han recibido una dosis en el período estudiado y en el denominador los niños nacidos de enero a diciembre de los dos años anteriores. En cumplimiento del acuerdo del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud, cada Comunidad Autónoma estima el número de dosis de vacunas administradas y posteriormente facilita esta información a la Dirección General de Salud Pública del Ministerio de Sanidad y Consumo.

En relación con el denominador, se tiene en cuenta el número de niños menores de un año y las Comunidades Autónomas utilizan diversas fuentes de información para obtener este dato: registros de metabolopatías de las Comunidades Autónomas, los datos del Instituto Nacional de Estadística (INE) o ambas fuentes. Para elegir la más adecuada es necesario valorar ventajas e inconvenientes de cada una, y tener en cuenta su aproximación a los datos reales, la accesibilidad a los mismos y el tiempo que tardan en estar disponibles.

Algunas comunidades utilizan los datos suministrados del registro de metabolopatías como fuente de información de nacidos vivos que se ajusta bastante a la realidad. La limitación de esta fuente es que no tiene en consideración el lugar de residencia de la madre, sino el lugar de nacimiento del niño y hay que tener en cuenta que pueden perderse algunos niños, pero tiene la ventaja de estar disponible inmediatamente con un acceso directo y rápido para las Comunidades Autónomas.

Entre los datos que facilita el INE, y que son de interés para el cálculo de coberturas, existen tres posibles fuentes de información: las proyecciones de población de 0 a 1 año, los datos provisionales de nacidos vivos y los datos definitivos de nacidos vivos, además de las poblaciones de 0 a 1 año del Padrón Municipal.



### *Sistemas de vigilancia epidemiológica y vigilancia de la cobertura de vacunación*

En un estudio en el que se comparan las diversas fuentes de información que se pueden utilizar como denominador se recogen las siguientes conclusiones<sup>(12)</sup>: 1) las cifras que más se ajustan a la realidad son las cifras de nacidos vivos definitivos que proporciona el INE. El inconveniente para utilizar esta fuente es la dificultad para obtener los datos en poco tiempo, puesto que la demora es aproximadamente de un año y medio. Podría realizarse un esfuerzo para tratar que los datos definitivos estuvieran disponibles en el menor tiempo posible. 2) En este momento, no es aconsejable utilizar el Padrón Municipal continuo como fuente de información, ya que además de tener cierta demora, presenta las diferencias más marcadas con los datos de nacidos vivos definitivos. 3) A la hora de elegir una fuente de información para que cada Comunidad Autónoma calcule su cobertura vacunal, podrían utilizarse los datos provisionales de nacidos vivos del INE. La diferencia entre los datos provisionales y definitivos no es muy marcada. Esta fuente tiene la ventaja de que los datos están disponibles en 6 meses. 4) Las cifras que utilizan las Comunidades Autónomas no difieren mucho de las definitivas del INE y podrían seguir utilizando sus fuentes en caso de ser complicada la accesibilidad a los datos del INE.

En el año 2003, la Ponencia de Programas y Registro de Vacunaciones, dependiente de la Comisión de Salud Pública y del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud, acordó que para estimar la cobertura a nivel nacional se utilizará como denominador los datos de nacidos vivos del INE con el fin de unificar el mismo denominador para todo el territorio del Estado mientras que los datos del numerador, número de dosis administradas, serán proporcionados por cada Comunidad Autónoma.

### **Evaluación de programas de prevención de enfermedades inmunoprevenibles**

La elaboración de programas de prevención de enfermedades inmunoprevenibles, la definición de sus estrategias y, finalmente, su evaluación estará en función del objetivo marcado, ya sea de control, eliminación o erradicación de la infección. A medida que el objetivo se va ampliando se irá modificando el programa en sí, las estrategias establecidas y los métodos de evaluación de los mismos.

Tras la implantación del programa de prevención es necesaria una evaluación del mismo, que se hará en dos aspectos fundamentales. En primer lugar se realizará una evaluación del programa de vacunación y de la propia vacuna, mediante: a) vigilancia de la cobertura de vacunación-comentada anteriormente; b) evaluación de la vacuna y su efectividad: no sólo los efectos directos que el programa de vacunación tiene sobre la población vacunada, sino también los efectos indirectos sobre el conjunto de la población (vacunada y



*Isabel Pachón del Amo*

no vacunada)-comentada en el capítulo 7 y c) vigilancia de la seguridad de la vacuna, mediante sistemas de farmacovigilancia<sup>(1,2)</sup>.

En un segundo lugar se realizará la evaluación del impacto de la vacunación, para lo cual utilizaremos la información obtenida de: a) sistemas de vigilancia epidemiológica y Red Nacional de Vigilancia-comentado anteriormente y b) otros sistemas complementarios de información: datos hospitalarios (Conjunto Mínimo Básico de Datos), datos de mortalidad (Instituto Nacional de Estadística) o estudios puntuales diseñados específicamente.

Para realizar una buena evaluación del impacto de estos programas de prevención hemos de tener en cuenta que la vacunación produce unos *efectos directos* de disminución de la incidencia de la infección y de la mortalidad, al reducir el número de susceptibles. Pero es importante también conocer que se producen unos *efectos indirectos* en el patrón epidemiológico de la infección: a) se alargan los períodos interepidémicos -cambios en la presentación cíclica de la enfermedad; b) aumenta la edad media de adquisición de la enfermedad, c) aumenta su gravedad clínica y las complicaciones; d) se altera el patrón estacional; y e) se rompe la transmisión de la infección.

Los sistemas de vigilancia epidemiológica implantados deberán ser lo suficientemente sensibles y específicos para permitir detectar estos efectos a medida que se van produciendo, a través del estudio de la incidencia de la infección (frecuencia y distribución); de su dinámica de presentación (tendencia, ciclos, estacionalidad); de las características de los casos notificados (edad, clínica, evolución); de la clasificación de casos (sospechosos, confirmados, compatibles, prevenibles); de la circulación del agente infeccioso (serotipos, cepas, genotipos) y de los indicadores de la vigilancia (notificación, investigación, calidad del laboratorio, seguimiento del caso, investigación de brotes, transmisión de la infección).

El análisis de la información puede realizarse a través de: a) estudios de series temporales que permiten conocer la evolución y el patrón de presentación de la infección; b) mediante modelos matemáticos que estudian la dinámica de transmisión de la infección, simulan situaciones y permiten diseñar programas para el control de la infección; c) mediante estudios de la carga de enfermedad que establecen la magnitud de la enfermedad, permiten monitorizar cambios en el tiempo, cuantifican el resultado de las intervenciones y ayudan en la definición de prioridades; d) estudios coste efectividad que combinan la información de costes directos e indirectos asociados a la enfermedad y, en general, son muy utilizados en las fases previas a la toma de decisiones de incorporación de nuevas medidas de control.

Finalmente, es necesario señalar que la evaluación del programa de prevención puede conllevar a replantear el mismo (sus objetivos o sus estrategias) en función de los logros conseguidos.

## Bibliografía

1. Chen RT, Orenstein WA. Epidemiologic methods in immunization programs. *Epidemiol Rev.* 1996;18:99-117.
2. Vyse AJ, Gay NJ, White JM, et al. Evolution of surveillance of measles, mumps and rubella in England and Wales: providing the platform for evidence-based vaccination policy. *Epidemiol Rev.* 2002; 24:125-36.
3. Rabinovich NR, Orenstein WA. Overview. *Epidemiol Rev.* 1999;21:1-6.
4. Evans AS. Surveillance and seroepidemiology. En: Evans AS, editor. *Bacterial infections of humans* New York: Plenum Press; 1982. p. 51-71.
5. Martínez-Navarro F. Algunos problemas en la reconstrucción de las series históricas de las Estadísticas demográficos-sanitarias. I Encuentro Marcelino Pascua: Estadísticas Demográfico-Sanitarias. Madrid: Escuela Nacional de Sanidad-Sociedad Española de Epidemiología; 1991.
6. Amela C, Pachón I. Estudio seroepidemiológico: Situación de las enfermedades vacunables en España. Madrid: Instituto de Salud Carlos III; 2000.
7. Plan de actuaciones necesarias para la consecución del certificado de erradicación de la poliomielitis. *Bol Epidemiol Semanal.* 1997;5(13).
8. Amela C, Pachón I. La vigilancia epidemiológica del sarampión en el contexto del 'Plan de acción para eliminar el sarampión en España'. *Bol Epidemiol. Semanal.* 2000;8(16):169-72.
9. Centro Nacional de Epidemiología. Protocolos de las enfermedades de declaración obligatoria. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo; 1996.
10. Henderson RH, Sundaresan T. Cluster sampling to assess immunization coverage: a review of experience with a simplified sampling method. *Bull WHO.* 1982; 68(2):253:60.
11. World Health Organization. Monitoring immunization services using the Lot Quality Technique. Ginebra: World Health Organization; 1996. Report WHO/VDR/TRAM/96.01.
12. Álvarez E, Génova R, Amela C, Pachón I. Denominador en el cálculo de coberturas de vacunación en España. *Bol Epidemiol Semanal.* 2000;8(22):241-4.

## CAPÍTULO 7

### Eficacia de las vacunas

*Carmen Amela. Centro Nacional de Epidemiología, Instituto de Salud Carlos III, Madrid.*

#### Introducción

Las vacunas generalmente se administran a población infantil sana y, antes de ser usadas, las autoridades sanitarias deben autorizarlas. Las compañías farmacéuticas, para comercializar una vacuna, tienen que presentar ensayos clínicos que demuestren que las mismas son seguras y eficaces, incluso una vez autorizadas, será necesario vigilar la seguridad (detección de efectos adversos raros) y la efectividad, sobre todo en los primeros años. Los estudios epidemiológicos experimentales y de observación se están utilizando para conocer la eficacia y la seguridad de las vacunas, así como para orientar muchas de las decisiones que se han tomado y se tomarán en relación con los programas de vacunación<sup>(1)</sup>.

#### Estudios previos a la autorización

El objetivo de estos estudios es, en primer lugar, identificar la vacuna candidata; en segundo lugar, probar que la vacuna es segura, en relación con la probabilidad de desarrollar reacciones locales y sistémicas; y en tercer lugar, demostrar que la vacuna es eficaz, confiere protección frente a la enfermedad, ya sea directamente, al reducir el número de casos de la enfermedad en los vacunados, o indirectamente, comprobando la producción anticuerpos protectores.

Para desarrollar una vacuna, primero se aísla y caracteriza el organismo causante de la enfermedad, después se inactiva o atenúa y se prueba en animales. Posteriormente, en humanos, se realizan ensayos clínicos controlados en tres fases. En los ensayos de "Fase I" participan entre 10 ó 100 adultos voluntarios para valorar la tolerancia y la aceptación de la dosis de vacuna administrada en humanos. En los ensayos de "Fase II" participan entre 25 y 1.000 personas y tienen como objetivo ampliar el conocimiento sobre seguridad, dosis óptima, vía de administración y pautas de administración (serie primaria y dosis de refuerzo). Los ensayos de "Fase III" suelen ser estudios prospectivos, aleatorizados y controlados con doble ciego. Su objetivo es demostrar que la nueva vacuna es eficaz, que confiere protección a una población a riesgo en condiciones controladas. En estos ensayos se establece *a priori* la definición de caso, la búsqueda de los casos, el diseño y el tamaño de la muestra, que

Carmen Amela

se calcula en función de la eficacia estimada. Todas las personas al inicio del estudio tienen que ser susceptibles a la infección, aleatoriamente se administra la vacuna a la mitad de las personas mientras que la otra mitad reciben un placebo. Se observa la aparición de la enfermedad en los dos grupos durante el tiempo establecido en el diseño y al finalizar el estudio se calcula la tasa de ataque de la enfermedad en ambos grupos y se calcula la eficacia de la vacuna. Si la vacuna es eficaz la tasa de ataque será menor en el grupo vacunado que en el que recibió el placebo<sup>(2)</sup>.

### Eficacia y efectividad de la vacuna

La eficacia vacunal es el porcentaje de disminución en la incidencia de la enfermedad atribuible a la vacuna. El término *eficacia vacunal* se utiliza cuando se calcula a partir de ensayos clínicos en donde la vacunación se realiza en condiciones óptimas (de potencia, almacenamiento, manipulación y administración en poblaciones seleccionadas) y se administra a un número de personas limitado. La *efectividad de la vacuna* es el término utilizado cuando la eficacia se mide en estudios epidemiológicos de observación, posteriores a la autorización y realizados *en condiciones reales*. Estos estudios deben realizarse fundamentalmente, cuando la incidencia de la enfermedad no disminuye al aumentar la cobertura de vacunación o cuando el número de casos con antecedentes de vacunación es elevado. Durante un brote se puede realizar una evaluación rápida de la efectividad para identificar si la causa puede estar asociada a un fallo en la vacuna, a una baja cobertura de vacunación en la población o a problemas con la estrategia de vacunación<sup>(3,4)</sup>.

### Cálculo de la eficacia de la vacuna postautorización

Cuando la vacuna ha sido autorizada y se recomienda su administración a una población, no es ético dividir a la población en vacunados y no vacunados y esperar a que enfermen. Además, generalmente no se conoce la susceptibilidad de las personas antes de ser vacunadas.

Para calcular la eficacia de las vacunas (EV) en estudios postautorización, Orenstein desarrolló las siguientes ecuaciones a partir de la propuesta por Greenwood y Yule<sup>(3)</sup>.

$$EV = \frac{TA_{nv} - TA_v}{TA_{nv}} * 100$$

Donde  $TA_{nv}$  es la tasa de ataque en no vacunados y  $TA_v$  la tasa de ataque en vacunados (véase **Cuadro 7.1**).

Al finalizar un brote de sarampión, se clasifica la población en función de los antecedentes de vacunación que presentaban al inicio del brote y de si han padecido o no el sarampión durante el tiempo que duró el brote:

	Sarampión	No sarampión	Total
Vacunados	65	4.120	4.185
No vacunados	57	267	324
Total	122	4.387	4.509

Calcular la tasa de ataque en vacunados ( $TA_v$ ), la tasa de ataque en no vacunados ( $TA_{nv}$ ) y la eficacia de la vacuna (EV).

$$TA_v = n^\circ \text{ de casos vacunados} / \text{población vacunada} = 65 / 4.185 = 0,016.$$

$$TA_{nv} = n^\circ \text{ de casos en no vacunados} / \text{población no vacunada} = 57 / 324 = 0,18.$$

$$EV (\%) = (TA_{nv} - TA_v) / TA_{nv} * 100 = 91,2\%.$$

#### Cuadro 7.1

Ejemplo de cálculo de la eficacia vacunal.

$$EV = 1 - \frac{TA_v}{TA_{nv}} * 100$$

Así, en un estudio de cohortes la EV será igual a 1- RR (riesgo relativo) y en un estudio de casos y controles igual a 1 - OR (*odds ratio*).

Los estudios epidemiológicos diseñados para medir la eficacia deben poner especial atención en cuatro factores: definición de caso, identificación de los casos, determinación del antecedente de vacunación y comparabilidad entre vacunados y no vacunados.

#### Definición de caso

Debe definirse al inicio de cada estudio y aplicarse a todas las personas incluidas en el mismo. Si la definición tiene baja sensibilidad pero es igual en vacunados que en no vacunados y es muy específica, la eficacia no cambiará. Si la definición es más sensible en los no vacunados que en los vacunados, la eficacia estará sobreestimada. Cuando la definición utilizada es poco específica y

*Carmen Amela*

se basa solamente en criterios clínicos, pueden realizarse diagnósticos de falsos-positivos, tanto en vacunados como en no vacunados, y la eficacia obtenida estará infraestimada. La confirmación por laboratorio de algunos casos permitirá demostrar la exactitud de la definición utilizada.

### ***Identificación de los casos***

Es necesario garantizar que todos los casos en vacunados y en no vacunados se han detectado. Los métodos para encontrar casos deben ser independientes de los antecedentes de vacunación. La búsqueda de casos en toda la población evita el sesgo introducido por la diferente utilización de los servicios de salud. Los servicios de salud pueden ser más utilizados cuando la enfermedad es rara y los pacientes requieren hospitalización.

### ***Determinación del antecedente de vacunación***

Se debe realizar el mismo esfuerzo para confirmar el estado de vacunación entre las personas enfermas y las sanas. Deben documentarse los antecedentes de vacunación, ya que el sesgo que introduce el recuerdo puede llevarnos a una clasificación errónea (del estado de vacunación), sesgando la eficacia real de la vacuna. Las personas con antecedentes de vacunación desconocidos deben ser eliminadas del análisis.

### ***Comparabilidad entre vacunados y no vacunados***

Los dos grupos deben ser similares en los factores asociados con la infección, especialmente en la susceptibilidad y en el riesgo de exposición a la infección. Posibles factores de confusión son: la edad, el sexo, el grupo étnico, estado socio-económico, asistencia a la escuela y lugar de residencia. Los estudios recogerán información sobre estas variables para poder estratificar o aparear en el análisis y controlar las posibles variables de confusión, mejorando así la comparabilidad entre vacunados y no vacunados.

### **Estudios rápidos para evaluar eficacia de la vacuna: cribado**

El cribado es un método barato y rápido que utiliza datos de los sistemas de vigilancia epidemiológica para realizar una estimación preliminar de la eficacia. Compara la proporción de casos vacunados con la cobertura de vacunación y estima la eficacia de la vacuna. El cribado se utiliza para valorar rápidamente si la eficacia de la vacuna se encuentra en los límites esperados. Cuando la eficacia es menor de lo esperado, está indicado realizar estudios para calcular la eficacia con más precisión. Se obtendrá una eficacia superior a la real cuando la cobertura de vacunación se sobrestime o cuando la proporción de casos con antecedentes de vacunación se infraestimen. Cuando no

se dispone de datos para calcular la tasa de ataque en vacunados y en no vacunados, la eficacia de la vacuna se puede estimar a partir de la siguiente fórmula:

$$PPV = \frac{PPV - (PPV * EV)}{1 - (PPV * EV)} \quad EV = 1 - \frac{PCV}{1 - PCV} * \frac{1 - PPV}{PPV}$$

donde PPV = proporción de población vacunada; PCV = proporción de casos en vacunados; y EV = eficacia de la vacuna.

Esta ecuación genera unas curvas que indican la proporción teórica de casos con antecedentes de vacunación en un lugar (con cobertura de vacunación conocida) para distintos valores de la eficacia de la vacuna. Las curvas sólo pueden usarse cuando la cobertura de vacunación o PPV corresponden a la misma población en la que se están produciendo los casos (por ejemplo, personas de la misma edad), y sólo deben incluir aquellas personas completamente vacunadas o sin vacunar. Las personas sin vacunación completa o con antecedentes desconocidos deben ser eliminadas en el análisis. La **Figura 7.1** muestra diversas curvas con la distribución de casos esperada entre vacunados cuando se presenta un brote.

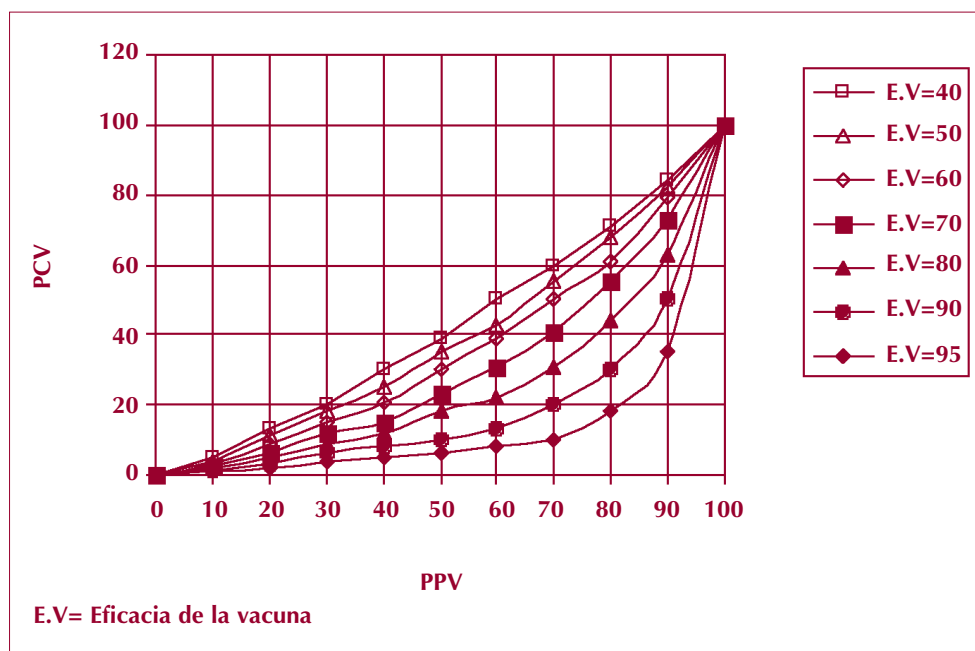
### Efectos tras la vacunación: eficacia sobre la enfermedad o sobre la infección

La protección de la persona vacunada es el principal efecto de la vacunación. Puede ocurrir que la respuesta inmune protectora reduzca la probabilidad de que una persona que ha estado expuesta a un determinado agente infeccioso se infecte, es decir, reduce la probabilidad de transmisión. Una vez que la persona vacunada se ha infectado, la respuesta inmune puede actuar reduciendo la duración de la enfermedad o la probabilidad de desarrollar una enfermedad grave o mortal.

El resultado de interés en la mayoría de los estudios para evaluar la eficacia de la vacuna es la enfermedad y no la infección. Cuando se trata de agentes infecciosos con largos períodos de incubación (como por ejemplo la tuberculosis o la infección por VIH), es importante evaluar la progresión de la infección cuando la persona está infectada.

Los estudios que evalúan la eficacia sobre la enfermedad tienen en cuenta la población susceptible y la exposición a la infección, mientras que los que evalúan el grado de protección cuando la persona ya ha sido infectada están condicionados a que los participantes estén infectados al entrar a formar parte del estudio y miden la progresión de la infección en la persona infectada<sup>(5)</sup>.

Carmen Amela

**Figura 7.1**

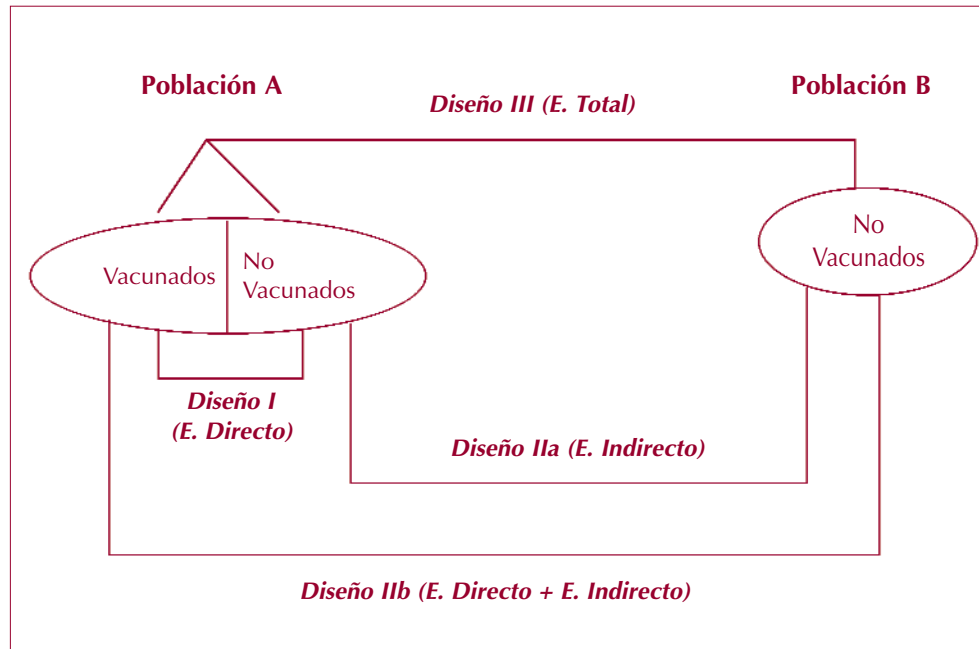
Porcentaje de casos en vacunados (PCV) en relación con el porcentaje de población vacunada (PPV)<sup>(4)</sup>.

### **Evaluación de los efectos de un programa de vacunación**

La introducción de un programa de vacunación en la población para reducir o eliminar la incidencia de la enfermedad en la población tiene efectos directos sobre la población vacunada y efectos indirectos del programa sobre toda la población (vacunada y no vacunada). El *efecto directo* mide la reducción de la enfermedad en los vacunados y el *efecto indirecto* se refiere al efecto del programa sobre la incidencia de la enfermedad en las personas no vacunadas en comparación con otra hipotética población en la que no se hubiera introducido un programa de vacunación. El *efecto total* de un programa de vacunación es el efecto sobre la incidencia en el conjunto de la población, es decir, vacunados y no vacunados. En la **Figura 7.2** se presenta un esquema para estimar los diferentes tipos de efectos en dos poblaciones: población A con programa de vacunación y población B sin programa de vacunación.

La eficacia vacunal puede calcularse a partir de la tasa de transmisión  $\beta$ , que es la probabilidad de producir la transmisión dada la exposición a una persona infecciosa durante un período de tiempo, este parámetro estandariza por exposición a la infección. La tasa de transmisión  $\beta$ , se calcula a partir de las tasas de





**Figura 7.2**  
Efectos de un programa de vacunación en dos poblaciones<sup>(6)</sup>.

ataque estimada en modelos dinámicos de enfermedades agudas de transmisión directa. Estos modelos asumen que la transmisión se produce en una población cerrada, que los miembros de la población se mezclan aleatoriamente y que la vacuna se administró aleatoriamente antes del comienzo del brote<sup>(7)</sup>.

La efectividad directa e indirecta expresan el beneficio directo e indirecto a nivel individual, y la efectividad total y media, el beneficio a nivel de la población y pueden calcularse siguiendo el modelo propuesto por Halloran<sup>(8)</sup>.

**Cálculo de los distintos parámetros de eficacia y efectividad**

La *eficacia* de una vacuna mide la probabilidad de que el organismo infeccioso sea transmitido de una persona infectada a una vacunada, y expresa el efecto directo de la vacuna sobre la persona vacunada.

$$\text{Eficacia} = 1 - \frac{\beta_v \tau}{\beta_{nv} \tau} = \alpha = 1 - \frac{TA_v}{TA_{nv}}$$

Carmen Amela

Donde:  $\beta_v \tau = 1/N * \{ \ln ( 1 - TA_v) \}$  tasa de transmisión en vacunados.

$\beta_{nv} \tau = 1/N * \{ \ln ( 1 - TA_{nv}) \}$  tasa de transmisión en no vacunados.

N es el número de casos,  $\tau$  es la longitud del período medio de incubación,  $TA_v$  es la tasa de ataque en vacunados y  $TA_{nv}$  es la tasa de ataque en no vacunados.

La *efectividad directa* compara la tasa de ataque entre vacunados y no vacunados, es equivalente a la eficacia vacunal:

$$\text{Efectividad directa} = 1 - \frac{TA_v}{TA_{nv}}$$

La *efectividad indirecta* mide la reducción de la tasa de ataque en la población no vacunada como consecuencia de la disminución del número de infectados en la población vacunada. Para realizar su cálculo se define una hipotética población control de características similares a las de la población que se está estudiando, en la cual aún no se ha introducido la vacuna, y se estima el riesgo de infección mediante la tasa de ataque en la población control  $TA_c$ .

Tasa de ataque en población control:  $TA_c = 1 - \exp \{ - \beta_{nv} \tau N (TA_c) \}$

Esta ecuación se resuelve iterativamente, es decir, se van asignando valores entre 0 y 1 a  $TA_c$  hasta que los valores a ambos lados de la ecuación estén lo más próximo posible.

$$\text{Efectividad indirecta} = 1 - \frac{TA_{nv}}{TA_c}$$

La *efectividad media* mide los efectos directos e indirectos de la vacunación. Para ello, se compara el riesgo de infección en vacunados (tasa de ataque en vacunados) con el riesgo en la hipotética misma población antes de la vacunación (tasa de ataque en población control):

$$\text{La efectividad media} = 1 - \frac{TA_v}{TA_c}$$

La *efectividad total* mide la reducción del riesgo medio de infección en la población en donde está ocurriendo el brote. Para su cálculo se define previamente el riesgo de infección de cualquier persona en esta población, ya sea vacunado o no vacunado, mediante la tasa de ataque total  $TA_{tp}$ .

Tasa de ataque total en población con programa ( $TA_{tp}$ ) =  $(1-p) (TA_{nv}) + p (TA_v)$

Donde  $p$  es la proporción de vacunados en la población estudiada.

$$\text{Efectividad total} = 1 - \frac{TA_{tp}}{TA_c}$$

Se puede conocer la *proporción de población vacunada*,  $p^*$ , que hubiera sido necesaria para que el brote no se hubiera producido (véase **Cuadro 7.2**). Teniendo en cuenta que las epidemias se producen en una población cuando la proporción de vacunados es menor que la proporción necesaria para que el número de susceptibles no alcance el valor umbral o crítico, y si se asume que nadie en la población ha adquirido la inmunidad de forma natural:

$$\text{Proporción de población vacunada, } p^* = \frac{1 - (1/\beta_{nv} \tau N)}{\alpha}$$

Con los datos del **Cuadro 7.1** ¿Cuál es la eficacia, efectividad directa, indirecta, total y media?

	Sarampión	No sarampión	Total
Vacunados	65	4.120	4.185
No vacunados	57	267	324
Total	122	4.387	4.509

#### Resultados: Tasas de ataque y de transmisión

Tasa de ataque en vacunados  $TA_v = 65 / 4.185 = 0,015$ .

Tasa de ataque en no vacunados  $TA_{nv} = 57 / 324 = 0,18$ .

Tasa de ataque total  $TA_t = 122 / 4.509 = 0,03$ .

Tasa de transmisión en vacunados / día  $\beta_v = 0,00013 / 7 = 0,000018$ .

$\beta_v \tau = 1 / N * [1n (1 - TA_v)] = 1 / 122 * [1n (1 - 0,015)] = 0,00013$ , el período de incubación medio del sarampión,  $\tau$  es de 7 días.

Tasa de transmisión en no vacunados / día  $\beta_{nv} = 0,0016 / 7 = 0,00023$

$\beta_{nv} \tau = 1 / N * [1n (1 - TA_{nv})] = 1 / 122 * [1n (1 - 0,18)] = 0,0016$

Tasa de ataque en población control:  $TA_c = 1 - \exp [- \beta_{nv} \tau N (TA_c)] = 1$

$TA_c (A) 1 - \exp [- \beta_{nv} N (TA_c)] (B) (A - B) * (A - B)$

**Cuadro 7.2**  
Continúa

Carmen Amela

0,1	0,511	0,16881857198
0,2	0,761	0,31444852416
0,3	0,883	0,33986615293
0,4	0,943	0,29459149436
0,5	0,972	0,22278767472
0,6	0,986	0,14923264585
0,7	0,993	0,08602613951
0,8	0,997	0,03870029553
0,9	0,998	0,00968208418
1	0,999	0,00000061431

**Resultados: Medidas de eficacia y efectividad de la vacunación**

$$\text{Eficacia} = 1 - \beta_v / \beta_{nv} = 1 - (0,000018 / 0,00023) = 0,92$$

$$\text{Efectividad directa} = 1 - TA_v / TA_{nv} = 1 - (0,015 / 0,17) = 0,91$$

$$\text{Efectividad indirecta} = 1 - TA_{nv} / TA_c = 1 - (0,18 / 1) = 0,82$$

$$\text{Efectividad total} = 1 - (TA_{ip} / TA_c) = 1 - (0,98 / 1) = 0,97$$

$$\text{Efectividad media} = 1 - TA_v / TA_c = 1 - (0,015 / 1) = 0,98$$

**Cuadro 7.2**

Ejemplo de cálculo de la eficacia y efectividad de un programa de vacunación.

**Bibliografía**

1. Begg N, Miller E. Role of epidemiology in vaccine policy. *Vaccine*. 1990;8:180-9.
2. Chen RT, Orenstein WA. Evaluation of immunization programs. En: Thomas JC, Weber DJ. *Epidemiologic methods for the study of infectious diseases*. Oxford: Oxford University Press; 2001.
3. Orenstein WA, Bernier RH, Hinman AR. Assessing vaccine efficacy in the field: Further observations. *Epidemiol Rev*. 1988;10:212-41.
4. Orenstein WA, Bernier RH, Dondero TJ, Hinman AR, Marks JS, Bart KJ, Sirotkin B. Field evaluation of vaccine efficacy. *Bull WHO*. 1985;63:1055-68.
5. Halloran ME, Haber M, Longini IM, Struchiner CJ. Design and interpretation of vaccine field studies. *Epidemiol Rev*. 1999;21:73-88.
6. Halloran ME, Struchiner CJ. Study designs for dependent happening. *Epidemiology*. 1991;2:142-51.
7. Haber M, Longini IM, Halloran ME. Measures of the effects of vaccination in a randomly mixing population. *Int J Epidemiol*. 1991;20:300-10.
8. Halloran ME, Haber M, Longini IM, Struchiner CJ. Direct and indirect effects in vaccine efficacy and effectiveness. *Am J Epidemiol*. 1999;133:323-31.

## CAPÍTULO 8

### Estudio de brotes epidémicos

**Ferrán Martínez Navarro.** Centro Nacional de Epidemiología, Instituto de Salud Carlos III, Madrid.

#### Introducción

Una epidemia es un hecho singular conformado por la interacción del agente etiológico con el huésped en un contexto histórico-social que determina su forma de presentación: distribución témporo-espacial de los casos y su agrupación de las variables biológicas, demográficas, sociales y orienta la adopción de las estrategias para su abordaje y su control.

En los años 20, la epidemia se identificó mediante criterios cuantitativos y comparativos. Maxcy la definió paradigmáticamente como la aparición inusitada de casos en tiempo, espacio y persona<sup>(1)</sup>. Actualmente, e independiente de los criterios de identificación y definiciones operativas, identificamos tres conceptos básicos: 1) Endemia, se refiere a la presencia cotidiana de casos de una enfermedad en la población; 2) Epidemia hace referencia a un incremento de los casos respecto a su nivel de endemia. Dentro de la epidemia podemos distinguir entre: a) *Epidemia propiamente dicha*, cuando el incremento afecta, tanto combinado o no, a un tiempo, a un espacio o a un grupo de población. b) *Brote epidémico*, es una epidemia limitada en tiempo y espacio. c) *Agregación temporoespacial de casos ("cluster")*, se aplica cuando el número de casos es pequeño y la posible relación epidemiológica entre los casos no está implícita excepto en tiempo, espacio o ambos; y 3) Pandemia, como la extensión del territorio de la epidemia al ámbito mundial.

La Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica recoge en su artículo 15 (RD 2210/95) estos matices al hablar tanto de epidemias como de proceso, problema o riesgo, y definir las como:

1. "Incremento significativamente elevado de casos en relación a los valores esperados. La simple agregación de casos de una enfermedad en un territorio y en un tiempo comprendido entre el mínimo y el máximo del período de incubación o de latencia, podrá ser considerada, asimismo, indicativa.
2. "La aparición de una enfermedad, problema o riesgo para la salud en una zona hasta entonces libre de ella.
3. "La presencia de cualquier proceso relevante de intoxicación aguda colectiva, imputable a causa accidental, manipulación o consumo.

*Ferrán Martínez Navarro*

4. "La aparición de cualquier incidencia de tipo catastrófico que afecte, o pueda afectar, a la salud de una comunidad."

### **Estudio descriptivo del brote**

El objetivo del estudio de un brote es su control, para ello es necesario conocer la historia natural de la enfermedad y los parámetros biológicos (patogenicidad y contagiosidad) y epidemiológicos (persona, tiempo y espacio). Un brote es un hecho dinámico identificable a través de la curva epidémica, la difusión espacial y las características de los casos y su diferente nivel de exposición, que ponemos de manifiesto mediante el estudio descriptivo. Sin embargo, la existencia de diferentes estados en los casos: infectados y enfermos; contagiosos o no; susceptible e inmunes, dificulta su estudio.

### **Mediciones de los parámetros biológicos**

La **patogenicidad** requiere medidas específicas tales como la probabilidad de transmisión, la tasa de ataque secundario y el número básico de reproducción<sup>(2)</sup>. Para su cálculo debemos de conocer las condiciones en las que se produce la exposición:

1. Períodos con significado epidemiológico (latente, infectivo y de incubación).
2. Contactos, identificando al caso fuente, sus contactos, casos secundarios.
3. Prevalencia de la infección en la población.
4. Susceptibilidad individual y exposición a los factores de riesgos, etc.

La **virulencia** se calcula como la tasa de letalidad, esto es, la proporción de casos fallecidos de una enfermedad con relación al total de casos de esa enfermedad.

**Otras mediciones:** las tasas de incidencia, de ataque, y de prevalencia aportan información inespecífica, porque su cálculo parte del supuesto de considerar que las condiciones de exposición son uniformes a lo largo del tiempo y que la susceptibilidad es homogénea para todo el grupo, circunstancia que no se da en el curso de los movimientos cíclicos, estacionales y epidémicos de las enfermedades transmisibles<sup>(2)</sup>.

### **Los parámetros descriptivos**

#### *Persona*

Es el sujeto de la enfermedad. Su estudio incluye información acerca de la edad, género y exposiciones de riesgo, pero también información

acerca de las condiciones en las que se produce la relación entre los casos y sus contactos y su potencialidad epidémica. Su estudio comienza con la *definición de caso*, específica de cada brote, y que debe ser consistente y de fácil aplicación durante todas las fases del estudio, así como debe estar fundamentada en los signos y síntomas patognomónicos o en la relación epidemiológica entre los casos, lo que es factible estableciendo de forma precisa los criterios de inclusión y exclusión. Está formada por tres criterios:

1. **Criterio clínico**, en relación con la especificidad o sensibilidad de la definición de caso:
  - a. **Sospechoso**, sólo se dispone de síntomas clínicos inespecíficos.
  - b. **Probable**, sólo se dispone del cuadro clínico específico.
  - c. **Confirmado**, un caso probable que se acompaña de la confirmación de laboratorio. El caso puede ser confirmado, cuando no hay información de laboratorio, pero existe una relación epidemiológica documentada con un caso confirmado.
2. **Criterio epidemiológico**, en relación con la exposición al factor de riesgo:
  - a. **Caso(s) primario(s) y co-primario(s)**, los primeros casos del brote.
  - b. **Caso secundario, terciario**, etc., aquellos que se infectan después de un contacto contagioso y cuyos primeros síntomas son compatibles con el período de incubación.
  - c. **Caso fuente**, el caso infeccioso que está en el período de contagio.
  - d. **Caso índice**, aquel que indica la existencia de la epidemia. No debemos confundirlo con el caso primario. Frecuentemente se confunde caso índice con caso inicial. Navarro<sup>(3)</sup> señala la confusión en la que incurrimos cuando traducimos del inglés, la expresión "*index case*" como caso índice "en epidemiología corresponde al caso inicial de una enfermedad contagiosa", señala. De esta manera definimos: *caso índice*, el que indica la existencia de una epidemia; *caso inicial o primario* ("*index case*" en inglés), el primer caso; y caso(s) coprimario(s), los que son simultáneos al caso inicial. Last<sup>(4)</sup> lo define como "el primer caso que aparece en una familia o en un grupo definido que llama la atención al investigador".

### Tiempo

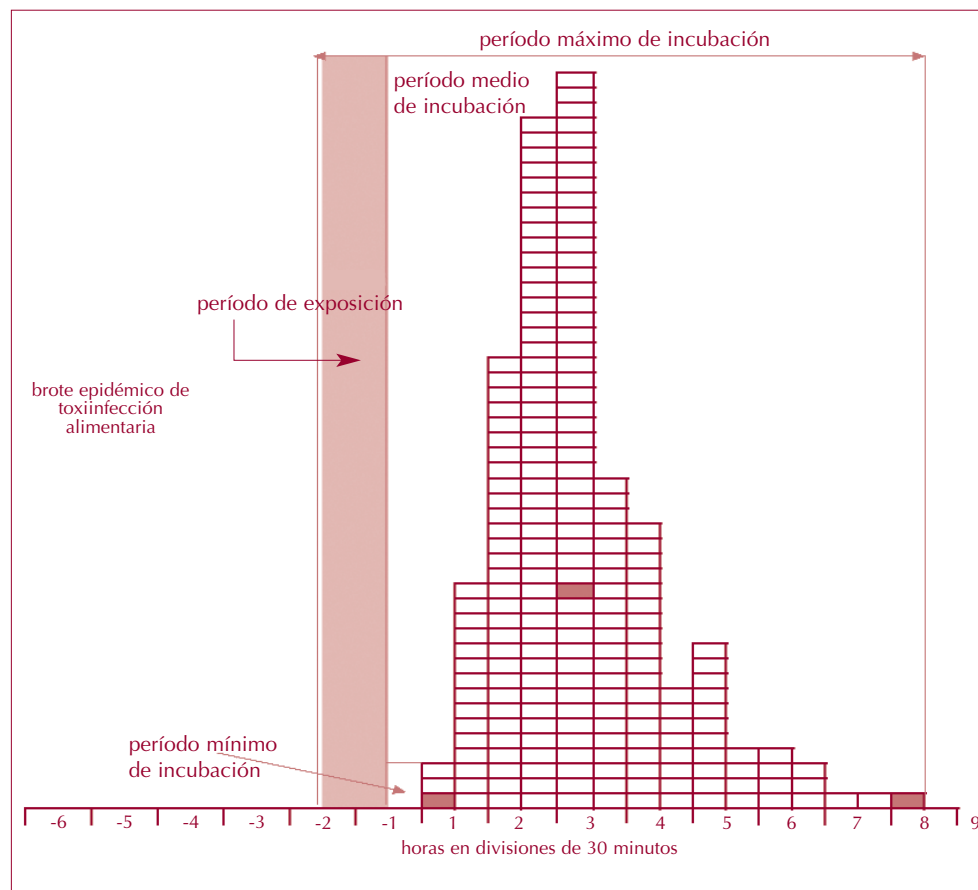
El análisis de la dimensión tiempo es enormemente importante ya que indica, en primer lugar, la evolución de la epidemia; en segundo lugar, aporta información acerca de la posible fecha de exposición; en tercer lugar, permite identificar las generaciones de casos que ha producido el brote.

Ferrán Martínez Navarro

El tiempo se representa en un eje de coordenadas que construiremos de la siguiente manera:

- a. En el eje de ordenadas (y) se ubican los casos y en el de abscisas (x) el tiempo.
- b. La escala del eje de ordenadas depende del número de casos del brote. Cada caso se representa por un cuadrado, en cuyo interior podemos adjuntar información útil como número de orden, edad, sexo, o cualquier otra variable descriptiva que consideremos de interés. La adscripción de los casos se hace en la fecha de inicio de los síntomas.
- c. La escala del eje de abscisa representa el tiempo, su rango depende del período de incubación de la enfermedad, aconsejándose que cada unidad temporal sea de  $1/8$ ,  $1/3$  ó  $1/4$  del período de incubación<sup>(5)</sup>.
- d. La escala de tiempo debe iniciarse en un período de tiempo igual al período máximo de incubación, si lo conocemos en el momento de hacer la curva epidémica para poder identificar en ella la fecha probable de exposición. La conclusión de la epidemia, necesita al menos dos períodos de incubación (o de generación) sin la aparición de casos.
- e. Una vez construida la curva se procede a identificar los casos primero, índice, mediano (divide la serie al 50%) y último. Una vez identificados estos casos podemos calcular, utilizando el período de incubación, la fecha probable de exposición.
- f. La curva así construida permite conocer no sólo la fecha de la exposición, sino también la duración de la misma (**Figuras 8.1 y 8.2**):
  - Cuando la curva epidémica presenta una sola onda y el rango de días se corresponde a un período y medio del período de incubación estamos ante un brote por *exposición única*. El primer caso representa el período mínimo de incubación, mientras que el último el período máximo de incubación.
  - Cuando la curva epidémica supera este rango temporal, o presenta una forma bimodal o trimodal significa que la exposición se mantiene o que estamos ante una fase de *transmisión persona a persona*, es decir ante la presencia de casos secundarios, terciarios, etc. En este caso la curva puede tener 2 tipos de desviación: a la izquierda, cuando la transmisión se inicia persona a persona hasta que se produce una exposición masiva; y a la derecha, cuando la exposición general va seguida de transmisión persona a persona con la aparición de una o más generación de casos.
  - Cuando la exposición se mantiene durante un período de tiempo prolongado la curva epidémica mantiene una meseta cuya longitud está en relación con la duración de la exposición.





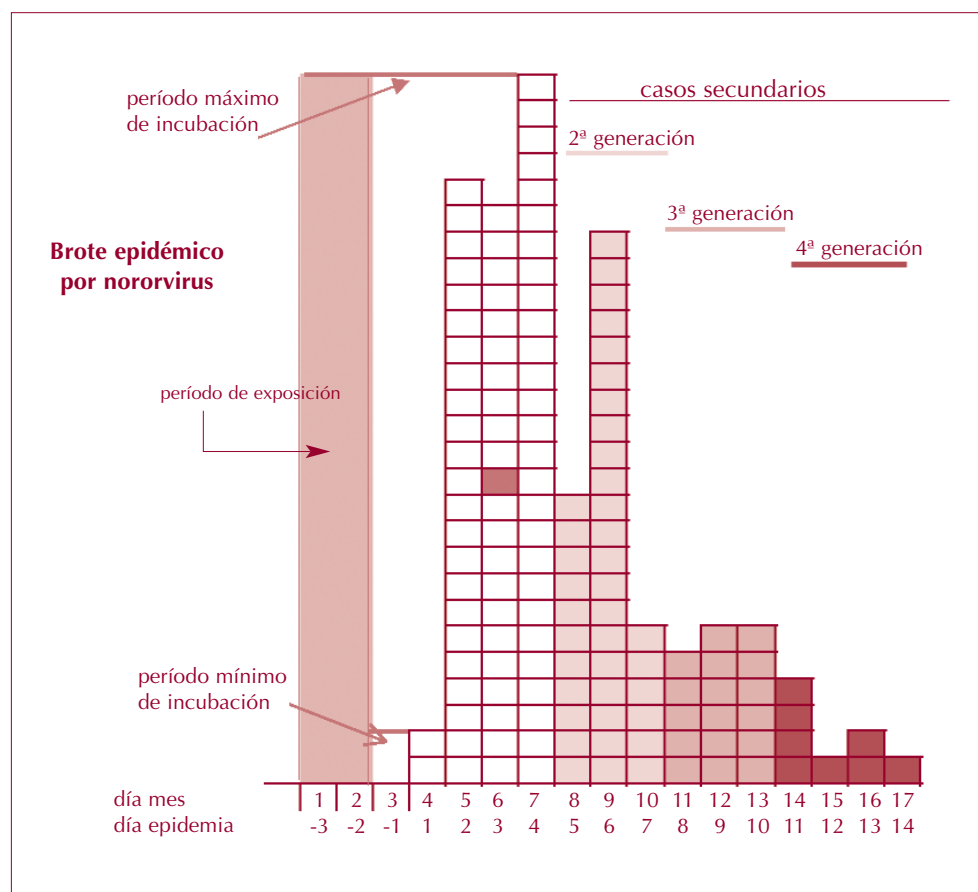
**Figura 8.1**  
Determinación de la fecha de exposición en un brote de exposición única y de corta duración.

### Espacio

El espacio ha sido el parámetro epidemiológico más valorado y con mayor tradición en epidemiología. Para su estudio se usan, de forma convencional, mapas con los límites administrativos: zonas censales, municipio, provincia, divisiones sanitarias, etc. Se trata, por tanto, de un método descriptivo donde la visualización del problema, al igual que en el parámetro tiempo, tiene enorme importancia. Para la delimitación del territorio epidémico se procede a:

- a. Obtener un mapa de la localidad o localidades afectadas lo más detallado posible, sus servicios, red de comunicaciones, movimientos de la población, etc., que nos oriente acerca de la posible difusión de la epidemia.

Ferrán Martínez Navarro



**Figura 8.2**  
Determinación de la fecha de exposición en un brote de exposición múltiple y duradera.

- b. Elaboración del *mapa de puntos*, los casos son marcados en el lugar de domicilio, trabajo u otros lugares de exposición, agregaciones espaciales de casos, coincidiendo o no en el tiempo, etc.
- c. Delimitar el *territorio epidémico*: para ello aplicamos de forma adecuada la definición de caso e identificamos el "grupo central", esto es el lugar donde la tasa de incidencia sea más elevada, mediante:
  - el trazo de una trama que englobe los casos más distantes del grupo central del brote, o
  - la agregación de los casos en pequeños territorios (zonas censales, municipios) que tengan límites territoriales comunes estableciendo de

- esta manera el posible territorio epidémico (que sirve igualmente cuando desconocemos el posible foco de emisión o la fuente de infección).
- d. Calcular, si se considera conveniente, las tasas para cada unidad geográfica identificada. Las tasas pueden ser ajustadas por edad o por cualquier otra variable que se considere como posible factor de confusión.

### El diseño de los estudios de observación

Los estudios de casos y controles y los estudios de cohortes constituyen la tercera fase del estudio de brotes. Su objetivo es confirmar la hipótesis causal mediante la comparación de la frecuencia de la enfermedad en el grupo de personas expuestas y no expuestas a la causa (estudio de cohortes); o la comparación de la frecuencia de exposición a la causa en el grupo de enfermos y en el de sanos (estudio de casos y controles).

Para el estudio de enfermedades incluidas en un programa de vacunación, generalmente se usan estudios de casos y controles, debido a que primero se identifica el caso. El tiempo disponible para realizar el estudio es siempre limitado por la necesidad de la intervención y la calidad de los datos dependerá de la capacidad del sistema sanitario para aportar toda la información necesaria.

Los errores aleatorio (azar) y sistemático (sesgos) pueden limitar la calidad del estudio, ya que pueden ser difíciles de controlar y van a determinar el valor que tienen los resultados obtenidos para lo cual es necesario que conozcamos su validez y su precisión.

#### **Error aleatorio**

Es debido al azar y está presente en los diferentes subgrupos que componen el estudio por las variaciones de sus varianzas y por su desviación del conjunto de la población. La importancia del error aleatorio depende inversamente del tamaño de la muestra, de manera que a mayor tamaño menor es su error.

En primer lugar, son dos los componentes que debemos estudiar en el error aleatorio: el contraste de la hipótesis y la precisión del estudio. La estrategia consiste en comparar ambos grupos sobre la base de dos hipótesis, la hipótesis nula ( $H_0$ ), según la cual las diferencias de las observaciones encontradas en cada uno de los subgrupos son debidas al azar; y la hipótesis alternativa ( $H_a$ ) que indicará si las diferencias encontradas son reales de cada grupo, lo que en nuestro caso le confiere carácter causal. Debemos evitar cometer dos tipos de error al aceptar o rechazar la  $H_0$ , así como calcular la

Ferrán Martínez Navarro

potencia del estudio: *error tipo I ó error alfa* ( $\alpha$ ), el que se comete cuando se rechaza la  $H_0$  cuando ésta es cierta, imputando una asociación causal que no existe; *error tipo II ó error beta* ( $\beta$ ), es el contrario, si aceptamos la  $H_0$  cuando es falsa (la potencia o poder,  $1 - \beta$ , es la probabilidad de rechazar la  $H_0$  si es falsa).

En segundo lugar, se aplicarán las pruebas de hipótesis nula (6), que miden la variabilidad de la fuerza de la asociación debida al azar, aceptando o rechazando la hipótesis nula, fijada en un valor inferior de la  $p < 0,05$ . Para ello se utiliza: la prueba de la  $\chi^2$ , de la que diferentes programas al uso en epidemiología (EPIINFO, EPISAME, EPIDAT, etc.) calculan diferentes  $\chi^2$ : no corregido de Pearson, corregido de Yates, y Mantel-Haenszel. Este último método es el más utilizado y proporciona un valor intermedio entre el de Pearson y el de Yates. El uso de este test es el recomendado en la estratificación. Cuando la tabla tiene valores de 5 o menores en alguna de sus celdas debemos utilizar el test exacto de Fisher.

En tercer lugar, se calcula el intervalo de confianza, que completa la medición del significado estadístico de la asociación al valorar la precisión de la estimación. La amplitud de los intervalos de confianza está relacionado con el tamaño de la muestra, cuando ésta es amplia indica que el tamaño es pequeño, y si el intervalo es estrecho indica que el tamaño de la muestra es grande. En los estudios de asociación, cuando se calcula el riesgo relativo o la *odds ratio*, si el límite inferior es menor de 1 se acepta la hipótesis nula y se rechaza cuando es superior a este valor.

### **Error sistemático**

Lo podemos definir como el error debido a otros factores diferentes al azar, y producen diferencias entre los valores observados y reales. Estos errores o sesgos son los de selección, información y confusión.

Sesgo de selección, afecta a los sujetos que participan en el estudio al medir de diferente manera la exposición a la infección en los sujetos del estudio (grupo problema y grupo control). Este sesgo se comete durante la fase de diseño al seleccionar los criterios de inclusión en el estudio, concretamente en la elección de los controles al<sup>(1)</sup> seleccionar una población que no está expuesta al mismo riesgo que el grupo problema;<sup>(2)</sup> al seleccionar las personas sanas;<sup>(3)</sup> cuando no se tiene en cuenta a los perdidos de vista durante el estudio, o a las personas que no responden;<sup>(4)</sup> cuando hacemos una sobre-restricción.

Sesgo de información, afecta a la definición de caso y de exposición al clasificar de diferente manera su participación en el estudio. Se comete en el diseño del estudio al definir la recogida de la información. De los tres tipos que existen: falacia ecológica, regresión a la media y error en la clasificación

o clasificación indebida que puede ser diferencial o no, sólo éste último es importante en el estudio de los brotes.

Sesgo de confusión, se define cuando una variable o factor se distribuye de forma diferente en el grupo de estudio y en el de control afectando al resultado de la estimación. Para poder identificarla se ha de tener conocimiento previo de las asociaciones causales relevante en la población.

### **Estudio de casos y controles**

Consiste en el estudio de la diferente frecuencia de exposición a un determinado factor de riesgo entre dos grupos seleccionados por la presencia o ausencia de la enfermedad. Son estudios que valoran la exposición pasada y cuyo criterio de selección de los grupos es la presencia o ausencia de enfermedad. Su principal objetivo es la identificación de la causa de la enfermedad considerando que los casos han tenido una exposición previa al factor de riesgo, dependiendo la respuesta de la duración de la exposición y de la dosis. Es el estudio de observación más utilizado en epidemiología y, por supuesto, en el estudio de los brotes por las evidentes ventajas logísticas que tiene la aplicación del criterio de inclusión y la presencia de la enfermedad en el estudio.

#### ***Selección de los casos y los controles***

El criterio de selección de los casos ya fue definido en el estudio descriptivo del brote. Recordemos que son casos incidentes, próximos al punto de infección o exposición, lo que reduce por ello el sesgo de memoria. Los casos conocidos deben completarse mediante una búsqueda activa de más casos en las fuentes de información habituales, normalmente, hospitales, centros de atención primaria, laboratorios clínicos y de salud pública. En aquellas enfermedades en los que el lapso de tiempo entre la infección y la enfermedad es largo, como en la tuberculosis o las hepatitis, es conveniente que los pacientes incluidos en el estudio de observación sean aquéllos en los se haya podido establecer la infección recientemente.

La selección de los controles<sup>(7)</sup>, al igual que en los casos, debe ser independiente de la exposición, debiendo proceder de la misma población base y ser un buen estimador de la exposición de esa población, considerada también base. Otros criterios utilizados son que no padezcan la misma enfermedad que el caso o enfermedades relacionadas con la misma exposición; que la selección de los controles debe ser aleatoria, excepto cuando en los estudios por emparejamiento el criterio de restricción obliga a realizar la selección por aquellas variables que consideremos de confusión. Por ello, las fuentes para su obtención son: a) en brotes comunitarios, la población base, mediante

Ferrán Martínez Navarro

muestreo simple aleatorio o con un muestreo estratificado por conglomerados; en los hospitales y centros de atención primaria, seleccionaremos aquellos pacientes con patología no relacionada con la enfermedad en estudio que hayan ingresado, o vistos en consulta, en fechas inmediatas al caso, si bien siempre teniendo en cuenta el punto de infección o de exposición obtenido de la curva epidémica; y otras fuentes son los vecinos, los compañeros de clase, los participantes en la misma comida, los compañeros de habitación en residencias, asilos, etc. b) en brotes hospitalarios y en instituciones cerradas los controles son otros enfermos o residentes ingresados, que no presenten el cuadro clínico del brote, pero sí expuestos a las mismas intervenciones médicas o quirúrgicas, o sean compañeros de habitación. c) y por último, si realizamos un estudio por emparejamiento, ya sea para controlar las variables de confusión o por conveniencia de la investigación, la selección se hará en aquellas personas que -ya sean vecinos, enfermos ingresados en el hospital, etc.- reúnan las mismas condiciones de restricción que se considera deben ser controladas.

### Medición

En los estudios simples, no apareados, las medidas utilizadas son las de asociación e impacto. Los estudios de casos y controles no permiten el cálculo de las tasas de incidencia. Para su determinación se procede a la construcción de una tabla 2 x 2 en la que se distribuyen los casos y los controles en las columnas y los niveles de exposición en las filas y se calculan las medidas de asociación (odds ratio) y las de impacto (riesgo atribuible). Si la *odds ratio* es superior a 1 indica que existe una asociación entre la exposición y la enfermedad; si es igual a 1, no existe esa asociación; y, por último, si es inferior a 1 es factor de protección. Este valor es independiente del tamaño del estudio, por lo que debe completarse con las pruebas de contraste de la hipótesis nula y de la valoración de la precisión, ya que la medición de la asociación es válida en ausencia de sesgos y de confusión. El riesgo atribuible estima la proporción de casos imputables al factor de riesgo en el grupo de casos expuestos. El riesgo atribuible mide:

- La proporción de riesgo atribuible en los sujetos expuestos, también denominada fracción etiológica, como el porcentaje de casos atribuible a la exposición.
- La proporción de riesgo atribuible en la población, es la proporción de casos en la población que son atribuibles a la exposición.
- La eficacia de la vacunación (Fracción de prevención), es la proporción de casos en el grupo de vacunados respecto a los no vacunados.

En el estudio de brotes estima la responsabilidad del factor de riesgo en su producción, si su valor es bajo su valor explicativo es pequeño, esto es no explicaría la epidemia.

### **Factor de confusión y su control. Identificación de la interacción**

La confusión es uno de los principales problemas que puede aparecer en el análisis epidemiológico de la asociación causal. Se define como una distorsión en la medición de la relación causa-efecto producida por una tercera variable relacionada con ambas pero independiente<sup>(6)</sup>.

En el estudio de brotes, donde es necesario una conclusión rápida de su estudio, suele ser un problema frecuente, que puede ser corregido o disminuido su efecto, si seleccionamos, durante la fase del diseño del estudio, los factores de riesgo que vamos a estudiar, y de ellos identificamos los que son posibles factores de confusión, de acuerdo con criterios basados en los datos. En el manejo de la confusión lo principal es identificarla y después controlarla, ya sea en la fase de diseño o en el análisis.

En el diseño, mediante la restricción, esto es, limitar la selección de personas a aquellas que no estén expuestas o que no puedan padecer la enfermedad; el emparejamiento, que consiste en seleccionar a los controles con criterios similares a los casos en relación con las variables de confusión a controlar, tales como edad, estado inmunitario, consumo de tabaco, etc. El emparejamiento se justifica porque mejora la eficiencia del estudio, controla el factor de confusión y mejora la comparación de la información recogida. Los casos y controles emparejados se organizan en parejas de acuerdo con la concordancia entre el caso y sus controles, de manera que un par (un caso y su control) es concordante cuando ambos coinciden en su exposición a la variable de riesgo y discordante cuando no lo son. Igual procederemos cuando se disponga de más de un control.

En la fase de análisis, mediante la estratificación o el análisis multivariante. La estratificación consiste en la comparación de los casos y los controles en función al factor de confusión sospechoso. El análisis multivariante es necesario ya que en el estudio de brotes el uso de muchas variables es frecuente y, por ello, es conveniente reducir la complejidad que conlleva la estratificación, como método para controlar los factores de confusión. El uso de los métodos multivariantes lo facilita mejorando la eficiencia del estudio. En los brotes normalmente las variables en estudio son discretas, por lo que el método de análisis de elección es la regresión logística.

La interacción se identifica por la existencia de una diferencia acusada en la *odds ratio* de los estratos; por el cambio de la dirección de la asociación; o mediante la regresión logística.

### **Otros tipos de análisis**

En los brotes epidémicos el tipo de análisis dependerá del origen de la exposición:

*Ferrán Martínez Navarro*

1. En las infecciones transmitidas persona a persona establecemos la dosis de la exposición mediante una estimación del tiempo del contacto entre el caso fuente y el huésped. La dosis-respuesta se mide con el  $\chi^2$  de tendencia.
2. En las infecciones transmitidas por alimentos o por agua, la dosis se establece por la cantidad del producto consumido. La dosis-respuesta se mide con el  $\chi^2$  de tendencia.
3. En aquellos brotes en los que la exposición está relacionada con la permanencia en un lugar, por ejemplo infecciones por tuberculosis en instituciones cerradas, riesgos del personal sanitario a una infección por tuberculosis, etc., la medición de la dosis se hace de acuerdo a la duración de la estancia en el lugar de riesgo. La medición la realizaremos mediante un análisis persona-tiempo, determinado primero la densidad de incidencia y el riesgo relativo para cada uno de los subgrupos. Nieto<sup>(8)</sup> propone utilizar en el análisis unifactorial la razón estandarizada de mortalidad o de incidencia (REM o REI), tanto si es interno a la cohorte como si es la comparación de la cohorte con la población. Para el análisis multifactorial, la regresión de Poisson, ya que variable dependiente es el número de casos que produce la exposición.
4. Otras variables como son las condiciones del contacto, directo o indirecto; el lugar del mismo (en lugares cerrados o abiertos); la composición de la cohorte en susceptibles, contagiosos y contactos, la prevalencia del riesgo en la población, etc. deben considerarse y, consecuentemente, medirse.

## **Bibliografía**

1. Pascua M. Metodología bioestadística. Madrid. Ed. Paz Montalvo; 1965.
2. Halloran ME. Overview of study design. En: Thomas JC, Weber DJ. Epidemiologic methods for the study of infectious diseases. New York: Oxford University Press; 2001.
3. Navarro FA. Diccionario crítico de dudas inglés-español de Medicina. Madrid: Mc Graw-Hill; 1998.
4. Last JM. A Dictionary of Epidemiology, 2<sup>a</sup> ed. New York: Oxford University Press; 1988.
5. Centers for Disease Control and Prevention. Manual de Epidemiología. [formato CD-ROM].
6. Elwood JM. Causal relationships in Medicine. A practical system for critical appraisal. Oxford: Oxford University Press; 1988.



7. González Svatetz C. Estudios de caso y control. En: Martínez Navarro F, Antó JM, Castellanos PL, Gili M, Marset P, Navarro V, editores. Salud Pública. Madrid: McGraw-Hill/Interamericana; 1997.
8. Nieto FJ. Estudio de cohorte. En: Martínez Navarro F, Antó JM, Castellanos PL, Gili M, Marset P, Navarro V, editores. Salud Pública. Madrid: McGraw-Hill/Interamericana; 1997.