

CRITERIOS PARA FUNDAMENTAR LA MODIFICACIÓN DE LOS PROGRAMAS DE VACUNAS

Año 2004

Grupo de trabajo de la Ponencia de Programas y Registro de Vacunaciones

Julia González Alonso
Isabel Pachón del Amo
 SUBDIRECCIÓN GENERAL DE PROMOCIÓN DE LA SALUD Y
 EPIDEMIOLOGÍA. MSC

Odorina Tello Anchuela,
Carmen Amela Heras,
Isabel Peña-Rey Lorenzo
 CENTRO NACIONAL DE EPIDEMIOLOGÍA. ISCIII

Francisco Salmerón García
 AGENCIA ESPAÑOLA DEL MEDICAMENTO. MSC

Virtudes Gallardo García
Fermín García Rodríguez
 (GRUPO DE TRABAJO DE VIGILANCIA EPIDEMIOLÓGICA).
 COMUNIDAD AUTÓNOMA DE ANDALUCÍA

Ismael Huertas González
 (GRUPO DE TRABAJO DE VIGILANCIA EPIDEMIOLÓGICA).
 COMUNIDAD AUTÓNOMA DE ASTURIAS

Petra Matute Cruz
 (GRUPO DE TRABAJO DE VIGILANCIA EPIDEMIOLÓGICA).
 COMUNIDAD AUTÓNOMA DE CANARIAS

Ángela Domínguez García
 (GRUPO DE TRABAJO DE VIGILANCIA EPIDEMIOLÓGICA).
 COMUNIDAD AUTÓNOMA DE CATALUÑA

Ana María Fullana Montoro
José Antonio Lluch Rodrigo
 (PONENCIA DE PROGRAMAS Y REGISTRO DE VACUNACIONES)
 COMUNIDAD VALENCIANA

José María Iglesias Sánchez
 (PONENCIA DE PROGRAMAS Y REGISTRO DE VACUNACIONES)
 COMUNIDAD AUTÓNOMA DE EXTREMADURA

Alberto Malvar Pintos
 (GRUPO DE TRABAJO DE VIGILANCIA EPIDEMIOLÓGICA).
 COMUNIDAD AUTÓNOMA DE GALICIA

Rosa Ramírez Fernández
 (GRUPO DE TRABAJO DE VIGILANCIA EPIDEMIOLÓGICA).
 COMUNIDAD AUTÓNOMA DE MADRID

Aurelio Barricarte Gurrea
 (GRUPO DE TRABAJO DE VIGILANCIA EPIDEMIOLÓGICA).
 COMUNIDAD FORAL DE NAVARRA

El documento ha sido revisado por los miembros de la Ponencia de Programas y Registro de Vacunaciones de las Comunidades Autónomas:

Fermin García Rodriguez (ANDALUCIA).	Ana María Fullana Montoro (C.VALENCIANA).
Ana Calvo Tocado (ARAGÓN).	Eulalio Ruiz Muñoz (EXTREMADURA).
M^a del Rosario Hernandez Alba. (ASTURIAS).	Raquel Zubizarreta Alberdi (GALICIA).
Maria Teresa Barge Franco. (ISLAS BALEARES).	Dolores Barranco Ordóñez (MADRID).
Amós José García Rojas (CANARIAS).	José Antonio Navarro Alonso (MURCIA).
Alvaro González de Aledo Linos (CANTABRIA).	Pedro José Bernal González (MURCIA).
M^a Jesús Rodríguez Recio (CASTILLA-LEÓN).	Aurelio Barricarte Gurea (NAVARRA).
Arturo Caballero Carmona (CASTILLA-LA MANCHA).	Nerea Muniozguren Aguirre (PAIS VASCO).
José Luis Taberner Zaragoza (CATALUÑA).	Milagros Perucha González (LA RIOJA).

Diseño Gráfico

María Rosario Bris Coello
 SUBDIRECCIÓN GENERAL DE PROMOCIÓN DE LA SALUD Y
 EPIDEMIOLOGÍA. MSC

Documento Aprobado por la **Comisión de Salud Pública** con fecha:
 29 de octubre de 2004

ÍNDICE

<i>PROGRAMA DE VACUNACIÓN EN ESPAÑA</i>	7
1. ¿La enfermedad es un problema de salud pública?	9
2. ¿La vacuna disponible es segura y eficaz?	10
3. ¿Cómo puede repercutir la introducción de una nueva vacuna en el calendario actual?	11
4. ¿Cuál será el coste-efectividad de la vacuna?	12
5. Otros aspectos que hay que tener en cuenta:	13
Bibliografía	14

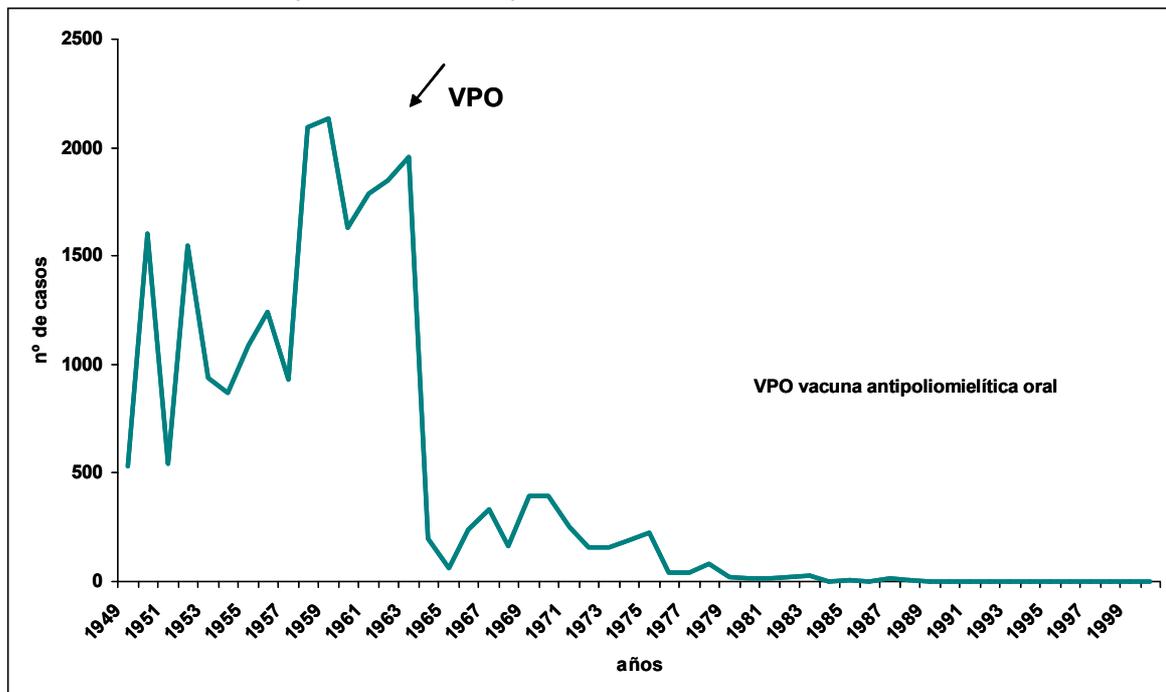
Programa de vacunación en España

El programa de vacunación en España es seguido por un alto porcentaje de la población, alcanzando coberturas de vacunación superiores al 95% en las series básicas en los menores de dos años. Los inicios de la vacunación sistemática se sitúan a finales de 1963, fecha en la que tuvo lugar la primera fase de la Campaña Nacional de Vacunación antipoliomielítica. La campaña tenía el objetivo de vacunar a todos los niños entre 2 meses y 7 años con dos dosis de la vacuna oral (Sabin) con poliovirus 1, 2 y 3. En esta primera experiencia se administró la vacuna al 95% de la población

infantil (1). Tras estos resultados las autoridades sanitarias decidieron realizar campañas sistemáticas dos veces al año.

A principios de los años 60, la poliomielitis era una enfermedad frente a la cual la población se sentía vulnerable, además de ser percibida como grave, por las secuelas que dejaba. El impacto de las primeras campañas de vacunación, ofreciendo vacuna a toda la población infantil, fue espectacular sobre la incidencia de la enfermedad, ya que en 1963 se habían notificado 1950 casos de poliomielitis y en el año 1964 solamente se notificaron 195 (gráfica 1). Es decir, las primeras campañas consiguieron una reducción del 90% en la incidencia de la enfermedad.

Gráfica 1. Incidencia de poliomielitis en España 1949-2000



Fuente: Centro Nacional Epidemiología

Posteriormente en 1965 se incorpora la vacuna frente a la difteria-tétanos-tos ferina (DTP) a las campañas de vacunación de poliomielitis. En 1975 se decide acabar con las campañas y establecer centros de vacunación permanentes en donde se administran continuamente las vacunas

recomendadas por las autoridades sanitarias, surgiendo lo que sería el primer calendario de vacunación (2).

En años sucesivos se van incorporando nuevas vacunas a este calendario vacunal como se muestra en la tabla 1.

Tabla 1: Cronología de la introducción de vacunas en España

1963	Poliovirus 1,2 y 3
1965	Difteria, tétanos y tos ferina (DTP)
1978	Sarampión (cepa Schwartz)
1979	Rubéola (sólo a niñas)
1981	Sarampión-rubéola-parotiditis
1996	Hepatitis B
1998	<i>Haemophilus influenzae</i> tipo b
2000	Meningococo C (vacuna conjugada)

Como consecuencia de los programas de vacunación, no se han detectado casos de poliomielitis desde 1988 habiéndose interrumpido la transmisión autóctona de esta infección. En el año 2002 la Organización Mundial de la Salud declaró a la Región Europa "libre de poliomielitis". La morbilidad y la mortalidad de enfermedades como el sarampión, la tos ferina, la difteria, la rubéola y la parotiditis han disminuido más del 95% en comparación con la época prevacunal.

Desde que comenzaron las vacunaciones masivas en la infancia, las técnicas de producción de vacunas han mejorado, incrementando los controles de calidad para garantizar la eficacia y la seguridad de las nuevas vacunas. Estas mejoras han venido acompañadas de un aumento en el costo de las vacunas incluidas en el calendario de vacunación. Si en 1990 vacunar a un niño, con las vacunas recomendadas, costaba 3,35 €, en el año 2000 la vacunación de un niño costaba 146 €, con las vacunas recomendadas en ese año.

Cada año, nuevas vacunas se autorizan e incorporan al mercado, así en estos momentos están disponibles y no incluidas en calendario la vacuna frente a la varicela y la vacuna conjugada frente al neumococo. Otras se encuentran en distintas fases de investigación, como por ejemplo la vacuna frente al virus sincitial respiratorio, la shigella, VIH/SIDA, malaria, dengue y rotavirus.

Además, se están mejorando vacunas ya existentes y desarrollando nuevas combinaciones de las mismas.

Con coberturas de vacunación superiores al 95%, cualquier decisión de incorporar una nueva vacuna, o la introducción de modificaciones al programa de vacunación, deberá garantizar que las coberturas no van a verse afectadas, y que están basadas en criterios técnicos previamente definidos, de forma que las influencias sociales, mediáticas o políticas puedan ser minimizadas. El objetivo de este documento es ayudar a los responsables de tomar las decisiones a identificar las preguntas claves que clarifican los temas técnicos y operativos (3-4).

Criterios para introducir modificaciones en el programa de vacunación

Antes de tomar la decisión de introducir una nueva vacuna en el calendario de vacunación o introducir alguna modificación en el mismo, respecto a la pauta de administración o la combinación de vacunas, hemos de poder contestar, fundamentalmente, a las cuatro preguntas siguientes (3-4):

1. ¿La enfermedad es un problema de salud pública?
2. ¿La vacuna disponible es segura y eficaz?
3. ¿Cómo puede repercutir añadir una nueva vacuna al calendario actual?
4. ¿Cuál será el coste efectividad de la vacuna?

1. ¿La enfermedad es un problema de salud pública?

Esta es la pregunta clave a la hora de tomar una decisión. La respuesta a esta pregunta será posible si existen datos sobre la incidencia, la discapacidad y la mortalidad (carga de enfermedad) causada por el patógeno, en la población y en el territorio geográfico en el que se desea tomar la decisión.

Cuando no se disponga de información sobre alguno de los componentes de la carga de la enfermedad será necesario diseñar estudios que aporten la mayor información posible para conocer la situación.

La información que suministra cada uno de los componentes de la carga, la frecuencia de la enfermedad, la tasa de complicaciones y la duración de las mismas, así como la letalidad asociada por grupos de edad, permitirá realizar comparaciones y será de gran ayuda para tomar una decisión.

En ocasiones la vacuna disponible ha demostrado ser eficaz frente a determinados síndromes clínicos causados por un agente infeccioso incluido en una vacuna, en estos casos será necesario disponer de estudios específicos que estimen la proporción atribuible a los gérmenes incluidos en la vacuna (por ejemplo, proporción de neumonías causadas por el *streptococcus pneumoniae* de los serotipos incluidos en la vacuna 7-valente) (5).

La medida más utilizada actualmente para cuantificar la carga de enfermedad atribuible a los distintos problemas de salud en una población son los Años de Vida Ajustados por Discapacidad (AVAD o DALY). Un AVAD puede considerarse un año de vida "sana" perdido, y la carga de enfermedad puede interpretarse como una medida de la diferencia entre el estado de salud actual de la población y una situación ideal en la que todos los miembros de la población llegasen a la vejez con una salud perfecta (6) Los AVAD perdidos por una enfermedad se calculan sumando los años de vida perdidos por muerte prematura (AVP) en la población y los años de vida vividos con discapacidad (AVD) (7).

La Organización Mundial de la Salud ha publicado estimaciones de los AVAD atribuibles a las distintas causas en todas las regiones del mundo, que permiten realizar comparaciones internacionalmente (8).

La carga de enfermedad define el escenario ideal, ya que nos indica el porcentaje de carga de enfermedad que podría ser eliminado, si se dispusiera de una vacuna ideal (efectividad=100%) y se alcanzara una cobertura del 100%.

Para conocer la distribución de la carga de enfermedad en la infancia, puede resultar de especial interés cuantificar el porcentaje de la carga de enfermedad que se podría prevenir con cada medida de intervención y posteriormente evaluar el impacto sobre la población tanto en el ámbito estatal como en el de comunidad autónoma.

Resumen:

Información necesaria:	Fuente:
Incidencia.	Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica, RENAVE. Estudios específicos cuando se consideren necesarios
Mortalidad.	Instituto Nacional de Estadística, INE.
Discapacidad.	Conjunto Mínimo Básico de Datos, CMBD. Encuesta de Morbilidad Hospitalaria, EMH.

2. ¿La vacuna disponible es segura y eficaz?

Cada vacuna debe tener una inmunogenicidad, eficacia, seguridad y accesibilidad comprobadas. La responsabilidad de garantizar que las vacunas autorizadas son seguras es de la autoridad regulatoria, que en España es la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS) (9) y a nivel de la Unión Europea "The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products" (EMA) (10).

Se requerirá información sobre el efecto de los anticuerpos maternos y sobre la duración de la inmunidad adquirida, así como la interacción de la vacuna con otros antígenos y sus posibles consecuencias en personas con determinados problemas de salud (por ejemplo en inmunodeprimidos). También es importante conocer si las nuevas vacunas pueden administrarse simultáneamente con otras vacunas, sin interferir con la respuesta inmunitaria.

Ninguna vacuna es totalmente segura. La probabilidad de encontrar reacciones adversas en ensayos en fase III va a depender de la frecuencia de la reacción. En el caso de reacciones adversas raras solo se van a encontrar cuando la vacuna se administre de forma masiva, como ocurrió con la vacuna del rotavirus en los Estados Unidos.

El sistema de fármaco-vigilancia de las reacciones adversas debe ser reforzado y preparado para identificar, notificar e investigar cualquier efecto adverso de una nueva vacuna. Recientemente se están incorporando en el calendario vacunas que no han sido probadas previamente en condiciones reales o no han sido administradas en poblaciones de gran tamaño (por ejemplo la vacuna frente a la *Neisseria meningitidis* tipo C) (11).

Se deberá revisar y analizar la validez de la información más relevante sobre la efectividad de la nueva vacuna, así como su efecto en la prevención y control de brotes.

Resumen:

Información necesaria:	Fuente:
• Eficacia.	Ficha técnica. (Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios, o Agencia Europea del Medicamento).
• - Forma de administración	
• Pauta	
• Contraindicaciones.	
• Interacciones y compatibilidad en la combinación con otros antígenos.	
• Duración de la inmunidad	
• Reacciones adversas	Sistema de fármaco-vigilancia

3. *¿Cómo puede repercutir la introducción de una nueva vacuna en el calendario actual?*

Al introducir una nueva vacuna, cuando la cobertura de vacunación alcanzada por el programa nacional es elevada, se puede asumir que también será elevada para la nueva vacuna. En estas circunstancias, la población susceptible tendrá menor probabilidad de contactar con personas infectadas, y por tanto, menor probabilidad de adquirir la infección, con el tiempo se va a producir 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 que aún permanezca susceptible, llegará susceptible a edades más avanzadas. Para algunas enfermedades como la rubéola, el sarampión, la parotiditis y la varicela, la frecuencia de las complicaciones es más elevada a mayor edad. Las posibles modificaciones

en la dinámica de la infección que ocurren al disminuir bruscamente la entrada de población susceptible en la comunidad, deben ser estudiadas en cada caso.

Por otra parte, la introducción de una nueva vacuna debe tener en cuenta la interacción con las vacunas incluidas en el calendario vigente, en cuanto a:

- Revisar los estudios sobre el impacto en la efectividad de las otras vacunas incluidas en el calendario, al incorporar la nueva vacuna.
- Posible aumento de reacciones adversas locales, cuando se trate de nuevas combinaciones.
- Evaluar el posible rechazo de la población por el aumento en el número de inyecciones.
- Valorar el incremento en la complejidad logística del programa. (diferentes vacunas a diferentes edades, administración simultánea de varios antígenos , etc).

Resumen:

Información necesaria:	Fuente
<ul style="list-style-type: none"> • Revisar los estudios sobre el impacto en la efectividad de las otras vacunas incluidas en el calendario, al incorporar la nueva vacuna. 	Ficha técnica (Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios o Agencia Europea del Medicamento).
<ul style="list-style-type: none"> • Posible aumento de reacciones adversas locales. 	

4. *¿Cuál será el coste-efectividad de la vacuna?*

El análisis coste-efectividad es una herramienta que ayuda a tomar decisiones al comparar los costes y la efectividad de dos o más programas de intervención. Para valorar la situación de referencia (no introducir la vacuna) se tendrán en cuenta, los casos que ocurren regularmente entre la población y los costes sanitarios que ocasionan (consultas médicas, días de hospitalización, medicinas). La nueva situación, estará definida por el número de casos que se espera ocurran tras la introducción de una vacuna, considerando por un lado la cobertura de vacunación y la eficacia de la vacuna y por el otro los costes asociados a la vacuna y la administración de la misma.

La medida resumen de estos estudios es el índice coste-efectividad (también llamado ratio incremental) que permite la comparación entre las diferentes alternativas de acción a condición de que los resultados vengan expresados en los mismos términos (morbilidad o mortalidad). Esta medida trata de determinar cual es el coste adicional de evitar un nuevo caso o muerte empleando la alternativa que se está evaluando. Los resultados miden los efectos, expresados en términos de cambios en la morbilidad, mortalidad, casos prevenidos, etc. En el numerador están los costes monetarios y reflejará los cambios en el coste que se esperan resulten tras la introducción de la nueva vacuna. El denominador reflejará los cambios, en la probabilidad de padecer la enfermedad, ocurridos por introducir la vacuna (número de casos evitados, años de vida ganados...).

Este es uno de los estudios más utilizado en el ámbito sanitario para medir el impacto de las intervenciones sobre la salud (12,13).

Estos estudios se pueden abordar desde diferentes perspectivas, las más utilizadas son la del proveedor de servicios y la de la sociedad (el individuo y sus familias).

Los efectos beneficiosos asociados a la vacuna deben ser cuantificados (visitas al médico de atención primaria, días de hospitalización, discapacidad y muertes). Las reacciones adversas de la vacuna deben ser consideradas como efectos negativos.

Para determinar el “valor presente” de los efectos sobre la salud, es necesario utilizar sobre los costes una tasa de descuento que ajuste su valor actual en el presente al momento en el que los beneficios y los costes tengan lugar en el futuro. La tasa de descuento más utilizada en estudios de coste-efectividad de vacunas es del 3%.

Los análisis de sensibilidad miden el efecto en los resultados cuando se modifican parámetros: variaciones en costes, tasa de descuento, precio de la vacuna y otros supuestos como la cobertura alcanzada o la efectividad de la vacuna. Debido a que en general no se conoce el valor real de cada uno de los parámetros utilizados, este análisis permite utilizar distintos valores y estudiar el efecto de los mismos en el resultado.

Para realizar los estudios de coste-efectividad se requiere información de carácter general sobre costes directos e indirectos asociados a la enfermedad. Los parámetros utilizados para su cálculo muestran una gran variabilidad en los estudios publicados en España.

Las sociedades científicas pueden jugar un papel importante aportando estimaciones estándar que partan del consenso de grupos de expertos.

Resumen

Información necesaria:	Fuente
Incidencia.	Red Nacional de Vigilancia, RENAVE. Estudios especiales cuando se consideren necesarios.
Mortalidad.	Instituto Nacional de Estadística, INE.
Discapacidad.	Conjunto Mínimo Básico de Datos, CMBD. Encuesta de Morbilidad Hospitalaria, EMH.
Costes sanitarios:	
<ul style="list-style-type: none"> -día de hospitalización. -consultas externas. -determinaciones serológicas. -administración de una vacuna. 	Bases de datos de costes sanitarios. Consulta directa con los centros implicados. Bases de datos bibliográficas.
Coste de la vacuna.	Dirección General de Farmacia.
Tasa de descuento.	3%

5. Otros aspectos que hay que tener en cuenta:

- Primero, garantizar que los profesionales responsables de la atención a la población tengan la información suficiente para conocer las razones por las que se realiza una determinada recomendación. Para ello, se contará con los recursos suficientes que permitan poner a su disposición, por la vía que se considere más oportuna, la información necesaria.
- Una vez autorizada una vacuna, y antes de tomar una decisión sobre la asignación de precio de la misma y sobre la financiación por el Sistema de Salud, sería recomendable que tanto la Dirección General de Farmacia, responsable de la inclusión en la financiación por el Sistema de Salud, como la Comisión Interministerial de precios, responsable de la asignación de precios, tuvieran en cuenta la recomendación de Salud Pública a los efectos de tomar sus decisiones.
- Garantizar el suministro adecuado de la vacuna por parte del fabricante.
- Tras la introducción de la nueva vacuna deberán definirse criterios uniformes para calcular las coberturas de vacunación.
- Reforzar el sistema de vigilancia de reacciones adversas seguidas a la vacunación.
- Así mismo, una vez introducida en el calendario de vacunación, es necesario evaluar el impacto que produce en la epidemiología de la enfermedad y los cambios en la dinámica de la infección y, en base a ello, revisar periódicamente las estrategias de vacunación.
- Por ello, todas aquellas enfermedades incluidas en el calendario de vacunación deberán ser objeto de vigilancia epidemiológica, lo que implica una revisión periódica de los protocolos de la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica y de las enfermedades incluidas en la lista de Enfermedades de Declaración Obligatoria. Toda enfermedad frente a la que esté previsto vacunar, será incorporada en la Red, lo antes posible. La forma de notificación y la información necesaria puede variar a lo largo del tiempo, dependiendo de la enfermedad y de la fase en que se encuentre el objetivo a alcanzar: control, eliminación o erradicación.

Bibliografía

1. 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 Pub.* 1965 (39):537-61.
2. Nájera E, Llácer A, Valenciano L, Salmeron F, Martínez-Navarro F, Mezquita M, Pérez Gallardo F. Análisis epidemiológico de la situación actual de la poliomielitis en España. *Rev San Hig Pub.* 1975 (49):1189-4.
3. World Health Organization. Assessing new vaccines for the national immunization programmes. A framework to assist decision makers. WHO 2000. <http://www.wpro.who.int/pdf/vaccines.pdf>
4. Castillo-Solorzano C, Andrus J, Periago MR. El desarrollo de nuevas vacunas: generación de información para la toma de decisiones. *Rev Panam Salud Pública.* 2004; 15(1):1-3.
5. World Health Organization. Pneumococcal vaccines. WHO position paper. *Weekly Epidemiological Record* 2003 (14): 110-9. <http://www.who.int/docstore/wer/pdf/2003/wer7814.pdf>
6. Murray CJL, Salomon JA, Mathers CD. Análisis crítico de los índices sintéticos de la salud de la población. *Boletín de la Organización Mundial de la Salud, Recopilación de artículos*, 2001, (4):150-163.
7. Pereira J, Cañón J, Alvarez E, Génova R. La medida de los problemas de salud en el ámbito internacional: los estudios de carga de enfermedad. *Rev. Administraciones Sanitarias* 2001; (19):441-6.
8. World Health Organization. The world health report 2002. Quantifying Selected Major Risks to Health. <http://www.who.int/whr/2002/chapter4/en/>
9. Agencia Española del Medicamento. <http://www.agemed.es/Index.htm>
10. Agencia Europea del Medicamento. <http://www.emea.eu.int/pdfs/human/epar/epar.pdf>
11. Farmacovigilancia en la Unión Europea. <http://www.eudravigilance.org/>
12. Drumond M, Torrange G, Stoddard G. Métodos para la evaluación económica de los programas de atención a la salud. Madrid: Ediciones Díaz de Santos; 1991.
13. Thiry N, Beutels P, Van Damme P, Van Doorslaer. Economic evaluation of varicella vaccination programmes. A review of the literature. *Pharmacoeconomics* 2003; 21(1):13-38.