

I ENCUESTA DE SEROPREVALENCIA

DE LA COMUNIDAD AUTÓNOMA
DEL PAÍS VASCO

EUSKO JAURLARITZA



GOBIERNO VASCO

OSASUN ETA KONTSUMO
SAILA

DEPARTAMENTO DE SANIDAD
Y CONSUMO

I ENCUESTA DE SEROPREVALENCIA DE LA COMUNIDAD AUTÓNOMA DEL PAÍS VASCO

EUSKO JAURLARITZA



GOBIERNO VASCO

OSASUN ETA KONTSUMO
SAILA

DEPARTAMENTO DE SANIDAD
Y CONSUMO

Eusko Jaurlaritzaren Argitalpen Zerbitzu Nagusia

Servicio Central de Publicaciones del Gobierno Vasco

Vitoria-Gasteiz, 2011

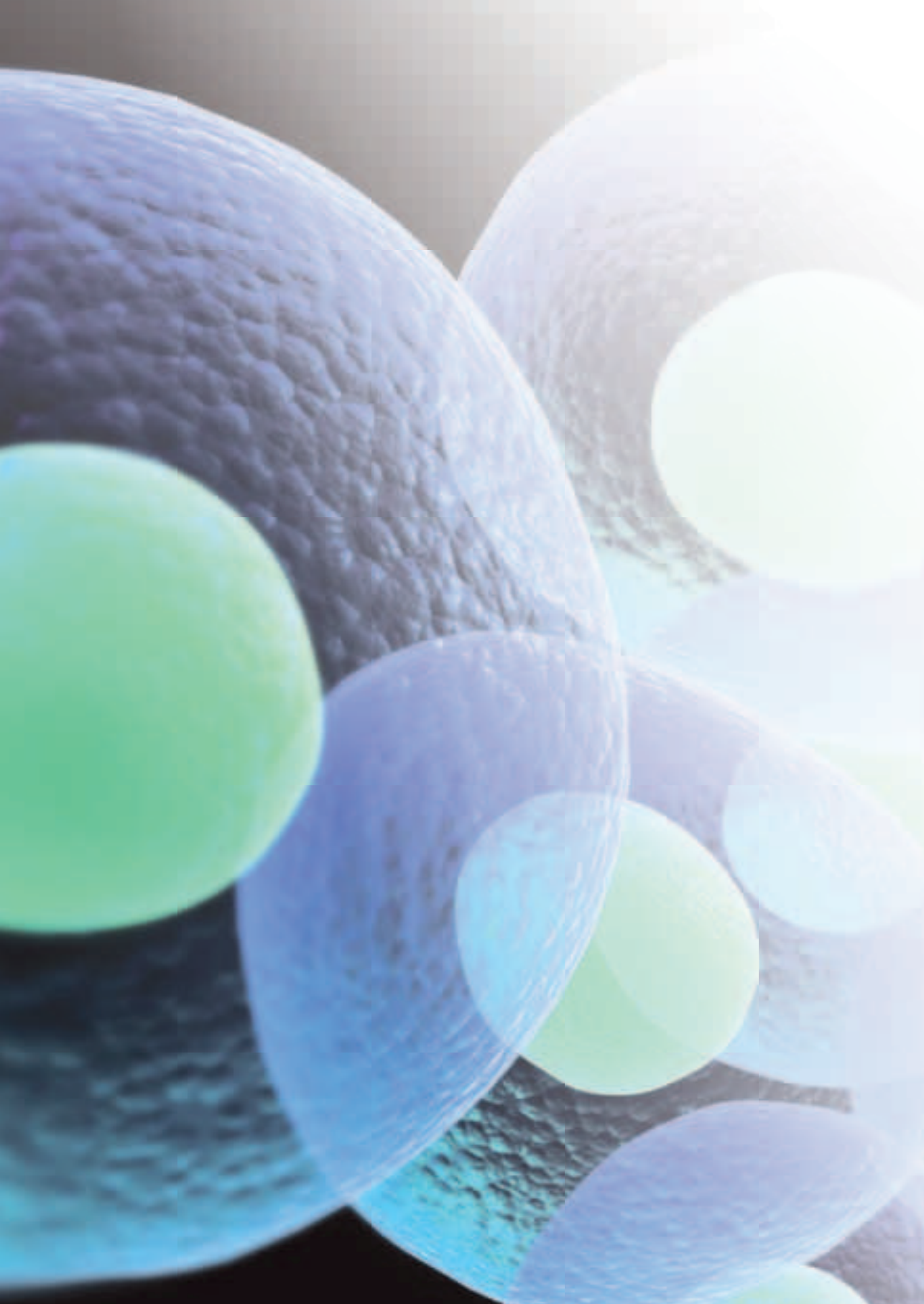
Un registro bibliográfico de esta obra puede consultarse en el catálogo de la Biblioteca General del Gobierno Vasco: <http://www.euskadi.net/ejgvbiblioteca>

- Edición:** 1.ª, diciembre 2011
- Tirada:** 4.000 ejemplares
- © Administración de la Comunidad Autónoma del País Vasco
Departamento de Sanidad y Consumo
- Edita:** Eusko Jaurlaritzaren Argitalpen Zerbitzu Nagusia
Servicio Central de Publicaciones del Gobierno Vasco
Donostia-San Sebastián, 1 - 01010 Vitoria-Gasteiz
- Autores:** **Dirección de Salud Pública:**
José M.ª Arteagoitia Axpe (Dirección y Coordinación)
Miguel Angel García Calabuig
- Subdirecciones de Salud Pública:**
Álava: Inmaculada Sáez López
Bizkaia: Nerea Muniozguren Agirre, Itxaso González Sancristobal
Gipuzkoa: Miren Dorronsoro Iraeta, Larraitz Arriola Larrarte, Rosa Sancho Martínez
- Laboratorios de Microbiología:**
Cruces: Jorge Barrón Fernández, Leyre M. López Soria
Basurto: Ramón Cisterna Cáncer, Guillermo Ezepeleta Lobato
Donostia: Emilio Pérez-Trallero, Gustavo Cilla Eguiluz, Diego Vicente Anza
- Trabajo de Campo:**
Demométrica SA: Miguel de la Fuente, Rosana López
- Diseño de cubierta:** Xabier Valdeón
- Fotocomposición:** RGM, S.A.
Polígono Igeltzera, pab. A1 bis - 48610 Urduliz (Bizkaia)
- Impresión:** RGM, S.A.
Polígono Igeltzera, pab. A1 bis - 48610 Urduliz (Bizkaia)
- ISBN:** 978-84-457-3215-1
- D.L.:** BI 3364-2011

AGRADECIMIENTOS

Queremos agradecer su aportación a la realización de esta Encuesta de Seroprevalencia a las siguientes personas: en primer lugar a Beatriz Pacho que escribió el primer borrador de la futura encuesta estando de residente de Medicina Preventiva en la Unidad de Epidemiología de Bizkaia. A Juncal Artieda, Idoia López, M.^a Jesus Lezaun, Olatz Esnal y a los técnicos especialistas de los laboratorios participantes, a los profesionales sanitarios de Osakidetza y de las Unidades de Epidemiología de la CAPV.

Por último nuestro agradecimiento a todas aquellas personas que de forma voluntaria y altruista han participado y donado las muestras y la información necesarias para realizar este trabajo.



PRESENTACIÓN

El Departamento de Sanidad y Consumo del Gobierno Vasco tuvo, desde que asumió competencias en Salud Pública, especial interés en desarrollar una adecuada política de vacunaciones. A lo largo de los años se confeccionó y adaptó el calendario vacunal infantil y se pusieron los medios para asegurar altas coberturas vacunales. Todo ello ha contribuido a una importante reducción de la morbilidad de las enfermedades inmunoprevenibles en el País Vasco.

La Encuesta de Seroprevalencia que ahora presentamos es la primera que se realiza en Euskadi y hace posible evaluar el resultado del gran trabajo realizado durante muchos años en los programas de vacunación de Salud Pública y cuyo mérito en la suma del esfuerzo compartido de todo el ámbito sanitario vasco.

Esta valiosa información servirá además para determinar las poblaciones en riesgo para diferentes enfermedades y nos permitirá continuar en el camino iniciado hace años para conseguir el objetivo de erradicación de algunas enfermedades vacunables.

Quiero agradecer a todos los profesionales sanitarios que han participado en este importante trabajo y a la ciudadanía vasca que se ha ofrecido voluntariamente a participar en el mismo. Estoy seguro que el esfuerzo ha merecido la pena y los resultados de la primera Encuesta de Seroprevalencia de la Comunidad Autónoma del País Vasco nos permitirán seguir mejorando nuestro programa de vacunaciones y alcanzar nuevas metas en la mejora de la salud de nuestra población.



Rafael Bengoa Rentería
Consejero de Sanidad y Consumo

ÍNDICE

Introducción	11
Enfermedades sometidas a vacunación en la CAPV	13
Difteria	13
Tétanos	14
Tos ferina	15
Poliomielitis.....	16
Sarampión	17
Rubéola.....	18
Parotiditis.....	19
Varicela	20
Enfermedad meningocócica.....	21
<i>Haemophilus influenzae</i> tipo b.....	22
Hepatitis A	23
Hepatitis B	24
Objetivos	27
Material y métodos	29
1. Tipo de estudio	29
2. Diseño muestral	29
2.1. Marco muestral, sujetos del estudio	29
2.2. Tipo de muestreo y tamaño muestral	30
2.3. Ponderación	31
2.4. Criterios de selección	31
2.5. Período de estudio.....	31
3. Enfermedades y grupos de edad incluidos en el estudio.....	31
4. Variables incluidas en la encuesta	32
5. Trabajo de campo	33
6. Técnicas de laboratorio.....	34
7. Análisis de los datos	39

Resultados	41
Tamaño y distribución muestral.....	41
No respuesta	43
Prevalencia de anticuerpos frente al toxoide diftérico	44
Prevalencia de anticuerpos frente al toxoide tetánico.....	45
Prevalencia de anticuerpos frente al toxoide pertúsico	47
Prevalencia de anticuerpos frente a poliovirus.....	47
Prevalencia de anticuerpos frente al virus del sarampión	51
Prevalencia de anticuerpos frente al virus de la rubéola.....	52
Prevalencia de anticuerpos frente al virus de la parotiditis	54
Prevalencia de anticuerpos frente al virus de la varicela.....	56
Prevalencia de anticuerpos frente a <i>Neisseria meningitidis</i> serogrupo C	57
Prevalencia de anticuerpos frente a <i>Haemophilus influenzae</i> tipo b.....	59
Prevalencia de anticuerpos frente al virus de la Hepatitis A	60
Prevalencia de anticuerpos frente al virus de la Hepatitis B	61
Prevalencia de anticuerpos frente al virus de la Hepatitis C	62
Discusión	65
Difteria	65
Tétanos	65
Tos ferina	66
Poliomielitis.....	67
Sarampión	68
Rubéola.....	71
Parotiditis.....	72
Varicela	74
Meningococo C	75
<i>Haemophilus influenzae</i> tipo b.....	76
Hepatitis A	77
Hepatitis B	78
Hepatitis C.....	79
Conclusiones y recomendaciones	81
Bibliografía	85
Anexos	91
Abreviaturas	99

INTRODUCCIÓN

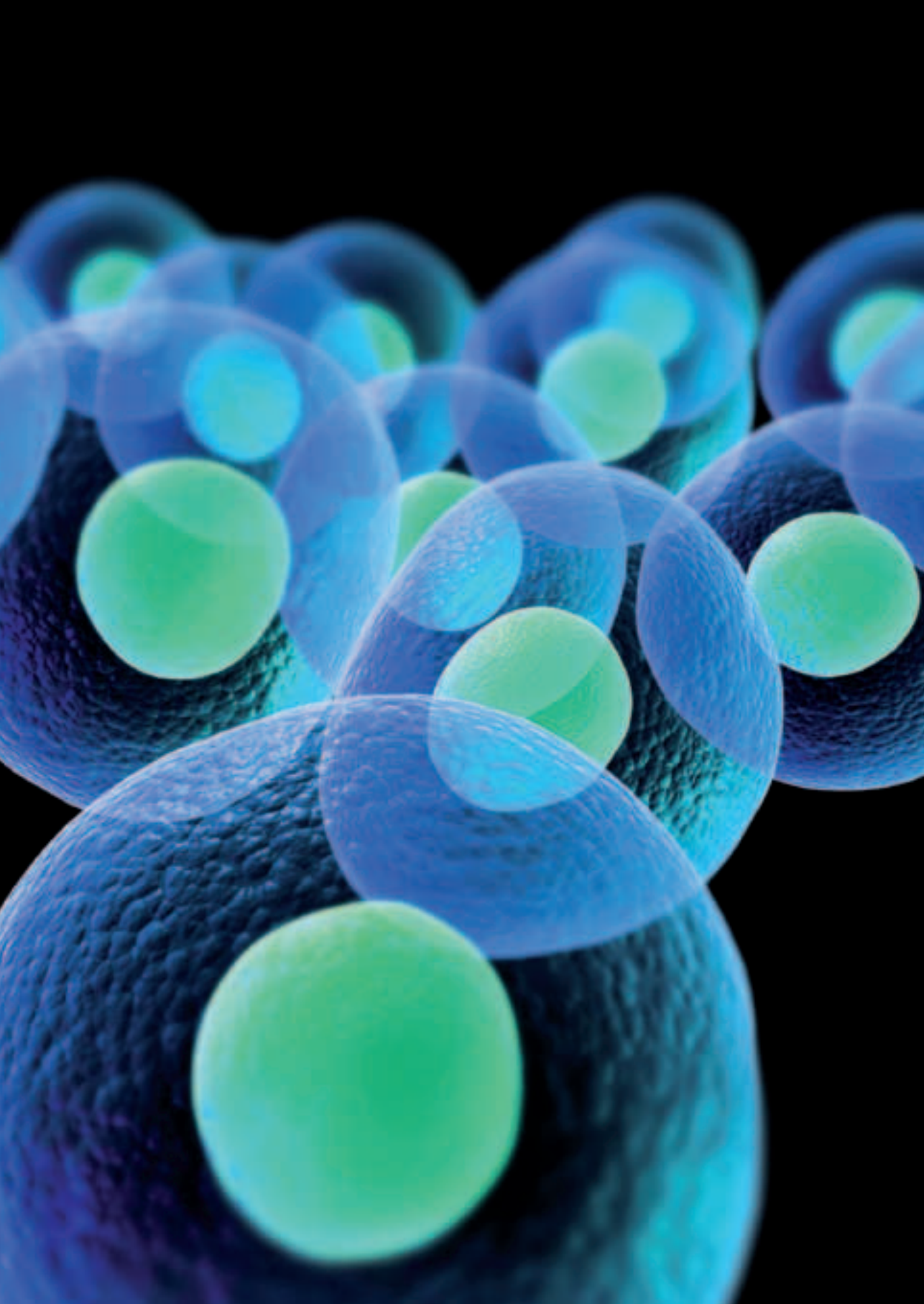
Los programas de vacunación son uno de los mecanismos preventivos más potentes para evitar la enfermedad y muerte causadas por diferentes enfermedades infecciosas y constituyen uno de los pilares fundamentales de la política en Salud Pública.

La Comunidad Autónoma del País Vasco (CAPV) recibió las transferencias de Salud Pública en el año 1979. Una de las prioridades iniciales fue la creación de un programa de vacunación y, como pieza fundamental del mismo, establecer un calendario de vacunación infantil. Para ello se creó en el año 1986 el Comité Asesor de Vacunaciones Infantiles como órgano técnico asesor en vacunaciones del Departamento de Sanidad y Consumo. En dicho año se diseñó el primer programa de vacunación infantil de la CAPV que estableció, entre otras actuaciones, una paulatina extensión de los centros de vacunación a los centros de Atención Primaria de la CAPV. Se produjo una considerable mejora de la accesibilidad, completada con la vacunación en el ámbito escolar.

Por su parte, los Planes de Salud de la CAPV aprobados en 1994 y 2002 establecieron los objetivos de salud y las prioridades en relación con las enfermedades inmunoprevenibles: gripe, tuberculosis, hepatitis B, sarampión y enfermedad meningocócica en 1994; a éstas se añadieron poliomielitis, difteria, tétanos, *Haemophilus influenzae* tipo b, rubéola y parotiditis en 2002.

Durante estos años la CAPV ha mantenido una política de vacunaciones muy activa e innovadora, con programas de vacunación amplios y de cobertura universal y gratuita. Dichos programas son mayoritariamente apoyados por el colectivo de profesionales sanitarios, lo que se traduce a su vez en una gran aceptación social y buenos resultados en términos de salud. Todo ello constituye un factor de igualdad, equidad y cohesión social (ver anexo 1).

Además de establecer calendarios de vacunación que permitan una vacunación universal como medida de protección de la salud en nuestra sociedad, es necesario establecer también mecanismos de seguimiento y vigilancia. Es este último aspecto el que se persigue con la encuesta de seroprevalencia, ya que nos permite identificar grupos de población con mayor riesgo de enfermar por presentar un elevado número de sujetos teóricamente susceptibles y también predecir escenarios ante supuestos epidemiológicos.



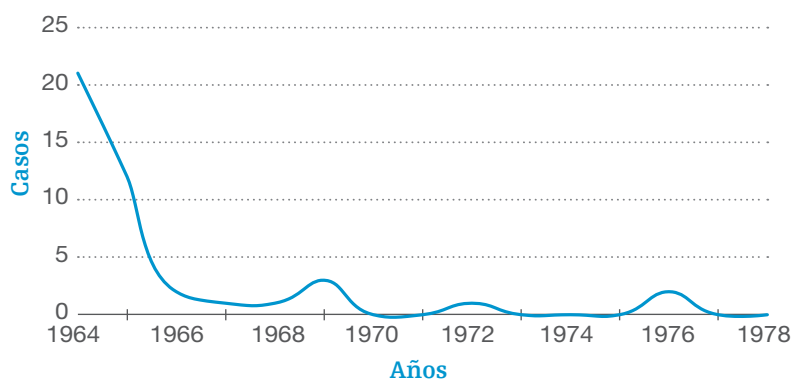
ENFERMEDADES SOMETIDAS A VACUNACIÓN EN LA CAPV

DIFTERIA

Es una enfermedad bacteriana aguda producida por *Corynebacterium diphtheriae*, que afecta de modo principal a las amígdalas, faringe, laringe, nariz, a veces a otras membranas mucosas o de la piel, y en ocasiones a las conjuntivas o los órganos genitales. La lesión característica, causada por la liberación de una citotoxina específica, consiste en una o varias placas de membranas grisáceas adherentes, con inflamación a su alrededor. La difteria laríngea es grave en los lactantes y niños de corta edad. Las infecciones no manifiestas superan en número a los casos clínicos.

La vigilancia de la difteria se estableció en España en el año 1901, pero sólo hay datos de notificación desde 1940. Aunque la vacuna monovalente contra la difteria se introdujo en España en 1944, no desaparecieron los casos hasta la introducción sistemática de la vacuna contra la difteria, tétanos y tos ferina en 1965. El último caso de difteria en España se notificó en el año 1986, y en la CAPV en 1976 (figura 1).

Figura 1. Número de casos de difteria por año. EDO. CAPV. 1964-1978.



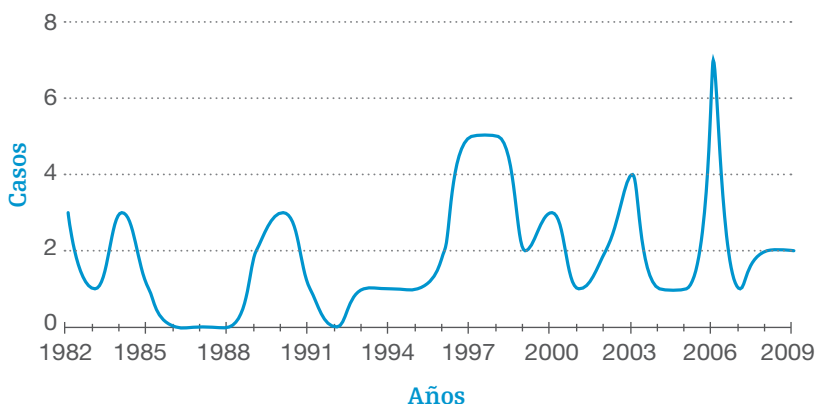
El calendario vacunal vigente desde 1975 estableció la vacunación frente a la difteria (DTP) con 4 dosis. En el año 1986 se cambió a una pauta de DTP a 2, 4 y 6 meses, y dosis de recuerdo (DT) a los 18 meses y a los 6 años de edad. En el año 2000 se hizo la recomendación explícita de la vacunación frente a tétanos-difteria tipo adulto (Td) a los 16 años de edad. Asimismo, se recomendó la revacunación con una dosis de recuerdo de esta vacuna cada 10 años a lo largo de la vida adulta. Esta recomendación se modificó en 2009 para adecuarse a las pautas de la OMS (1).

TÉTANOS

Enfermedad aguda producida por una exotoxina de *Clostridium tetani*. Se caracteriza por contracciones musculares dolorosas, inicialmente en los maseteros y músculos del cuello y después en los del tronco. Son característicos del espasmo tetánico la posición de opistótonos y la expresión facial conocida como «risa sardónica». A veces no hay antecedentes de lesión, ni una puerta de entrada obvia del microorganismo. La tasa de letalidad varía del 10 al 90% y alcanza su valor máximo en los lactantes y en los ancianos.

La incidencia de tétanos en España se mantiene estable en los últimos años. En el año 2009 se notificaron 9 casos, con una tasa de incidencia de 0,02 casos por 100.000 habitantes, procedentes de seis CCAA. Desde 1997, año en que se incorporó la rúbrica tétanos neonatal, no se ha notificado ningún caso de esta enfermedad.

Figura 2. Número de casos de tétanos por año. EDO. CAPV. 1982-2009.



Desde 1990 se han declarado en la CAPV 45 casos al sistema de enfermedades de declaración obligatoria (EDO). En el año 2009 se declararon 2 casos, de 79 y 87 años de edad respectivamente (figura 2).

Las recomendaciones de administración de la vacuna antitetánica han evolucionado de forma similar a las de la vacuna antidiftérica debido a que ambas se combinan en forma de vacunas DTP, DTPa, DT o Td, como se ha señalado en el apartado anterior.

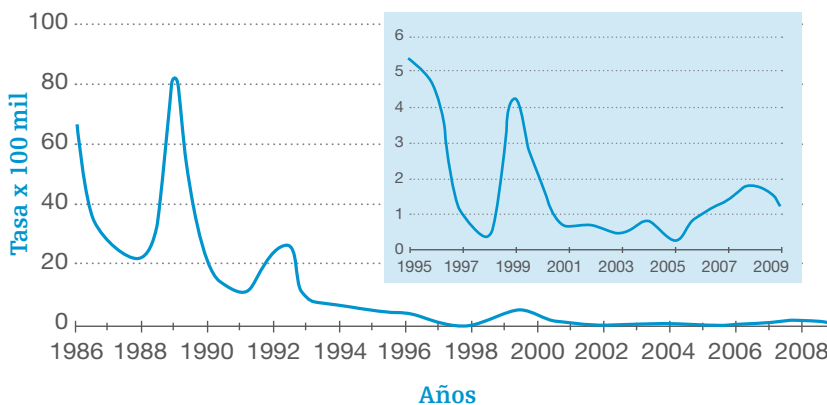
TOS FERINA

Enfermedad bacteriana aguda producida por *Bordetella pertussis* que afecta al árbol traqueobronquial. En poblaciones no inmunizadas, la tos ferina es una de las enfermedades que causa mayor número de muertes en los lactantes y niños de corta edad. La causa más común de defunción es la neumonía.

En 1986, en España, se inició una clara tendencia descendente, más acusada a partir de 1998, año en que la enfermedad pasó a ser de declaración individualizada. Por otro lado, ese mismo año se alcanzaron y posteriormente se han mantenido coberturas de vacunación superiores al 95%. Las tasas han sido inferiores a 1,5 por 100.000 desde el año 2000.

En la CAPV desde 1990 se han comunicado 2.067 casos y solamente 16 en el año 2009. De éstos, 6 eran menores de 1 año de edad, 4 casos tenían entre 1 y 10 años y el resto (6) entre 30 y 40 años (figura 3).

Figura 3. Tasas de incidencia de tos ferina por año. EDO. CAPV. 1986-2009.



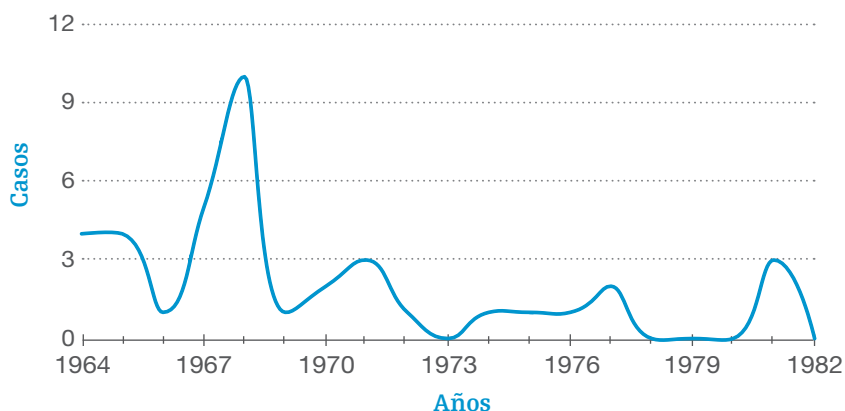
La vacuna (DTP) aparece recomendada por primera vez en el calendario vacunal de 1975 con las pautas ya señaladas. En el año 2000 se introdujo la vacuna acelular de la tos ferina (DTPa) a los 6 años de edad, como 5ª dosis. En 2004 se sustituyó la primovacunación de célula completa por la vacuna acelular.

POLIOMIELITIS

Enfermedad vírica que a menudo se identifica por parálisis flácida de comienzo agudo. La infección por virus de poliomielitis se inicia en la vía gastrointestinal, con diseminación a los ganglios regionales y, en una minoría de casos, al sistema nervioso. La parálisis flácida ocurre en menos del 1% de las infecciones por virus de poliomielitis; más del 90% de las infecciones son asintomáticas o incluyen una fiebre inespecífica. La parálisis característica de la poliomielitis es asimétrica, y con fiebre desde el comienzo.

En España, los últimos casos autóctonos de poliomielitis fueron los ocurridos en un brote registrado en Andalucía en los años 1987-1988 que afectó a población marginal no vacunada. En 1989 se detectó un caso de polio importado de Mauritania. Desde 1989 al año 2001 se notificaron cinco casos asociados a la vacunación VPO. En 2005 se identificó un caso de polio producido por un poliovirus derivado de la vacuna en un niño de 6 meses de edad con una inmunodeficiencia severa, que había recibido VPO en su país de origen.

Figura 4. Número de casos de poliomielitis por año.
EDO. CAPV. 1964-1982.



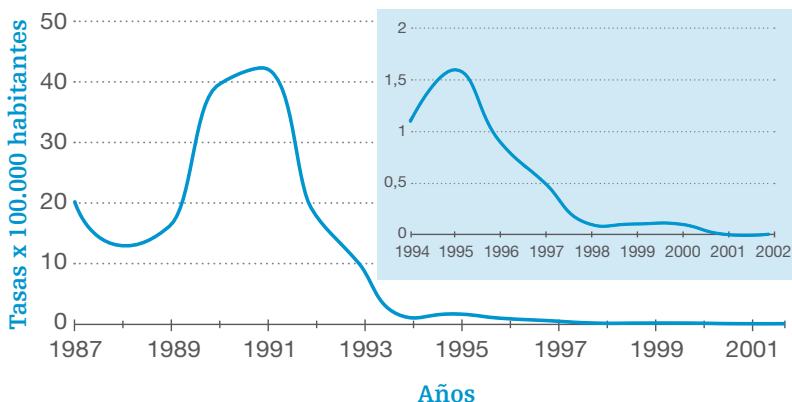
En el año 2001 se declaró el último caso de poliomielitis en la CAPV y único detectado desde 1982 (figura 4). Se trató de una niña de 5 meses de edad que había sido vacunada con vacuna oral antes de conocerse su condición de inmunodepresión, identificándose como responsable poliovirus tipo II.

El calendario vacunal vigente desde 1986 estableció una pauta de vacunación frente a la poliomielitis a los 2, 4 y 6 meses y dosis de recuerdo a los 18 meses y 6 años de edad. En marzo de 2004 se sustituyó la vacuna atenuada oral (VPO) por la vacuna inactivada intramuscular (VPI) y se eliminó la 5ª dosis que se administraba a los 6 años de edad.

SARAMPIÓN

Enfermedad vírica aguda, con síntomas prodrómicos de fiebre, conjuntivitis, coriza, tos y manchas de Koplik en la mucosa del vestíbulo bucal. Entre el tercero y el séptimo día aparece una erupción característica, con manchas rojas parduscas, que comienza en la cara y después se generaliza, dura de cuatro a siete días y a veces termina en descamación furfurácea. La enfermedad es más grave en los lactantes y en los adultos que en los niños. Las complicaciones pueden ser consecuencia de la replicación vírica o de una infección bacteriana sobreañadida, e incluyen otitis media, neumonía, laringotraqueítis, diarrea y encefalitis.

Figura 5. Tasas de incidencia de sarampión por año.
EDO. CAPV. 1987-2001.



El sarampión es una de las enfermedades más contagiosas conocidas y continúa siendo una de las principales causas de mortalidad entre niños, a pesar de existir desde hace 40 años una vacuna segura, efectiva y barata para prevenir la enfermedad. Durante el año 2009 se notificaron en España 44 casos de sarampión y la tasa fue de 0,10 casos por 100.000 habitantes.

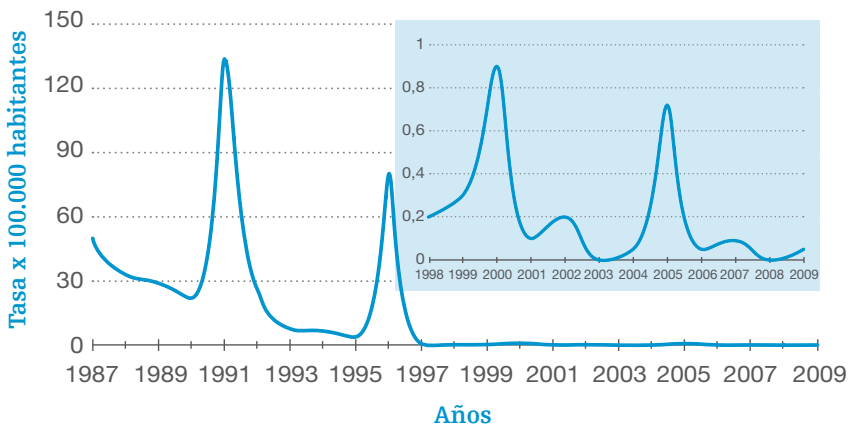
En la CAPV, hasta el momento de la realización de esta encuesta, el último caso se había registrado en 2002 (figura 5).

El calendario de vacunación infantil de 1975 estableció una dosis de vacuna frente al sarampión a los 15 meses (posteriormente se adelantó a los 12 meses en la CAPV en 1986) combinada con las de rubéola y parotiditis (vacuna triple vírica). En el curso escolar 1991-1992 se introdujo una segunda dosis de esta vacuna a los 11 años. El calendario del año 2000 adelantó esta segunda dosis a los 4 años de edad, en el marco del plan de erradicación del sarampión en la CAPV, y se realizó una vacunación extraordinaria de la población de 5-10 años.

RUBÉOLA

Enfermedad vírica febril frecuentemente con expresión clínica poco llamativa, que se caracteriza por una erupción maculopapular y puntiforme difusa, que a veces se asemeja a la del sarampión o la escarlatina. Sin embargo, la rubéola es una enfermedad importante porque puede producir anomalías en el feto. El síndrome de rubéola congénita (SRC) afecta hasta al 90% de los recién nacidos de madres que adquirieron la enfermedad en el primer trimestre del embarazo.

Figura 6. Tasas de incidencia de rubéola por año. EDO. CAPV. 1987-2009.



Durante el año 2009 se notificaron 30 casos de rubéola (tasa 0,07 por 100.000) y 1 de rubéola congénita en España.

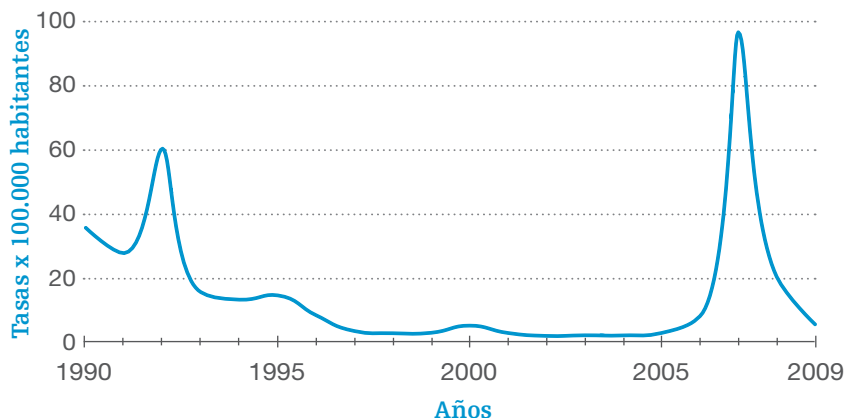
En la CAPV la incidencia anual se mantiene desde el año 1997 por debajo de 1 caso por 100.000 habitantes, después del brote registrado en 1996 (figura 6). En 2009 se registró 1 caso de rubéola congénita; se trataba de una niña cuya madre procedía del continente africano.

El calendario vacunal infantil del año 1975 estableció la primovacunación a los 15 meses de edad (triple vírica) y una segunda dosis de vacuna monovalente frente a la rubéola para las niñas de 11 años. Posteriormente esta dosis de recuerdo se combinó con las de sarampión y parotiditis (triple vírica) con las pautas señaladas en el apartado de sarampión.

PAROTIDITIS

Enfermedad vírica aguda que se caracteriza por fiebre, hinchazón y dolor al tacto de una o más glándulas salivales, por lo regular las parótidas. La orquitis, que suele ser unilateral, se observa en el 20%-30% de los hombres pospúberes, y la ovaritis, en aproximadamente el 5% de las mujeres en esa etapa; la esterilidad es una secuela muy rara. En ocasiones está afectado el sistema nervioso central al principio o al final de la enfermedad, por lo común en forma de meningitis aséptica, casi siempre sin secuelas. Durante 2009 se notificaron 2.172 casos de parotiditis en España, lo que supone una incidencia de 4,81 casos por 100.000 habitantes.

Figura 7. Tasas de incidencia de parotiditis vírica por año. EDO. CAPV. 1990-2009.



En la CAPV se registró recientemente un brote de parotiditis cuyo inicio tuvo lugar en 2006 y finalizó en 2008 (figura 7). La incidencia más alta se registró en 2007 y fue de 96,86 casos por 100.000 habitantes (2.062 casos). El grupo de edad con más afectados fue el comprendido entre 10 y 24 años. Este brote motivó que se evaluara la situación vacunal de las personas involucradas en agrupaciones de casos (centros de enseñanza) para ofrecer la vacuna a quienes la precisaran.

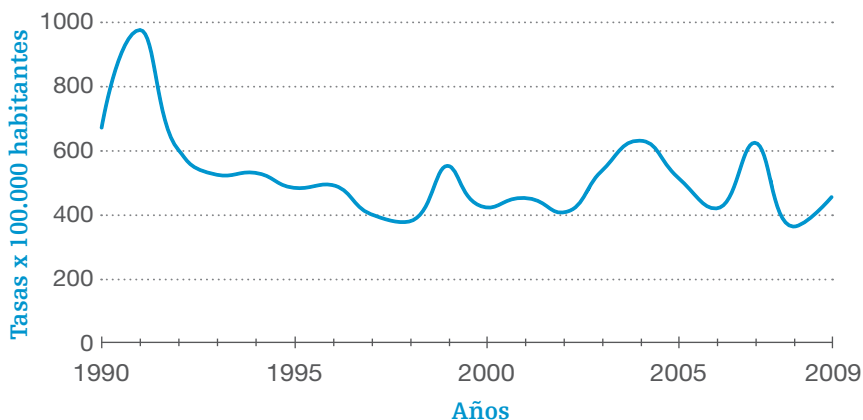
La vacuna frente a la parotiditis se administra combinada con sarampión y rubéola (triple vírica) en las pautas ya señaladas.

VARICELA

La varicela es una enfermedad vírica aguda, de comienzo repentino, con fiebre moderada, síntomas generales mínimos y una erupción cutánea de tipo macular durante pocas horas, vesicular durante tres o cuatro días y que deja costras granulosas. En ocasiones, en especial en los adultos, la fiebre y el cuadro generalizado pueden ser graves.

Se incluyó como enfermedad de declaración obligatoria en España en 1904, con la declaración semanal numérica (número total de casos por semana de inicio de síntomas). En el año 2007 se añadió a la declaración numérica la distribución de los casos incidentes por grupos de edad y sexo, así como el seguimiento de la gravedad, las complicaciones y la mortalidad.

Figura 8. Tasas de incidencia de varicela por año.
EDO. CAPV. 1990-2009.



Durante el período 1997-2008 se ha notificado a la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica (RENAVE) una media anual de 168.301 casos de varicela (449,2 casos por 100.000 habitantes). En 2009 se notificaron 141.399 casos (313,5 casos por 100.000 habitantes).

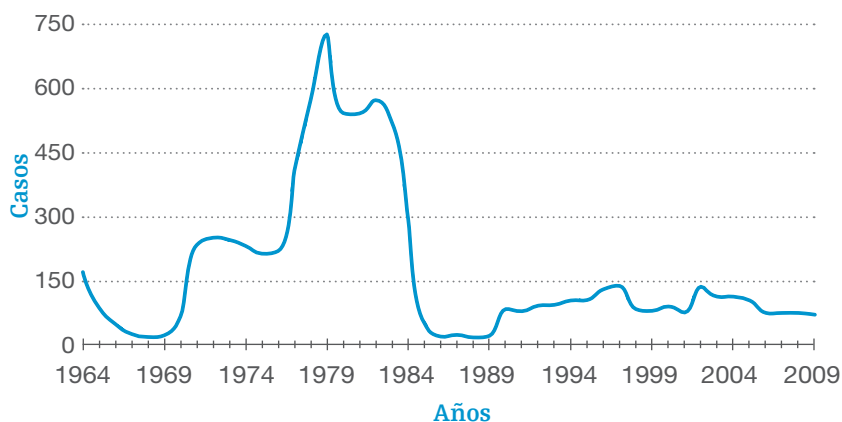
En la CAPV la tasa más alta se registró en 1991 (971,6 casos por 100.000 habitantes). Desde entonces se aprecia un ligero descenso de la incidencia, si bien se observan repuntes periódicos, comportamiento típico de las enfermedades no sometidas a vacunación masiva (figura 8). En 2009 se registraron 9.694 casos (tasa 455,4 casos por 100.000 habitantes).

En el año 2005 se introdujo en el calendario de vacunación de la CAPV la vacuna frente a la varicela a la edad de 10 años para las personas que refirieran no haber pasado la enfermedad ni haber sido vacunadas con anterioridad.

ENFERMEDAD MENINGOCÓCICA

Es una enfermedad bacteriana aguda, producida por *Neisseria meningitidis*, que se caracteriza por comienzo repentino, con fiebre, cefalalgia intensa, náusea y a menudo vómito, rigidez de nuca y, frecuentemente, erupción petequeial con máculas rosadas o, en raras ocasiones, vesículas. En épocas pasadas la tasa de letalidad excedía del 50%, pero con el diagnóstico oportuno, el tratamiento actual y las medidas de sostén, la tasa de letalidad está entre 5 y 15%.

Figura 9. Número de casos de enfermedad meningocócica por año. EDO. CAPV. 1964-2009.



En la temporada 2008-2009 (de la semana 41 de 2008 a la 40 de 2009) se notificaron 761 casos de enfermedad meningocócica en España, lo que representó una tasa de 1,7 por 100.000. Se confirmaron 581 (76% del total de casos declarados), de los que 453 fueron debidos al serogrupo B (tasa de 1,02 casos por 100.000 habitantes), y 77 al serogrupo C (tasa de 0,2 casos por 100.000). Las tasas de incidencia por serogrupo C experimentaron un descenso del 83% al compararlas con las tasas en la temporada 1999-2000, fecha de introducción de la vacuna conjugada frente a este serogrupo en España.

En 2009 se registraron en la CAPV 68 casos, tasa de 3,19 casos por 100.000 habitantes y 5 fallecimientos (figura 9). Además de ser la tasa más baja del período 1990-2009, hay que resaltar que solamente en 4 casos se identificó el serogrupo C, cuya vacuna está incluida en el calendario de vacunación infantil.

En 1997-1998 se llevó a cabo una campaña de vacunación frente al meningococo A+C, con vacuna polisacárida, a toda la población con edades comprendidas entre 18 meses y 20 años.

En octubre de 2000 se incorporó al calendario la vacuna conjugada frente al meningococo C con una pauta de tres dosis a los 2, 4 y 6 meses de edad. Esta pauta no garantizaba una buena respuesta inmune a partir del segundo año de vida, por lo que en 2006 se decidió cambiar a una pauta con dos dosis en el primer año de vida (2 y 4 meses de edad) y otra dosis a los 12 meses de edad.

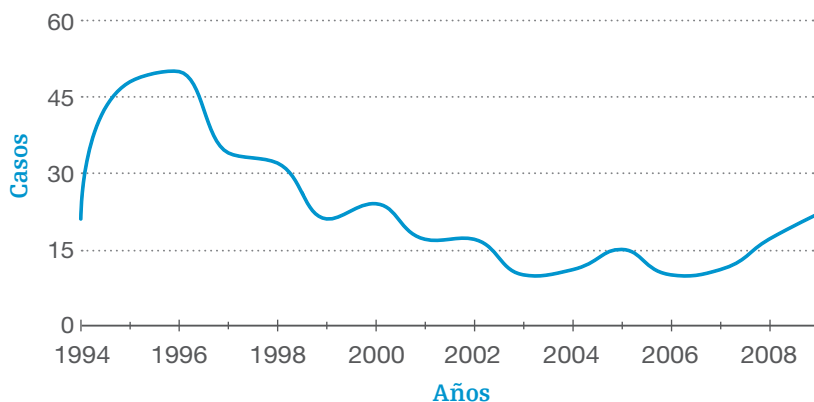
En el último trimestre de 2000 se desarrolló otra campaña de vacunación frente al meningococo C con vacuna conjugada dirigida a la población de 0-6 años. En enero de 2005 se hizo una nueva campaña dirigida a todas las personas nacidas entre 1984 y 1993.

HAEMOPHILUS INFLUENZAE TIPO b

Haemophilus influenzae es un cocobacilo gram negativo pleomorfo que produce generalmente infecciones del tracto respiratorio. La infección por *Haemophilus* es de distribución universal. El serotipo más frecuente es el b. Este microorganismo también puede causar epiglotitis, neumonía, artritis séptica, celulitis, pericarditis, empiema, osteomielitis, etc.

El número de casos de enfermedad invasiva por *H. influenzae* mostró una disminución mantenida desde 1995 hasta 2008 y luego se estabilizó. Cuando se analiza la tendencia por grupos de edad se observa que en el grupo de menores de 5 años el número de casos disminuyó hasta el año 2000, estabilizándose desde entonces. Por el contrario, en el grupo de mayores de 15 años se observó un aumento del número de casos durante todo el periodo desde 1995 hasta 2008.

Figura 10. Número de casos de enfermedad invasiva por *Haemophilus influenzae*. SIMCAV, 1994-2009.



En el año 2009 se declararon 22 casos de infección invasiva por *Haemophilus influenzae*. No se dispone de información acerca de los serotipos causales, si bien, sólo uno de estos casos era menor de 5 años.

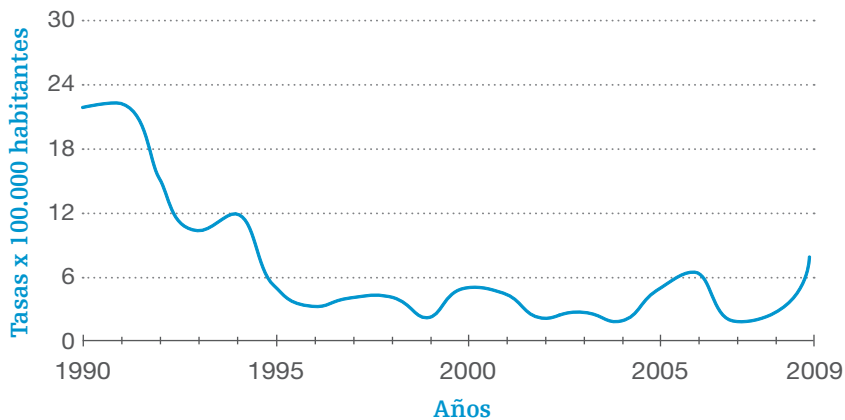
El País Vasco fue la primera comunidad autónoma en incorporar la vacuna frente a *Haemophilus influenzae* tipo b al calendario, en 1996. Este cambio estaba justificado por la elevada incidencia de enfermedades invasivas por *Haemophilus influenzae* tipo b existente en aquél entonces en la CAPV en menores de 5 años.

HEPATITIS A

La hepatitis A es una enfermedad producida por un virus ARN perteneciente a la familia de los *Picornaviridae*. El virus se replica en el hígado, se excreta por vía biliar y se elimina por heces. Suele ser una enfermedad autolimitada aguda que se presenta con fiebre, malestar general, ictericia, anorexia y náuseas. La hepatitis A es asintomática en la mayoría de los niños menores de 6 años infectados, pero su expresión clínica aumenta con la edad.

La incidencia de hepatitis A en el año 2009 en España fue de 5,97 casos por 100.000 habitantes (2.695 casos), ligeramente superior a la registrada en 2008 y más del doble con respecto a 2007 (2,27 casos por 100.000 habitantes). Este aumento afectó a la mayoría de las CCAA. También se produjo un aumento en el número de brotes, produciéndose varios en el colectivo de hombres que mantienen prácticas sexuales con hombres.

Figura 11. Tasas de incidencia de hepatitis A por año.
EDO. CAPV. 1990-2009.



En la CAPV la incidencia presentó un importante descenso a partir de 1995 y desde entonces se producen periódicamente picos (figura 11). En 2009 se registraron 170 casos, más del 80% en varones, siendo la tasa más alta en el grupo de edad de 25-34 años (20 por 100.000).

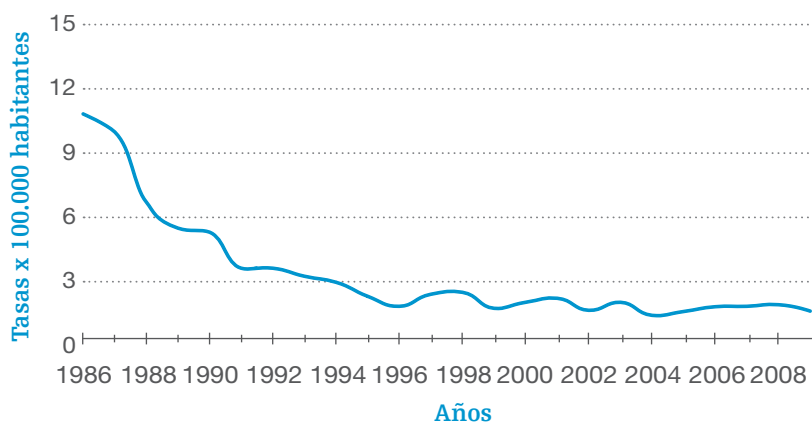
HEPATITIS B

El virus de la hepatitis B (VHB) es un virus bicatenario envuelto de la familia *Hepadnaviridae*. Es uno de los virus ADN más pequeños conocidos. La infección por el VHB puede causar distintas afecciones dependiendo de la edad a la que se produce la infección y de las características del individuo: hepatitis B aguda (sintomática), infección crónica, cirrosis y cáncer hepatocelular.

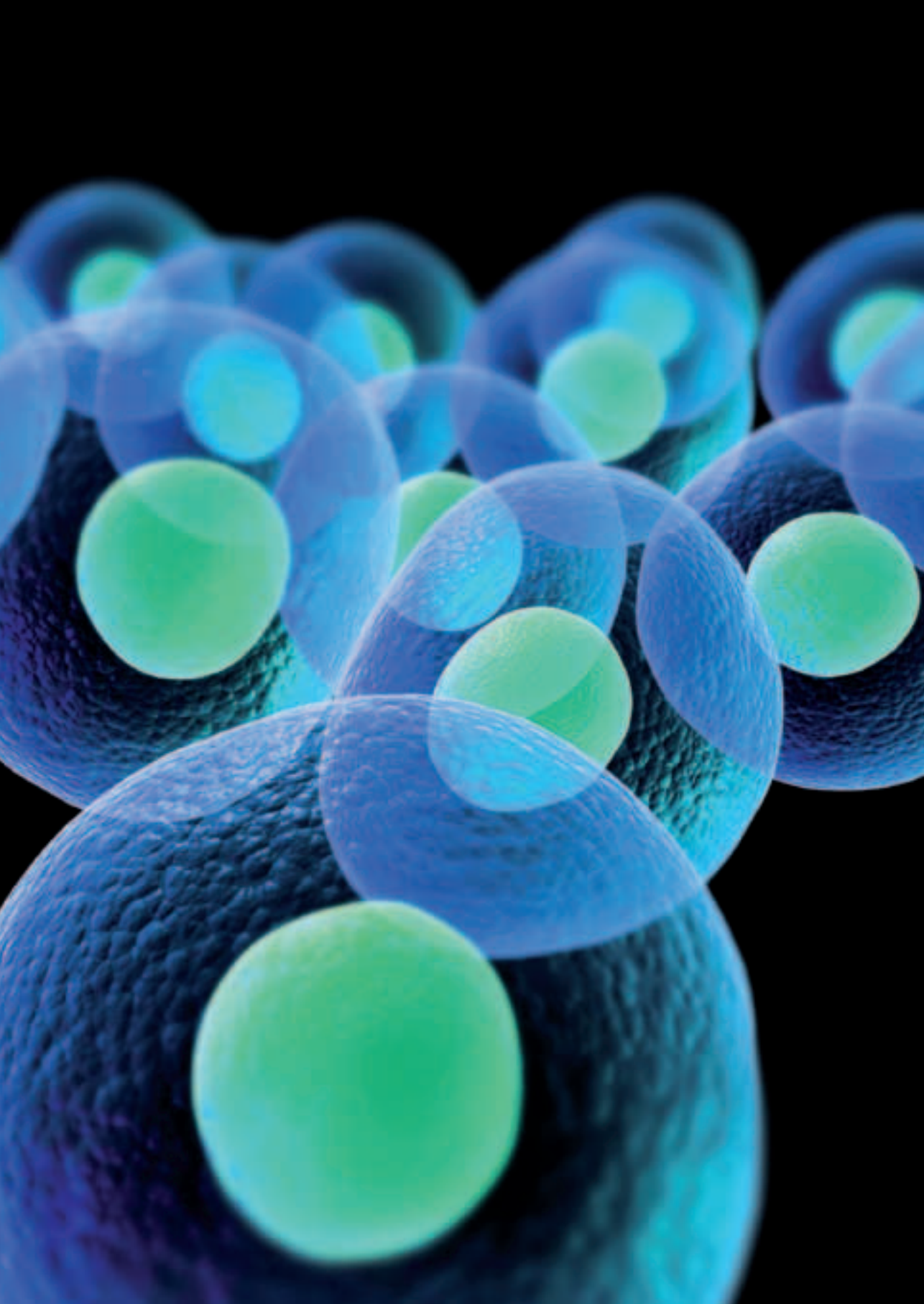
En España la incidencia de hepatitis B presentó una evolución descendente desde 1998, año en que la enfermedad pasó a ser de declaración individualizada, hasta 2004. En el año 2005 se produjo un cambio en la tendencia, incrementándose cada año desde entonces. En 2009 se declararon 871 casos (tasa de 1,9 casos por 100.000).

En la CAPV los casos registrados disminuyeron desde 1986 hasta 1995 (tasas 11,6 - 2,1 casos por 100.000). A partir de entonces se mantiene la incidencia con ligeras oscilaciones anuales (figura 12). En 2009 se registraron 29 casos (tasa 1,36 por 100.000). En cuanto a la edad, hay que destacar que, excepto un caso de 21 años, todos eran mayores de 30 años. El 72% eran hombres.

Figura 12. Tasas de incidencia de hepatitis B por año.
EDO. CAPV. 1990-2009.



La vacuna frente a la hepatitis B se introdujo en el calendario de primovacación de la CAPV en el curso escolar 1993-94, para los escolares de 1.º de ESO (13 años de edad). En el año 2000 se estableció también en el calendario de vacunación infantil a los 2, 4 y 6 meses de edad, manteniendo la vacunación de los jóvenes de 13 años hasta que coincidan ambas cohortes.



OBJETIVOS

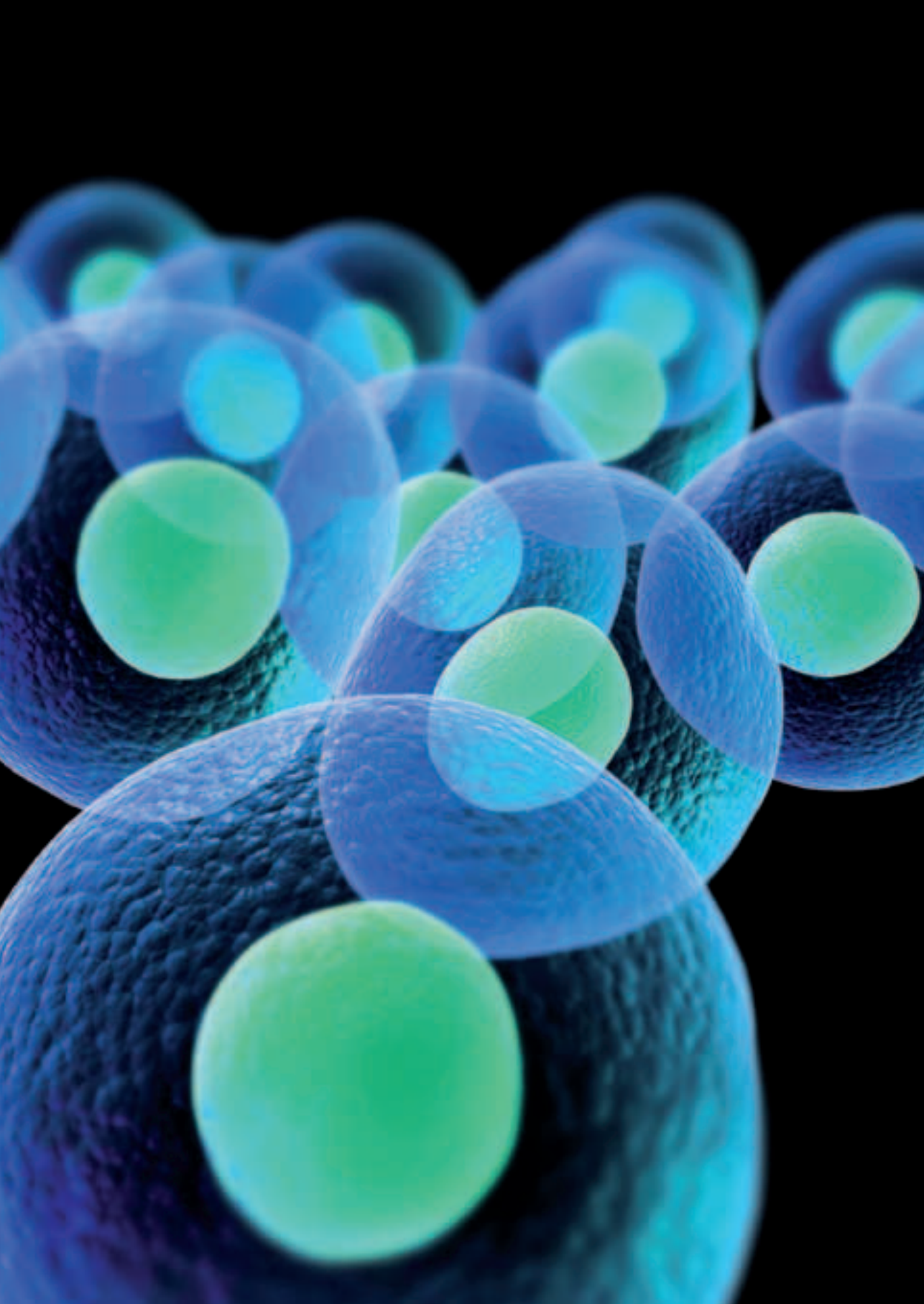
OBJETIVO PRINCIPAL

Conocer el estado inmunitario de la población de 2 a 59 años residente en la Comunidad Autónoma del País Vasco (CAPV) frente a las principales enfermedades incluidas en el calendario vacunal vigente.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Estimar la prevalencia de inmunes y susceptibles frente a las enfermedades incluidas en el programa de vacunación de la CAPV por edad y sexo e identificar posibles grupos de población sin una inmunización adecuada.
- Conocer el estado inmunitario frente a otras patologías de interés incluidas en el estudio.
- Investigar los factores asociados al estado inmunitario frente a cada una de las enfermedades estudiadas.

Adicionalmente, a raíz de la realización de esta encuesta, se ha establecido una seroteca representativa de la población de la CAPV al objeto de estudios posteriores relacionados con enfermedades inmunoprevenibles.



MATERIAL Y MÉTODOS

1. TIPO DE ESTUDIO

Estudio observacional descriptivo transversal (encuesta).

2. DISEÑO MUESTRAL

2.1. Marco muestral, sujetos del estudio

Se consideró población objeto del estudio a los individuos de ambos sexos residentes en la CAPV con edades comprendidas entre los 2 y los 59 años, ambos inclusive.

El acceso a dicha población se ha efectuado en los centros de extracción de asistencia extrahospitalaria de Osakidetza. Se eligió este marco debido a que la obtención de una muestra de sangre es una intervención mal aceptada por la población general, y la realización del muestreo en los propios centros permite disminuir la tasa de rechazo a participar, sin perder representatividad.

Una vez elegido el lugar de recogida de información, el marco poblacional al que se ha dirigido el diseño ha sido:

- En un primer momento, el conjunto de personas residentes en el País Vasco que acuden a centros de extracción públicos en el periodo de referencia del trabajo de campo.
- En un segundo momento, para alcanzar la muestra prevista, se amplió el marco de muestreo a la selección aleatoria, a partir de la tarjeta sanitaria, y su correspondiente cita en los centros de extracción seleccionados.

2.2. Tipo de muestreo y tamaño muestral

Se utilizó el muestreo por conglomerados bietápico con estratificación de las unidades de primera etapa. Las unidades muestrales determinadas eran los centros de extracción (unidades de primera etapa) y los individuos (unidades de segunda etapa o elementos muestrales).

Se asumió la situación más desfavorable (presencia de anticuerpos en el 50%) para calcular el tamaño muestral necesario para estimar la prevalencia con un error de 2,5% y una tasa de no respuesta de 5%. Tras corregir por efecto de diseño y aumentar en un 10% para compensar posibles pérdidas de recogida de información, transporte o procesamiento de las muestras, el tamaño global estimado fue de 1.680 individuos.

Partiendo de este tamaño muestral de 1.680 personas, se realizó una asignación uniforme ($n=210$ encuestas) por cada uno de los 8 grupos de edad. La diferente tasa de respuesta esperada entre hombres y mujeres y las diferentes tasas de frecuentación aconsejaron fijar tamaños por sexo en cada grupo de edad para evitar desviaciones muestrales.

En la estratificación, se efectuó una asignación muestral por comarcas sanitarias, según los datos de población adscrita a cada comarca por tarjeta sanitaria.

Se fijó un tamaño de 70 centros de extracción a fin de conseguir la suficiente dispersión de la muestra a nivel geográfico sin dimensionar excesivamente el desarrollo del trabajo de campo en cada centro (ver distribución de los centros por comarcas en el anexo 2).

Respecto al tamaño muestral de las unidades de segunda etapa (elementos muestrales) se estableció una asignación muestral de 24 individuos, igual para cada centro de extracción con objeto de obtener muestras autoponderadas.

Para garantizar la representatividad de la muestra en cada estrato y grupo de edad, permitir el cálculo posterior de los errores de muestreo y el efecto diseño, y disponer de muestras autoponderadas que permitieran utilizar estimadores poco complejos, la selección de los elementos muestrales se basó en que toda persona tuviera la misma probabilidad de acceder a cada una de las 8 muestras independientes (una por cada grupo de edad). Por ello, la selección de las unidades de primera etapa (centros de extracción) se realizó con probabilidad proporcional al tamaño.

La selección de las personas en cada centro se realizó mediante muestreo aleatorio de forma independiente para cada grupo de edad, de manera que quien acudía a su centro de extracción tenía la misma probabilidad de ser seleccionado que cualquier otra persona perteneciente al mismo grupo de edad.

2.3. Ponderación

El proceso de estimación tuvo en cuenta que se consideraron 8 grupos de edad con asignación uniforme. Es decir, la asignación por grupo de edad no es proporcional a la población y, por ello, se aplicaron los factores de ponderación asociados al muestreo estratificado. Además, la diferente tasa de frecuentación de hombres y mujeres aconsejó considerar un total de 16 estratos resultantes del cruce de la variable sexo y los ocho grupos de edad. Se consigue, de esta manera, que cada caso en la muestra tenga un peso relativo proporcional al peso de su estrato de edad y sexo en la población de la CAPV.

2.4. Criterios de Selección

Los criterios de inclusión fueron dos: residencia en la CAPV y edad comprendida entre 2 y 59 años, ambos inclusive.

Se excluyeron del estudio las personas que hubieran padecido alguna enfermedad o hubieran sido sometidos a un tratamiento que pudieran interferir en la respuesta inmunitaria normal en el momento de administración de alguna de las vacunas incluidas en el calendario de vacunaciones. Los criterios de exclusión se presentan en el anexo 3.

2.5. Periodo de estudio

El trabajo de campo comenzó en enero y finalizó en mayo de 2009 y el estudio de laboratorio y el análisis final se completaron en 2010 y 2011.

3. ENFERMEDADES Y GRUPOS DE EDAD INCLUIDOS EN EL ESTUDIO

La selección de enfermedades se realizó teniendo en cuenta:

- Características epidemiológicas y posibilidades de intervención:
 - Enfermedades prevenibles mediante vacunación incluidas en el calendario de la CAPV (difteria, tétanos, tos ferina, poliomielitis, sarampión, rubéola, parotiditis epidémica, varicela, enfermedad producida por meningococo serogrupo C, enfermedad producida por *Haemophilus influenzae* tipo b, hepatitis B).
 - Enfermedades que no cuentan con sistemas de información fiables y con escasa información a nivel poblacional (hepatitis C) o enfermedades con especial interés por su cambio de tendencia (hepatitis A).
- Disponibilidad de técnicas de laboratorio adecuadas y fiables.

- Prevalencia estimada suficientemente elevada para obtener medidas precisas.
- Costes y medios necesarios para realizar las determinaciones.

La selección de los grupos de edad se realizó en base a:

- Edad sobre la que están programadas las medidas preventivas.
- Edad a la que se alcanza un nivel máximo o mínimo de prevalencia, a partir del cual no se observan cambios significativos a nivel poblacional.

Se seleccionaron 8 grupos de edad: 2-5 años, 6-9 años, 10-14 años, 15-19 años, 20-24 años, 25-29 años, 30-39 años y 40-59 años. En el anexo 4 se presentan las enfermedades estudiadas en cada grupo de edad.

4. VARIABLES INCLUIDAS EN LA ENCUESTA

- Datos de identificación del individuo (nombre y apellidos, fecha de nacimiento, sexo, municipio de residencia, teléfono), de identificación del centro (nombre, municipio, comarca y territorio histórico) y del entrevistador.
- Caracterización de la no respuesta. Edad, sexo, nivel de estudios y motivo por el que las personas rechazan participar.
- Motivo de la extracción de sangre y número de consultas en el último mes.
- Historia de vacunaciones. Los datos sobre el estado vacunal se recogieron mediante 2 estrategias:
 1. Copia de la cartilla de vacunaciones: en el momento de la entrevista se solicitaba la cartilla de vacunaciones. Si no la llevaban consigo, en ese momento se les entregaba un sobre franqueado de respuesta para su envío posterior de una fotocopia de la misma por correo.
 2. El segundo procedimiento consistió en la consulta de los registros vacunales en Atención Primaria (Osabide).
- Otras variables que pueden condicionar el estado inmunitario y los resultados serológicos: lugar de nacimiento, características de la vivienda, número de convivientes, nivel de instrucción del individuo y de sus padres.
- Resultados serológicos. Se obtuvieron niveles cualitativos y también cuantitativos de anticuerpos frente a: toxoides tetánico y diftérico; toxina pertúsica; polisacárido capsular de *Haemophilus influenzae* tipo b; *Neisseria meningitidis* serogrupo C; así como frente a los virus del sarampión, rubéola, parotiditis, varicela-zoster, poliomielitis y de las hepatitis A, B y C.

5. TRABAJO DE CAMPO

Como parte de los preliminares del trabajo de campo se redactó el protocolo de estudio y se hicieron los contactos necesarios con la Dirección de Osakidetza. Tras la selección de los centros de extracción, se realizaron visitas a todas las comarcas sanitarias para exponer el trabajo a realizar y solicitar la colaboración del personal de enfermería y medicina de los centros seleccionados.

El trabajo de campo propiamente dicho fue realizado por personas de una empresa contratada para tal fin entre enero y mayo de 2009. Se constituyó un equipo de campo con un jefe, 2 coordinadores, 4 supervisores del transporte de muestras y 20 entrevistadores. Se elaboró un plan de tiempos con las fechas concretas de inicio y número de días de recogida de información (5 días en cada centro) con selección de las personas a incluir en la muestra en la cola de extracción. El día anterior a la fecha de inicio, los entrevistadores se presentaban al coordinador del centro, quien les indicaba el lugar en el que podían depositar el material y realizar las entrevistas.

En una primera fase, se seleccionaron, en la cola de extracción, al azar, 24 personas por centro. Los entrevistadores informaban a la población susceptible de ser seleccionada sobre las características del estudio y los objetivos, y obtenían el consentimiento informado. El resultado se registraba en la «hoja de incidencias» en caso de que la respuesta fuera negativa o imposibilidad de participar, o en la «hoja de registro» en el caso de acceder a participar. Se rellenaba el cuestionario y se les entregaba el tubo de extracción, previamente identificado, para la sangre adicional que el personal de enfermería de Osakidetza debía extraer para el estudio.

El centro conservaba las muestras desde la extracción hasta el momento en que el personal supervisor de la encuesta las llevara al hospital correspondiente. Los tubos eran etiquetados con un código de barras exclusivo para cada paciente y, además, se indicaban en el lateral los datos de centro, sexo y edad del entrevistado. La etiqueta se editaba por cuadruplicado (una para el tubo de sangre, otra para el cuestionario, otra para el consentimiento informado y otra para la hoja de registro de control diario de las entrevistas realizadas).

En una segunda fase, ante la imposibilidad de cubrir la muestra diseñada para los grupos menores de 29 años, debido a la falta de demanda en los centros de salud, se realizó un muestreo aleatorio de la tarjeta sanitaria (TIS) extrayendo una muestra de individuos en cada uno de los centros en los que no se había obtenido la muestra diseñada. Se envió una carta a su domicilio presentando el estudio y aportando la información necesaria para poder participar.

Posteriormente se contactaba y citaba por teléfono, en caso de que así lo decidieran, en sus centros de salud y se procedía a la solicitud de consentimiento informado, realización de encuesta y toma de muestra.

6. TÉCNICAS DE LABORATORIO

El transporte de muestras se realizaba diariamente a los 4 laboratorios de los hospitales de referencia. Una vez recibidas las muestras de sangre en el laboratorio y formado el coágulo a temperatura ambiente, se centrifugaron a 3.500 rpm durante 10 minutos para obtener el suero y se repartieron en 4 alícuotas que fueron almacenadas a temperatura cercana a -70° C. Una vez completada la fase de recogida, las alícuotas fueron enviadas a los correspondientes laboratorios de Microbiología destinatarios manteniendo la cadena de frío. El laboratorio del hospital de Basurto realizó las analíticas específicas de los virus Polio, Sarampión, Rubéola, Parotiditis y Varicela-Zoster; el laboratorio del hospital de Cruces realizó las analíticas de virus de la Hepatitis A, Hepatitis B y Hepatitis C; por último, el laboratorio del hospital Donostia se encargó de las analíticas de Difteria, Tétanos, Tos ferina, Meningococo C y *Haemophilus influenzae b*. La cuarta alícuota se guardó en un congelador en la Dirección de Salud Pública para su posible uso futuro.

Las técnicas utilizadas para las distintas determinaciones fueron:

a) Difteria

Determinación de IgG frente a toxoide diftérico.

- Técnica: determinación cuantitativa de anticuerpos mediante enzimoimmunoanálisis (ELISA) usando un método de referencia (*Diphtheria ELISA IgG Testkit, Genzyme Virotech GmbH, Rüsselsheim, Germany*) automatizado en analizador *DS2 ELISA Processing System (Dynex, Virginia, USA)*.
- Interpretación de resultados: se considera que poseen seroprotección frente a toxina diftérica las personas con concentración de anticuerpos igual o superior a 0,1 UI/ml. Los resultados menores de 0,1 no pueden interpretarse al estar por debajo del límite de sensibilidad técnicamente reproducible de la técnica.

b) Tétanos

Determinación de IgG frente a toxoide tetánico.

- Técnica: determinación cuantitativa de anticuerpos mediante ELISA usando un método de referencia (*Tetanus ELISA IgG Testkit, Genzyme Virotech GmbH, Rüssels-*

heim, Germany) automatizado en analizador *DS2 ELISA Processing System* (Dynex, Virginia, USA).

- Interpretación de resultados: se considera que poseen seroprotección frente a toxina tetánica las personas con concentración de anticuerpos igual o superior a 0,1 UI/ml. Los resultados menores de 0,1 no pueden interpretarse al estar por debajo del límite de sensibilidad técnicamente reproducible de la técnica.

c) Tos ferina

Determinación cuantitativa mediante ELISA de IgG frente a exotoxina pertúsica.

- Técnica: determinación de anticuerpos mediante ELISA (*Pertussis Toxin ELISA IgG Testkit, Genzyme Virotech GmbH, Rüsselsheim, Germany*) automatizado en analizador *DS2 ELISA Processing System* (Dynex, Virginia, USA).
- Interpretación de resultados: la concentración es medida en unidades *Virotech* (VE), realizándose una valoración semicuantitativa usando diferentes *cut-offs*. (VE < 9; negativo, VE ≥ 9 y < 11; positivo débil, VE ≥ 11 y < 18; positivo y VE ≥ 18; positivo fuerte). Se consideran positivos la suma de resultado positivo débil, positivo y positivo fuerte. En la ficha técnica se especifican las siguientes equivalencias: 9 VE = 36 UI/ml (FDA), 11 VE = 44 UI/ml (FDA) y 18 VE = 125 UI/ml (FDA).

d) Poliomieltis

Determinación de anticuerpos totales neutralizantes.

- Técnica: La determinación de anticuerpos frente a los poliovirus 1, 2 y 3 se realizó mediante neutralización en microplaca, siguiendo un procedimiento previamente descrito. Brevemente, 25 ml de la dilución 1:4 de la muestra previamente inactivada por calentamiento a 56°C durante 30 minutos se mezclan por separado con igual volumen de suspensiones de los virus polio 1, 2 y 3 aislados en España, a dosis de 100DICT⁵⁰. La mezcla se mantiene 30 minutos a temperatura ambiente, seguido de 18 horas a 4°C. A continuación se añaden 100 ml de una suspensión de células Hep-2 *Cincinatti*, a una concentración de 300.000 células/ml. Se sella la placa y se incuba durante 72 horas a 37°C. La muestra es positiva, y tiene anticuerpos frente a cada virus, si presenta neutralización del poder citopático de cada uno de ellos.
- Interpretación de resultados: Valoración cualitativa. Se consideraron positivos los sueros con presencia de anticuerpos neutralizantes a dilución 1:4.

e) Sarampión

Determinación de IgG específica.

- Técnica: ELISA indirecto, de origen comercial (*Enzygnost Anti-sarampión de Siemens*).
- Interpretación de resultados: Valoración cualitativa. Se consideraron positivas las muestras con absorbancia neta (ΔA) $\geq 0,20$, y negativas las que mostraban determinación de IgG específica. $\Delta A < 0,10$. Las muestras con valores de ΔA entre 0,10 y 0,20 se reensayaron, considerándose positivas si $\Delta A > 0,10$.

f) Rubéola

Determinación de IgG específica.

- Técnica: ELISA indirecto, de origen comercial (*Enzygnost Anti-Rubéola de Siemens*).
- Interpretación de resultados: Valoración cualitativa. Se consideraron positivas las muestras con absorbancia neta (ΔA) $\geq 0,20$, y negativas las que mostraban $\Delta A < 0,10$. Las muestras con valores de ΔA entre 0,10 y 0,20 se reensayaron, considerándose positivas si $\Delta A > 0,10$.

g) Parotiditis Vírica

Determinación de IgG específica.

- Técnica: ELISA indirecto, de origen comercial (*Enzygnost Anti-parotiditis de Siemens*).
- Interpretación de resultados: Valoración cualitativa. Se consideraron positivas las muestras con absorbancia neta (ΔA) $\geq 0,20$, y negativas las que mostraban $\Delta A < 0,10$. Las muestras con valores de ΔA entre 0,10 y 0,20 se reensayaron, considerándose positivas si $\Delta A > 0,10$.

h) Varicela

Determinación de IgG específica.

- Técnica: ELISA indirecto, de origen comercial (*Enzygnost anti-VZV/IgG de Siemens*).
- Interpretación de resultados: Valoración cualitativa. Se consideraron positivas las muestras con absorbancia neta (ΔA) $\geq 0,20$, y negativas las que mostraban $\Delta A < 0,10$. Las muestras con valores de ΔA entre 0,10 y 0,20 se reensayaron, considerándose positivas si $\Delta A > 0,10$.

i) Meningococo serogrupo C

Determinación de anticuerpos neutralizantes frente al meningococo C.

- Técnica: mide el poder bactericida (capacidad para destruir el meningococo) de los anticuerpos frente al meningococo presentes en el suero. La determinación es manual empleando diluciones seriadas del suero problema que se incuban con concentraciones apropiadas de un aporte externo de complemento (suero de cría de conejo) y una cepa de *Neisseria meningitidis* serogrupo C (cepa de referencia ATCC 13102). Después, las diluciones son sembradas en placas de agar sangre e incubadas a 37°C en atmósfera enriquecida con CO₂, efectuándose el recuento de bacterias viables en la dilución tratada y sin tratar («Tilt method») (2, 3).
- Interpretación de resultados: El título del poder bactericida del suero es expresado como el valor recíproco de la dilución que es capaz de lisar a ≥50% de las bacterias presentes al inicio de la incubación. Se utilizan dos puntos de corte para establecer la protección (≥1/8 ó ≥1/128).

j) *Haemophilus influenzae* tipo b

Determinación cuantitativa mediante ELISA de IgG frente a polisacárido capsular de *Haemophilus influenzae* tipo b.

- Técnica: determinación de anticuerpos mediante enzimoimmunoensayo (*VaccZyme Human anti-Haemophilus influenzae Type b EIA Kit MK016, The Binding Site, Birmingham, UK*). Estándares calibrados contra el estándar de referencia FDA 1983.
- Interpretación de resultados: se considera que un nivel de anticuerpos mayor de 0,15 mg/L proporciona protección a corto plazo y un nivel mayor de 1 mg/L lo proporciona a largo plazo.

k) Hepatitis A

Determinación de anticuerpos totales frente al virus de la hepatitis A (anti-VHA).

- Técnica: determinación de anticuerpos mediante enzimoimmunoensayo de micropartículas (*HAVAB 2.0, AxSYM, Abbott Laboratories, Wiesbaden, Germany*).
- Interpretación de resultados: La presencia de anticuerpos frente a VHA indica infección actual o pasada por el virus de la hepatitis A o vacunación.

l) Hepatitis B

Anti-HBs

Determinación cuantitativa de anticuerpos frente al antígeno de superficie del virus de la hepatitis B (anti-HBs).

- Técnica: determinación de anticuerpos mediante enzimoimmunoensayo de micropartículas (*AUSAB, AxSYM, Abbott Laboratories, Wiesbaden, Germany*).

- Interpretación de resultados: Se consideraron positivas las muestras con un valor igual o superior a 10 mUI/ml. Los anticuerpos frente al antígeno de superficie indican resolución de la enfermedad o vacunación y confieren protección frente a la reinfección.

Anti-HBc

Determinación de anticuerpos totales frente al antígeno del core del virus de la hepatitis B (anti-HBc).

- Técnica: determinación de anticuerpos mediante enzimoimmunoensayo de micropartículas (*CORE, AxSYM, Abbott Laboratories, Wiesbaden, Germany*).
- Interpretación de resultados: la presencia de anticuerpos frente al antígeno core indica exposición al virus de la hepatitis B y por lo tanto antecedente de infección, haya o no presencia del virus en el organismo.

En las muestras con resultados positivos se realizó el estudio adicional de los siguientes marcadores:

HBsAg

Determinación del antígeno de superficie del virus de la hepatitis B (HBsAg).

- Técnica: determinación de anticuerpos mediante enzimoimmunoensayo de micropartículas (*HBsAg, AxSYM, Abbott Laboratories, Wiesbaden, Germany*).
- Interpretación de resultados: la presencia de antígeno de superficie indica infección aguda o crónica por el virus de la hepatitis B.

HBeAg

Determinación del antígeno «e» del virus de la hepatitis B (HBeAg).

- Técnica: determinación de anticuerpos mediante enzimoimmunoensayo de micropartículas (*HBe, AxSYM, Abbott Laboratories, Wiesbaden, Germany*).
- Interpretación de resultados: La presencia de antígeno «e» indica infección activa y se asocia con replicación e infectividad elevada.

Anti-HBe

Determinación de anticuerpos frente al antígeno «e» del virus de la hepatitis B (anti-HBe).

- Técnica: determinación de anticuerpos mediante enzimoimmunoensayo de micropartículas (*Anti-HBe, AxSYM, Abbott Laboratories, Wiesbaden, Germany*).

- Interpretación de resultados: la presencia de anticuerpos anti-HBe indica, en la mayoría de los casos, baja infectividad.

m) Hepatitis C

Determinación de anticuerpos frente al virus de la hepatitis C (anti-VHC).

- Técnica: determinación de anticuerpos mediante enzimoimmunoensayo de micropartículas (*HCV 3.0, AxSYM, Abbott Laboratories, Wiesbaden, Germany*). En las muestras con resultado positivo se realizó inmunoblot para su confirmación (*INNO-LIA HCV Ab III update, INNOGENETICS, Ghent, Belgium*).
- Interpretación de resultados: la presencia de anticuerpos frente a VHC indica exposición al virus de la hepatitis C.

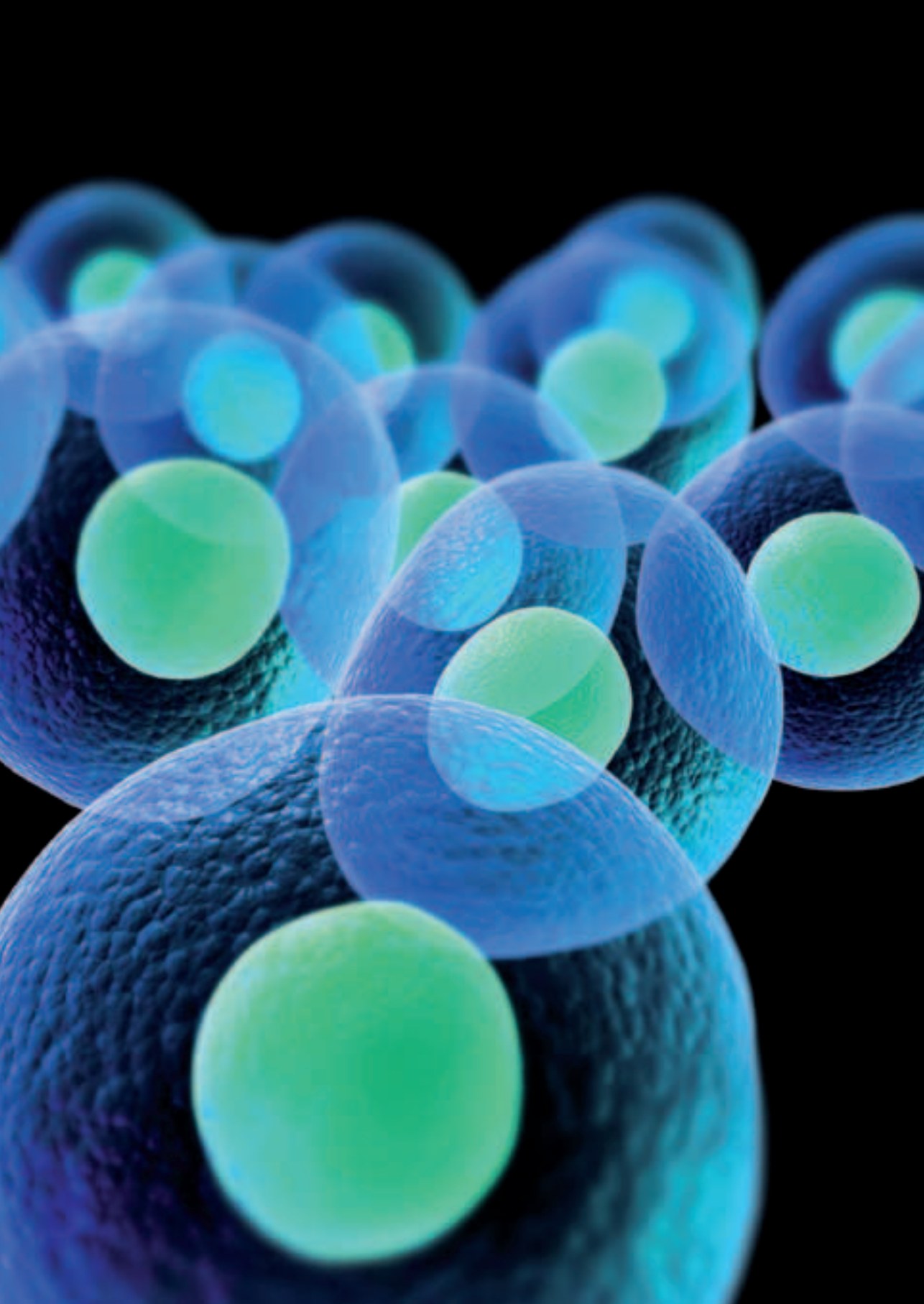
7. ANÁLISIS DE LOS DATOS

Se midió la experiencia frente a la infección mediante la prevalencia de anticuerpos o seroprevalencia, estimada por la proporción de personas que tenían un anticuerpo específico en el momento de la extracción de sangre en la población estudiada.

El concepto de susceptibilidad empleado en esta encuesta hace referencia a la población que carece de inmunidad humoral adquirida (natural o tras vacunación) a una enfermedad infecciosa. Los estudios sobre el nivel de anticuerpos protectivos y la susceptibilidad a la infección, apoyan que en la mayoría de los casos, el nivel de anticuerpos detectado con las técnicas serológicas aquí empleadas se corresponden con dicha protección. Por ello denominamos susceptibles a aquellos sujetos que no presentan anticuerpos o que no llegan al punto de corte aquí considerado. No obstante, algunas técnicas serológicas no son suficientemente sensibles, pudiendo existir protección sin que el método pueda detectarlo.

Se obtuvieron prevalencias ponderadas, mediante la utilización de factores de ponderación inversos a la probabilidad de selección, ya que ésta era distinta para cada individuo en función del muestreo utilizado. Se calcularon además los límites del intervalo de confianza de la proporción estableciendo el nivel de confianza al 95%.

El análisis descriptivo y el cálculo de las prevalencias ponderadas se realizaron mediante el paquete estadístico SPSS 17.0. Los límites del intervalo de confianza de las prevalencias se calcularon mediante el Programa para Análisis Epidemiológico de Datos Tabulados (EPIDAT). Versión 3.0.



RESULTADOS

TAMAÑO Y DISTRIBUCIÓN MUESTRAL

En las siguientes tablas se describe la composición y distribución de la muestra estudiada por edad, sexo, territorio y tipo de antígenos analizados para la encuesta, así como los casos de no respuesta.

Tabla 1. Tamaño muestral y población de la CAPV según edad y sexo.

Grupos de edad	Tamaño muestral			Población CAPV		
	Hombres	Mujeres	Total (%)	Hombres	Mujeres	Total (%)
2-5	100	106	206 (12,1)	41.596	39.531	81.127 (5,1)
6-9	99	109	208 (12,2)	38.009	36.214	74.223 (4,7)
10-14	102	125	227 (13,3)	43.420	40.900	84.320 (5,3)
15-19	88	129	217 (12,7)	45.104	42.201	87.305 (5,5)
20-24	91	125	216 (12,7)	55.656	53.248	108.904 (6,9)
25-29	82	127	219 (12,3)	75.287	71.321	146.608 (9,2)
30-39	95	115	210 (12,3)	187.600	176.067	363.667 (22,9)
40-59	98	111	209 (12,3)	318.949	322.826	641.775 (40,4)
TOTAL	755	947	1.702 (100)	805.621	782.308	1.587.929 (100)

Figura 13. Distribución comarcal de las unidades muestrales seleccionadas.

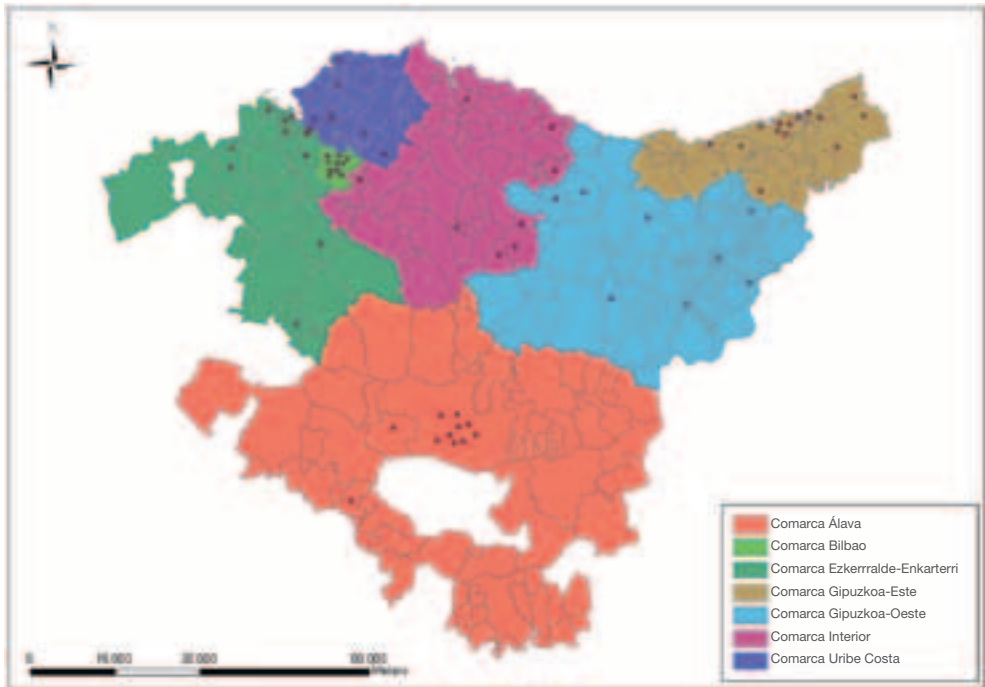


Tabla 2. Tamaño muestral por comarca sanitaria y grupo de edad.

Grupos de edad	COMARCA SANITARIA							CAPV
	Álava	Gipuzkoa Este	Gipuzkoa Oeste	Interior	Ezkerraldea Enkarterri	Uribe	Bilbao	
2-5	33	31	35	36	20	16	35	206
6-9	27	33	37	37	19	17	38	208
10-14	36	41	27	31	29	21	42	227
15-19	33	44	27	33	41	9	30	217
20-24	36	36	28	37	35	15	29	216
25-29	34	37	24	31	39	13	31	209
30-39	33	38	29	27	30	19	34	210
40-59	36	42	24	28	30	18	31	209
TOTAL	268	302	231	260	242	128	270	1.702

Tabla 3. Sueros válidos por grupos de edad y antígenos.

Grupos de edad	Poliovirus 1, 2 y 3	Difteria, Tétanos, Tos ferina ^a	Sarampión, Rubéola, Parotiditis vírica Varicela	Hepatitis A, Hepatitis B, Hepatitis C ^b	Meningococo C	<i>Haemophilus influenzae b.</i>
2-5	203	182	203	185	145	172
6-9	207	191	208	192	159	188
10-14	223	215	223	217	176	213
15-19	214	207	214	210	175	203
20-24	215	208	215	209	178	207
25-29	207	198	207	199	167	198
30-39	208	201	210	201	170	201
40-59	209	204	209	202	182	204
TOTAL	1.686	1.606	1.689	1.615	1.352	1.586

^aNúmero de sueros válidos para Tétanos y Difteria. Es algo menor en el caso de la Tos ferina.

^bNúmero de sueros válidos para hepatitis A y hepatitis C. La hepatitis B depende de los Ac-s medidos.

NO RESPUESTA

Tabla 4. Porcentajes de no respuesta según grupo de edad en cada fase.

Grupo de edad	No respondedores (%)		Respondedores (número)
	1.ª Fase	2.ª Fase	
2-5	20,3	39,0	210
6-9	11,9	25,5	209
10-14	12,1	16,1	234
15-19	12,2	30,7	222
20-24	9,6	34,0	217
25-29	17,5	37,6	211
30-39	16,1	-	213
40-59	16,9	-	211
TOTAL	14,7	29,9	1.727

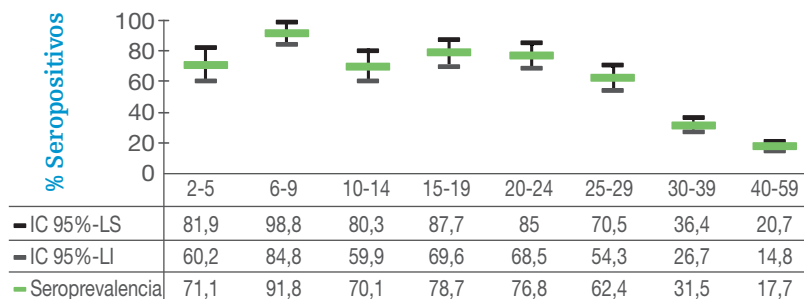
Tabla 5. Motivos de no respuesta en la 1.ª fase.

Motivo de NO respuesta	Casos	%
Falta de tiempo	47	23,1
Temor a la extracción	52	25,6
Cantidad de sangre	19	9,3
Falta de interés	69	33,9
Sentirse débil	9	4,4
No comprende el idioma	2	0,9
No consta	5	2,5

El número final de sujetos válidos incluidos en el estudio fue de 1.702, puesto que de las 1.727 personas captadas, 25 no fueron casos válidos (en 11 de ellos no se pudo obtener muestra sanguínea, en 3 no se obtuvo muestra suficiente para realizar las diferentes determinaciones y 11 no completaron el cuestionario).

PREVALENCIA DE ANTICUERPOS FRENTE AL TOXOIDE DIFTÉRICO

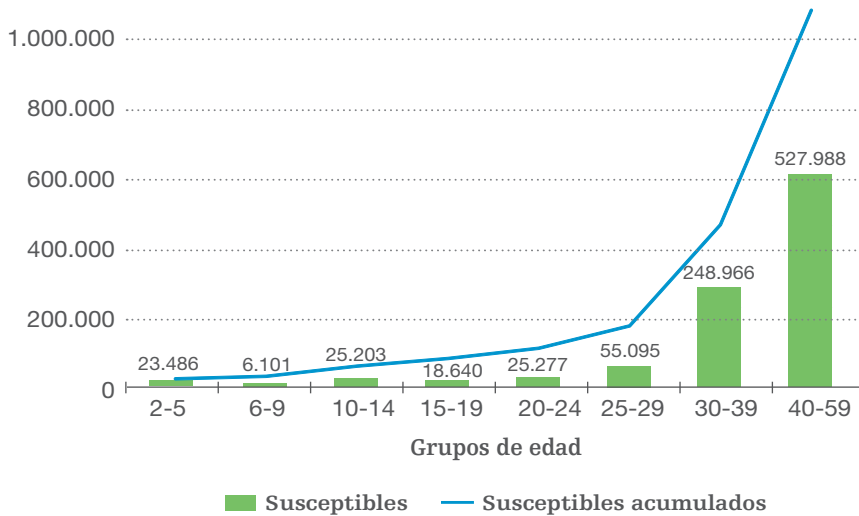
Figura 14. Prevalencia de anticuerpos de tipo IgG frente al toxoide diftérico por grupos de edad.



El porcentaje de sujetos con un nivel de Ac. protectores frente a la difteria (ELISA, nivel de detección 0,1 UI/mL) fue del 91,8% en el grupo de edad de 6 a 9 años, mientras que en el de 10-14 años fue de 70,11% y de 78,7% a los 15-19 años. En los 25-29 años se mantuvo en 62,4% y fue menor en 30-39 años (31%) y en 40-59 años (17%) (figura 14).

En consecuencia, la población susceptible a difteria se acumula de forma relevante a partir de los 30 años de edad, siendo la acumulación mayor en las edades más adultas (figura 15).

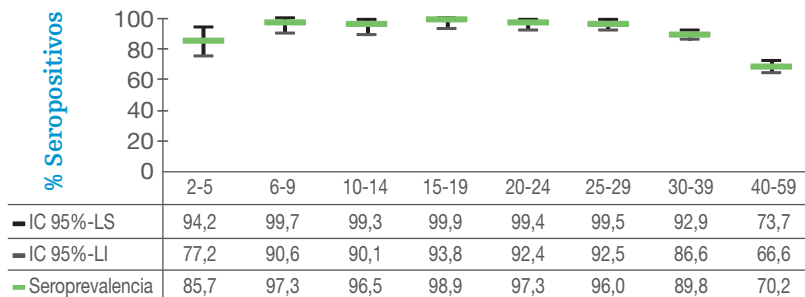
Figura 15. Estimación de población susceptible a la difteria.



PREVALENCIA DE ANTICUERPOS FRENTE AL TOXOIDE TETÁNICO

El nivel de seroprotección frente al tétanos (ELISA, nivel de detección 0,1 UI/mL) fue de 85,7% en los menores de 6 años de edad, y del 97,3% en el grupo de 6 a 9 años (tras 5 dosis de vacuna DTPa). Se mantienen niveles por encima del 95% hasta el grupo de 30-39 años donde descenden hasta el 89,8%. A partir de los 40 años de edad la cobertura es del 70,2% (figura 16).

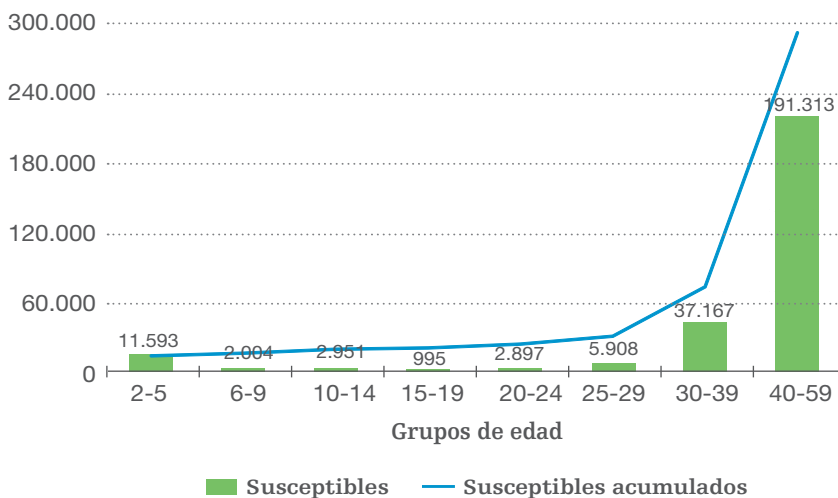
Figura 16. Prevalencia de anticuerpos de tipo IgG frente al toxoide tetánico por grupos de edad. ELISA, nivel de detección 0,1 UI/mL.



El porcentaje de varones con anticuerpos frente al toxoide tetánico fue mayor que el de mujeres, especialmente en los grupos de 40-49 y 50-59 años de edad (85,9% y 72,6% para los varones frente a 66,2% y 45,9% para las mujeres, respectivamente).

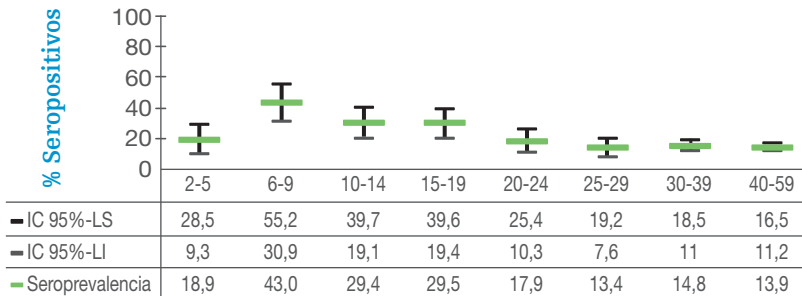
Tal como se observa en la figura 17, se estimó que en el año 2009, 254.828 personas entre 2 y 60 años eran susceptibles al tétanos en la CAPV.

Figura 17. Estimación de población susceptible al tétanos.



PREVALENCIA DE ANTICUERPOS FRENTE AL TOXOIDE PERTÚSICO

Figura 18. Prevalencia de anticuerpos de tipo IgG frente a la toxina pertúsica (ELISA) por grupos de edad.



El porcentaje de sujetos investigados con anticuerpos detectables frente a la toxina pertúsica se situó en un 19% en la población de 2-5 años de edad, aumentó hasta el 43% en el grupo de 6-9 años y disminuyó posteriormente de modo progresivo hasta el grupo de 25-29 años, edad a partir de la cual se observó una estabilización (figura 18).

La serología de *Bordetella pertussis* presenta limitaciones (principalmente falta de sensibilidad del anticuerpo frente a la toxina pertúsica, persistencia corta, etc.), que no permiten, a partir de los datos de esta encuesta, efectuar una estimación certera del número de personas susceptibles a la tos ferina en la CAPV.

PREVALENCIA DE ANTICUERPOS FRENTE A POLIOVIRUS

La enfermedad poliomiélfítica está asociada fundamentalmente a poliovirus 1 y 3. Sin embargo la respuesta vacunal y sobre todo el mantenimiento de la inmunidad a largo plazo difiere entre los poliovirus 1 y 2 con un comportamiento similar, y el poliovirus 3. Estos resultados también se observan en esta encuesta. La prevalencia de anticuerpos frente a poliovirus 1 y 2 fue prácticamente del 100% en todos los grupos de edad. El nivel de protección frente al poliovirus fue muy alto y mantuvo estos niveles sin decaer en los grupos de mayor edad (figuras 19 y 20).

Figura 19. Prevalencia de anticuerpos frente a poliovirus tipo 1 por grupos de edad. (ELISA, nivel de detección 0,1 UI/mL).

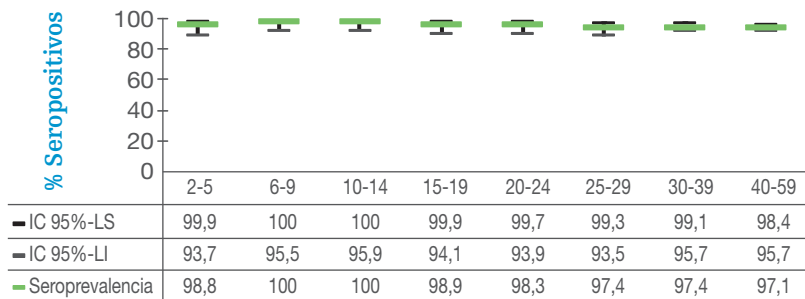
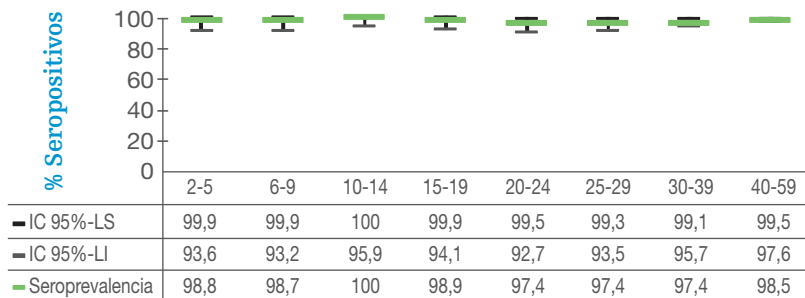


Figura 20. Prevalencia de anticuerpos frente a poliovirus tipo 2 por grupos de edad (anticuerpos neutralizantes a título $\geq 1/4$).



El número total de susceptibles acumulado a poliovirus 1 y poliovirus 2 aumentó con la edad, pero se mantuvo en cifras muy bajas, alrededor de 10.000 personas (menos de 0,5% de la población) (figuras 21 y 22).

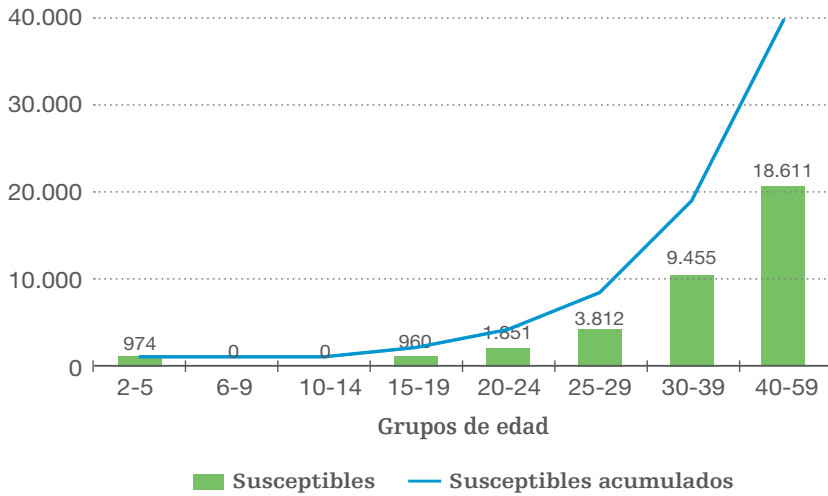
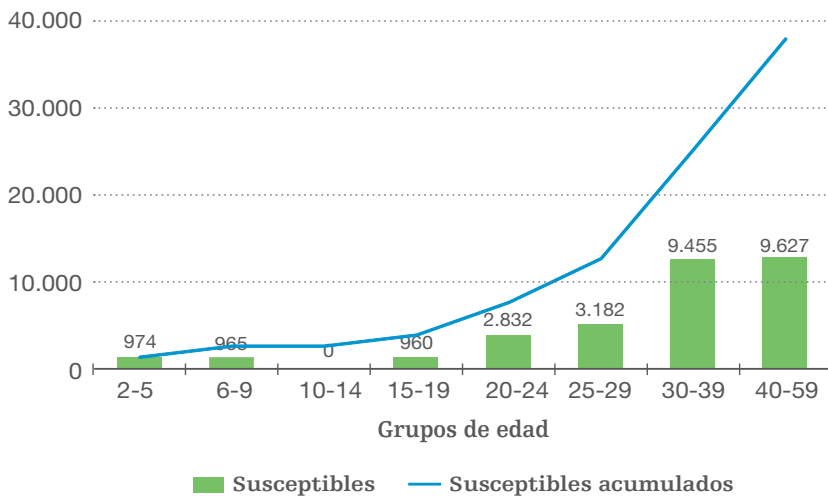
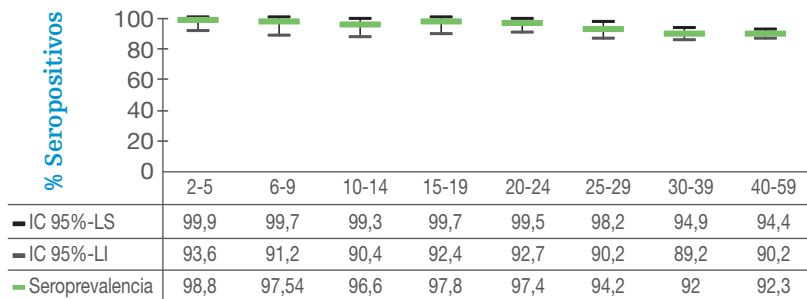
Figura 21. Estimación de población susceptible a poliovirus tipo 1.**Figura 22.** Estimación de población susceptible a poliovirus tipo 2.

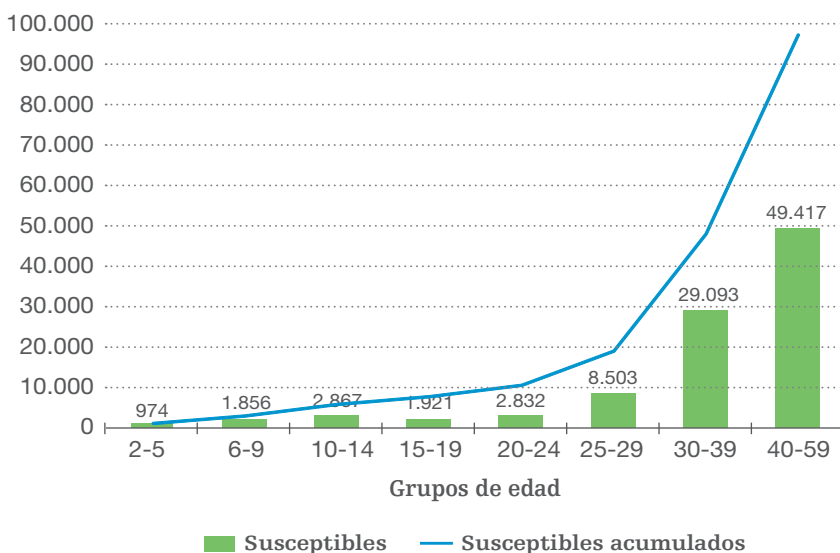
Figura 23. Prevalencia de anticuerpos frente a poliovirus tipo 3 por grupos de edad (anticuerpos neutralizantes a título $\geq 1/4$).



La prevalencia de anticuerpos frente a poliovirus 3 fue superior a 97% en los primeros cinco grupos de edad, hasta los 25 años. Estas cifras de prevalencia descendieron a partir de esta edad, pero manteniéndose por encima de 90% en todos los grupos de edad (figura 23).

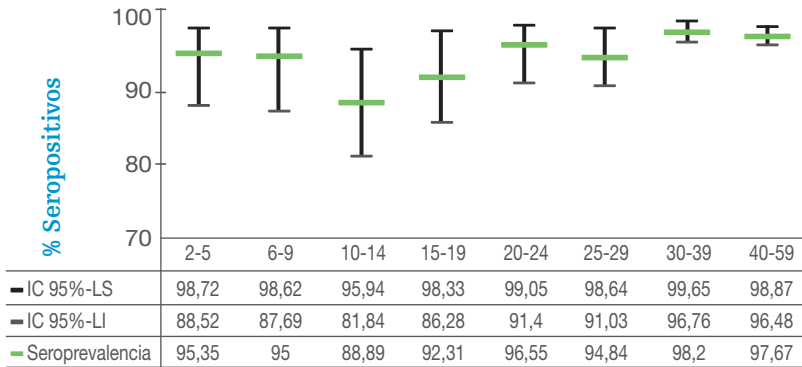
El número total de susceptibles acumulado a poliovirus 3 aumentó con la edad, y se estimó que en la CAPV aproximadamente un 2% de la población no estaría protegida frente a poliovirus 3 (figura 24).

Figura 24. Estimación de población susceptible a poliovirus tipo 3.



PREVALENCIA DE ANTICUERPOS FRENTE AL VIRUS DEL SARAMPIÓN

Figura 25. Prevalencia de anticuerpos de tipo IgG frente al virus del sarampión (ELISA) por grupos de edad.



El porcentaje de población inmune en los grupos de 2 a 5 (a pesar de que los niños y niñas de 2 y 3 años sólo habían recibido la primera dosis de TV) y 6 a 9 años de edad se situó en torno al 95% (figura 25). Las personas de 20 y más años de edad presentaron inmunidad en al menos el 94% de la población. Por el contrario, sólo el 88,9% de los niños y niñas de 10 a 14 años y el 92,3% de los jóvenes de 15 a 19 años presentaron anticuerpos detectables mediante ELISA frente al virus del sarampión.

Figura 26. Estimación de población susceptible al sarampión.

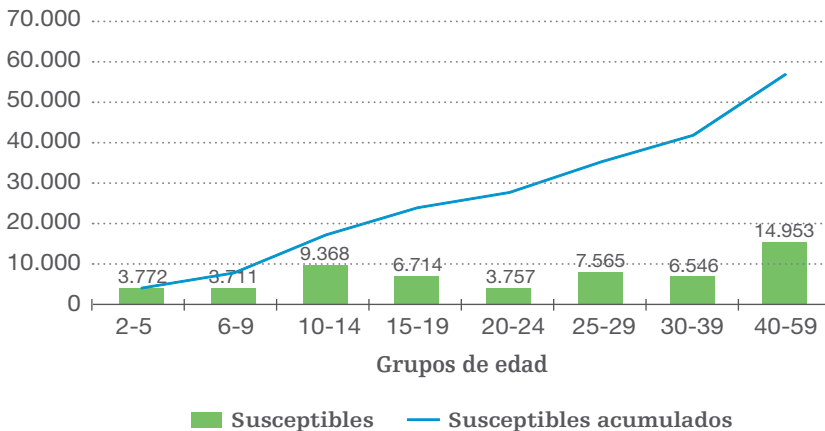
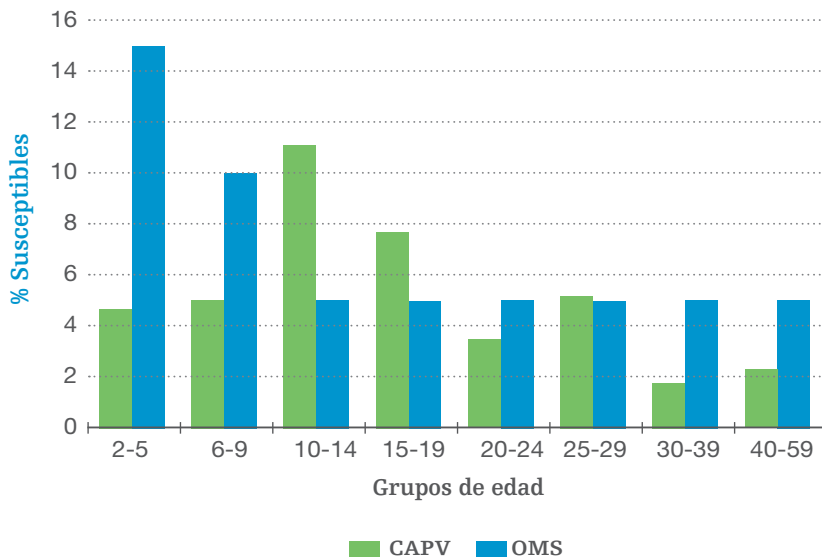


Figura 27. Porcentaje de susceptibles a sarampión por grupos de edad. Estimación CAPV y recomendación OMS.



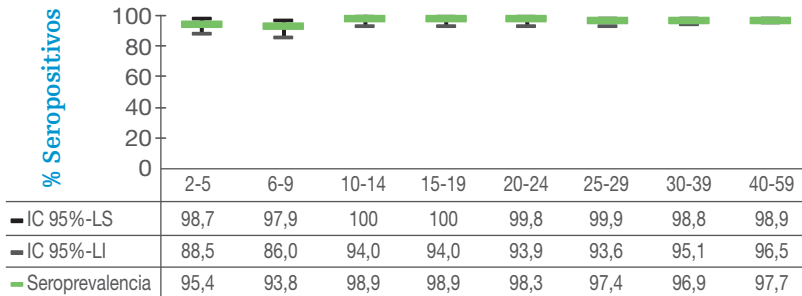
Tal como se observa en la figura 26, se puede estimar que unos 16.000 niños, niñas y adolescentes de 10 a 19 años de edad eran susceptibles a sarampión en la CAPV. El número total acumulado de personas susceptibles entre 2 y 60 años de edad fue de unas 56.000.

La figura 27 muestra el porcentaje de susceptibles a sarampión en la CAPV y el máximo tolerable según la OMS en cada grupo de edad. El 11% de las personas de 10 a 14 años y el 8% de los jóvenes de 15 a 19 años carecían de anticuerpos detectables y eran, por tanto, susceptibles de enfermar. El máximo que recomienda la OMS es de 5%.

PREVALENCIA DE ANTICUERPOS FRENTE AL VIRUS DE LA RUBÉOLA

La seroprevalencia de anticuerpos detectables frente al virus de la rubéola por grupo de edad se presenta en la figura 28.

Figura 28. Prevalencia de anticuerpos de tipo IgG frente al virus de la rubéola (ELISA) por grupos de edad.



Más del 90% de las personas encuestadas de todos los tramos de edad considerados presentaron anticuerpos anti-rubéola, y a partir de los 10 años de edad este porcentaje fue superior al 96%. Resultaron susceptibles a la rubéola aproximadamente el 5% de los niños y niñas de 2 a 5 años, y el 6% del grupo de 6 a 9 años de edad.

Restringiendo la estimación a las mujeres (figura 29), se observó que solamente el 2-3% de las mayores de 15 años y aproximadamente el 2% de las de 2 a 5 años de edad fueron susceptibles, a pesar de que la mitad de las cohortes de este último grupo habían podido recibir sólo una dosis de vacuna por su edad. El 100% de las niñas de 6 a 14 años resultaron inmunes.

Figura 29. Prevalencia de anticuerpos frente al virus de la rubéola (ELISA) en mujeres, por grupo de edad.

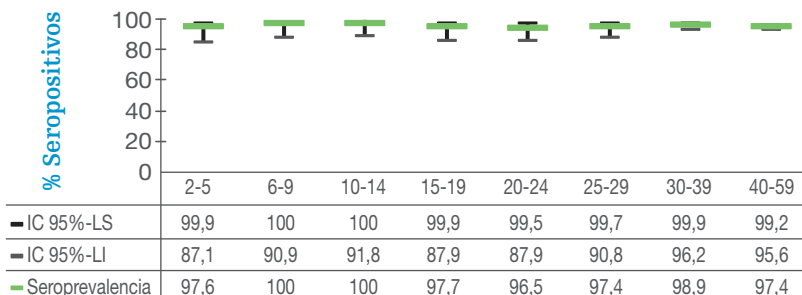
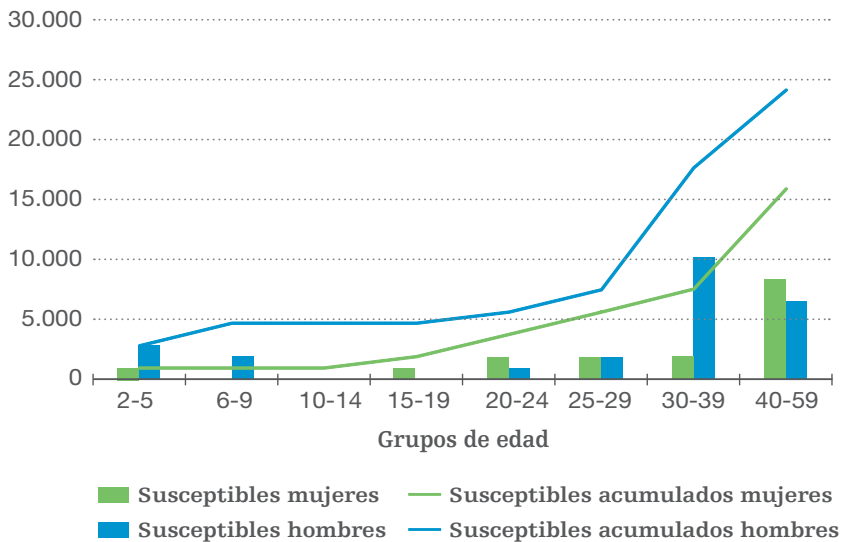


Figura 30. Estimación de población susceptible a la rubéola por grupo de edad y sexo.



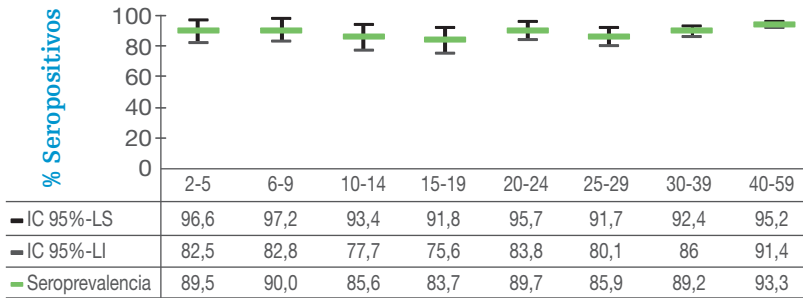
La figura 30 presenta la cantidad, en números absolutos, de personas de cada sexo susceptibles a la rubéola en cada grupo de edad y el total acumulado en la población de la CAPV.

PREVALENCIA DE ANTICUERPOS FRENTE AL VIRUS DE LA PAROTIDITIS

La figura 31 presenta la seroprevalencia de anticuerpos detectables frente al virus de la parotiditis por grupo de edad.

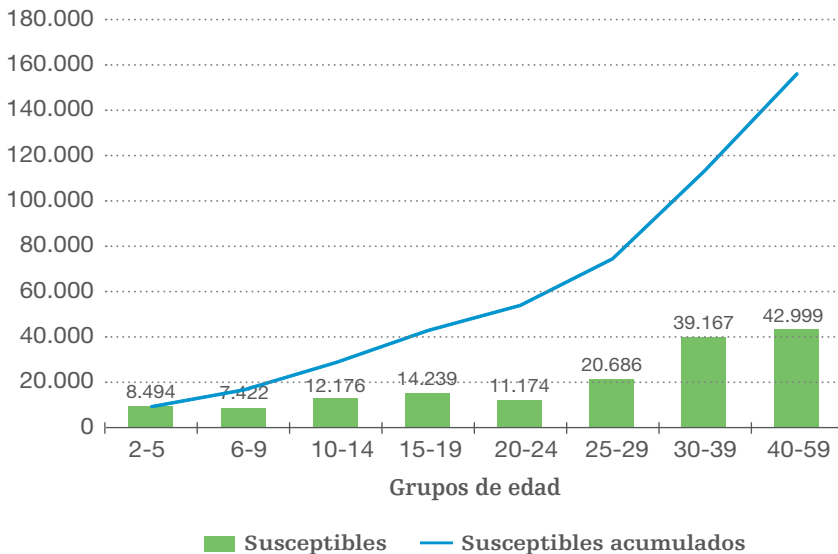
La prevalencia de anticuerpos frente al virus de la parotiditis fue bastante estable a lo largo de los diferentes tramos de edad estudiados. En concreto, el 90% de la población menor de 10 años resultó inmune, siendo este porcentaje algo menor en los grupos de 10 a 14 (86%) y 15 a 19 años de edad (84%). En los grupos comprendidos entre los 20 y 40 años de edad el porcentaje de inmunes se situó entre el 86% y 90%, superando ligeramente el 93% a partir de los 40 años.

Figura 31. Prevalencia de anticuerpos de tipo IgG frente al virus de la parotiditis (ELISA) por grupos de edad.



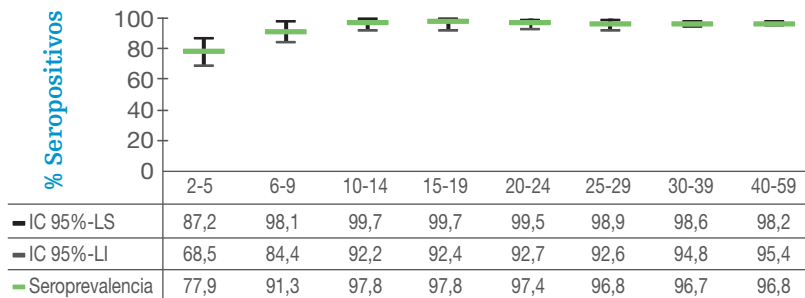
La figura 32 muestra el número absoluto de personas susceptibles a parotiditis vírica en la CAPV en cada grupo de edad, y el acumulado. Hay unos 54.000 personas menores de 25 años susceptibles a parotiditis; de ellas, más de la mitad son menores de 15 años.

Figura 32. Estimación de población susceptible a la parotiditis.



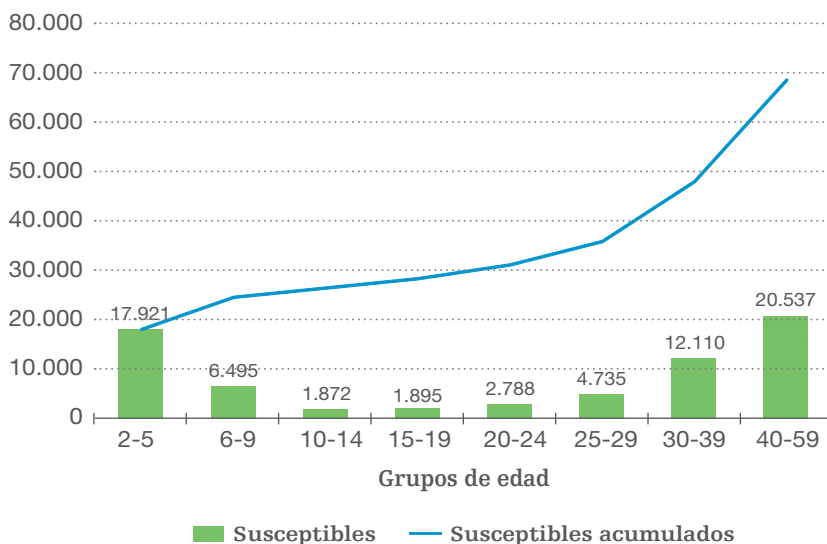
PREVALENCIA DE ANTICUERPOS FRENTE AL VIRUS DE LA VARICELA

Figura 33. Prevalencia de anticuerpos frente al virus de la varicela (ELISA) por grupos de edad.



El 78% y el 91% de los niños y niñas de 2-5 y 6-9 años de edad respectivamente presentaron anticuerpos frente al virus varicela-zoster, demostrando estar protegidos frente a la varicela (figura 33). Este porcentaje fue superior a 96% en los restantes grupos de edad estudiados.

Figura 34. Estimación de población susceptible a la varicela.



El mayor número de sujetos susceptibles se presentó en el grupo de 2 a 5 años de edad. A partir de los 6-9 años la curva de susceptibles acumulados se mantuvo prácticamente sin variaciones hasta la edad de 30 años. En el conjunto de la población menor de 60 años de la CAPV hubo casi 70.000 personas susceptibles, de las que casi 25.000 fueron menores de 10 años (figura 34).

PREVALENCIA DE ANTICUERPOS FRENTE A *NEISSERIA MENINGITIDIS* SEROGRUPO C

Figura 35. Prevalencia de anticuerpos frente a *Neisseria meningitidis* serogrupo C por grupos de edad. Poder bactericida del suero, título $\geq 1/8$.

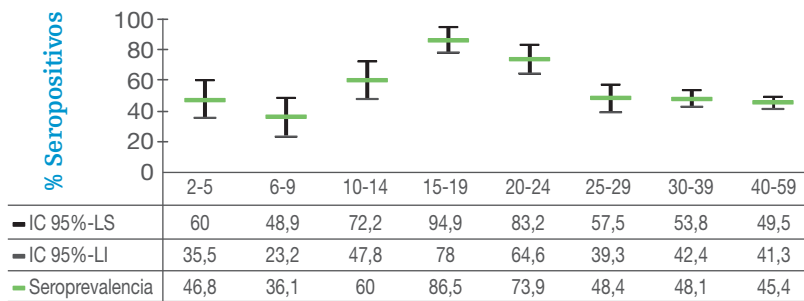
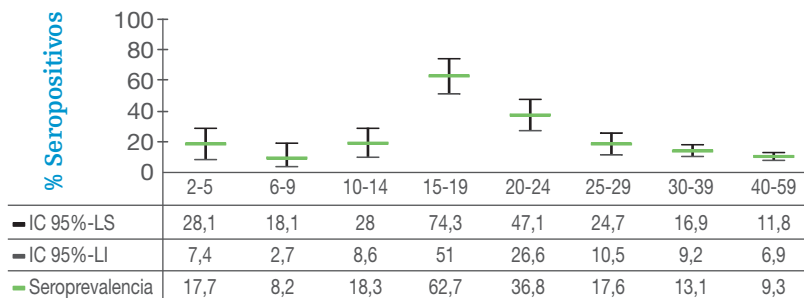


Figura 36. Prevalencia de anticuerpos frente a *Neisseria meningitidis* serogrupo C por grupos de edad. Poder bactericida del suero, título $\geq 1/128$.

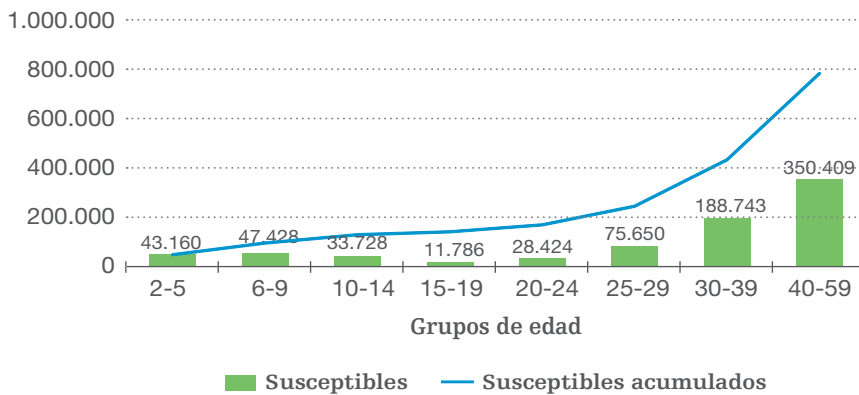


El nivel de seroprotección (títulos $\geq 1/8$) en el grupo de 2-5 años de edad fue del 46,8% y menor (36,1%) en el grupo de 6-9 años (figura 35). A partir de los 10 y hasta los 24 años de edad la tasa de seroprotección fue mayor, concretamente 60,0%, 86,5% y 73,9% en los grupos de 10-14, 15-19 y 20-24 años respectivamente. A partir de los 25 años se mantiene estable en torno al 45-48%. Un patrón similar, pero con valores de seroprotección más bajos, se observó al tomar como referencia títulos de anticuerpos protectores con valor $\geq 1/128$ (figura 36).

Considerando el punto de corte ($\geq 1/8$), el número de personas susceptibles en la CAPV ascendió a 779.328. Hay que destacar que el número de personas susceptibles en el grupo de edad de 15-19 años fue muy inferior al del resto (figura 37).

En el porcentaje de probables susceptibles frente al meningococo C de la gráfica 37 debe tenerse en cuenta que en la actualidad se desconoce si hay otros determinantes inmunológicos (otros anticuerpos, linfocitos T, etc.) que confieran inmunidad, por lo que estos datos deben valorarse con cautela y representan el escenario más desfavorable.

Figura 37. Estimación de población susceptible a *Neisseria meningitidis* serogrupo C. (sin anticuerpos bactericidas a título $\geq 1/8$)



PREVALENCIA DE ANTICUERPOS FRENTE A *HAEMOPHILUS INFLUENZAE* TIPO b

Se detectaron anticuerpos frente a *Haemophilus influenzae* tipo b ($\geq 0,15\text{mg/L}$) en un porcentaje elevado de los sujetos estudiados de todos los grupos de edad ($>94\%$). En el grupo de menores de 6 años el nivel de protección fue del 100%. Se observó una ligera disminución en el grupo de 10 a 14 años, también protegido mediante vacunación en su infancia. El nivel más bajo de anticuerpos se encontró en los jóvenes de 20 a 24 años de edad, cuya protección fue adquirida de forma natural (figura 38).

Figura 38. Prevalencia de anticuerpos frente a *Haemophilus influenzae* tipo b por grupos de edad (ELISA , polisacárido capsular).

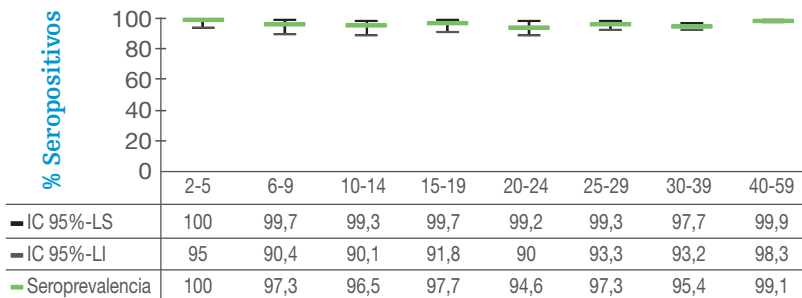
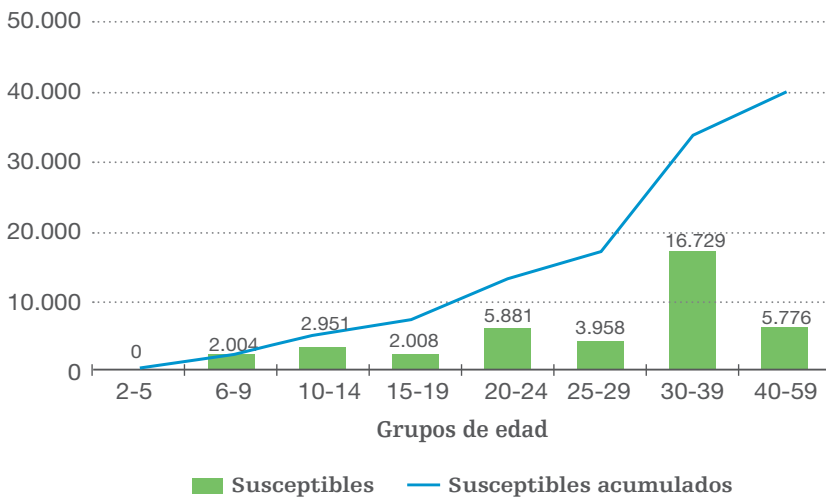


Figura 39. Estimación de población susceptible a *Haemophilus influenzae* tipo b.

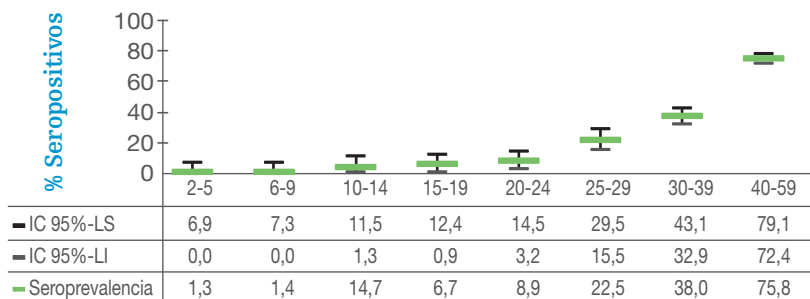


En la figura 39 se muestra una estimación del número de personas susceptibles por grupo de edad y del número acumulado en la CAPV. Se puede estimar que 39.307 personas menores de 60 años de edad eran susceptibles a *Haemophilus influenzae* tipo b, de las que 4.955 (12,6%) se encontraban entre los 6 y los 14 años de edad.

PREVALENCIA DE ANTICUERPOS FRENTE AL VIRUS DE LA HEPATITIS A

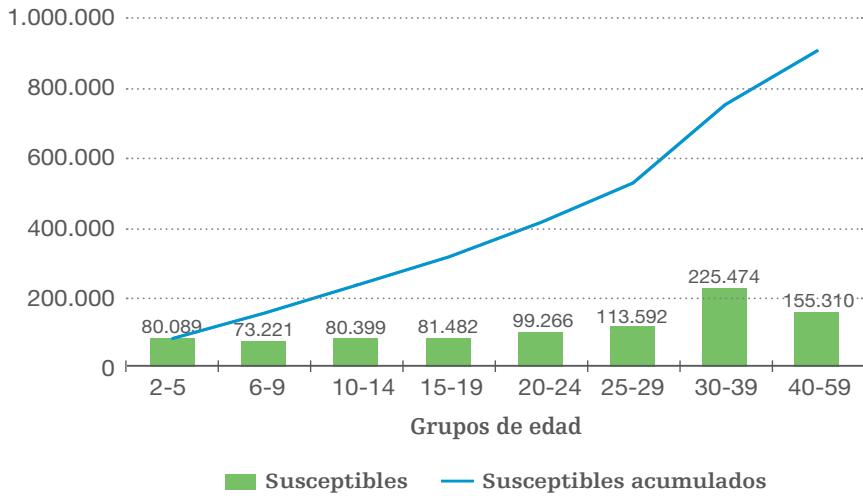
La prevalencia de anticuerpos frente al virus de la Hepatitis A aumentó en función de la edad (figura 40). El nivel de inmunidad frente a este virus fue muy bajo hasta los 24 años (menor al 10%), pero aumentó con rapidez a partir de dicha edad alcanzando un 38% en el grupo de 30-39 años y un 76% en el de 40-59 años de edad.

Figura 40. Prevalencia de anticuerpos frente al virus de la hepatitis A (ELISA) por grupos de edad.



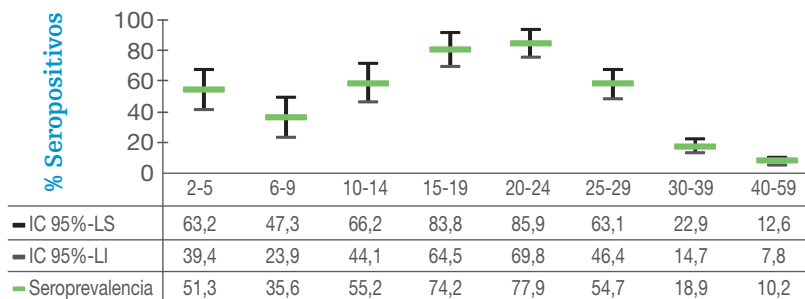
El número de personas susceptibles a la hepatitis A en la CAPV es elevado en todas las edades, siendo el total de susceptibles acumulado en la población de 2 a 59 años de alrededor de 900.000 (figura 41).

Figura 41. Estimación de población susceptible al virus de la hepatitis A.



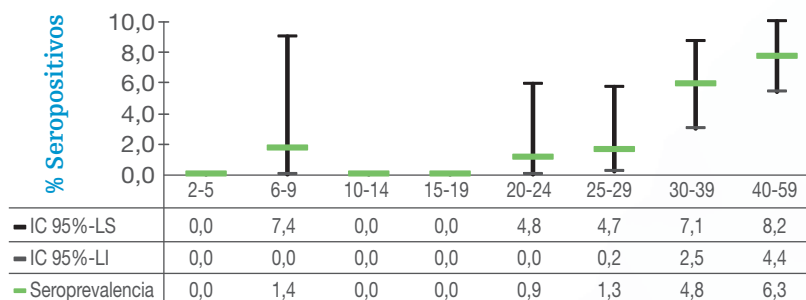
PREVALENCIA DE ANTICUERPOS FRENTE AL VIRUS DE LA HEPATITIS B

Figura 42. Prevalencia de anticuerpos frente al antígeno de superficie del virus de la hepatitis B por grupos de edad (antiHBs \geq 10mUI/mL, ELISA).



Alrededor del 50% de los niños y niñas menores de 5 años de edad presentaron antiHbBs. El porcentaje de niños con este anticuerpo fue menor en el grupo de 6-9 años (35,62%), recuperándose en aquellos grupos de edad que habían sido vacunados con cualquiera de las pautas del calendario vacunal de la CAPV (menores de 30 años de edad). En los mayores de esta edad se observó una disminución importante de población con antiHbBs, lo que se corresponde con cohortes que no han sido vacunadas, salvo casos o grupos en los que concurren circunstancias especiales.

Figura 43. Prevalencia de anticuerpos frente al antígeno *core* del virus de la hepatitis B (antiHBc), por grupos de edad.

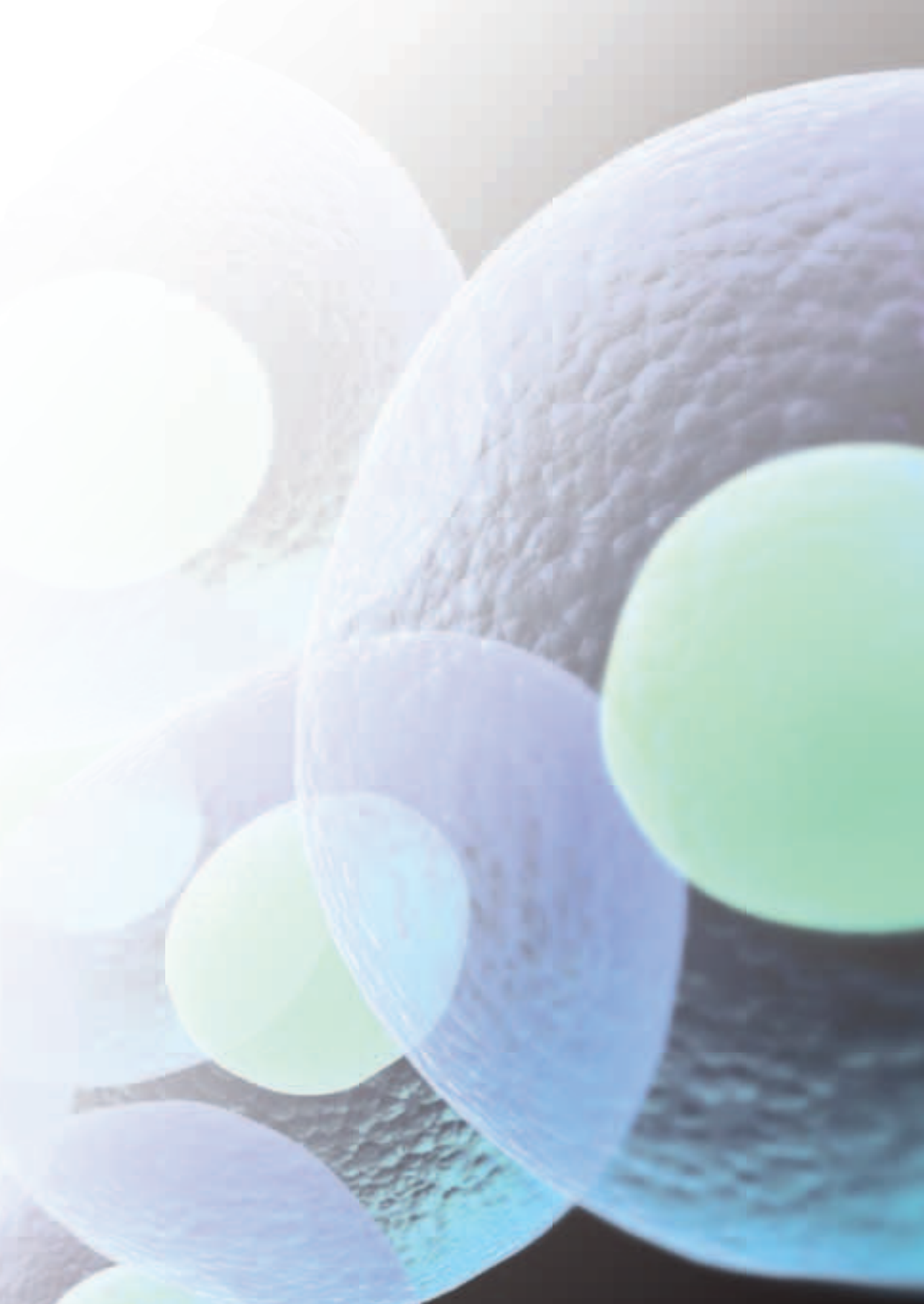


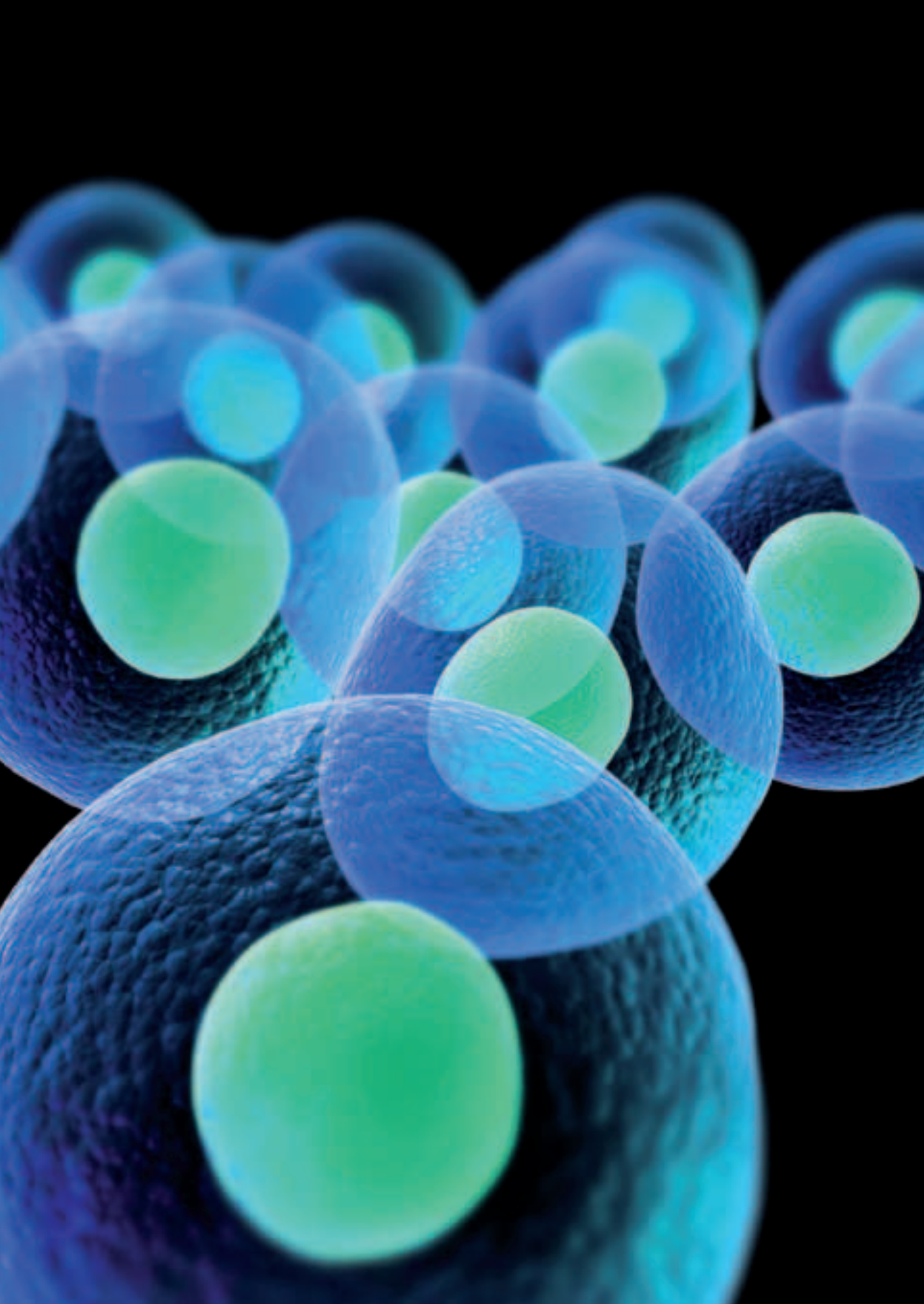
La prevalencia de anticuerpos frente al antígeno *core* del virus de la hepatitis B (marcador de exposición al virus) fue muy baja en los menores de 30 años. A partir de esta edad se observó mayor prevalencia, pero en ningún grupo de edad fue superior al 10%.

Es conocido que la ausencia de anticuerpos detectables frente al virus de la hepatitis B en personas vacunadas no implica una susceptibilidad frente a la enfermedad.

PREVALENCIA DE ANTICUERPOS FRENTE AL VIRUS DE LA HEPATITIS C

La prevalencia de infección por el virus de la hepatitis C en la muestra seleccionada fue del 0,7 %, con un IC al 95% de 0,3-1,2. El grupo de edad con mayor prevalencia fue el de 40-59 años, con un 1,5% (IC 0,5-2,5). De los 4 casos positivos, en tres la infección por el virus constaba como antecedente.





DISCUSIÓN

DIFTERIA

Los resultados de seroprevalencia muestran que el nivel de protección fue máximo en el grupo de 6 a 9 años, edades a las que se han administrado las 5 dosis de vacuna DTP/DTPa del calendario de primovacunación vigente en la CAPV. Una vez administrada la última dosis de recuerdo a los 16 años, se produce una progresiva pérdida de inmunidad con la edad. Estos resultados presentan similitudes con los obtenidos en otras CCAA como Cataluña, Madrid o Galicia, y en otros países de Europa Occidental, donde la seroprotección en adultos jóvenes decrece a partir de los 30 años (4,5).

Aunque hasta fechas recientes se ha recomendado una dosis de recuerdo de Td cada 10 años, esto no se ha traducido en niveles de seroprotección adecuada en los grupos de mayor edad. Los resultados muestran, por tanto, un riesgo potencial de padecer difteria en edades adultas. Sin embargo, hace muchos años que la difteria no plantea problemas en nuestro medio. Algunos autores han sugerido explicaciones diversas para esta situación, como la existencia de memoria inmunológica en ausencia de niveles teóricos de seroprotección o una baja transmisibilidad en adultos (6). No obstante, la baja prevalencia de anticuerpos protectores detectada en la población adulta puede ser un riesgo ante la eventual reintroducción de la enfermedad en nuestro medio desde zonas donde la infección es endémica. Por lo tanto, los esfuerzos deben dirigirse a la obtención de altas coberturas vacunales en la edad infantil, y al mantenimiento de la inmunidad en la edad adulta.

TÉTANOS

El porcentaje de positivos entre los menores de 6 años fue relativamente bajo, aunque en la presente encuesta no se estudiaron niveles de anticuerpos entre 0,01 y 0,1 UI/mL.

Esta franja se considera de inmunidad parcial, especialmente si se emplean métodos serológicos como el ELISA que detectan anticuerpos totales (sean o no neutralizantes). Por tanto, su detección hubiera incrementado algo la positividad obtenida. En el resto de grupos estudiados, nuestros resultados no difieren sustancialmente de los obtenidos en otras encuestas de CCAA como Galicia, donde se obtuvieron prevalencias por encima del 90% hasta los 25-29 años (7), Cataluña, donde el 99% de los jóvenes y 68% de adultos tenían protección (8) o Madrid, con elevada protección en la población de 2 a 30 años (9). Los resultados de la encuesta demuestran una clara mejoría en la inmunidad de la población adulta (20-59 años de edad) frente al tétanos, con respecto a la observada en estudios seroepidemiológicos realizados en Gipuzkoa en 1985-89 y 1990, respectivamente (10,11). Por tanto, la evolución de la situación inmunitaria frente al tétanos está siendo positiva en la CAPV con un claro y progresivo incremento de la inmunidad en la población.

Los niveles de seroprotección frente al tétanos se correlacionan con la epidemiología de esta enfermedad en nuestro medio, ya que el 83% de los casos ocurren actualmente en mayores de 45 años no vacunados o incorrectamente vacunados (12). Por lo tanto, el objetivo de Salud Pública respecto al tétanos debe ser garantizar una adecuada primovacunación hasta los 16 años, y completar 5 dosis en la población adulta insuficientemente vacunada.

TOS FERINA

Actualmente no existe un punto de corte aceptado internacionalmente para evaluar la inmunidad frente a *Bordetella pertussis* empleando la toxina pertúsica ni ningún otro antígeno de este microorganismo (13). En este trabajo se han asumido los recomendados por el fabricante (ver material y métodos).

Pocos años tras la infección natural y/o la vacunación desaparecen los anticuerpos frente a la toxina pertúsica. Otros marcadores serológicos (pertactina, hemaglutinina filamentosa) están sujetos al mismo problema, pero además presentan un alto grado de inespecificidad. Por lo tanto, estudios de seroprevalencia como tales son difícilmente abordables. Sin embargo, estos estudios tienen utilidades importantes en la situación actual como a) servir de base para estudios posteriores y así poder trazar la tendencia de la tos ferina en una población y marco geográfico concreto (13) y b) analizar la circulación de *Bordetella pertussis* dado que títulos altos (>125 ESEN U/mL), son indicadores de infección reciente (14). En concreto, en el presente estudio sólo 2,4% de las personas encuestadas presentaron títulos altos de anti-toxina pertúsica, lo que sugiere que la circulación de *Bordetella pertussis* en la población de la CAPV ha sido limitada en años recientes, resultado concordante con la buena cobertura que la vacunación anti tos ferina obtiene en nuestra comunidad y con la baja incidencia de la tos ferina desde me-

diados de los noventa. No obstante, la experiencia obtenida en la CAPV y en otras áreas de Europa demuestran que la tos ferina sigue presente y es un riesgo de enfermedad grave para los lactantes que por su corta edad aún no han sido vacunados o que lo han sido de modo incompleto, siendo estos una parte importante de los casos detectados (15). Por tanto, resulta esencial mantener una cobertura de vacunación elevada y ajustada a la edad (sin retrasos en la vacunación que permitan una exposición indebida de los lactantes), así como efectuar una vigilancia estrecha de la enfermedad, reforzando su diagnóstico tanto en Pediatría, como entre adolescentes y adultos jóvenes (Atención Primaria) que a menudo presentan infecciones leves y atípicas pero que pueden constituir una fuente para los lactantes en poblaciones vacunadas (16, 17).

POLIOMIELITIS

El elevado grado de protección frente al virus de la poliomielitis observado en la CAPV corresponde al patrón referido en países con ausencia de casos de poliomielitis pero cuya vacunación se mantiene en el calendario. En este sentido, los resultados son consistentes con los encontrados en otras CCAA (Galicia, Madrid), y en otros países (4, 7).

En España se inició la vacunación con vacuna de polio atenuada oral VPO en 1963, lo que supone que la mayoría de las cohortes incluidas en esta encuesta fueron vacunadas.

El perfil de anticuerpos neutralizantes por edad fue consistentemente elevado y no se observó disminución con la edad. En la persistencia de niveles altos de anticuerpos inducidos por la vacunación, incluso treinta años después de la misma, probablemente ha tenido un papel la persistencia de la circulación de poliovirus, que en España no desapareció hasta 1979-1980. Se sabe que los anticuerpos neutralizantes pueden persistir durante muchos años desde la vacunación (18).

No se han detectado casos de poliomielitis desde el año 1989 a pesar de la estrecha vigilancia efectuada, reforzada en 1997 con la vigilancia de parálisis flácida aguda a nivel nacional, siguiendo la estrategia de la OMS para obtener la certificación de la erradicación de la poliomielitis (19, 20).

Se acepta que el umbral de susceptibles necesario para que se produzca la transmisión del poliovirus es superior al 15% de la población en condiciones de homogeneidad (21). En estos momentos, con un 0,5% de susceptibles para los poliovirus 1 y 2, y un 2% para el poliovirus 3, el objetivo de eliminación fue oficialmente certificado en nuestro medio por la OMS en el año 2002. A pesar de esta buena situación, la vacunación frente a la poliomielitis debe mantenerse mientras los poliovirus sigan circulando en otras partes del mundo.

SARAMPIÓN

Los hallazgos de esta encuesta son, en apariencia, poco compatibles con la incidencia de sarampión en la CAPV durante los últimos 15 años. Hasta finales del siglo pasado, la enfermedad siguió un ritmo típico con epidemias bianuales y cada 4 años en los años ochenta, debidas a la acumulación de susceptibles. Las últimas epidemias importantes ocurrieron en 1982, 1985-86 que afectó a gran cantidad de susceptibles y la última, ya de menor intensidad, en 1989-90. Durante los años siguientes a esta última epidemia se introdujo la 2ª dosis de vacuna triple vírica (TV) y se realizó un extenso *catch up*. A partir de entonces la incidencia de sarampión disminuyó de forma progresiva hasta desaparecer en los últimos años.

En el año de esta encuesta (2009), la cobertura de la vacunación TV de las personas menores de 10 años era de 97% y 96% para la primera y segunda dosis respectivamente. Entre los jóvenes de edades comprendidas entre los 13 y los 19 años, la cobertura para la 1ª dosis era de 95%, y para la 2ª, de 94% (vacunados en el *catch up* del año 2000 a los 5-11 años de edad). La identificación de bajas coberturas (88%) para la 2ª dosis de TV en las cohortes de nacidos en los años 1996 a 1998 (10 a 12 años de edad en 2009) motivó que en el año 2006 se realizara la captación y vacunación de los niños de esas cohortes que no hubieran recibido 2 dosis de TV.

No podemos conocer las coberturas vacunales de la muestra estudiada en esta encuesta, ya que existe un número de participantes que no aportaron datos de vacunación y, por tanto, no podemos distinguir entre «no vacunados» y «situación vacunal desconocida». Es probable que sólo una parte del grupo de vacunación desconocida sea efectivamente no vacunado.

En la muestra de 847 menores de 20 años, un total de 39 vacunados resultaron no inmunes a sarampión (32 con 2 dosis y 7 con una dosis). Dieciséis de estos sujetos habían recibido una 2ª dosis de vacuna en el año 2000 (nueva pauta a los 4 años y *catch up* 5-11 años). Los fallos vacunales se observaron en mayor medida en el grupo de 10 a 14 años (n=223 sujetos), en el que hubo 15 jóvenes vacunados con 2 dosis y uno con una sola dosis susceptibles a sarampión. Los no vacunados o vacunados con una sola dosis presentaron menor absorbancia (lo que se correlaciona con un menor título de anticuerpos) que los vacunados con 2 dosis. Los vacunados a la edad de 1 y 4 años más recientemente (5-9 años) presentaron menor absorbancia que los vacunados con la misma pauta en el grupo de 10 a 14 años de edad.

En resumen, la seroprevalencia observada en nuestra serie en los menores de 20 años fue relativamente baja, sobre todo en el grupo de edad de 10 a 14 años. Hubo 3 datos relevantes que pueden estar relacionados con lo observado:

- La cobertura de vacunación con 2 dosis de TV de la población menor de 20 años fue de 95% aproximadamente, excepto la 2ª dosis de TV de los de 10-12 años, que fue de 88%.

- La población menor de 20 años de la CAPV prácticamente no ha tenido opción de estar expuesta al virus salvaje (último gran brote en 1985-86; pequeño brote en 1990-91).
- En el año 2000 se modificó la pauta vacunal: se adelantó la 2ª dosis de TV de los 11 a los 4 años de edad, y se vacunó masivamente a las cohortes de 5 a 11 años de edad con la 2ª dosis de TV.

En relación con el primer dato, diversos estudios han mostrado (22) que después de una segunda dosis de vacuna frente al sarampión, la inmunidad no dura más que con la primera dosis y que, cuanto más bajo es el nivel de anticuerpos, mejor es la respuesta «booster». Estos hechos determinan que el objetivo de un esquema de vacunación con 2 dosis sea proveer de una segunda oportunidad para los fallos vacunales primarios y para la recaptura de sujetos no vacunados, y no reforzar los niveles de anticuerpos (*booster*). Respecto al 2º dato, cada vez hay más individuos en la población que deben su inmunidad frente al sarampión a la vacunación y no han tenido exposición al virus salvaje. Algunos trabajos (23, 24) sugieren que los vacunados que presentan niveles bajos de inmunidad podrían estar en riesgo de sarampión subclínico y que el virus del sarampión podría infectar e incluso circular entre seropositivos.

Diversos estudios han documentado que, a medida que los vacunados van reemplazando a los individuos con inmunidad natural, la inmunidad poblacional pierde robustez valorada mediante detección y/o título de anticuerpos (25, 26), aunque las consecuencias de este cambio aún no están aclaradas. Las causas principales de este cambio son:

- Problemas para vacunar a toda la población (cobertura insuficiente o subóptima).
- Fallos vacunales primarios y secundarios.
- Títulos de anticuerpos más bajos que los obtenidos como respuesta a la enfermedad.
- Descenso (*waning*) de la inmunidad por ausencia de circulación del virus salvaje.

En un estudio longitudinal realizado en Luxemburgo (27) entre jóvenes adolescentes se observó que 1-8 años después de la segunda dosis, menos del 90% de los jóvenes eran positivos a sarampión, indicando que el *booster* es poco duradero y que la inmunidad disminuye en el tiempo como consecuencia del descenso (*waning*) de los anticuerpos. Entre los vacunados, los títulos altos de anticuerpos decaen de forma bastante rápida, y muchos vacunados podrían llegar a hacerse susceptibles. Esta bajada más rápida en los títulos más altos puede reflejar su proximidad temporal al *booster* y su posición en la curva de descenso de la vida media de los anticuerpos. Los títulos bajos permanecen estables, sugiriendo que sólo unos pocos individuos pueden hacerse seronegativos después de vacunaciones exitosas.

Los títulos de anticuerpos séricos determinados por ELISA se correlacionan sólo parcialmente con los títulos de neutralización (28,29); los vacunados pueden ser también

protegidos por las células T, a pesar de que los títulos de anticuerpos sean bajos. En los brotes de sarampión, la efectividad vacunal ha mostrado ser mayor después de 2 dosis, a pesar de que el título de anticuerpos tras el *booster* era de corta duración. Estos hechos explicarían que, a pesar de la insuficiente prevalencia de anticuerpos específicos observado en el grupo de 10-14 años de edad en la CAPV, no haya habido casos de sarampión hasta el año 2011, año en el que se han producido pequeños brotes que no se han extendido. Estos brotes han coincidido con un importante aumento en la actividad del sarampión en diversos países de Europa y especialmente en Francia.

En Galicia, los datos de la encuesta del 2007 indican que el 97% de la población entre 18-64 años tenían anticuerpos frente al sarampión, y un 89,5% en el grupo de edad de 18-24 años, porcentaje que va en aumento hasta el 99,1% en el grupo de 40-64 años (5).

En la comunidad de Madrid, los datos de 1999-2000 muestran que el 97% de la población entre 2-40 años de edad tienen Ac frente al sarampión, siendo menor en el grupo de 2-5 años (90,5%), el resto de edades tienen todos niveles superiores al 95%, y del 99% entre 21-40 años (4).

En Cataluña, en un estudio realizado en 2002 la prevalencia global de Ac frente al sarampión en el conjunto de la población mayor de 5 años de edad fue del 98,3% (IC95%, 97.7-98.7%), siendo menor en el grupo de edad de 5-9 años (90%) y aumentando por encima del 95% en el resto de edades (30).

El estudio de seroprevalencia de cobertura nacional realizado en 2000-2001 en Luxemburgo en la población entre 4-60 años mostró que el 96,58% fueron positivos para sarampión (un 1,63% fueron equívocas y un 1,79% negativas) (27).

Entre 1994 y 1998 se realizó un estudio en 7 países europeos (muestras representativas de cada país y estratificadas por edad y sexo) en población mayor de 2 años de edad, con objeto de medir el nivel de anticuerpos frente a sarampión, rubéola y parotiditis. Se tuvieron en cuenta los niveles serológicos recomendados por la OMS-Europa para la erradicación del sarampión en cada grupo de edad: <15% susceptibles en 2-4 años, <10% en 5-9 años, y <5% en el resto de los grupos de edad. En base a ello, se clasificaron 4 países con baja susceptibilidad (Finlandia, Holanda, Reino Unido y Francia), dos con susceptibilidad intermedia (Dinamarca y Alemania) y uno con alta susceptibilidad (Italia). Holanda y Finlandia mostraron los mejores perfiles con <5% de susceptibilidad en todos los grupos de edad. Francia y Reino Unido presentaron niveles semejantes con seronegatividad del 10% en el grupo de 1-9 años y del 5% en el de 10-19 años. En Alemania y Dinamarca resultaron seronegativos más del 23% de los niños de 2-4 años, e Italia superó el 25% entre los de 2-9 años y el 13% entre los de 10-19 años de edad (31).

Es de prever que, a medida que vaya transcurriendo el tiempo, en las cohortes vacunadas con 2 dosis de TV disminuyan los títulos de anticuerpos circulantes, y la menor pre-

valencia observada en esta encuesta en el grupo de 10-14 años, se extienda a grupos de mayor edad. Aunque en la actualidad se desconoce si esta situación puede tener alguna repercusión en la inmunidad poblacional, parece necesario reforzar en lo posible la vacunación en sus dos dosis y la vigilancia de los casos con control agresivo de brotes.

RUBÉOLA

Los buenos resultados observados en la inmunidad de la población son consistentes con los datos de incidencia de rubéola y las elevadas coberturas vacunales frente a rubéola alcanzadas en la CAPV. En el año 2009, las coberturas de vacunación triple vírica (sarampión-rubéola-parotiditis) de los menores de 10 años fueron de 97% para la 1ª dosis y de 96% para la 2ª dosis (4-9 años). Entre los 10 y 14 años fueron de 94% y de 88% para la 1ª y 2ª dosis respectivamente. Entre los 15 y 19 años, de 96% (1ª dosis) y 94% (2ª dosis). Entre 20 y 24 años fueron de 90% tanto para la 1ª como para la 2ª dosis. Las mujeres de 25 a 40 años tenían coberturas de 80% con una dosis; los hombres de 25 a 27 tenían también coberturas de 80% con una dosis, y los de 27 a 31 años, con cobertura muy baja, sufrieron mayoritariamente un brote de rubéola en 1996, que afectó especialmente a hombres adolescentes y jóvenes (32). La temporada 1991/1992 fue también epidémica, con un IE superior a 6.

En mujeres en edad de gestación (15-40 años de edad), la prevalencia de anticuerpos frente a rubéola fue muy elevada (>97%), en la línea de la observada en amplios estudios seroepidemiológicos realizados previamente en la CAPV (Gipuzkoa, 1985-2002) en los que se observó que el 98,3% de las parturientas eran inmunes (33). Estos resultados sugieren que las mujeres en edad de gestación presentan altos niveles de inmunidad de manera sostenida desde hace un cuarto de siglo, lo que es coherente con la ausencia de casos autóctonos de rubéola congénita en las últimas décadas. Por otra parte, llama la atención el mayor número de susceptibles encontrado en hombres en el tramo de edad de 30-39 años. Este hecho podría estar relacionado con el «bache inmunitario» detectado en las cohortes nacidas en los años setenta y principios de los ochenta (33). Muchos hombres de esta cohorte permanecieron susceptibles tras la edad de 11 años dado que no fueron vacunados (la vacunación triple vírica se introdujo en la CAPV en 1985 a la edad de 15 meses, y entre 1977 y 1992 se empleó además la vacunación selectiva en niñas de 11 años de edad) y formaron la base de los últimos brotes de rubéola registrados en la CAPV en 1992 y 1996. A pesar de esto, un pequeño porcentaje de los hombres de esta edad parece haber persistido susceptible hasta la actualidad.

Los resultados obtenidos fueron similares a los observados en otras CCAA. En Madrid (1999-2000), se observó que el 98,6% de la población entre 2 y 45 años de edad tenía anticuerpos frente a rubéola, siendo este porcentaje mayor del 95% en todos los grupos de edad. La prevalencia en mujeres en edad fértil entre 16-45 años fue del 98,6%

(4). En Galicia, datos de la encuesta del 2007 indican que el 97% de la población entre 18-64 años presentaban anticuerpos frente a la rubéola, siendo menor en el grupo de 25-29 años (94,4%). Las mujeres presentaron prevalencias más elevadas en todos los grupos de edad, superando el 98% hasta los 39 años (5). En Cataluña, los datos del estudio realizado en 2002 demostraron una prevalencia global de anticuerpos frente a la rubéola en el conjunto de la población mayor de 5 años de edad del 98,1%, siendo la prevalencia en mujeres del 98,8% (34).

En otros países europeos, la situación es más heterogénea y ofrece mayores diferencias. El estudio realizado entre 1994-1998 en 7 países europeos en población mayor de 2 años de edad valoró la seroprotección frente a rubéola. Se tuvieron en cuenta los niveles serológicos en mujeres adolescentes para clasificar a los países en tres grupos: baja susceptibilidad (<5%: Holanda, Finlandia, Inglaterra y Gales), moderadamente susceptibles (5-10% de adolescentes seronegativas: Dinamarca y Alemania) y altamente susceptibles (>10%: Francia e Italia) (35). El estudio de seroprevalencia de cobertura nacional realizado en Luxemburgo en 2000-2001 en la población entre 4 y 60 años de edad mostró que el 95,7% presentaron anticuerpos frente a la rubéola (susceptibilidad baja) sin diferencias significativas por sexo (27). Finalmente, la OMS publicó en 2008 un estudio seroepidemiológico de rubéola comparando datos de 17 países realizado entre 1996 y 2004 (36). Entre los países que aportaron datos poblacionales, el nivel de seronegatividad para rubéola fue calificado como muy bajo en la República Checa, con un 0,9% entre 2-14 años y 6,4% entre 15-39 años (11,6% en hombres y 1,1% en mujeres) y Eslovaquia: 2,9% entre 2-14 años y 3,3% en 15-39 años (5,4% en hombres y 1,1% en mujeres). Fue bajo en Luxemburgo, de 5% entre 2-14 años y 6,9% en 15-39 años (sin grandes diferencias por sexos) y Suecia: 8,8% entre 2-14 años y 2,6% en 15-39 años (6,3% en hombres y 0.0% en mujeres).

Desde el punto de vista de Salud Pública, la prevalencia de inmunidad observada en los diferentes tramos de edad permiten clasificar a la CAPV como una región de bajo nivel de susceptibilidad (entre los países europeos con menor susceptibilidad), lo que junto a la ausencia de circulación viral remarca el éxito de las campañas de vacunación frente a la rubéola iniciadas a finales de los años setenta del pasado siglo, y colocan a la población en una buena situación de cara a la prevención del Síndrome de Rubéola Congénita.

PAROTIDITIS

Una década tras la introducción de la vacunación frente a la parotiditis (formando parte de la vacuna triple vírica [TV]), y después de una gran epidemia ocurrida en 1989, la incidencia de la parotiditis epidémica en la CAPV disminuyó drásticamente. Las altas coberturas de vacunación con vacuna TV a los 12 meses de edad, junto a la introducción de la 2ª dosis a los 11 años en 1992, el adelanto a los 4 años de edad y el *catch up*

entre los 5 y los 10 años en 2000, fueron responsables del descenso en la incidencia. En el año 2007, tras quince años de circulación viral muy restringida y sólo algún pequeño brote ocasional (37), se produjo un importante brote que afectó a jóvenes, la mayoría correctamente vacunados con 2 dosis de vacuna TV. Entre las causas del brote se identificó el empleo de una vacuna que contenía la cepa Rubini del virus de la parotiditis, que se había empleado en la CAPV entre 1995 y 1999 y posteriormente se demostró que era poco inmunógena.

En las bajas prevalencias de inmunidad observadas en esta encuesta pueden haber influido, tal como se ha comentado, la utilización de cepa Rubini en las segundas dosis de TV administradas a parte de las cohortes nacidas entre 1984 y 1988 (20-24 años en 2009) y en las primeras dosis de los nacidos entre 1994 y 1998 (10-14 años en 2009). En este último grupo, además, también a la baja cobertura de la 2ª dosis de TV de las cohortes nacidas en 1996, 1997 y 1998 (10, 11 y 12 años en 2009) durante los 3 primeros años tras el cambio de edad de vacunación a los 4 años. Sin embargo, se acepta habitualmente que el componente parotídeo es el menos inmunógeno de los tres componentes de la vacuna TV, y es esperable que la inmunidad conferida sea algo menor que la que obtienen los componentes sarampión y rubéola.

En Madrid, la encuesta de seroprevalencia de 1999-2000 mostró que el 80,9% de la población entre 2-30 años de edad presentó Ac frente a la parotiditis, así como un 57,2% de los de 2-5 años, aumentando este porcentaje hasta 86,9% entre los de 21-30 años de edad (4). En Galicia, los datos de la encuesta del 2007 indicaron que el 84,9% de la población entre 18-64 años tenía anticuerpos frente a la parotiditis, un 77,1% en el grupo de edad de 18-24 años, porcentaje que iba en aumento hasta el 89,2% en el grupo de 40-64 años (5). En Cataluña, la prevalencia estandarizada de anticuerpos frente a la parotiditis en la población en 2002 fue de 91,1% (IC 95%: 90,0-92,2%) (34).

En Luxemburgo, en el estudio de seroprevalencia de cobertura nacional realizado en 2000-2001 en la población entre 4 y 60 años, el 75,4% fueron positivos para parotiditis (un 14,08% fueron equívocas y un 10,52% negativas) (27).

El estudio realizado entre 1994-1998 en 7 países europeos en población mayor de 2 años de edad valoró asimismo la seroprotección frente a parotiditis. Los resultados se ajustaron en función de los calendarios vacunales y las coberturas de vacunación. En Holanda la seroprevalencia fue del 81% en el grupo 2-9 años, con una dosis de vacuna TV, y llegó al 89% en los vacunados con dos dosis. Inglaterra y Gales tenían prevalencias de 70% en edades de 2-9 años, mientras que superaban el 80% en 10-14 años y adultos, al igual que en Dinamarca, que presentaba prevalencias >80% a partir de los 5-9 años. Francia mostraba seroprevalencias del 90% entre 2-4 años que descienden al 80% entre 6-15 años. Italia, con bajas coberturas vacunales, sólo tiene seroprevalencias superiores al 80% en mayores de 14 años. Alemania disponía de situaciones muy diferentes entre los estados del este y del oeste, pero los seronegativos superaban el

80% en 12-23 meses y el 30% en 2-4 años (38). En Estados Unidos, en un estudio realizado entre 1999-2004, la prevalencia ajustada de parotiditis en la población entre 6 y 49 años fue del 90,0% (IC 95%: 88,8%-91,1%) (39).

Tras la introducción de la vacunación frente a la parotiditis en 1981 se ha observado un fuerte descenso en el impacto de esta infección en la población. Sin embargo, los resultados de esta encuesta así como la experiencia obtenida en estos años sugieren que, a pesar de la elevada cobertura de vacunación conseguida, no se puede descartar la ocurrencia esporádica de brotes de parotiditis. Por tanto es esencial mantener o reforzar si cabe el programa de vacunación actual así como una vigilancia activa de casos y brotes de parotiditis.

VARICELA

La vacunación frente a varicela se introdujo en el calendario oficial de vacunación de la CAPV en el año 2005, a los 10 años de edad, con el objetivo de capturar a las personas susceptibles antes de la edad adulta, en la que la enfermedad es más grave. En la actualidad, la incidencia de varicela muestra un comportamiento estacional típico no afectado por la vacunación. Las tasas anuales de incidencia de los últimos años fluctúan entre 400 y 600 casos por 100.000, con unos 10.000 casos cada año.

Los resultados de la encuesta de seroprevalencia efectuada en la CAPV demuestran una rápida adquisición de anticuerpos específicos en la edad infantil, tendencia observada en otros estudios seroepidemiológicos realizados con anterioridad en diferentes ámbitos geográficos (4, 40-42). La mayor parte de la población se infecta en los primeros 10 años de vida (>90%). En este estudio la adquisición de anticuerpos a edades tempranas fue especialmente rápida.

En la encuesta de la Comunidad de Madrid del año 2000 también se observó un incremento paulatino de los anticuerpos frente al virus varicela-zoster con la edad, siendo detectados en el 44,2% de los niños de 2-5 años de edad investigados y en el 80,5% de los de 6-10 años, situándose este porcentaje en el 93,8% en los de 11-20 años y en más del 95% en los adultos (4).

Un estudio realizado en Valencia evaluó la seroprevalencia de anticuerpos frente a la varicela en una muestra escolar de 186 niños de 6 a 15 años de edad obtenida en 13 centros pediátricos de Atención Primaria de Valencia. La prevalencia global de anticuerpos específicos alcanzó el 84% y el 88% para los grupos de 6-9 y 10-15 años de edad, respectivamente (40). En 2004 se evaluó la seroprevalencia de la varicela en la población francesa entre 1-30 años a partir de una muestra de 1.257 personas representativa y ajustada por edad, sexo y región geográfica. La seroprevalencia por edad frente a

varicela aumentó en 6 veces entre los 1 y 8 años de edad, pasando de un 15,0% para los sujetos de 1-2 años de edad hasta el 89,0% para los de 7-8 años. La curva de seroprevalencia por edades estimó que el incremento más pronunciado se produce entre 1 y 8 años de edad, seguido de una disminución considerable en la tasa de crecimiento, alcanzando una prevalencia de aproximadamente el 95% a los 30 años de edad (41).

En resumen, el perfil de la varicela es similar en todos los casos descritos, con un rápido incremento de casos en la edad infantil que alcanzan niveles superiores al 90% a partir de los 10 años de edad.

MENINGOCOCO C

En conjunto, el 55,4% de la población de la CAPV mostró títulos protectores $\geq 1/8$ y si tenemos en cuenta el nivel de $\geq 1/128$ el porcentaje de población protegida fue del 23,6%. La presencia de títulos protectores frente al meningococo C depende de dos factores. Por un lado, del efecto de la vacunación con vacuna conjugada y por otro, de la inmunidad natural adquirida por el contacto con el meningococo C en aquellas personas que son portadoras en su faringe. La población de la CAPV nacida a partir de 1984 (< 24 años en el momento de la encuesta) ha sido objeto de vacunación con vacuna conjugada frente al meningococo C desde el año 2000. Desde ese año se realiza vacunación sistemática en el primer año de vida. Además se realizaron dos campañas de captación (*catch-up*). La primera fue en el año 2000, dirigida a los menores de 7 años (cobertura 95%), y la segunda en el año 2005 dirigida a las personas de 11 a 20 años (cobertura 84,7%). Este estudio parece indicar que los títulos protectores descienden a lo largo del tiempo tras la vacunación. En la caída de los títulos protectores influye la edad de primovacunación, de manera que las personas vacunadas a partir de los 7 años de edad conservan títulos protectores durante más tiempo que los vacunados en el primer año de vida. Datos similares se han obtenido en el Reino Unido.

Por otra parte, la incidencia registrada de la enfermedad meningocócica por el serogrupo C ha venido descendiendo en la última década en la CAPV, pasando de tasas >1 caso por 100.000 hab en el año 2000 que se han situado en <0,1 casos por 100.000 hab en 2010.

El Reino Unido introdujo la vacunación conjugada frente al meningococo C en el calendario infantil en 1999 con una pauta de 3 dosis a los 2, 3 y 4 meses de edad y realizó simultáneamente una campaña de *catch-up* hasta los 18 años, que posteriormente se amplió hasta los 24 años de edad. Un estudio en este país comparó la seroprevalencia de títulos de anticuerpos $\geq 1/8$ en dos periodos, prevacunal y postvacunal, concluyendo que la prevalencia de títulos protectores fue significativamente mayor en el segundo periodo. El 75% de la población infantil que fue vacunada de forma rutinaria mostró títulos

protectores, pero estos títulos caían rápidamente hasta el 36% tras 18 meses después de la vacunación. En las cohortes captadas en la campaña de *catch-up* el porcentaje de SBA $\geq 1/8$ fue más alto entre los vacunados a los 5-17 años que entre aquellos que lo fueron con 1-4 años, indicando una mayor respuesta cuando la vacunación se realiza en edades más adultas (43).

Otro estudio realizado en el Reino Unido entre 987 adolescentes de 11 a 20 años que habían sido previamente vacunados a los 6-15 años con la vacuna conjugada frente al meningococo C, analizó la persistencia de los títulos de anticuerpos bactericidas encontrándose títulos $\geq 1/8$ en el 84,1% (IC 95%: 81,6%-86,3%) tras cinco años desde la vacunación (44).

En Holanda, la vacuna conjugada frente al meningococo C se introdujo en 2002, con una pauta de una sólo dosis a los 14 meses de edad, y un *catch-up* dirigido a la población entre 14 meses y 18 años de edad. Un estudio seroepidemiológico pre y postvacunación con muestras de suero recogidas en dos períodos, 1995-1996 (n=8.539) y 2006-2007 (n=6.386), determinaron un incremento en los títulos de SBA $\geq 1/8$ para el conjunto de cohortes estudiadas, del 19,7% en la muestra prevacunal a un 43,0% en la postvacunal, aunque el aumento no fue significativo en las cohortes de adultos no vacunados (45).

Tras la vacunación con vacuna conjugada frente al meningococo C, la gran mayoría de la población presenta anticuerpos protectores, pero el título de anticuerpos va decreciendo a lo largo del tiempo. Esta caída depende de la edad de vacunación, siendo más acentuada en los niños vacunados en el primer año de vida. Se debe considerar la posibilidad de realizar un recuerdo vacunal en aquellos niños vacunados durante el primer año de vida.

HAEMOPHILUS INFLUENZAE TIPO b

La vacunación frente a *Haemophilus influenzae* tipo b comenzó en la CAPV en 1996, con una pauta de 4 dosis a los 2, 4, 6 y 18 meses de edad, utilizando una vacuna conjugada. Estas cohortes vacunadas son las que corresponden a los grupos de edad de menores de 14 años en la encuesta.

Se ha documentado anteriormente que niveles de anticuerpos frente a *Haemophilus influenzae* tipo b superiores a 0,15 mg/L pueden ofrecer protección frente a la infección invasiva por este microorganismo, siendo los niveles mayores a 1 mg/L predictores de protección a largo plazo (46,47) Sin embargo, algunos autores encuentran que la mejor correlación con protección clínica se obtiene a partir de 0,15 mg/L (48).

Considerando este último punto de corte en el nivel anticuerpos específicos, el porcentaje de población protegida fue elevado en todos los grupos de edad, tanto en los vacunados como en los protegidos de forma natural, siendo especialmente importante el resultado obtenido en los menores de 5 años de edad, por ser el de mayor incidencia de la enfermedad en la época prevacunal. No se encontró ningún niño de este grupo de edad susceptible. Los resultados obtenidos son coherentes con el drástico descenso observado en la CAPV en la incidencia de la enfermedad invasiva por *Haemophilus influenzae* entre los menores de 5 años tras la introducción de la vacuna (49). El porcentaje de niños de entre 6 y 14 años que recibieron su última dosis de vacuna hace más de 4 años y que mantiene niveles de protección fue muy elevado, por encima del 96%.

HEPATITIS A

Los resultados obtenidos en esta encuesta demuestran una susceptibilidad a la hepatitis A cada vez mayor en la población de la CAPV, debido a la restricción en la circulación viral, y son consistentes con los encontrados en otras CCAA como Galicia, Madrid y Cataluña, así como en algunos países desarrollados (50). Además, confirman la tendencia referida en un amplio estudio efectuado en Gipuzkoa entre 1986 y 2004, en el que se observó un rápido e importante descenso en la incidencia y en la seroprevalencia de la hepatitis A, junto a un aumento de la edad media de los casos (51). Al comparar los resultados obtenidos en la encuesta con los de dicho estudio y otros, como los de la encuesta de seroprevalencia realizada en 1996 en España por el Ministerio de Sanidad y Consumo (52), se observa que los niveles de protección van quedando restringidos a las edades más avanzadas. Por ejemplo, la prevalencia en Gipuzkoa en el grupo de edad de 30-39 años fue de 98% en 1986-7, del 44% en 2004, y del 38% en la presente encuesta (2009). Esta tendencia es coherente con la edad cada vez mayor de los casos de hepatitis A en la CAPV. De hecho, en el año 2009 correspondieron mayoritariamente al grupo de edad de 30-39 años, que contribuyó con más del 50% del total de casos notificados. En conjunto, todos estos cambios indican que en la CAPV, el patrón epidemiológico de la hepatitis A ha pasado de una endemidad media alta (hasta los años setenta-ochenta del pasado siglo) a otro de endemidad baja en la actualidad, consecuencia del desarrollo socioeconómico y las mejoras introducidas en el sistema de saneamiento en las últimas décadas.

En los últimos años, los casos de hepatitis A han quedado circunscritos en la CAPV a tres situaciones principales: brotes epidémicos relacionados con el consumo de alimentos contaminados (ej. moluscos bivalvos), viajes a países endémicos y exposición a través de determinadas prácticas sexuales. En la CAPV no se recomienda actualmente la vacunación sistemática frente a hepatitis A, pero sí la vacunación en las poblaciones de riesgo en las que se ha demostrado eficaz.(53,54). La situación de creciente susceptibilidad de la población y la ocurrencia de casos y pequeños brotes de hepatitis A

obliga a mejorar en lo posible la cobertura de los grupos de riesgo, reforzar las medidas encaminadas a prevenir la transmisión de origen alimentario y practicar una vigilancia activa de casos y brotes.

HEPATITIS B

La Organización Mundial de la Salud recomendó en 1992 la introducción universal de la vacunación frente a la hepatitis B. Más de 80 países, muchos de ellos en Europa occidental, han cumplido con la recomendación, pero en otros como el Reino Unido, la vacuna frente a la hepatitis B es ofrecida a grupos de población de alto riesgo (55-57).

En la CAPV y en el resto de las CCAA, la vacunación frente a la hepatitis B está incluida en los calendarios vacunales para los recién nacidos y/o lactantes, excepto en Cataluña, donde se vacuna en la adolescencia.

En la CAPV hay personas que han sido vacunadas tanto con vacunas desarrolladas a partir de plasma humano, purificado e inactivado mediante métodos biofísicos y bioquímicos, que contienen HBsAg, utilizadas a partir del año 1983 en grupos de riesgo, como con vacunas desarrolladas mediante técnicas de ingeniería genética, en las que las partículas de HBsAg son expresadas en células de levaduras o son elaboradas en células de mamíferos.

Los resultados muestran que en torno a un 50% de los menores de 5 años de edad presentaron títulos de antiHBs ≥ 10 mU/mL, porcentaje que se redujo a un 35% en el grupo de edad de 6-9 años. Estos grupos de edad recibieron la última dosis de vacuna antes del año de vida. En la muestra estudiada, las poblaciones que recibieron la vacuna en la adolescencia (12-13 años) mostraron títulos de anticuerpos superiores, mayor persistencia y mejor protección (58). Estos resultados son acordes a los encontrados en otros estudios (59).

La respuesta inmunitaria frente a la hepatitis B ha mostrado mejores resultados cuando las pautas de vacunación incluyen o administran una dosis de recuerdo o la última dosis de la serie de primovacunación a los 5 meses de la segunda (2, 4 y 12).

En los últimos 10 años los casos de hepatitis B identificados pertenecen a grupos de riesgo., relacionados con la exposición a través de uso compartido de jeringuillas en toxicómanos y de prácticas sexuales.

La encuesta no permite conocer la pertenencia a grupos de riesgo de los encuestados. La identificación activa de personas de grupos de riesgo en la consulta médica ha sido recomendada repetidamente y aunque la duración de la protección de la vacunación

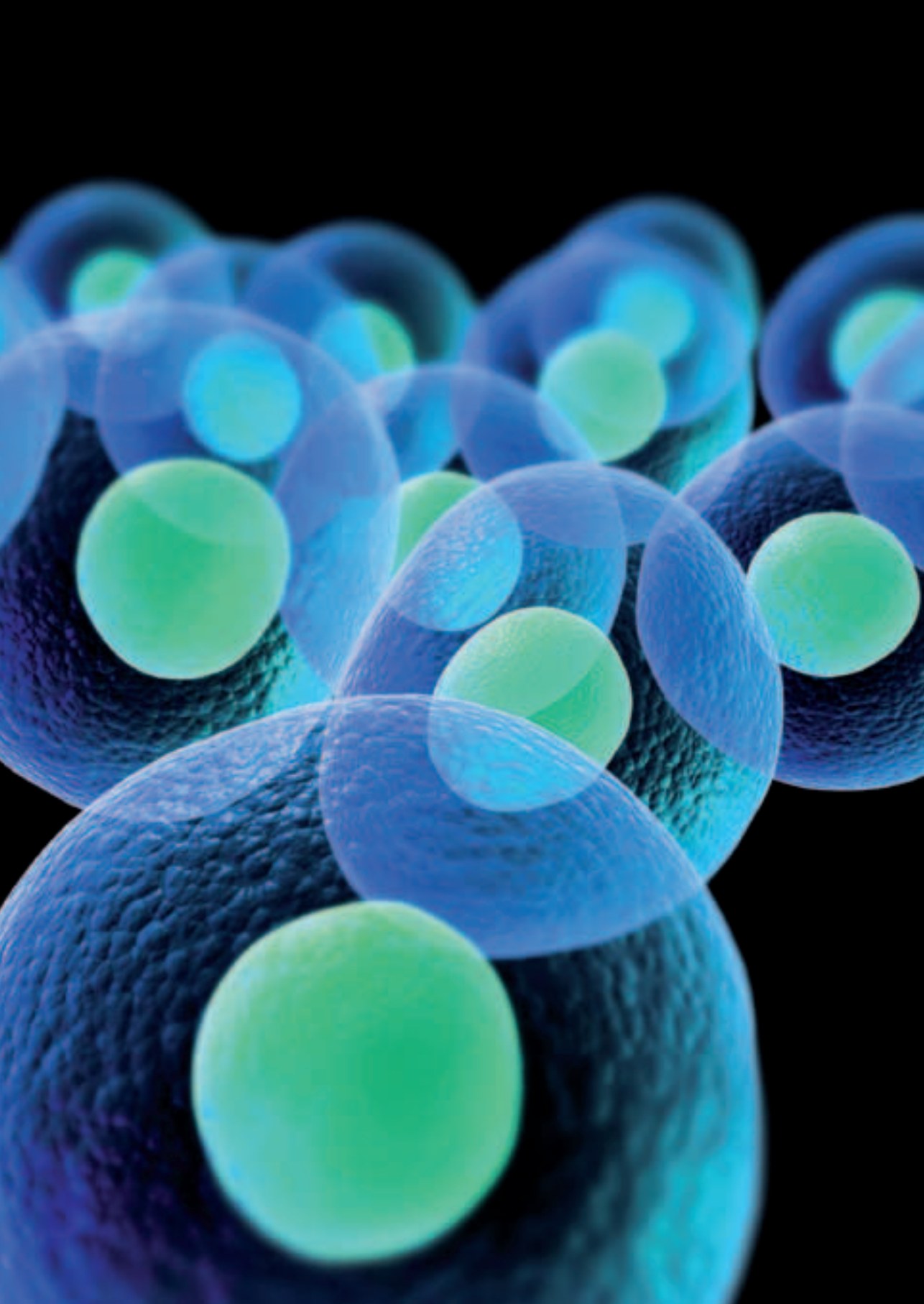
frente a una nueva infección por virus de la hepatitis B no está definitivamente resuelta (62-63) se recomienda la revacunación sólo en algunos grupos de riesgo (59-61). La identificación y vacunación de las poblaciones a riesgo es importante, dado el gran número de susceptibles en la CAPV.

HEPATITIS C

En La Rioja se realizó un estudio con una muestra representativa de la población general urbana comprendida entre 14-65 años ($n = 890$). La prevalencia de anticuerpos fue del 2% (64). Como factores de riesgo asociados, se identificaron el consumo de droga por vía intravenosa (OR = 169,67; IC 95%: 21,1-1.364,75), el antecedente de transfusión sanguínea (OR = 10,41; IC 95%: 3,03-35,75), la presencia de tatuajes (OR = 9,04; IC 95%: 1,25-65,36), y el sexo hombre (OR: 5,35; IC 95%: 1,34-21,42). En el 38% de los individuos con anticuerpos frente al virus de la hepatitis C positivo no se encontraron los factores de riesgo investigados.

La Hepatitis C es endémica en todo el mundo y se estima una prevalencia en la población mundial del 2-3%, con diferencias notables entre países. En América, Oeste de Europa y Sur-este asiático se dan prevalencias por debajo del 2,5%, mientras que en Europa del Este oscilan entre el 1,5% y el 5%. La prevalencia para la región del Pacífico Occidental es del 2,5% al 4,9%, y para Oriente Medio y Asia Central, oscila entre el 1 y el 12%. En números absolutos, la mayoría de las personas infectadas viven en Asia y el Pacífico Occidental, al igual que sucede con la infección crónica por el virus de la hepatitis B. Las prevalencias publicadas son bajas en Alemania (0,6%), Canadá (0,8%), Francia (1,1%) y Australia (1,1%). Prevalencias bajas pero algo superiores se encuentran en EE.UU. (1,8%), Japón (1,5-2,3%) e Italia (2,2%) (65-67). Recientemente se ha publicado un estudio representativo de la población >18 años de Rumania donde se estima una prevalencia del 3,23% (68).

La prevalencia encontrada en la CAPV es baja y similar a la estimada en los países de nuestro entorno.



CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

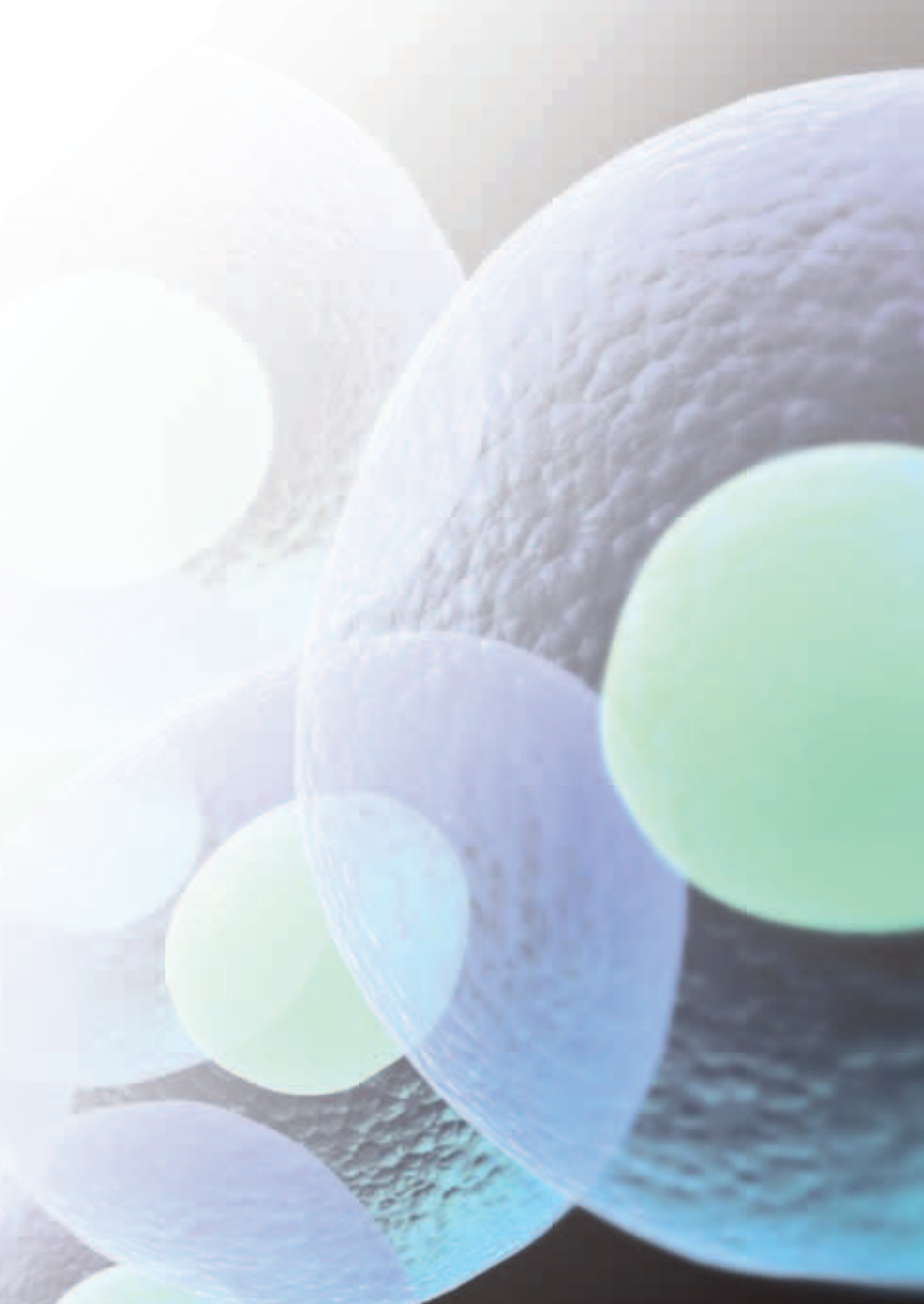
En la Comunidad Autónoma del País Vasco, donde los programas de vacunación de Salud Pública tienen una larga trayectoria, es necesario disponer de información fiable sobre el estado inmunitario de las vacunas recomendadas a la población. En ese sentido, esta Encuesta de Seroprevalencia constituye un elemento imprescindible para conocer y evaluar el impacto real de los programas de vacunación entre la población vasca.

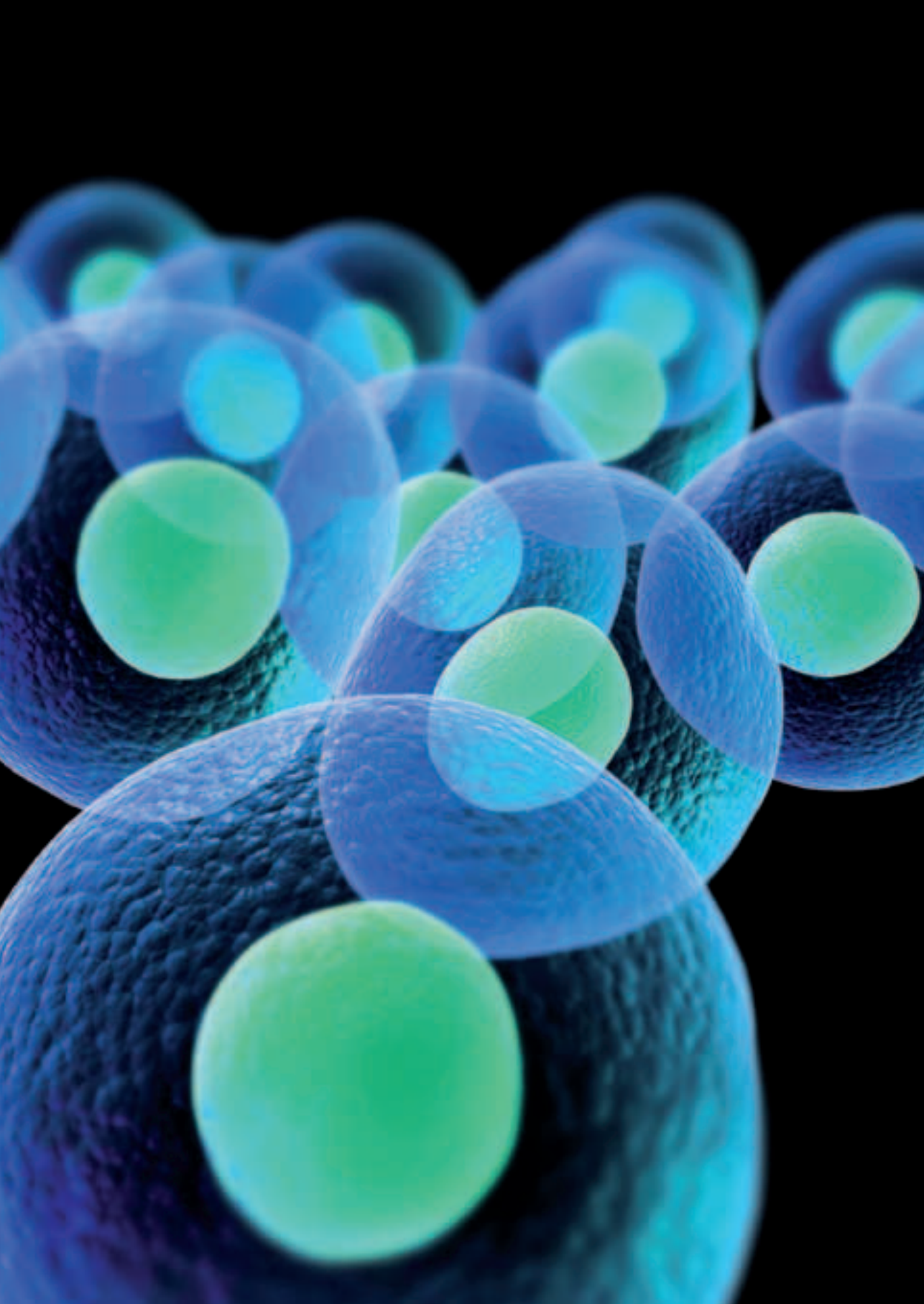
Considerando los resultados de este estudio y las valoraciones del mismo se recomiendan las siguientes actuaciones para el programa de vacunaciones de la CAPV en los próximos años:

- En referencia a la difteria, no se han producido casos en la CAPV en los últimos años. La existencia de casos en algunos países europeos en los últimos años aconseja mantener una adecuada vigilancia de la enfermedad.
- Respecto al tétanos, el objetivo debe ser garantizar una adecuada primovacunación hasta los 16 años, y completar 5 dosis en la población adulta insuficientemente vacunada.
- En relación con la tos ferina, cuyos resultados no son fáciles de interpretar, la prioridad debe ser mantener coberturas de vacunación elevadas, así como una estrecha vigilancia y control de la enfermedad.
- Los resultados obtenidos frente a los diferentes poliovirus indican que la población está protegida frente a la poliomielitis, lo que se corresponde con los niveles de inmunidad requeridos tras la erradicación de la enfermedad.
- Los niveles de protección frente a sarampión muestran la necesidad de mejorar la cobertura con dos dosis de vacuna, en particular en aquellos grupos de edad con menores coberturas (10-20 años y 25-29 años). Además es imprescindible mantener la vigilancia epidemiológica activa de la enfermedad para alcanzar la erradicación.
- Los niveles de protección frente a la rubéola son satisfactorios y adecuados para poder mantener el objetivo de erradicación de la enfermedad en el futuro.
- En el caso de la parotiditis, los niveles de protección están por debajo de lo esperado en relación con la cobertura vacunal en la CAPV. Por lo tanto, al igual que en los

otros componentes de la vacuna triple vírica es necesario reforzar la vacunación con vacuna triple vírica para completar dos dosis de vacuna en aquellas personas no correctamente vacunadas.

- En relación a la varicela los resultados son los esperados y no se diferencian de los obtenidos en otros estudios similares. En la situación actual y teniendo en cuenta el calendario vacunal vigente en la CAPV, la prioridad es que la población alcance la adolescencia con niveles de protección adecuados para evitar casos complicados en la edad adulta.
- Con respecto al meningococo C los resultados obtenidos indican una menor protección y/o pérdida de la misma con el paso del tiempo. Esta pérdida es mayor en las cohortes que fueron vacunadas con tres dosis en los 6 primeros meses de vida, pauta que posteriormente fue modificada en 2006. Por lo tanto, se debería considerar una dosis adicional de vacuna en estas cohortes.
- En el caso de *Haemophilus influenzae* tipo b los resultados obtenidos son un reflejo de la introducción de la vacuna en el calendario, de la pauta utilizada y de la amplia cobertura de vacunación alcanzada, que debe mantenerse en el futuro.
- Los resultados del estudio con respecto a la hepatitis A reflejan una transición epidemiológica propia de un país de nuestro entorno. Existe un importante grupo de población inmune por contacto previo con el virus salvaje mientras que en menores de 40 años la susceptibilidad de la población aumenta de forma generalizada. Este escenario implica priorizar la vigilancia y las actuaciones preventivas en los grupos de mayor riesgo.
- La respuesta inmunitaria frente a la hepatitis B ha mostrado mejores resultados cuando las pautas de vacunación incluyen o administran una dosis de recuerdo o la última dosis de la serie de primovacunación a los 5 meses de la segunda (2, 4 y 12).





BIBLIOGRAFÍA

1. World Health Organization, Expanded Programme on Immunization (2006): Tetanus vaccine. *Weekly Epidemiological Record*, 81:198–208.
2. Borrow R, Carlone G. Serogroup B and C serum bactericidal assays. Pp 289–304. En *Meningococcal vaccines. Methods and Protocols*. Ed Pollard A, Martin M. Humana press, Totowa, New Jersey.
3. Maslanka SE, Gheesling LL, Libutti DE, y cols. Standardization and a multilaboratory comparison of *Neisseria meningitidis* serogroup A and C serum bactericidal assays. The Multilaboratory Study Group. *Clin Diagn Lab Immunol*. 1997;4:156–67.
4. III Encuesta de Serovigilancia de la Comunidad de Madrid. *Boletín Epidemiológico de la Comunidad de Madrid 2002*: vol 8 (5):3–36.
5. Enquesta galega de seroprevalencia 2007. *Boletín Epidemiológico de Galicia 2008*:vol XXI, n.º 5.
6. Edmunds WJ, Pebody RG, Aggerback H, Baron S, Berbers G, Conyn-Van Spaendonck MAE et al. The sero-epidemiology of diphtheria in Western Europe. *Epidemiol Infect* 2000;125:113–25.
7. Enquesta galega de seroprevalencia 2007. *Boletín Epidemiológico de Galicia 2008*:vol XXI, n.º5
8. Domínguez A, Plans P, Costa J, Espuñes J, Cardeñosa N, Salleras L, Plasència A. The seroepidemiology of tetanus in Catalonia, Spain. *Med Microbiol Immunol*. 2007 Jun;196(2):115–9. Epub 2007 Jan 23.
9. III Encuesta de Serovigilancia de la Comunidad de Madrid. *Boletín Epidemiológico de la Comunidad de Madrid 2002*: vol 8 (5):3–36.
10. Perez-Trallero E, Cilla G, Saenz-Dominguez JR, Esparza H, Díaz-de-Tuesta JL, Urbietta M. Anti-tetanus toxin titers in sera of the women who gave births in 1985 and 1989 in Gipuzkoa (Basque Country, Spain). *Eur J Epidemiol*. 1995; 11: 231–4.
11. Cilla G, Sáenz-Domínguez JR, Montes M, Part C, Pérez-Trallero E. Inmunidad frente al tetanus en adultos mayores de 49 años. *Med Clin (Barc)*. 1994; 103: 571–3.
12. Vacunación en Adultos. Recomendaciones. Vacuna de difteria y tétanos. Actualización 2009. Febrero de 2009. Ponencia y Registro de Vacunaciones. Ministerio de Sanidad y Política Social.

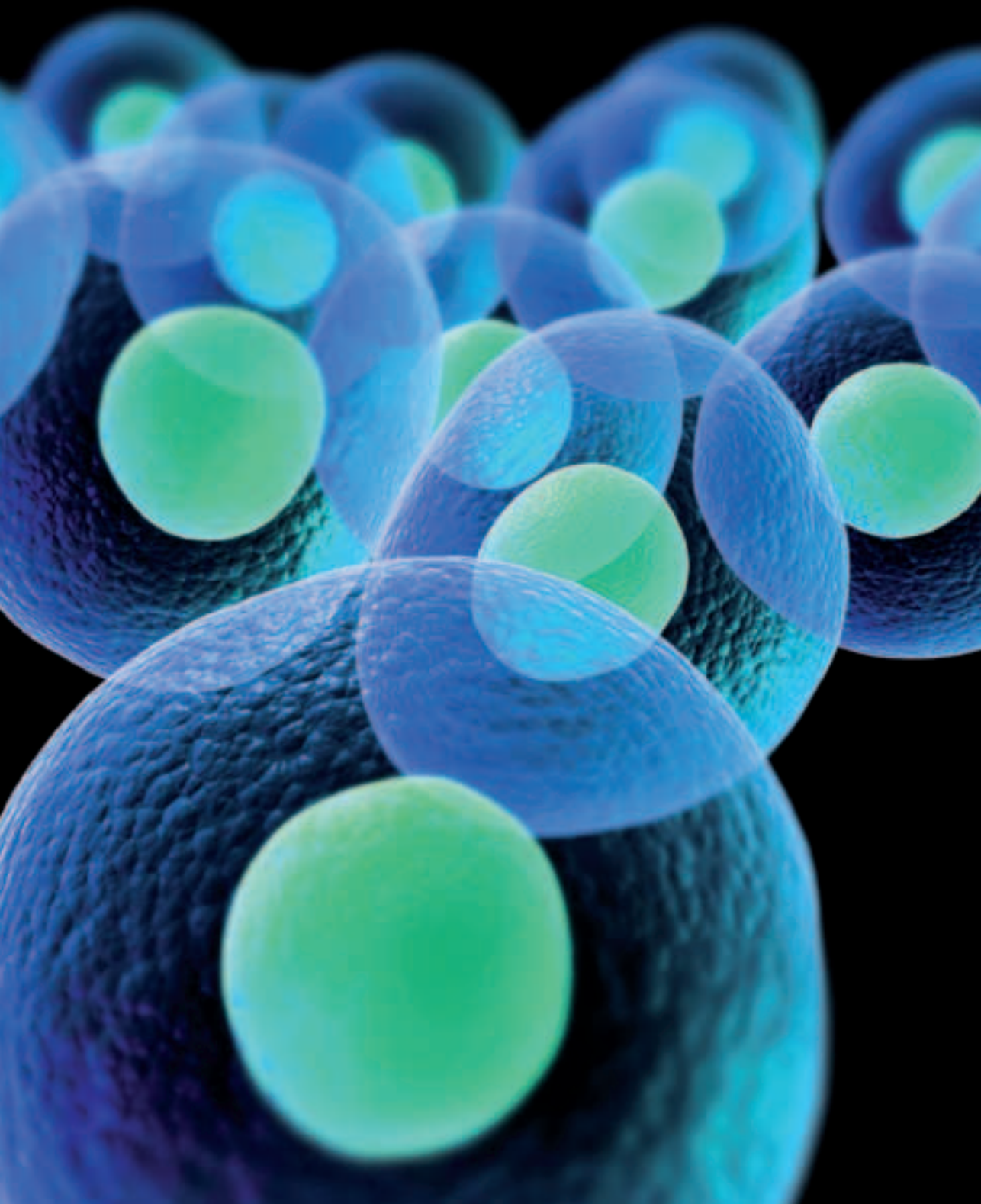
13. Quinn HE, Mcintyre B, Backhouse L, Gidding F, Brotherton J, Gilbert L. The utility of seroepidemiology for tracking trends in pertussis infection. *Epidemiol. Infect* 2010; 138: 426–433.
14. Peboy RG, Gay NJ, Giammanco A, Baron S, Schellenkens J, Tischer A et al. The sero-epidemiology of *Bordetella pertussis* infection in Western Europe. *Epidemiol Infect* 2005;133:159-71.
15. Celentano LP, Massari M, Paramatti D, Salmaso S, Tozzi AE; EUVAC-NET Group. Resurgence of pertussis in Europe. *Pediatr Infect Dis J*. 2005; 24: 761-5.
16. Wirsing von König CH, Halperin S, Riffelmann M, Guiso N. Pertussis of adults and infants. *Lancet Infect Dis*. 2002; 2: 744-50.
17. Wendelboe AM, Njamkepo E, Bourillon A, Floret DD, Gaudelus J, Gerber M, et al. Transmission of *Bordetella pertussis* to young infants. *Pediatr Infect Dis J*. 2007; 26: 293-9.
18. Böttiger M. Polio immunity to killed vaccine: an 18-year follow-up. 1990. *Vaccine* 6, 443-445. 1990.
19. Nebot M, Munoz E, Figueres M, Rovira G, Robert M, Minguell D. Factors associated with reported vaccination coverage in early infancy: results of a telephone survey. *Rev Esp Salud Publica* 2001 Jan;75(1):63-9.
20. Plan de actuaciones necesarias para la consecución del certificado de erradicación de la poliomielitis. *Bol.Epidemiol.Semanal* 5 (13), 125-128. 1997.
21. Anderson RM, May RM. *Infectious diseases of humans: dynamics and control*. 2nd ed. Oxford University Press: New York . 1991.
22. Susan van den Hof, Guy A.M. Berbers, Hester E. de Melker, Marina A.E. Conyn-van Spaendonck. Sero-epidemiology of measles antibodies in the Netherlands, a cross-sectional study in a national sample and in communities with low vaccine coverage. *Vaccine* 2000;18:931-940.
23. K. Glass, B.T. Grenfell. Waning immunity and subclinical measles infections in England. *Vaccine* 2004;22:4110-4116.
24. Jacques R. Kremer, Francois Schneider, Claude P. Muller. Waning antibodies in measles and rubella vaccines- a longitudinal study. *Vaccine* 2006;24:2594-2601.
25. Markowitz LE, Albrecht P, Rhodes P, Demonteverde R, Swint E, Maes EF, et al. Changing levels of measles antibody titers in women and children in the United States: Impact on response to vaccination. *Pediatrics* 1996; 97: 53-58.
26. Cilla G, Serrano-Bengoechea E, Vicente D, Montes M, Pérez-Trallero E. Robustness of measles immunity in parturient women in Gipuzkoa, Basque Country, Spain, in the post-vaccination era. *Euro Surveill*. 2007 Sep 1;12(9):E9-E10.
27. Mossong J, Putz I, Schneider F. Seroprevalence of measles, mumps and rubella antibodies in Luxembourg: results from a national cross-sectional study. *Epidemiol. Infect.* (2003), 132, 11–18.
28. Mancuso JD, Krauss MR, Audet S, Beeler JA. ELISA underestimates measles antibody seroprevalence in US military recruits. *Vaccine* 2008, 26: 4877–4878.
29. Susan van den Hof S, van Gageldonk-Lafeber AB, van Binnendijk RS, van Gageldonk PGM, Berbers GAM. Comparison of measles virus-specific antibody titres as

- measured by enzyme-linked immunosorbent assay and virus neutralisation assay. *Vaccine* 2003, 21:4210–4214.
30. Domínguez A, Plans P, Costa J, Torner N, Cardenosa N, Batalla J, Plasencia A, Salleras L. Seroprevalence of measles, rubella, and mumps antibodies in Catalonia, Spain: results of a cross-sectional study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* (2006) 25: 310–317.
 31. de Melker H, Pebody RG, Edmunds WJ, Lévy-Bruhl D, Valle M, Rota MC et al. The seroepidemiology of measles in western Europe. *Epidemiol. Infect.* 2001, 126, 249–59.
 32. Pérez-Trallero E, Cilla G, Urbieta M. Rubella immunisation of men: advantages of herd immunity. *Lancet.* 1996; 348: 413.
 33. Cilla G, Dorronsoro M, Sáenz-Domínguez JR, Serrano E, Pérez-Trallero E. Increase of immunity to rubella and interruption of rubella transmission in Gipuzkoa (Basque Country, Spain) after an enhanced vaccination programme. *Epidemiol Infect.* 2004; 132: 685–92.
 34. Domínguez A, Plans P, Costa J, Torner N, Cardenosa N, Batalla J, Plasencia A, Salleras L. Seroprevalence of measles, rubella, and mumps antibodies in Catalonia, Spain: results of a cross-sectional study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2006 25: 310–317.
 35. Pebody RG, Edmunds WJ, van Spaendonck MC, Olin P, Berbers G et al. The seroepidemiology of rubella in western Europe. *Epidemiol. Infect.* 2000, 125, 347–57.
 36. Anthony Nardone A, Tischer A, Andrews n, Backhouse Jo, Theeten H, Gatcheva N et al. Comparison of rubella seroepidemiology in 17 countries: progress towards international disease control targets. *Bulletin of the World Health Organization* 2008;86:118–125.
 37. Montes M, Cilla G, Artieda J, Vicente D, Basterretxea M. Mumps outbreak in vaccinated children in Gipuzkoa (Basque Country), Spain. *Epidemiol Infect.* 2002; 129: 551–6.
 38. A Nardone, Pebody RG, van Den Hof S, Lévy-Bruhl D, Plesner AM, Rota MC et al. The seroepidemiology of mumps in western Europe. *Epidemiol. Infect.* 2003, 131, 691–701.
 39. Kutty PK, Kruszon-Moran DM, Dayan GH, Alexander JP, Williams NJ, Garcia PE et al. Seroprevalence of Antibody to Mumps Virus in the US Population, 1999–2004. *The Journal of Infectious Diseases* 2010; 202(5):667–674.
 40. Díez-Domingo J, Gil A, San-Martín M, González A, Esteban J, Baldó J et al. Seroprevalence of varicella among children and adolescents in Valencia, Spain: reliability of the reported history and the medical file for identification of potential candidates for vaccination. *Human Vaccines* 2005, 1;5: 204–6.
 41. Khoshnood B, Debruyne M, Lançon F, Emery C, Fagnani F, Durand I, Floret D. Seroprevalence of varicella in the French population. *Pediatr Infect Dis J.* 2006 Jan;25(1):41–4.
 42. Cilla G, Perez-Trallero E, García-Arenzana JM. Seroepidemiology of varicella in children from Spain. *J Infect Dis.* 1987; 156: 851.

43. Trotter CL, Borrow R, Findlow J, Holland A, Frankland S, Andrews NJ, Miller E. Seroprevalence of Antibodies against Serogroup C Meningococci in England in the Postvaccination Era. *Clin Vaccine Immunol.* 2008 Nov;15(11):1694-8.
44. Snape MD, Kelly DF, Lewis S, Banner C, Kibwana L, Moore CE et al. Seroprotection against serogroup C meningococcal disease in adolescents in the United Kingdom: observational study. *BMJ* 2008, 28;336 (7659):1487-91.
45. Richarda M. de Voer RM, Mollema L, Schepp RM, de Greeff SC, van Gageldonk PGM *et al.* Immunity against *Neisseria meningitidis* Serogroup C in the Dutch Population before and after Introduction of the Meningococcal C Conjugate Vaccine. *PLoS ONE* 2010, 5(8): e12144. doi:10.1371/journal.pone.0012144.
46. Mäkelä PH, Käyhty H, Leino T, Auranen K, Peltola H, Ekström N, Eskola J. Long-term persistence of immunity after immunisation with *Haemophilus influenzae* type b conjugate vaccine. *Vaccine* 2003; 22(2): 287-92.
47. Southern J, McVernon J, Gelb D, Andrews N, Morris R, Crowley-Luke A, Goldblatt D, Miller E. Immunogenicity of a fourth dose of *Haemophilus influenzae* type b (Hib) conjugate vaccine and antibody persistence in young children from the United Kingdom who were primed with acellular or whole-cell pertussis component-containing Hib combinations in infancy. *Clin Vaccine Immunol.* 2007; 14(10): 1328-33.
48. Heath PT, Booy R, Azzopardi HJ, Slack MP, Bowen-Morris J, Griffiths H, Ramsay ME, Deeks JJ, Moxon ER. Antibody Concentration and Clinical Protection After Hib Conjugate Vaccination in the United Kingdom. *JAMA.* 2000; 284(18): 2334-40.
49. Perez-Trallero E, Diaz de Tuesta JL, Gutierrez C, Gaztelorrutia L. *Haemophilus influenzae* vaccines for infants in Spain. *BMJ.* 1995 Jul 29;311(7000):330-1.
50. Lieberman JM, Word BM, Jacobs RJ, Dagan R, Marchant CD. Universal hepatitis A vaccination in the United States: a call for action. *Pediatr Infect Dis J* 2008 Apr;27(4):287-91.
51. Cilla G, Pérez-Trallero E, Artieda J, Serrano-Bengoechea E, Montes M, Vicente D. Marked decrease in the incidence and prevalence of hepatitis A in the Basque Country, Spain, 1986-2004. *Epidemiol Infect.* 2007 Apr;135(3):402-
52. Torner N, Broner S, Martinez A, Godoy P, Batalla J, Dominguez A. Hepatitis A outbreaks: the effect of a mass vaccination programme. *J Viral Hepat* 2010 Dec 3.
53. Dentinger CM. Emerging infections: hepatitis A. *Am J Nurs* 2009 Aug;109(8):29-33
54. Van DP, Kafaja F, Van Der WM, Leyssen M, Jacquet JM. Long-Term Immunogenicity and Immune Memory after Two Doses of the Adult Formulation of a Combined Hepatitis A and B Vaccine In Children 1 To 11 Years Of Age. *Pediatr Infect Dis J* 2011 Feb 21.
55. Global routine vaccination coverage, 2009. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2010 Oct 29;59(42):1367-71.
56. Chen DS. Toward elimination and eradication of hepatitis B. *J Gastroenterol Hepatol* 2010 Jan;25(1):19-25.
57. Mereckiene J, Cotter S, Lopalco P, D'Ancona F, Levy-Bruhl D, Giambi C, *et al.* Hepatitis B immunisation programmes in European Union, Norway and Iceland: where we were in 2009? *Vaccine* 2010 Jun 17;28(28):4470-77.

58. Van DP, Moiseeva A, Marichev I, Kervyn AD, Booy R, Kuriyakose S, et al. Five years follow-up following two or three doses of a hepatitis B vaccine in adolescents aged 11-15 years: a randomised controlled study. *BMC Infect Dis* 2010;10:357.
59. Kose S, Turken M, Cavdar G, Tatar B, Senger SS. Evaluation of vaccination results in high-risk patients included in hepatitis B vaccination program. *Hum Vaccin* 2010 Nov 1;6(11):27-9.
60. Hall AJ. Boosters for hepatitis B vaccination? Need for an evidence-based policy. *Hepatology* 2010 May;51(5):1485-6.
61. Mast EE, Weinbaum CM, Fiore AE, Alter MJ, Bell BP, Finelli L, et al. A comprehensive immunization strategy to eliminate transmission of hepatitis B virus infection in the United States: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) Part II: immunization of adults. *MMWR Recomm Rep* 2006 Dec 8;55(RR-16):1-33.
62. McMahon BJ, Dentinger CM, Bruden D, Zanis C, Peters H, Hurlburt D, et al. Antibody levels and protection after hepatitis B vaccine: results of a 22-year follow-up study and response to a booster dose. *J Infect Dis* 2009 Nov 1;200(9):1390-6.
63. Poorolajal J, Mahmoodi M, Haghdoost A, Majdzadeh R, Nasseri-Moghaddam S, Ghalichi L, et al. Booster dose vaccination for preventing hepatitis B. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;11:CD008256.
64. Sacristán B, Castañares MJ, Elena A, Sacristán M, Barcenilla J, García JC y Yangüela J. Infección por el virus de la hepatitis C. Estudio seroepidemiológico en población general de La Rioja. *Med Clin (Barc)* 1996; 107: 331-335.
65. Hepatitis C - global prevalence (update). *Wkly Epidemiol Rec* 2000 Jan 21; 75(3): 18-9.
66. Shepard CW, Finelli L, Alter MJ. Global epidemiology of hepatitis C virus infection. *Lancet Infect Dis* 2005 Sep; 5(9): 558-67.
67. Lavanchy D. Evolving epidemiology of Hepatitis C Virus. *Clin Microbiol Infect* 2010. Accepted Article; doi: 10.1111/j.1469-0691.2010.03432.x.
68. Gheorghe L, Csiki IE, Iacob S, Gheorghe C, Smira G, Regep L. The Prevalence and Risk Factors of Hepatitis C Virus Infection in Adult Population in Romania: a Nationwide Survey 2006–2008. *J Gastrointestin Liver Dis* 2010; 1.19 (4): 373-79.

ANEXOS



Anexo 1. Evaluación de coberturas vacunales. Vacunas sistemáticas y extraordinarias. País Vasco, 1993-2008

Vacunas sistemáticas	1993	1994	1995	1996	1997
BCG	85,7	82,6	79,7	85,0	92,1
DTP/DTPa (primovacunación)	92,0	91,2	90,2	90,0	94,5
Polio (primovacunación)	92,0	91,2	90,2	94,0	94,5
Hepatitis B (primovacunación)					
DTP/DTPa (4ª dosis)	92,0	92,3	91,0	91,0	92,7
Polio (4ª dosis)	92,0	92,3	91,0	91,0	92,7
Triple vírica 12 meses	95,7	93,0	92,0	94,9	96,0
Triple vírica 4 años ¹					
Triple vírica 11 años ²		84,2	90,3	91,5	86,2
<i>Haemophilus influenzae</i> b ³ (4 dosis)				92,0	95,1
Meningococo C ⁴ (3 dosis)					
Hepatitis B (1º ESO) (3 dosis)		95,7	96,6	97,4	97,1
Td (16 años)					
Virus del Papiloma Humano ⁵					
Campañas extraordinarias					1997
Meningococo A+C (<i>Catch-up</i> 1997, 18 meses-20 años)					88,0
Meningococo C (<i>Catch-up</i> 2000, 0-6 años)					
Plan Erradicación Sarampión 5-11 años ⁶					
Meningococo C (<i>Catch-up</i> 2005, 11-20 años)					

¹ A partir de 2000.

² Hasta 2000.

³ Inicio en 1996.

⁴ A partir de octubre de 2000.

⁵ A partir del curso escolar 2007-2008.

⁶ Durante los años 2000 y 2001.

1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008
91,0	90,7	92,4	97,2	96,5	96,8	94,8	96,6	93,6	93,1	96,2
95,4	94,0	91,7	93,3	93,5	96,1	95,3	95,3	92,8	93,1	93,0
95,4	94,0	91,7	93,3	93,5	96,1	95,3	95,3	92,8	93,1	93,0
		92,3	93,3	93,5	96,1	94,7	95,3	92,8	93,4	93,0
91,1	92,7	93,2	93,2	93,6	94,9	94,7	95,3	93,4	93,4	93,0
91,1	92,7	93,4	93,2	93,6	94,9	94,7	95,3	93,4	93,4	93,0
94,2	90,7	96,0	96,4	96,4	98,2	97,5	96,9	96,3	97,1	95,3
		81,7	88,1	93,1	95,7	98,0	98,5	94,1	96,3	95,4
88,3	92,9	94,6								
94,8	92,9	92,6	93,5	94,9	95,1	94,7	95,3	93,4	93,4	93,0
		93,0	93,3	93,5	96,1	95,3	95,2	92,8	94,3	96,3
97,0	97,0	97,5	96,3	96,7	96,8	96,8	96,2	96,9	96,2	96,2
		70,0	67,1	80,0	92,6	81,8	71,3	80,7	70,2	70,3
										93,5
		2000	2001				2005			
		94,9								
			93,7							
							84,7			

Anexo 2. Distribución de los centros seleccionados por comarca sanitaria

COMARCA SANITARIA	CENTRO DE SALUD
ÁLAVA	ABETXUKO
	CASCO VIEJO
	GAZALBIDE-TXAGORRITXU
	HABANA
	LAKUABIZKARRA
	OLARIZU
	SAN MARTIN
	SANSOMENDI
	ZARAMAGA
	NANCLARES DE LA OCA
	VALLES II
EZKERRALDEA-ENKARTERRI	HOSPITAL TXAGORRITXU
	CABIECES
	MAMARIGA
	ORTUELLA
	LA CUESTA
	LA BALUGA
	LA ARBOLEDA
	LUTXANA
	MARKONZAGA
	LA IBERIA
	KUETO
INTERIOR	ELORRIO
	ZALDIBAR
	ATXONDO
	ZELAIETA
	ORDUÑA
	SAN MIGUEL
	DURANGO
	ETXEBARRI
	LLODIO
	BERRIATUA
	PLENTZIA
URIBE	GORLIZ
	DERIO
	LEZAMA
	ERANDIO GOIKOA
	LEIOA

.../...

.../...

COMARCA SANITARIA	CENTRO DE SALUD
BILBAO	ALTAMIRA
	ARANGOITI
	BASURTO
	BOMBERO ETXANIZ
	GAZTELEKU
	INDAUTXU
	J. SAENZ DE BURUAGA
	LA PEÑA
	SAN IGNACIO
	ZURBARAN
GIPUZKOA ESTE	ALDE ZAHARRA
	ALTZA
	EGIA
	GROS
	HONDARRIBIA
	IRUN CENTRO
	USURBIL
	LEZO
	PASAI DONIBANE
	LOIOLA
	ONDARRETA
	P.SAN PEDRO
	OIARTZUN
ORIO	
GIPUZKOA OESTE	EIBAR
	ELGOIBAR
	AZPEITIA
	LEGAZPIA
	LAZKAO
	TOLOSA
	ANDOAIN
	VILLABONA
ALEGIA	

Anexo 3. Criterios de exclusión

- Enfermedad de Hodgkin
 - Linfoma
 - Leucemia
 - Mieloma múltiple o cualquier otro cáncer del sistema linfoide o reticular
 - Linfadenopatía angioinmunoblástica
 - Inmunodeficiencia congénita
 - Personas que han recibido algún tipo de tratamiento inmunosupresor
 - Personas que han recibido dosis de esteroides orales o parenterales equivalentes a 2 o más mg/kg/día de prednisona durante más de una semana en los últimos 3 meses
 - Síndrome nefrótico activo
-

Anexo 4. Participación en 1.^a y 2.^a fase según edad y sexo

Grupo de edad	Primera fase			Segunda fase		
	Hombres	Mujeres	Total	Hombres	Mujeres	Total
2-5	28	35	63	76	103	179
6-9	36	38	74	64	73	137
10-14	48	54	102	58	74	132
15-19	51	100	151	40	33	73
20-24	72	106	178	21	23	44
25-29	66	113	179	21	20	41
30-39	97	117	214	0	0	0
40-59	103	114	217	0	0	0
TOTAL	501	677	1.178	280	326	606

ABREVIATURAS

ADN:	Ácido Desoxirribonucleico
Anti-HBc:	Anticuerpos frente al antígeno core del virus de la hepatitis B
Anti-HBe:	Anticuerpos frente al antígeno “e” del virus de la hepatitis B
Anti-HBs:	Anticuerpos frente al antígeno de superficie del virus de la hepatitis B
Anti-VHA:	Anticuerpos frente al virus de la hepatitis A
Anti-VHC:	Anticuerpos frente al virus de la hepatitis C
ARN:	Ácido Ribonucleico
BCG:	Vacuna frente a la tuberculosis con el bacilo de Calmette-Guérin
CAPV:	Comunidad Autónoma del País Vasco
CCAA:	Comunidades Autónomas
DT:	Difteria-Tétanos
DTP:	Difteria-Tétanos-Tos ferina
DTPa:	Difteria-Tétanos-Tos ferina acelular
EDO:	Enfermedad de Declaración Obligatoria
ELISA:	Ensayo por inmunoabsorción ligado a enzimas
ESO:	Educación Secundaria Obligatoria
FDA:	<i>Food and Drug Administration</i> . Agencia de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos
HBsAg:	Antígeno “e” del virus de la hepatitis B
HBsAg:	Antígeno de superficie del virus de la hepatitis B
IC 95%-LI:	Límite inferior del intervalo de confianza
IC 95%-LS:	Límite superior del intervalo de confianza
IE:	Índice Epidémico
IgG:	Inmunoglobulina tipo G
OMS:	Organización Mundial de la Salud
OR:	<i>Odds ratio</i>
RENAVE:	Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica
SBA:	<i>Serum Bactericidal Antibodies</i>
SIMCAV:	Sistema de Información Microbiológica de la Comunidad Autónoma Vasca
SRC:	Síndrome Rubéola Congénita
Td:	Tétanos-difteria tipo adulto
TIS:	Tarjeta de Identificación Sanitaria
TV:	Vacuna tripe vírica (frente a sarampión, rubéola y parotiditis)
VHA:	Virus de la hepatitis A
VHB:	Virus de la hepatitis B
VHC:	Virus de la hepatitis C
VPI:	Vacuna polio intramuscular
VPO:	Vacuna polio oral

