

Evolución de las enfermedades infecciosas tras la vacunación

J. PÉREZ MARTÍN • J. A. NAVARRO ALONSO

Introducción

- Con excepción de la potabilización del agua, la vacunación es la intervención sanitaria (incluidos tratamientos como los antibióticos) que mayor efecto ha tenido en la reducción de la mortalidad en todo el mundo, especialmente en la infancia.
- El desarrollo de un programa de vacunación va a producir modificaciones en la dinámica de la infección en la población.
- Sin embargo, la interacción entre la población y un agente infeccioso es compleja y requiere contemplar numerosos conceptos epidemiológicos que explicaremos a lo largo de este capítulo.

1

FACTORES QUE CONDICIONAN LOS CAMBIOS EPIDEMIOLÓGICOS TRAS LA VACUNACIÓN

Historia natural de la infección

- Se considera que existen cuatro grupos diferentes de individuos respecto a una infección: infectados con clínica, infectados sin clínica, inmunes y susceptibles.
- Existen enfermedades cuyo padecimiento proporciona inmunidad permanente (por ejemplo sarampión), en otras la inmunidad proporcionada disminuye con el tiempo (tos ferina) y existen otras enfermedades en las que el padecimiento no proporciona inmunidad (un enfermo de difteria o de tétanos cuando se recupera vuelve a ser susceptible).
- En la cadena epidemiológica de cada enfermedad infecciosa hay tres elementos fundamentales:
 - ▶ El reservorio/fuente de la infección.
 - ▶ El mecanismo de transmisión.
 - ▶ El huésped susceptible.

- Las vacunas ejercen su efecto sobre el huésped susceptible convirtiéndole en inmune.
- El número básico de reproducción de casos (R_0) es el número de casos secundarios que podría producir una persona infectada en una población completamente susceptible.
- El R_0 varía para las distintas enfermedades infecciosas según las características propias del microorganismo e incluso para la misma enfermedad en diferentes poblaciones dependiendo de las dinámicas de la citada población.
- La magnitud del R_0 permite determinar los esfuerzos necesarios para prevenir una epidemia. 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.
- Si R_0 es superior a 1 puede producirse una epidemia (nivel epidémico), si es igual a 1 la incidencia permanecerá constante (nivel endémico) y si es menor de 1 la incidencia disminuirá (nivel de erradicación).

Finalidad del programa de vacunación

- Los programas de vacunación pueden tener diferentes objetivos y según estos, afectarán a la epidemiología de la infección de forma diferente.
- Cuando el objetivo del programa es **bloquear la transmisión de las infecciones frente a las que se protege en los programas vacunales**:
 - El efecto será una disminución de los casos y la incidencia de forma importante llegando al control y en ocasiones a la eliminación de la infección. Serían fundamentalmente el objetivo de los programas de vacunación sistemática que se administran en la infancia mediante un programa de tipo cohorte.
 - Este tipo de programas disminuye los casos (incidencia), así como las secuelas y la mortalidad, teniendo una clara repercusión en la epidemiología de la infección.
- Cuando el objetivo del programa es la **reducción de la mortalidad y enfermedad grave pero no bloquear la transmisión**:
 - Este tipo de programas no suele producir una reducción notable de casos por lo que la incidencia de la enfermedad puede no variar.
 - La vacuna se administra a personas que se encuentren incluidos en los grupos de riesgo de padecimiento grave de la enfermedad.
 - Entre otros, un ejemplo sería el de la vacunación de gripe en los mayores de 65 años en el que la reducción de la incidencia no es lo importante pero sí la de proteger a aquellas personas que están en mayor riesgo de padecer enfermedad grave.
 - Otro ejemplo sería la vacunación frente a la varicela en preadolescentes no inmunizados con anterioridad. El objetivo del programa será proteger de una posible varicela grave (más frecuente en la edad adulta) a aquellos niños que llegan a la preadolescencia siendo susceptibles. La reducción del número total de casos y la epidemiología de la enfermedad sin embargo no se verán afectados.

Tipos de efectos de un programa de vacunación sobre la epidemiología

- El **efecto directo** mide la reducción de la enfermedad o infección en vacunados. Va a depender básicamente de la eficacia de la vacuna, de la duración de la inmunidad y de las coberturas vacunales alcanzadas. La eficacia vacunal (equivalente a la efectividad directa) es el porcentaje de disminución de

la incidencia de la enfermedad atribuible a la vacuna en vacunados. El producto de la eficacia por la cobertura vacunal alcanzada supondrá el **efecto directo**. Si la duración de la inmunidad es permanente este efecto directo se mantendrá en el tiempo en la población vacunada; de lo contrario este efecto descenderá en la misma medida que disminuya la inmunidad.

- El **efecto indirecto** se refiere al efecto del programa sobre la incidencia de la infección/enfermedad en personas no vacunadas que dependerá básicamente de la efectividad indirecta que condiciona la inmunidad de grupo. La **efectividad indirecta** mide la reducción de la incidencia en población no vacunada como consecuencia de la disminución del número de infectados en población vacunada. Para que una vacuna sea capaz de producir un efecto indirecto debe ser capaz de bloquear o disminuir la transmisión de la infección, algo que puede ser independiente de la protección frente a la enfermedad. Las vacunas polisacáridas antimeningocócicas protegen frente a la enfermedad meningocócica pero no frente al estado de portador que es clave en la transmisión y en la producción de nuevos casos. Por ello, estas vacunas tendrán principalmente un efecto directo. Sin embargo las vacunas antimeningocócicas conjugadas son efectivas frente al estado de portador y evitarán la aparición de nuevos casos lo que hace que al efecto directo se le añada un efecto indirecto.
- El **efecto total** es la suma de efectos directos e indirectos, es decir el efecto conjunto en población vacunada y no vacunada.

Inmunidad individual y colectiva. Papel de la inmunidad colectiva en los programas de vacunas

- **Inmunidad individual** es aquella alcanzada por cada persona que ha sido vacunada.
- **Inmunidad colectiva, de grupo o de rebaño** (*herd immunity*), ha sido definida como la reducción en la incidencia de la infección en aquella parte de la población que es susceptible gracias a la inmunidad del resto de la población al compararla con la incidencia en ausencia de inmunidad en el total de una población equiparable. Para expresarlo de forma sencilla, cuanto mayor sea la proporción de población inmune respecto a una enfermedad en una comunidad, mayor va a ser la probabilidad de que todos los contactos de un individuo enfermo sean inmunes y por lo tanto más difícil que se produzcan casos nuevos en dicha comunidad. Esta inmunidad se puede conseguir de forma natural (padeciendo la enfermedad) o mediante la vacunación.
- Los requisitos necesarios para que se pueda producir inmunidad de grupo respecto a una infección son denominados los **postulados de Fox** por el autor que los propuso y son cuatro:
 - ▶ El agente infeccioso debe estar restringido al ser humano.
 - ▶ La transmisión se debe dar fundamentalmente por contacto directo.
 - ▶ La inmunidad proporcionada por la vacuna debe ser sólida y de larga duración.
 - ▶ La población se debe mezclar según un patrón al azar.
- Los tres primeros postulados son biológicos; el cuarto se refiere a la dinámica de la población y siempre hemos de tener en cuenta que la mayoría de los individuos no se mezclan en una comunidad al azar sino que suelen formar grupos en función de la edad, estatus socioeconómico, etnia, etc., lo que puede dificultar conseguir la inmunidad de grupo en determinados colectivos. Según esto habrá enfermedades como el tétanos frente a las que no se podrá conseguir nunca una inmunidad de grupo y la protección recaerá en la protección de cada individuo, mientras que otras como el

sarampión sí que puede presentar inmunidad de grupo y por lo tanto un individuo concreto que no se haya vacunado (por ejemplo por una contraindicación absoluta) puede estar protegido si la mayoría de la comunidad lo está.

- La inmunidad o protección de grupo es uno de los mayores beneficios logrados mediante los programas de vacunación puesto que nos permite conseguir mayores beneficios de los esperados en función únicamente de la efectividad directa de la vacuna y de las coberturas alcanzadas.
- El **umbral o proporción crítica de inmunes** es la proporción de individuos inmunes a partir de la cual la infección ya no puede persistir; se bloqueará la posibilidad de que se produzcan epidemias de dicha enfermedad. La inmunidad de grupo no impedirá sin embargo la aparición de casos entre los no inmunes pero sí la de epidemias en dicha comunidad. (tabla I).
- El umbral crítico va a depender del número básico de reproducción de casos (R_0) descrito anteriormente. A mayor R_0 mayor nivel de umbral crítico (tabla I).

Tabla I: Parámetros epidemiológicos de infecciones prevenibles por vacunación en la infancia

Infecciones / agente infeccioso	R_0	Cobertura de vacunación crítica para interrumpir la transmisión p_c (%)
Sarampión	15-17	92-95
Tos ferina	15-17	92-95
Parotiditis	10-12	90-92
Rubéola	7-8	85-87
Difteria	5-6	80-85
Poliomielitis	5-6	80-85
Virusola	5-7	80-85

Modificado de Amela C. Epidemiología de las Enfermedades Incluidas en un Programa de Vacunación.

- Si una vacuna no es 100% eficaz, la cobertura vacunal que hay que conseguir para alcanzar el umbral crítico de inmunes será mayor que el citado umbral. Por ejemplo, si la efectividad de la vacuna del sarampión es del 95% y el umbral crítico es del 0,89, la cobertura vacunal mínima necesaria será del $0,89/0,95=0,94$, es decir un mínimo de un 94% de cobertura vacunal. Este valor lo denominaremos **proporción crítica efectiva de vacunación**.
- Como se ha comentado anteriormente, los individuos no se suelen mezclar al azar sino que suelen formar colectivos que comparten determinadas características (el estatus socioeconómico, etnia, etc.), pudiéndose producir en ocasiones bolsas de personas no inmunizadas (susceptibles) entre las que se podría transmitir la infección aún cuando el resto de la comunidad estuviera protegida.

Vacunación individual o poblacional

- Los cambios en la epidemiología de una infección se observan cuando las vacunas se administran a un importante porcentaje de la población.

- La vacunación de un individuo conseguirá la protección del citado individuo frente a la infección pero va a tener poca o nula repercusión en la epidemiología de la misma y por lo tanto poco impacto sobre la salud de la comunidad. Un ejemplo sería la vacunación de un viajero que acuda a un país con una alta prevalencia de una determinada infección; la repercusión de la vacunación del citado viajero en la epidemiología local será nula.
- La vacunación poblacional mediante la administración sistemática de vacunas en una comunidad puede llegar a interrumpir la cadena de transmisión con la consiguiente repercusión en una disminución importante de casos e incidencia y en la epidemiología de la infección.

Efectos positivos en la epidemiología tras la vacunación

- Aunque no siempre, la mayoría de las veces que se aplica una vacuna en el contexto de un programa de vacunación vamos a conseguir una disminución importante de la incidencia de la citada enfermedad.
- La reducción conseguida mediante las intervenciones tomadas (vacunación en nuestro caso) va a dar origen a cuatro niveles diferentes: control, eliminación, erradicación y extinción, aunque este último no depende propiamente de la vacunación sino de la eliminación última del virus en laboratorio.
- **Control:** reducción de la incidencia, prevalencia y morbi/mortalidad de una infección a un nivel localmente aceptable como resultado de esfuerzos deliberados. Para mantener esta reducción es necesario continuar vacunando a las cohortes de susceptibles que se incorporen (por nacimiento o por la pérdida de inmunidad). Un ejemplo podría ser el control de la enfermedad por meningococo del serogrupo C tras la aplicación en España de la vacuna conjugada desde el año 2000.
- **Eliminación:** es la reducción a cero de la incidencia de una infección en un área geográfica concreta como consecuencia de esfuerzos deliberados. Para mantener la eliminación es necesario continuar vacunando a las cohortes de susceptibles que se incorporen. El caso de la poliomielitis en España sería un ejemplo de eliminación.
- **Erradicación:** es la reducción permanente a cero de la incidencia mundial de la infección causada por un agente infeccioso específico como resultado de esfuerzos deliberados. La vacunación deja de ser necesaria. El único ejemplo hasta el momento presente es el de la viruela que fue declarada erradicada en 1978. La evolución más positiva para una comunidad de la epidemiología de una enfermedad transmisible sería la erradicación, puesto que supone la desaparición total de una enfermedad con un coste cero posterior. Se ha calculado que desde la erradicación de la viruela el ahorro conseguido ha sido de hasta 2.000 millones de dólares/año, evitando además los posibles efectos adversos de la vacuna. El miedo al bioterrorismo ha hecho que algunos autores defiendan sin embargo que habrá de seguirse vacunando aunque se consiga la erradicación de alguna enfermedad (por ejemplo la polio). Esto conllevaría que desaparecería una parte importante de las ventajas de la erradicación. La inmunidad comunitaria tiene un papel importante para conseguir los niveles de control, eliminación y erradicación.
- **Extinción:** significa que el agente infeccioso específico causante de una infección no existe ni en la naturaleza ni en el laboratorio. No existe ningún ejemplo al respecto puesto que el virus de la viruela se conserva en laboratorios de Estados Unidos y Rusia. Además hay autores que defienden que debido a la posibilidad de producción de virus por ingeniería genética, este concepto no tendría mucho sentido en el momento actual.

Efectos negativos en la epidemiología tras la vacunación

- Uno de los efectos negativos observados es el aumento de la edad media de los susceptibles lo que traería consigo un posible cambio en la edad de padecimiento de la enfermedad. En situaciones en las que las coberturas vacunales no sean excelentes, los no vacunados no conseguirán la inmunidad proporcionada por la vacuna pero al mismo tiempo se les habrá privado de la posibilidad de conseguir la inmunidad natural, pasando a la edad adulta como susceptibles. Esto es especialmente grave en aquellas enfermedades que durante la infancia no suelen revestir especial severidad pero si que pueden tener mayores complicaciones en la edad adulta (rubéola, varicela). Por ello para evitar estos posibles efectos, las coberturas de las vacunas administradas han de ser lo más altas posibles (superiores incluso al nivel crítico de inmunidad).
- Otro de los efectos negativos que se puede producir es el **fenómeno del reemplazo**. Este fenómeno se puede producir únicamente cuando utilizamos una vacuna que confiere protección frente a un número seleccionado de cepas, serotipos o serogrupos, pero no frente a todos los que puede presentar el microorganismo en cuestión. El uso de este tipo de vacunas podría llevar a un aumento de la enfermedad causado por otras cepas/serotipos/serogrupos del microorganismo, lo que conllevaría una reducción de los beneficios de la vacunación (enfermedad por reemplazo).

Este fenómeno se planteó inicialmente con las vacunas conjugadas frente a *Haemophilus influenzae* tipo b y con posterioridad frente a *Neisseria meningitidis* serogrupo C, aunque tras años de utilización sistemática no se ha observado el citado reemplazo. En el caso de la vacuna conjugada frente a *Streptococcus pneumoniae* se ha observado un reemplazo de serotipos respecto al estado de portador nasofaríngeo; sin embargo, las implicaciones de este fenómeno en la producción de enfermedad invasora no están totalmente establecidas. Los resultados sobre ésta son diferentes según la región geográfica donde se ha estudiado; en general se acepta que en la mayoría de los estudios publicados la magnitud del fenómeno del reemplazo de serotipos es pequeña comparada con la reducción de la carga de enfermedad producida por los tipos vacunales y que se trata de un fenómeno de etiología multicausal en el que la vacunación podría jugar un papel aún por determinar.

Medición de los resultados conseguidos

- Los resultados en salud de los programas vacunales van a depender también de la variable resultado que tengamos en cuenta: **infección/enfermedad, discapacidad o muerte**. Es necesario tener en cuenta que la letalidad va a depender de numerosos factores (malnutrición, acceso a tratamiento, etc.) que **no van a ser iguales en todos los países**. Un ejemplo de lo anteriormente comentado sería la vacunación frente al rotavirus. En este caso la reducción del número de muertes en un país desarrollado no será un buen estimador del impacto de la vacunación, puesto que la mortalidad por rotavirus es baja en estos países; mientras que puede ser un buen estimador en un país en vías de desarrollo donde la mortalidad por rotavirus sea alta. En unas situaciones se miden las muertes, en otras la incidencia, las visitas al médico o a lo sumo, la hospitalización.
- Para evaluar de forma correcta el impacto epidemiológico de los **programas vacunales que tienen como objetivo bloquear la transmisión de la infección/enfermedad** se medirá principalmente la incidencia de la enfermedad y, dependiendo de la enfermedad y el país de que se trate, la mortalidad.

- Para evaluar de forma correcta el impacto epidemiológico de los **programas vacunales que tienen como objetivo la reducción de mortalidad y enfermedad grave** se debería usar indicadores que midan mortalidad y/o enfermedad grave que son los objetivos del programa.

CAMBIOS EPIDEMIOLÓGICOS OBSERVADOS TRAS LA VACUNACIÓN

El impacto de la vacunación en España y en el mundo:

- La introducción de la vacunación ha producido un impacto importante en la epidemiología de las enfermedades inmunoprevenibles. A continuación veremos el impacto que las vacunas han producido en nuestro país y en el mundo.
- **El impacto de la vacunación en España**
 - ▶ La contribución de las vacunas al control de las enfermedades transmisibles en España fue muy limitada durante el siglo XIX; sin embargo durante el XX han sido fundamentales en la disminución de las enfermedades que previenen.
 - ▶ En España la historia de la vacunación comienza en 1800 con la vacuna de la viruela. Aunque durante el siglo XIX y comienzos del XX se dictaron decretos de obligatoriedad de la vacuna, éstos no se aplicaron por lo que en la primera década del siglo XX aún se produjeron 38.000 muertes en todo el país. Los programas de vacunación consiguieron que en 1929 se registraran sólo 2 muertes por viruela en todo el país.
 - ▶ En 1944 se declara obligatoria la vacunación frente a la viruela y la difteria, consiguiéndose la eliminación de la viruela en 1954 a excepción de un brote registrado en Madrid en 1961 a raíz de un caso importado de la India.
 - ▶ La vacuna oral de la polio se introdujo en España en 1963, con coberturas vacunales del 95%, lo que originó un brusco descenso de la incidencia (de 1.900 casos en la fase prevacunal a sólo 195 casos en 1964).
 - ▶ En 1965 se incorporó la vacunación con difteria, tétanos y tos ferina.
 - ▶ El calendario vacunal infantil se implanta a partir de 1975 con el objetivo de que las vacunaciones se realicen de forma continuada (no en forma de campaña) y para mejorar las coberturas vacunales.
 - ▶ Este calendario vacunal ha incorporado progresivamente vacunas como la triple vírica, hepatitis B, *Haemophilus influenzae* tipo b, *Neisseria meningitidis* serogrupo C y virus del papiloma humano.
 - ▶ Las altas coberturas alcanzadas (en general superiores al 95% para las series primarias) junto a la alta efectividad de las vacunas administradas ha permitido que se observe una reducción de casos entre la era prevacunal y el año 2008 que oscila entre el 97,2% para la hepatitis B y del 100% para la difteria y la poliomielitis (tabla II).

Tabla II: Evolución en España de los casos de enfermedades inmunoprevenibles

Enfermedad	Número de casos notificados (año de notificación)	Número de casos notificados año 2008	Cambio (%)
Difteria	28.000 (1940)	0	-100
Sarampión	120.188 (1971)	308	-99.9
Parotiditis	286.887 (1984)	3.845	-99,9
Tos ferina	50.463 (1982)	663	-99
Poliomielitis	2.300 (1959)	0	-100
Rubéola	161.142 (1983)	63	-99.9
Tétanos	90 (1983)	15	-83
Hepatitis B	26.654 (1985)	1.011	-97.2

* Modificado de: Salleras L et al. Impacto de las vacunaciones incluidas en los calendarios vacunales en España.

El impacto de la vacunación en el mundo

- La OMS estima que el Programa Ampliado de Inmunizaciones (PAI) instaurado en 1974 evita la muerte de 2,5 millones de niños menores de 5 años anualmente.
- La cobertura vacunal más alta para la población mundial en el año 2007 se alcanzó en la vacunación frente a difteria, tétanos, tos ferina, polio y sarampión.
- La reducción de casos de estas cinco enfermedades entre el periodo prevacunal y el año 2007 oscila entre el 82,6 para tétanos y el 97,4% para polio. La reducción es paralela al aumento de coberturas vacunales y es mayor en las regiones de la OMS que presentan coberturas más altas. (tabla III).
- Estimaciones realizadas en el año 2001 indican una reducción de la mortalidad atribuida a la vacunación del 61% por sarampión (1.237.000 muertes evitadas), 69% por tétanos (643.000), 78% por tos ferina (1.042.000), 94% por difteria (73.000) y un 98% por polio (51.000).

Tabla III: Evolución mundial de casos y coberturas de las enfermedades incluidas en el Programa Ampliado de Inmunizaciones*

Enfermedad	Número de casos notificados			Cobertura en población destinataria (%)**	
	1980	2007	% Cambio	1980	2007
Difteria	97.774	4.273	96	20	81
Tétanos	114.248	19.867	83	20	81
Tos ferina	1.982.384	161.861	92	20	81
Poliomielitis	52.795	1.385	97	21	82
Sarampión	4.211.431	280.771	93	16	82

* El número de nacidos vivos evolucionó de 123.711.000 a 135.590.000 en el periodo de estudio.

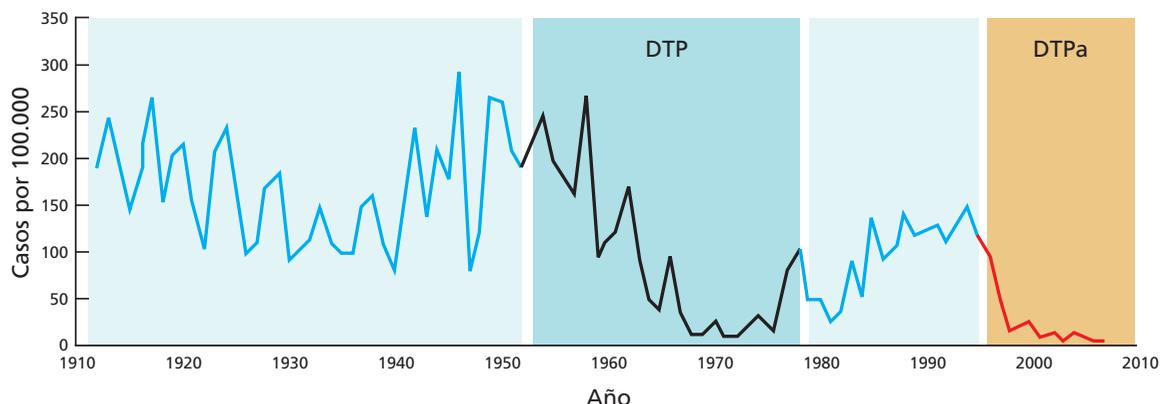
** Tres dosis de polio, tres de DTP y una de sarampión).

Modificado de: WHO, UNICEF, World Bank. State of the world's vaccines and immunization.

El impacto de la vacunación en la epidemiología de la enfermedad

- La introducción de una vacuna en el calendario suele tener un efecto inmediato que se puede atribuir a la misma. Sin embargo, los movimientos antivacunas suelen discutir esto y atribuyen este efecto a la mejora de la higiene y a la mejor alimentación de la población.
- Aunque existen numerosos ejemplos, hemos seleccionado dos casos (hepatitis A en EEUU y el caso de la tos ferina en Suecia) en los que el efecto de la vacuna es difícil de rebatir incluso por los más escépticos.
- **La incidencia de hepatitis A en Estados Unidos en la era de la vacunación**
 - En 1996 se recomendó la vacunación frente a hepatitis A en Estados Unidos para la población incluida en grupos de riesgo (viajeros a países de alta endemia, usuarios de drogas y homosexuales) y para niños que vivían en comunidades con alta incidencia de hepatitis A. En 1999 esta recomendación se extendió a todos los niños que vivían en los 17 Estados del país que presentaron una prevalencia de hepatitis A más alta.
 - La reducción en la incidencia que se observó en el año 2003 fue del 88,2% (de 21,1 casos/100.000 a 2,5) en aquellos estados que tenían la recomendación de vacunar mientras que fue únicamente del 52,6% (5,7 casos/100.000 a 2,7) en aquellos en los que no se había recomendado la vacunación de forma sistemática en población infantil. La reducción de incidencia en los Estados no vacunadores puede venir explicada por la introducción parcial de la vacuna en los grupos de riesgo.
 - La evolución de la incidencia fue muy llamativa puesto que los Estados que vacunaban pasaron a tener una incidencia inferior que los no vacunadores (2,5 vs 2,7 casos/100.000) que hasta ese momento habían tenido históricamente tasas de incidencia menor.
 - Durante el periodo de estudio no se introdujo ninguna otra intervención sanitaria que pudiera explicar la reducción diferencial en los distintos estados.
- **El caso de la tos ferina en Suecia**
 - La vacunación frente a la tos ferina fue introducida en Suecia durante los años cincuenta del pasado siglo. Esta introducción produjo un descenso progresivo de la enfermedad de 271 a 9 casos/100.000 habitantes entre 1957 y 1972.
 - En 1979 se dejó de vacunar debido principalmente a dudas surgidas con respecto a la efectividad de la vacuna por la aparición de brotes de tos ferina entre 1975 y 78. Tras el cese de la vacunación se mantuvo un nivel endémico durante tres años pero se observó un aumento gradual con la aparición de importantes brotes de tos ferina en 1983 y 1985. La incidencia en menores de 6 años aumentó de 700 a 3.200 casos/100.000 entre 1981 y 85. La incidencia acumulada en niños de 4 años se estimó en el 16% de los nacidos en 1980 frente al 5% de los nacidos en 1978.
 - La vacunación con vacuna de tos ferina acelular se reintrodujo en 1996, consiguiendo en meses una cobertura del 95%. La incidencia pasó de 150 a 16 casos/100.000 habitantes entre 1994 y 1998, lo que representa una reducción de entre el 80 y 90% en solo tres años (gráfica I).

Gráfica I: Evolución de la incidencia de tos ferina en Suecia



Modificado de: Rohani P. Contact network structure explains the changing epidemiology of pertussis.

Factores que pueden influir en la reemergencia de la enfermedad

- Entre las variables que pueden influir en la aparición de una enfermedad ya eliminada o al menos controlada se encuentran:
 - ▶ Los viajes internacionales.
 - ▶ Los movimientos migratorios.
 - ▶ El comercio internacional.
 - ▶ Cambios ecológicos (incluido el posible cambio climático).
 - ▶ Adaptación y cambio de los microorganismos.
 - ▶ Problemas en los sistemas de salud.
- En el caso de las enfermedades inmunoprevenibles, la reaparición de casos ha sido fundamentalmente por una disminución de las coberturas vacunales (problemas en los sistemas de salud y/o desconfianza de la población hacia las vacunas).
- Como podemos comprobar varios de estos cambios nos afectan de forma muy directa. Por ejemplo los casos de sarampión que han aparecido en España en los últimos años se han relacionado con un caso importado (por población local que ha viajado o por población que ha migrado a nuestro país).
- Los brotes de difteria que ocurrieron en la antigua Unión Soviética en los años 90 se debieron en gran parte al colapso que sufrieron los sistemas sanitarios en aquel país.
- Una pérdida de confianza hacia las vacunas fue responsable de la reaparición de casos de tos ferina en Suecia, Japón y Reino Unido, así como del resurgimiento del sarampión en varios países europeos, especialmente en Francia y Reino Unido.
- Por este motivo los programas de vacunación deben ser continuados y nunca se debe bajar la guardia respecto a conseguir las máximas coberturas posibles, para proteger, de esta manera, a toda la población.

PREGUNTAS

¿Son todas las enfermedades erradicables?

Respuesta: No. Para que una enfermedad sea erradicable tiene que cumplir una serie de criterios definidos en la conferencia de Dahlem en 1997. Los criterios de Dahlem son cuatro:

- ▶ Los humanos deben ser los únicos reservorios.
 - ▶ Se dispone de métodos diagnósticos fiables de la enfermedad.
 - ▶ Se dispone de una medida efectiva de intervención.
 - ▶ Existencia de consenso universal en cuanto a los beneficios que se obtendrían con la erradicación.
- Los tres primeros son de orden técnico y biológico mientras que el cuarto es un criterio de orden social y político. Actualmente existen varias enfermedades inmunoprevenibles que cumplen los tres primeros criterios (sarampión, rubéola, hepatitis B y A) pero puede llegar a ser más difícil el movilizar todos los recursos necesarios para conseguir la erradicación de la misma.

¿Es correcto hablar de la erradicación de la polio en España?

Respuesta: No. La erradicación implica la ausencia total de casos de una determinada enfermedad en todo el mundo, por ello para referirnos a la situación de la polio en España debemos hablar de eliminación. El último caso de polio salvaje en nuestro país se produjo en 1989. En junio del año 2002 la OMS certificó la eliminación de polio en la Región Europea de la OMS que incluye España; sin embargo durante el año 2010 se han producido casos en Tayikistán, Turkmenistán y Rusia en relación a casos importados por lo que hay que seguir vigilantes.

Fuente: Instituto de Salud Carlos III. Plan de acción para mantener un estado libre de polio en España, tras obtener el certificado de la interrupción de la transmisión de poliovirus salvaje en la Región Europea. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo; 2007 [acceso 25 de octubre de 2010]. Disponible en: <http://www.isciii.es/htdocs/centros/epidemiologia/pdf/PLANESTADOLIBREPOLIO032007.pdf>
 WHO Regional Office for Europe. Polio Outbreak in the European Region and Country Responses. WHO Epidemiological Brief 2010 (Oct) [acceso 2 de noviembre de 2010]. Disponible en: http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0005/125294/WHO_EPI_Brief_25_Oct_2010e.pdf.

¿Es correcto hablar de control de la enfermedad meningocócica por Neisseria meningitidis serogrupo C en España?

Respuesta: Sí. Desde la introducción de la vacunación frente al meningococo C la incidencia de la enfermedad se ha reducido a niveles aceptables para la comunidad como resultado de acciones deliberadas (hemos introducido una vacunación), cumple pues, todos los requisitos de la definición de control. Hay que diferenciar control (debe ser fruto de acciones deliberadas) de lo que puede ser por ejemplo una posible disminución en la incidencia de una enfermedad frente a la que no se ha tomado ninguna medida. Estas disminuciones pueden ser debidas a patrones cíclicos de circulación del microorganismo y no permiten hablar de control puesto que no media una intervención sanitaria.

¿Es lo mismo inmunidad colectiva y protección colectiva?

Respuesta: No. Aunque habitualmente se emplean ambos términos como sinónimos, existe una diferencia como veremos a continuación.

- La **inmunidad colectiva** sería la que adquiere el individuo no vacunado por la transmisión secundaria de los virus o bacterias atenuados de las vacunas. La **protección colectiva** es la que obtiene un individuo no inmunizado por la interrupción de la transmisión del agente infeccioso (lo que durante el capítulo hemos denominado inmunidad de grupo).

Fuente: Arrazola P, de Juanes Pardo JR. Inmunidad colectiva o de grupo. En: Manual de vacuna en pediatría 2008. Comité Asesor de Vacunas de la Asociación Española de Pediatría. Ed. Asociación Española de Pediatría. Madrid. 2008. p 106-17.

Teniendo en cuenta el concepto de la pregunta anterior ¿cualquier vacuna confiere inmunidad colectiva?

Respuesta: No. Para que una vacuna proporcione inmunidad colectiva ha de ser una vacuna viva atenuada con posibilidad de transmisión de estos microorganismos e inmunización posterior de un individuo susceptible expuesto.

- El ejemplo más característico es el de la polio oral; sin embargo la vacuna de la polio inactivada proporcionará protección colectiva pero no inmunidad colectiva. Aunque en general la inmunidad colectiva no tiene gran repercusión en la práctica clínica, una excepción es la vacunación oral frente a la polio en algunos países en vías de desarrollo.

¿Es esperable que se altere la epidemiología de una determinada infección si vacunamos sólo a la población incluida en un grupo de riesgo (por ejemplo, esplenectomizados)?

Respuesta: No. En general cualquier programa de vacunación que tenga como objetivo principal proteger a la parte de la población que se encuentra en mayor riesgo de enfermedad grave no va a afectar a la epidemiología de la infección.

- En el caso de los esplenectomizados, por ejemplo, su vacunación frente a bacterias capsuladas (*Haemophilus influenzae* tipo b, *Neisseria meningitidis* y *Streptococcus pneumoniae*) les proporcionará una protección individual pero no se alterará la dinámica de la infección en el resto de la población.

Un padre comenta que ha leído sobre la inmunidad de grupo y que no cree necesario vacunar a su hijo ¿qué argumentos tenemos para convencerlo de la conveniencia de la vacunación?

Respuesta: Son numerosos los argumentos que podemos aducir a este respecto:

- 1. En primer lugar hay que recordar que el primer beneficiado cuando se vacuna es la persona vacunada. La vacunación proporciona en primera instancia protección al individuo que la recibe.
- 2. No nos podemos basar en la inmunidad de grupo para proteger a nuestros hijos y/o pacientes. La

protección de grupo nos protege en condiciones normales pero no siempre:

- 3. La protección de grupo disminuye pero no impide las posibilidades de entrar en contacto con el microorganismo causal. Son frecuentes los casos secundarios de personas no vacunadas que contactan con un caso de enfermedad. La protección de grupo impide la aparición de epidemias pero no la de casos secundarios e incluso terciarios de la enfermedad. Las enfermedades infecciosas siguen existiendo en nuestro medio.
 - ▶ En un viaje a un país donde la infección siga circulando, la protección de grupo de nuestra comunidad de origen no nos servirá de nada.
 - ▶ Existe una responsabilidad social y ética en la vacunación. En nuestra sociedad hay personas que no puedan vacunarse por contraindicaciones (como por ejemplo inmunodeficientes respecto a vacunas vivas, etc.), la no vacunación de personas que sí que pueden hacerlo producirá una disminución de la inmunidad de grupo y un aumento de las posibilidades de transmisión de la infección a estas personas con los posibles casos graves que habríamos podido evitar.
- 4. No todas las vacunas proporcionan inmunidad de grupo, el tétanos es el clásico ejemplo en el que la inmunidad individual es necesaria para estar protegido.

Fuente: Navarro-Alonso J. Razones para seguir vacunando. JANO 2005; 69: 31-4.

¿Es suficiente la higiene y la vida sana para evitar la aparición de enfermedades infecciosas?

Respuesta: No. La higiene puede disminuir pero no impedir la transmisión de las infecciones. El rol de la higiene será mayor en las infecciones transmitidas por vehículo común (agua y alimentos) y en menor medida en aquellas que se transmitan mediante contacto (de piel y/o mucosas). El papel de la higiene es aún menos importante en aquellas infecciones en las que la transmisión aérea juegue un papel importante. Por ejemplo la higiene puede disminuir la transmisión de la hepatitis A pero lo hará en mucha menor medida en el sarampión. La vida sana, la nutrición adecuada y un buen estado general de salud no van a impedir el padecimiento de la enfermedad. En este sentido conviene recordar que aún cuando en los países desarrollados se ha llegado a unos estándares de higiene y nutrición adecuados, la administración de una vacuna consigue un efecto inmediato en la reducción de enfermedad sin que se modifiquen los hábitos de la población. Por ejemplo la introducción de la vacunación frente al Meningococo C en España redujo el número de casos de la enfermedad de 404 en la temporada 1999-2000 a 117 en la 2004-05, sin que la población registrase cambios respecto a la higiene y hábitos de vida. (Grupo de Trabajo de Enfermedad Meningocócica de la Ponencia de Programa y Registro de Vacunación. Situación actual de la enfermedad meningocócica en España. Modificación de la pauta de vacunación frente meningitis C. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo; 2005)

¿Se puede considerar eliminado el sarampión en España?

Respuesta: No. No se puede considerar eliminado si tomamos como definición de eliminado la aparición de cero casos en todo el país.

- Sin embargo, cuando una enfermedad tiene un plan de eliminación se fijan criterios que definen el nivel

alcanzado por un determinado país en su lucha contra la enfermedad. Según esto en el último informe de 2009 del Instituto de Salud Carlos III el “ R_0 ” en España alcanzó un valor inferior a 0,7 que es el límite de seguridad que establece la OMS para decir que estamos en situación de haber eliminado la enfermedad.

Fuente: Masa J, Castellanos T, Terrés T. Grupo de Trabajo del Plan de Eliminación del Sarampión y la Rubéola. Informe anual del plan de eliminación del sarampión, rubéola y síndrome de rubéola congénita en España. Año 2009. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo. Ministerio de Ciencia e Innovación; 2010 [acceso 10 de noviembre de 2010]. Disponible en:
<http://www.isciii.es/htdocs/centros/epidemiologia/pdf/InformeAnualSarampionRubeola2009.pdf>

¿Para erradicar una enfermedad es necesario que exista una vacuna que confiera inmunidad permanente?

Respuesta: No. No es uno de los criterios de Dahlem. Es necesario disponer de una medida de intervención efectiva pero no tiene porque ser necesariamente una vacuna, de hecho una de las enfermedades en vías de erradicación es la dracunculiasis frente a la que no se dispone de vacuna pero sí que se puede actuar en el mecanismo de transmisión.

- En el caso de las enfermedades inmunoprevenibles no es necesaria la inmunidad permanente pero si debe tener una inmunidad duradera. La vacuna de la viruela, única enfermedad erradicada hasta el momento, no presenta protección permanente.

¿Existen ejemplos de reemergencia de una enfermedad tras su control/eliminación?

Respuesta: Sí. En el capítulo hemos mencionado los ejemplos de la tos ferina en Japón, Suecia y Reino Unido pero este fenómeno también se registró en Italia, la Unión Soviética, Alemania Occidental, Irlanda y Australia (con un incremento de la tos ferina de 10 a 100 veces respecto de la observada en países vecinos que no cesaron en la vacunación).

- La caída de la cobertura de vacunación en Albania provocó que en 1996 se produjeran 139 casos y 16 muertes por polio. Este mismo año 2010 se han registrado 458 casos de polio en Tayikistán, 12 en Rusia y 3 en Turkmenistán. Además tenemos recientes los brotes de sarampión ocurridos en Reino Unido a raíz del descenso de coberturas vacunales con triple vírica por un temor infundado a la vacunación. Esta claro pues que cualquier descenso en las coberturas vacunales se acompaña de una reaparición de la enfermedad.

Fuente: Navarro-Alonso J. Razones para seguir vacunando. JANO 2005; 69: 31-4.

WHO Regional Office for Europe. Polio Outbreak in the European Region and Country Responses. WHO Epidemiological Brief 2010 (Oct) [acceso 2 de noviembre de 2010]. Disponible en:
http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0005/125294/WHO_EPI_Brief_25_Oct_2010e.pdf.

¿Cuándo se espera la erradicación de la polio?

Respuesta: Aunque esta es una meta que se ha retrasado en repetidas ocasiones, en el momento actual la iniciativa para la erradicación de la polio (dependiente de la OMS) espera que al finalizar el año 2012 haya cesado toda transmisión del poliovirus salvaje.

Fuente: Global Polio Eradication Initiative. Polio eradication targets 2010 [acceso 2 de noviembre de 2010]. Disponible en: <http://www.polioeradication.org/Dataandmonitoring/Polioeradicationtargets.aspx>.

¿Influyen las propiedades biológicas del microorganismo en el umbral crítico de inmunidad colectiva?

Respuesta: Sí. El umbral crítico de inmunidad depende del número reproductivo básico (R_0) que a su vez depende de: las propiedades biológicas del agente infeccioso, la proporción de susceptibles en la población y la tasa y patrón de contactos o interacción entre miembros de la población. Cuanto mayor es la transmisibilidad del agente infeccioso mayor será el umbral crítico.

Fuente: Arrazola P, de Juanes Pardo JR. Inmunidad colectiva o de grupo. En: Manual de vacunas en pediatría 2008. Comité Asesor de Vacunas de la Asociación Española de Pediatría. Ed. Asociación Española de Pediatría. Madrid. 2008. p 106-17.

¿Cuándo se produjo la eliminación de la transmisión endémica de la viruela en España? ¿Y en Europa?

Respuesta: Aunque los últimos casos se detectaron más tarde (1961), la eliminación de la transmisión endémica se produjo en 1948, siendo Portugal el último país europeo en conseguirlo en 1953.

Fuente: Salleras L, Domínguez A, Cueto A, Domínguez V. Eliminación erradicación de enfermedades transmisibles por vacunas. En: Salleras L, director. Vacunaciones preventivas. Principios y Aplicaciones 2ª ed. Barcelona. Masson 2003. p.79-90).

¿Es suficiente alcanzar las coberturas vacunales que marca el umbral crítico de inmunidad colectiva?

Respuesta: No. El umbral crítico nos va a impedir la aparición de epidemias de la enfermedad pero no asegura la ausencia de casos individuales. La protección de todos y cada uno de nuestros pacientes debe ser un objetivo de los profesionales sanitarios.

¿En una población con una cobertura de vacunación del 100% se beneficiará alguien de la inmunidad de grupo?

Respuesta: Sí. Las vacunas no son 100% efectivas y por lo tanto presentan fallos vacunales. Los individuos que por un fallo vacunal no han sido protegidos frente a la enfermedad son susceptibles y por lo tanto su protección recaerá únicamente en la inmunidad de grupo. Así pues aún en una población teórica donde

el 100% de la población se vacunase, la inmunidad de grupo protegería a aquellos individuos que presentaran un fallo vacunal.

- Un caso más real es el de la protección de grupo que obtienen en poblaciones con altas coberturas vacunales aquellas personas que no se pueden vacunar por contraindicaciones.

¿En una enfermedad con muy baja letalidad es esperable una importante reducción del número de muertes tras la aplicación de un programa de vacunación frente a la misma?

Respuesta: No. Una enfermedad de muy baja letalidad producirá pocas muertes por lo que la vacunación no puede disminuir de forma importante un fenómeno que no se produce.

Por ejemplo no es previsible que produzca la misma reducción de muertes la aplicación de un programa de vacunación frente rotavirus (0 muertes anuales según registro de mortalidad en España) que una posible vacunación frente a meningococo B (45 muertes durante el año 2008).

Fuente: Ministerio de Sanidad y Consumo. Situación epidemiológica de las gastroenteritis producidas por rotavirus.

[Monografía de Internet]. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo; junio 2006. [acceso 5 de noviembre de 2010].

Disponible en: <http://www.avpap.org/gtdocencia/rotaviruscav.pdf>.

Instituto de Salud Carlos III. Informe Semanal de Vigilancia 04 de enero de 2010. Madrid: Instituto de Salud Carlos III; enero 2010 [acceso 5 de noviembre de 2010]. Disponible en:

http://www.isciii.es/htdocs/centros/epidemiologia/boletin_red/IS-100104-WEB.pdf.

¿Los no vacunados se distribuyen al azar en la población?

Respuesta: No. Los no vacunados suelen compartir determinadas características como etnia, estatus socioeconómico, lugares de residencia, etc.

¿Tendrá repercusiones en la dinámica de las enfermedades inmunoprevenibles el que los no vacunados no se distribuyan al azar en la población?

Respuesta: Sí. Cuando los no vacunados no se distribuyen al azar, se forman las denominadas bolsas de susceptibles. Esto implica que cuando un individuo perteneciente a estas bolsas contrae la enfermedad, las posibilidades de transmisión de la misma sean mucho más altas que en la población general puesto que el número de contactos susceptibles que tiene es más alto que en la población general con mayores coberturas vacunales.

- Esto se va a traducir en la aparición de brotes de la enfermedad en estas bolsas de susceptibles (individuos de etnia gitana en España, individuos pertenecientes al calvinismo ortodoxo en el “cinturón bíblico” en Holanda, etc.)

Durante una epidemia en una población con altas coberturas vacunales, ¿puede ocurrir que la mayoría de los casos se produzcan en vacunados?

Respuesta: Sí. Las vacunas no son efectivas en un 100%. Así, por ejemplo, si en un centro docente se introduce el virus del sarampión y la efectividad de la vacunación es del 99%, el 1% de los vacunados contraerá la enfermedad. Si la inmensa mayoría de los escolares están vacunados, y debido a los fallos de vacunación, el número absoluto de casos podría ser mayor en ellos respecto de los no vacunados.

Fuente: Navarro-Alonso J. Razones para seguir vacunando. JANO 2005; 69: 31-4.

Según lo comentado en la pregunta anterior ¿significa esto que las vacunación no tiene sentido?

Respuesta: No. En realidad lo que ocurre es que se establece un confuso juego de números, así mientras que sólo el 1% de los vacunados contraerá la enfermedad, el 100% de los no vacunados la contraerá. Sin embargo, en el caso de que ninguno de los escolares estuviera vacunado, el 100% de los escolares padecería la enfermedad.

■ Lo importante es tener claro que la probabilidad de padecer la enfermedad ante el contacto con la misma descende cuanto mayor es la efectividad de la vacuna. Si la efectividad de la vacuna es del 99% de 100 individuos vacunados contraerá la enfermedad 1, si la efectividad es del 85% contraerán la enfermedad 15; sin embargo de 100 no vacunados contraerán la enfermedad los 100 (suponiendo siempre un contacto suficiente para la transmisión de la misma).

Fuente: Navarro-Alonso J. Razones para seguir vacunando. JANO 2005; 69: 31-4.

¿Existe algún programa de vacunación que haya confiado únicamente en la inmunidad de grupo para la protección de población susceptible?

Respuesta: Sí. Tal vez el caso más llamativo haya sido la introducción de la vacunación frente a *Neisseria meningitidis* serogrupo C en Holanda. Los holandeses introdujeron la vacunación en septiembre de 2002 con una única dosis a los 14 meses de vida y una *repesca* hasta los 18 años de edad (coberturas del 94%). Con esta estrategia la protección de los menores de 14 meses quedó confiada en la inmunidad de grupo. El año previo a la vacunación (2001) se registraron 20 casos en menores de 1 año, mientras que en 2004 sólo se registró 1 caso en esta población.

■ Un caso similar se ha descrito recientemente respecto a la evolución de la epidemiología de las verrugas genitales en Australia tras el uso de la vacuna tetravalente frente al virus del papiloma humano. La vacuna se recomendó en julio de 2007 para mujeres de 12 a 26 años. La cobertura alcanzada a final de 2009 fue del 65,1%.

■ La prevalencia de verrugas genitales detectada en ocho clínicas de enfermedades de transmisión sexual entre julio de 2007 y diciembre de 2009 descendió significativamente un 59% en las mujeres elegibles para la vacunación y un 39% en los hombres de 12 a 26 años. No se observaron diferencias estadísticamente significativas en el grupo de mujeres y hombres mayores de 26 años y hombres que tenían relaciones con hombres.

- La explicación más plausible para esta evolución de la epidemiología es la inmunidad de grupo que protege a las parejas sexuales de las mujeres vacunadas.

Fuente: De Greeff SC, de Melker HE, Spanjaard L, Schouls LM, van Derende A. Protection from routine vaccination at the age of 14 months with meningococcal serogroup C conjugate vaccine in the Netherlands. *Pediatr Infect Dis J* 2006; 25:79-80.

Donovan B, Franklin N, Guy R, Grulich AE, Regan DG, Ali H, Wand H, Fairley CK. Quadrivalent human papillomavirus vaccination and trends in genital warts in Australia: analysis of national sentinel surveillance data. *Lancet Infect Dis*. 2010 Nov 8)

BIBLIOGRAFÍA

- Amela C. Coordinador. Epidemiología de las Enfermedades Incluidas en un Programa de Vacunación. Madrid: Sociedad Española de Epidemiología; 2004 [acceso 5 de noviembre de 2010]. Disponible en: http://www.seepidemiologia.es/documents/dummy/monografia1_vacunas.pdf
- Anderson RM, May RM. Immunisation and herd immunity. *Lancet* 1990; 335: 641-5.
- Arrazola P, de Juanes Pardo JR. Inmunidad colectiva o de grupo. En: Manual de vacunas en pediatría 2008. Comité Asesor de Vacunas de la Asociación Española de Pediatría. Ed. Asociación Española de Pediatría. Madrid. 2008. p 106-17.
- Brenzel L, Wolfson L, Fox-Rushby J, Miller M, Halsey N. Vaccine-Preventable Diseases. En: Jamison D et al, editor. *Disease Control Priorities in Developing Countries*. 2ª ed. Washington DC: The World Bank and Oxford University Press; 2006. p. 389-411.
- Del Rey Calero J, Alegre del Reu E. Principales cambios en la epidemiología de las enfermedades infecciosas en el mundo. *Gac Sanit* 1998;12: 85-90.
- Ehreth J. The global value of vaccination. *Vaccine* 2003; 21:596-600.
- Immunization and Human Development. En: WHO, UNICEF, World Bank. *State of the world's vaccines and immunization*, 3rd ed. Geneva, World Health Organization, 2009. [acceso 1 de noviembre de 2010]. Disponible en: http://www.unicef.org/media/files/SOWVI_full_report_english_LR1.pdf
- Kent M, Yin S. Controlling Infectious Diseases. *Population Bulletin* 61, no. 2. Washington DC: Population Reference Bureau; 2006 [acceso 1 de noviembre de 2010]. Disponible en: <http://www.prb.org/pdf06/61.2infectiousdiseases.pdf>
- Mirón-Canelo JA, Alonso-Sardón M, Méndez-Pardo M, López-León I, Sáenz-González MC. Mortalidad prematura por enfermedades infecciosas en España, 1908–1995. *Rev Panam Salud Pública* 2002; 12: 262-268.
- Navarro-Alonso J, Aristegui-Fernandez J. Perspectivas en la erradicación de las infecciones prevenibles por vacunación. *Med Clin* 2002; 119:574-8.
- Navarro-Alonso J. Razones para seguir vacunando. *JANO* 2005; 69: 31-4.
- Olin P, Hallander HO. Marked decline in pertussis followed reintroduction of pertussis vaccination in Sweden. *Euro Surveill* 1999; Dec; 4:128-129.
- Rohani P, Zhong X, King AA. Contact network structure explains the changing epidemiology of pertussis. *Science* 2010; 330:982-5.
- Romanus V, Jonsell R, Bergquist SO. Pertussis in Sweden after the cessation of general immunization in 1979. *Pediatr Infect Dis J* 1987; 6:364-71.
- Sáenz-González MC, Mirón-Canelo JA. Bases generales para la prevención y control de las enfermedades transmisibles. En: Piedrola G. *Medicina preventiva y salud pública*. 11ª ED. Barcelona: Masson; 2008.
- Salleras L, Domínguez A, Prat A, Garrido P. Impacto de las vacunaciones incluidas en los calendarios vacunales en

España. Vacunas 2007; 8: 91-109.

- Trotter CL, McVernon J, Ramsay ME, Whitney CG, Mulholland EK, Goldblatt D et al. Optimising the use of conjugate vaccines to prevent disease caused by Haemophilus influenzae type b, Neisseria meningitidis and Streptococcus pneumoniae. Vaccine 2008; 26: 4434-45.
- Vaqué J. Inmunidad colectiva o de grupo. En: Salleras L, director. Vacunaciones preventivas. Principios y Aplicaciones 2ª ed. Barcelona. Masson 2003. p.79-90.
- Wasley A, Samandari T, Bell BP. Incidence of hepatitis A in the United States in the era of vaccination. JAMA 2005; 294:194-201.
- WHO Regional Office for Europe. Polio Outbreak in the European Region and Country Responses. WHO Epidemiological Brief 2010 (Oct) [acceso 2 de noviembre de 2010]. Disponible en:
http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0005/125294/WHO_EPI_Brief_25_Oct_2010e.pdf

