



Universidad  
de Alcalá

COMISIÓN DE ESTUDIOS OFICIALES  
DE POSGRADO Y DOCTORADO

ACTA DE EVALUACIÓN DE LA TESIS DOCTORAL

Año académico 2019/20

DOCTORANDO: **LATASA ZAMALLOA, PELLO**  
D.N.I./PASAPORTE: \*\*\*\*9234R

PROGRAMA DE DOCTORADO: **D422-EPIDEMIOLOGÍA Y SALUD PÚBLICA**  
DPTO. COORDINADOR DEL PROGRAMA: **CIRUGÍA, CIENCIAS MÉDICAS Y SOCIALES**  
TITULACIÓN DE DOCTOR EN: **DOCTOR/A POR LA UNIVERSIDAD DE ALCALÁ**

En el día de hoy 21/10/19, reunido el tribunal de evaluación nombrado por la Comisión de Estudios Oficiales de Posgrado y Doctorado de la Universidad y constituido por los miembros que suscriben la presente Acta, el aspirante defendió su Tesis Doctoral, elaborada bajo la dirección de **LUIS GARCÍA COMAS // ÁNGEL GIL DE MIGUEL**.

Sobre el siguiente tema: *EFFECTIVIDAD E IMPACTO DE LAS VACUNAS INCLUIDAS EN LOS PROGRAMAS DE INMUNIZACIONES INFANTILES DE LA COMUNIDAD DE MADRID*

Finalizada la defensa y discusión de la tesis, el tribunal acordó otorgar la CALIFICACIÓN GLOBAL<sup>1</sup> de (no apto,

aprobado, notable y sobresaliente):

SOBRESALIENTE

Alcalá de Henares, 21 de Octubre de 2019

EL PRESIDENTE

Fdo.: RUTH GIL

EL SECRETARIO

Fdo.: MARÍA ORDOBÁS

EL VOCAL

Fdo.: JESÚS MARÍA ARANAZ ANDRÉS

Con fecha 28 de Octubre de 2019 la Comisión Delegada de la Comisión de Estudios Oficiales de Posgrado, a la vista de los votos emitidos de manera anónima por el tribunal que ha juzgado la tesis, resuelve:

- Conceder la Mención de "Cum Laude"  
 No conceder la Mención de "Cum Laude"

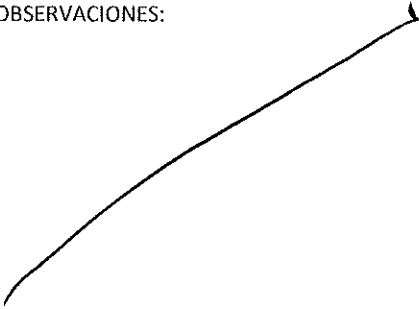
FIRMA DEL ALUMNO,

Fdo.: LATASA ZAMALLOA, PELLO

La Secretaria de la Comisión Delegada

<sup>1</sup> La calificación podrá ser "no apto" "aprobado" "notable" y "sobresaliente". El tribunal podrá otorgar la mención de "cum laude" si la calificación global es de sobresaliente y se emite en tal sentido el voto secreto positivo por unanimidad.

INCIDENCIAS / OBSERVACIONES:





Universidad  
de Alcalá

VICERRECTORADO DE INVESTIGACIÓN  
Y TRANSFERENCIA

En aplicación del art. 14.7 del RD. 99/2011 y el art. 14 del Reglamento de Elaboración, Autorización y Defensa de la Tesis Doctoral, la Comisión Delegada de la Comisión de Estudios Oficiales de Posgrado y Doctorado, en sesión pública de fecha 28 de octubre, procedió al escrutinio de los votos emitidos por los miembros del tribunal de la tesis defendida por **LATASA ZAMALLOA, PELLO**, el día 21 de octubre de 2019, titulada, *EFECTIVIDAD E IMPACTO DE LAS VACUNAS INCLUIDAS EN LOS PROGRAMAS DE INMUNIZACIONES INFANTILES DE LA COMUNIDAD DE MADRID* para determinar, si a la misma, se le concede la mención "cum laude", arrojando como resultado el voto favorable de todos los miembros del tribunal.

Por lo tanto, la Comisión de Estudios Oficiales de Posgrado y Doctorado **resuelve otorgar** a dicha tesis la

**MENCIÓN "CUM LAUDE"**

EL VICERRECTOR DE INVESTIGACIÓN Y TRANSFERENCIA

F. Javier de la Mata de la Mata

Documento fechado y firmado digitalmente


**Copia por e-mail a:**


Doctorando: LATASA ZAMALLOA, PELLO

Secretario del Tribunal: MARÍA ORDOBÁS

Directores de Tesis: LUIS GARCÍA COMAS // ÁNGEL GIL DE MIGUEL

UNIVERSIDAD DE ALCALÁ. PATRIMONIO DE LA HUMANIDAD

<b>Código Seguro De Verificación:</b>	aw9WjaCy5zRyKf/Ip6aPgA==	<b>Estado</b>	<b>Fecha y hora</b>	
<b>Firmado Por</b>	Francisco Javier De La Mata De La Mata - Vicerrector de Investigación Y Transferencia	Firmado	30/10/2019 10:16:41	
<b>Observaciones</b>		<b>Página</b>	17/29	
<b>Uri De Verificación</b>	<a href="https://vfirma.uah.es/vfirma/code/aw9WjaCy5zRyKf/Ip6aPgA==">https://vfirma.uah.es/vfirma/code/aw9WjaCy5zRyKf/Ip6aPgA==</a>			

<b>Código Seguro De Verificación:</b>	aw9WjaCy5zRyKf/Ip6aPgA==	<b>Estado</b>	<b>Fecha y hora</b>	
<b>Firmado Por</b>	Francisco Javier De La Mata De La Mata - Vicerrector de Investigación Y Transferencia	Firmado	30/10/2019 10:16:41	
<b>Observaciones</b>		<b>Página</b>	18/29	
<b>Url De Verificación</b>	<a href="https://vfirma.uah.es/vfirma/code/aw9WjaCy5zRyKf/Ip6aPgA==">https://vfirma.uah.es/vfirma/code/aw9WjaCy5zRyKf/Ip6aPgA==</a>			



Universidad  
de Alcalá

ESCUELA DE DOCTORADO  
Servicio de Estudios Oficiales de  
Posgrado

DILIGENCIA DE DEPÓSITO DE TESIS.

Comprobado que el expediente académico de D./D<sup>a</sup> \_\_\_\_\_  
reúne los requisitos exigidos para la presentación de la Tesis, de acuerdo a la normativa vigente, y habiendo  
presentado la misma en formato:  soporte electrónico  impreso en papel, para el depósito de la  
misma, en el Servicio de Estudios Oficiales de Posgrado, con el nº de páginas: \_\_\_\_\_ se procede, con  
fecha de hoy a registrar el depósito de la tesis.

Alcalá de Henares a \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de 20 \_\_\_\_\_



Fdo. El Funcionario



# Universidad de Alcalá

**Programa de doctorado en Epidemiología y Salud Pública**

**Título de la tesis**

Efectividad e impacto de las vacunas incluidas en el programa de inmunizaciones infantiles de la Comunidad de Madrid: Vacunas frente a la enfermedad neumocócica invasora, tosferina, parotiditis y varicela.

**Tesis doctoral presentada por**

Pello Latasa Zamalloa

**Directores**

Dr Luis García Comas

Dr Ángel Gil de Miguel

**Tutor**

Dr Francisco Bolumar Montrull

**Alcalá de Henares, 2019**



Universidad  
de Alcalá

## INFORME DE LOS DIRECTORES DE TESIS PARA LA AUTORIZACIÓN DE DEFENSA DE TESIS DOCTORAL

LUIS GARCÍA-COMAS, Doctor en Medicina y Cirugía, Técnico de Apoyo de la Dirección General de Salud Pública de la Comunidad de Madrid,

ÁNGEL GIL DE MIGUEL, Doctor en Medicina y Cirugía, Catedrático de Medicina Preventiva y Salud Pública de la Universidad Rey Juan Carlos,

directores de la tesis doctoral de PELLO LATASA ZAMALLOA titulada **Efectividad e impacto de las vacunas incluidas en los programas de inmunizaciones infantiles de la Comunidad de Madrid**, informan favorablemente la solicitud de autorización de defensa de la tesis doctoral por compendio de artículos en el Programa de Doctorado en Epidemiología y Salud Pública presentada por dicho doctorando.

La presente tesis ha abordado con éxito uno de los aspectos más importantes en el campo de la salud pública, como es la evaluación de los resultados de los programas preventivos en el ámbito en el que se aplican. Ha permitido disponer de indicadores de evaluación de programas tan relevantes como los de vacunación y ha mostrado la utilidad de las fuentes y métodos utilizados, abriendo un camino que puede facilitar la evaluación continuada, imprescindible para dar respuesta a la necesidad de información para la toma de decisiones. Considerando además la difusión de los resultados en 6 artículos científicos publicados en revistas de alto impacto, el proyecto reúne los requisitos para ser defendido ante el tribunal correspondiente.

Para que así conste y surta los efectos oportunos, se firma el presente informe en Madrid a 21 de junio de 2019,

Dr Luis García Comas

Dr Ángel Gil de Miguel



**Francisco Bolúmar Montrull**, Coordinador de la Comisión Académica del Programa de Doctorado en Epidemiología y Salud Pública

**INFORMA** que la Tesis Doctoral titulada **Efectividad e impacto de las vacunas incluidas en el programa de inmunizaciones infantiles de la Comunidad de Madrid: Vacunas frente a la enfermedad neumocócica invasora, tosferina, parotiditis y varicela**, presentada por **D/ Pello Latasa Zamalloa**, bajo la dirección de los Drs. Luis García Comas y Ángel Gil de Miguel, reúne los requisitos científicos de originalidad y rigor metodológicos para ser defendida ante un tribunal. Esta Comisión ha tenido también en cuenta la evaluación positiva anual del doctorando, habiendo obtenido las correspondientes competencias establecidas en el Programa, y en particular el número y calidad de las publicaciones.

Para que así conste y surta los efectos oportunos, se firma el presente informe en Alcalá de Henares a 7 de Junio de 2019

A handwritten signature in black ink, appearing to read "F. Bolúmar Montrull", written over a horizontal line.

Fdo.: Francisco Bolúmar Montrull





## **Agradecimientos.**

A mi familia, especialmente a Christian Carlo Gil-Borrelli.

A mis directores de tesis.

A Macarena Garrido.

A mis colegas del trabajo.

A mis amistades.

Y a todas aquellas personas que me han prestado su compañía en este largo camino.

## **Índice.**

Resumen.	1
Introducción.	4
Importancia de las enfermedades transmisibles en el siglo XXI.	4
Medidas de salud pública.	7
Programas de vacunación.	9
Evaluación de los programas de vacunación.	10
Programas de vacunación en España y en la Comunidad de Madrid.	14
Objetivos.	16
Métodos.	16
Artículos.	17
Discusión.	18
Fuentes de información.	18
Estimadores de efectividad vacunal y de impacto.	23
Validez de los resultados obtenidos.	25
Conclusiones.	27
Recomendaciones.	28
Bibliografía.	29
Anexos.	34
Anexo I. Resúmenes de la evolución de los programas de vacunación estudiados.	35
Anexo II. Artículos publicados.	40

## **Resumen.**

### **Introducción.**

La prevención y el control de las enfermedades transmisibles sigue siendo una prioridad de salud pública. La vacunación es una de las medidas más coste-efectivas para su control evitando cada año entre 2 y 3 millones de muertes en el mundo. Los programas de vacunación, como toda medida de salud pública, deben ser evaluados en el ámbito en el que se aplican. El objetivo de la presente tesis es evaluar los resultados del programa de vacunación infantil de la Comunidad de Madrid frente a las 4 enfermedades que ocasionan mayor número de casos: varicela, enfermedad neumocócica invasora, tos ferina y parotiditis. Se estructura en un compendio de seis artículos que recogen los estudios realizados.

### **Métodos.**

El período de estudio abarcó desde el año 1998 (o posterior según la disponibilidad de datos) hasta el año 2015 (o año en el que se comenzó a elaborar el estudio). La población de referencia fue la población residente en la Comunidad de Madrid para cada uno de los años. Las fuentes de datos utilizadas fueron el Sistema de Enfermedades de Declaración Obligatoria (EDO), el Sistema de Información Vacunal, la Red de Médicos Centinela (RMC), el Conjunto Mínimo Básico de Datos (CMBD) y los registros del Laboratorio Regional de Salud Pública. Se calculó la efectividad y el impacto de cada programa de vacunación. Se utilizaron distintos tipos de estudio para estimar los indicadores de efectividad vacunal (Broome, cribado y casos y controles) e impacto (comparación de incidencias de los períodos prevacunales y posvacunales). Los análisis se realizaron mediante modelos multivariantes (regresión logística y regresión de Poisson).

### **Resultados.**

Programa de vacunación antineumocócica: Se estimó una efectividad vacunal (EV) del 82% (IC95%: 67,8 a 89,9%) mediante el método de Broome, que fue mayor para la primovacunación con la vacuna 7-valente que con la 13-valente, pero alcanzó el 100% en ambas vacunas cuando la pauta incluía la dosis de recuerdo. La razón de incidencias (RI) entre el período posvacunal (2013-15) y el de referencia prevacunacional (2008-10) fue de 0,67 para todos los serotipos y de 1,32 para los serotipos no incluidos en las vacunas conjugadas.

Programa de vacunación antivariola: La EV de una dosis estimada por el método de cribado y por el estudio de casos y controles fue respectivamente de 76,7% (IC95%: 71,9 a 80,7%) y de 92,4% (IC95%: 80,8 a 97,0%). La RI entre los períodos posvacunal (2011-13) y prevacunal (2001-06) estimada mediante las fuentes de datos EDO, RMC y CMBD fue respectivamente de 0,14, de 0,07 y de 0,17.

Programa de vacunación frente a tosferina: La EV de una dosis en menores de 6 meses fue de 89,9% (IC95%: 87,3 a 92,0%) tras un año de seguimiento y descendió al 85,5% (IC95%: 82,4 a 88,1%) tras 11 años de seguimiento. La RI entre los períodos 2013-2015 y 1998-2001 fue de 5,99 (32,41 en niños menores de 1 mes).

Programa de vacunación frente al virus de la parotiditis: La EV de la pauta de 2 dosis disminuyó con el tiempo hasta alcanzar un valor de 55% (IC95%: 82 a -12%) tras 7 años de seguimiento. La RI fue de 1,46 entre los períodos 2005-09 y 1998-04 y de 0,99 entre 2010-15 y 2005-09.

### **Conclusiones.**

Programa de vacunación antineumocócica: la mayoría de los fallos vacunales se dieron antes de recibir la dosis de refuerzo. La incidencia de serotipos no incluidos en vacunas conjugadas ha aumentado pero la incidencia total de enfermedad neumocócica invasora ha disminuido.

Programa de vacunación antivariola: la administración de una dosis es altamente efectiva y ha producido un descenso de la incidencia de casos y de ingresos hospitalarios en todos los grupos de edad, lo que es compatible con su capacidad para producir inmunidad de grupo.

Programa de vacunación frente a tosferina: la EV aumentó con el número de dosis y disminuyó con el tiempo. La evolución de la incidencia indica que no se ha conseguido interrumpir la circulación de *B. pertussis*.

Programa de vacunación frente al virus de la parotiditis: la efectividad de 2 dosis disminuye con el tiempo. Este descenso se refleja en la evolución de la incidencia de la enfermedad y en su distribución por grupos de edad.

La combinación de fuentes de datos y tipos de estudio, siempre sujetas a limitaciones, aporta validez a los resultados. Los programas deben ser evaluados periódicamente para detectar la

necesidad de modificar las estrategias de vacunación. Los datos de la Red de Vigilancia son de gran utilidad para estimar los indicadores de seguimiento de los resultados de estos programas.

## Introducción.

### Importancia de las enfermedades transmisibles en el siglo XXI.

A lo largo de la historia se han alcanzado diferentes hitos tecnológicos, como los antibióticos y las vacunas, y organizativos, como la mejora de las condiciones de vida, que han permitido reducir la transmisión de las enfermedades infecciosas. Sin embargo, en las últimas décadas se ha producido un **incremento del riesgo de transmisión** debido a cambios en los factores sociodemográficos, ambientales y de comportamiento. Por ello, en el momento actual la prevención y control de las enfermedades transmisibles sigue siendo un objetivo de salud pública prioritario a nivel mundial (1).

Recientes experiencias avalan la importancia de esa afirmación. El incremento de la densidad de población conlleva un aumento de la tasa de contacto entre las personas y la aparición de viviendas con condiciones de habitabilidad deficientes. Las grandes aglomeraciones urbanas requieren una intensificación de la producción ganadera así como la búsqueda de solución habitacional mediante la colonización de nuevos hábitats naturales con los que el ser humano nunca había interactuado, incrementando el contacto de animales salvajes con domésticos y éstos con seres humanos y, por tanto, aumentando el riesgo de determinadas zoonosis (2). Los cambios en la interacción humano-animal-ecosistema y el uso cada vez mayor de antibióticos ha favorecido la aparición de microorganismos con resistencia a los antimicrobianos (MMR). El aumento de la esperanza de vida y de las enfermedades crónicas ha producido un aumento de la utilización de los servicios sanitarios, del riesgo de desarrollar Infecciones Relacionadas con la Asistencia Sanitaria (IRAS) y de la propagación de MMR (3).

El transporte marítimo puede facilitar la entrada de vectores y de mercancías contaminadas por microorganismos de largo periodo de incubación. El transporte aéreo han aumentado la capacidad de recorrer grandes distancias dentro de los periodos de incubación de muchas infecciones comunes. Estos transportes permiten que un agente infeccioso que emerge en un continente se propague rápidamente por todo el mundo en unas pocas semanas o meses (4). En estas circunstancias se ha modificado el comportamiento de ciertas enfermedades y han aparecido otras conocidas como enfermedades emergentes y reemergentes (5).

Las consecuencias de estos cambios se han dado en todo el mundo y representan amenazas importantes para la salud humana (6). La propagación del virus de la gripe A(H1N1)pdm09

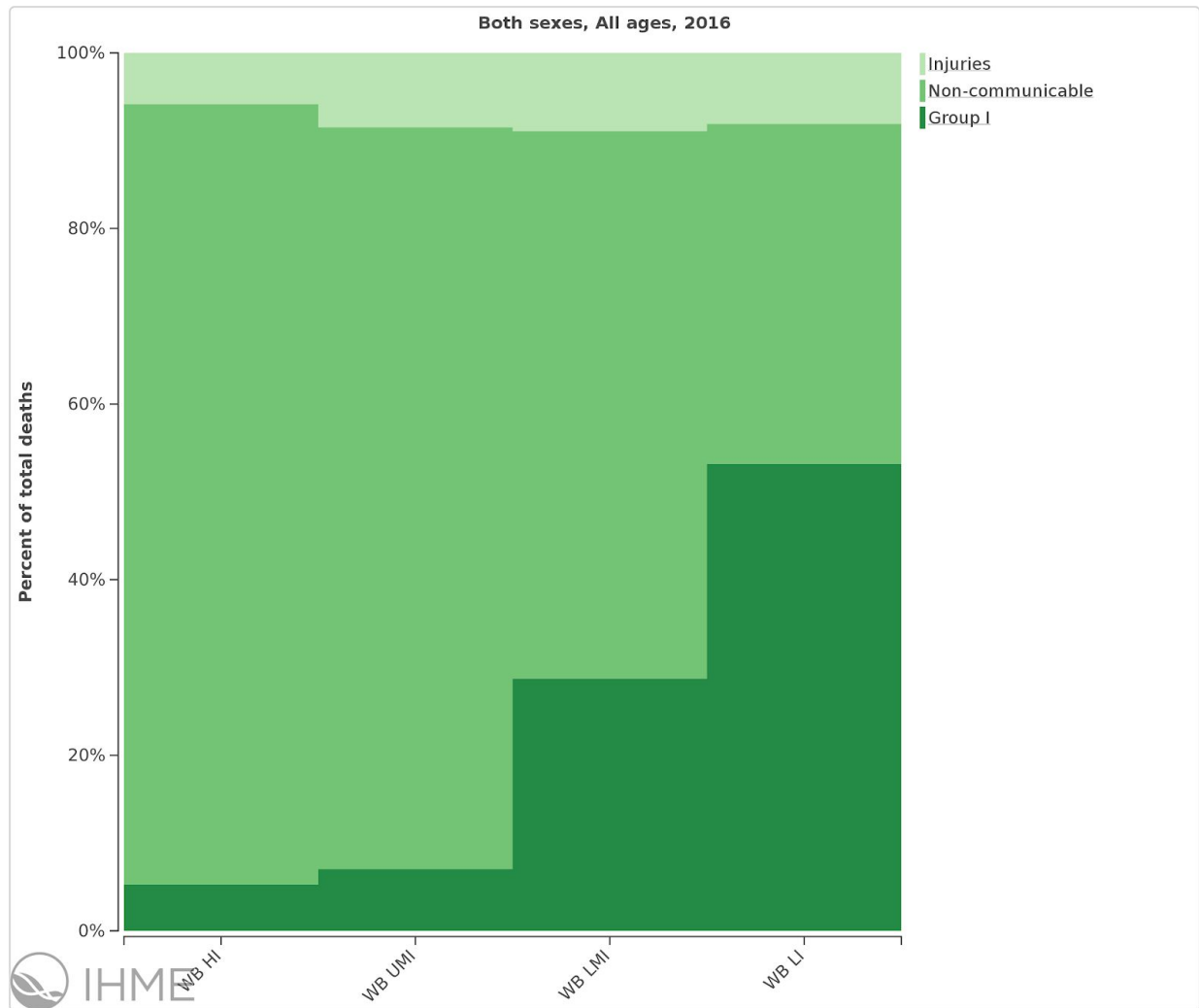
surgió en las zonas rurales de México en 2009 y se extendió por todo el mundo en unos pocos meses a través de los viajes aéreos (4). El contacto con liebres salvajes ha dado como resultado la reemergencia de la leishmaniosis en barrios residenciales de reciente construcción (7) mientras que las personas que viven en condiciones sociales desfavorecidas presentan mayor riesgo de tuberculosis (8). Tras la introducción del *Aedes Albopictus* mediante rutas comerciales, éste se ha extendido por la cuenca mediterránea y ha dado lugar al primer brote autóctono de dengue en España (9). El riesgo de transmisión de enfermedades inmunoprevenibles también se ha visto afectado. Las bajas coberturas de vacunación en los países con los que existe un tránsito intenso de viajeros ha traído como consecuencia la importación de numerosos casos de enfermedades inmunoprevenibles y la aparición de brotes (10).

El 54% de los fallecimientos ocurridos en el mundo durante el año 2016 se produjeron a consecuencia de 10 causas específicas, de las que 3 eran enfermedades transmisibles. La mortalidad ocasionada por estas enfermedades varía según el nivel de renta del país, así el 7% de los fallecimientos en los países de renta alta y el 50% en los de renta baja se debieron a enfermedades transmisibles (11) (Figura 1). En España, las enfermedades transmisibles ocasionan el 3,5% de los fallecimientos (12) pero a pesar de su baja mortalidad generan una morbilidad importante, especialmente en la infancia. Las enfermedades infecciosas suponen la causa más común de consulta en atención primaria en el grupo de edad de 0 a 14 años en España, con tasas superiores a las 500 consultas por 1.000 habitantes (12). En la Comunidad de Madrid la situación es similar. Las enfermedades infecciosas originan el 2% de las defunciones pero representan aproximadamente una cuarta parte de los episodios atendidos en atención primaria, siendo mucho mayor en edades infantil y juvenil (13).

Las enfermedades inmunoprevenibles suponen en torno al 9% de la mortalidad global y se concentra especialmente en la población menor de 5 años. En este grupo de edad tienen especial importancia el neumococo, el *Haemophilus influenzae* tipo b, el sarampión, la tosferina, el rotavirus y la gripe. A nivel mundial la desigualdad geográfica es muy marcada, siendo la carga de mortalidad más elevada en los países de renta baja. Esto refleja las diferencias en la cobertura vacunal pero también en las condiciones de vida y en las características de los sistemas de salud. La enfermedad y la muerte prematura suponen una pérdida importante de años de vida y un coste económico nada desdeñable que dificulta la

salida de la pobreza a muchas comunidades. En estas circunstancias las vacunas podrían tener el potencial de reducir parte de las desigualdades en salud que existen entre países (4).

**Figura 1. Fallecimientos por causa de muerte en tres categorías en el mundo según el grupo de renta de los países. Proyecto Global Burden of Disease. Año 2016.**



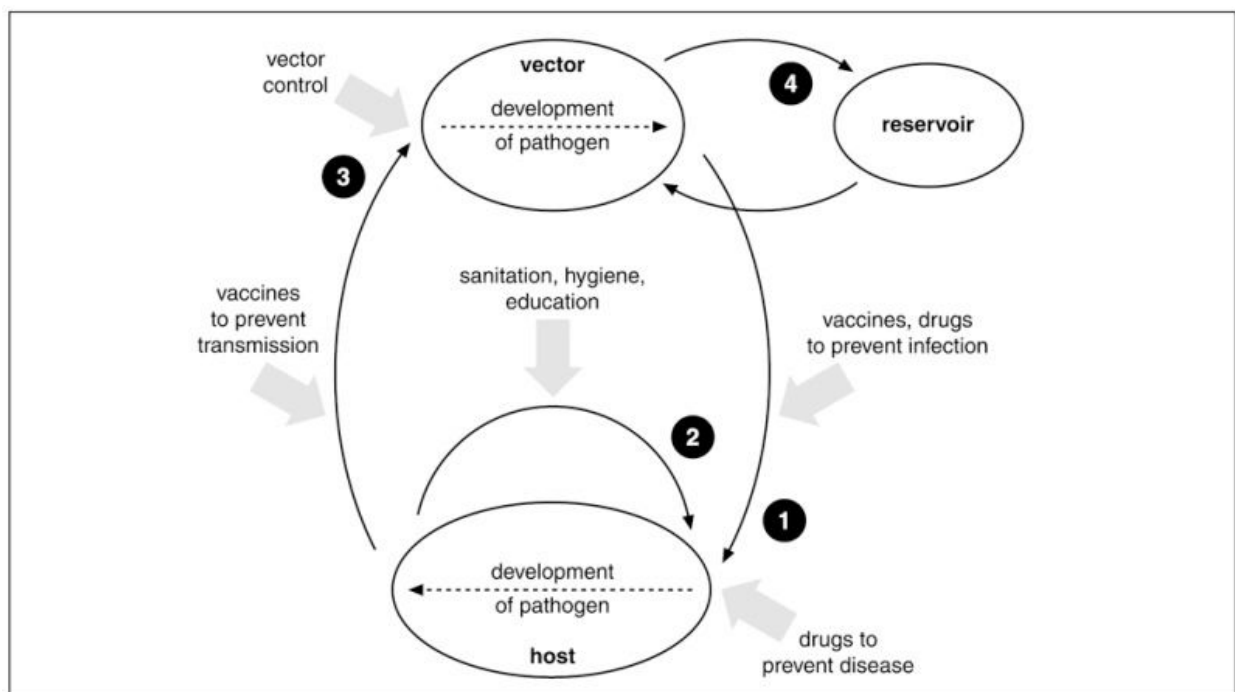
Enfermedades del grupo I: enfermedades transmisibles y afecciones maternas, perinatales y nutricionales. / WB HI: World Bank High Income. / WB UMI: World Bank Upper-Middle Income. / WB LMI: World Bank Middle Income. / WB LI: World Bank Low Income. / Fuente: <https://vizhub.healthdata.org/gbd-compare/>.



## Medidas de salud pública.

Las enfermedades infecciosas son aquellas causadas por microorganismos patógenos, como bacterias, virus, parásitos u hongos. El tipo de **medidas aplicables** depende de los puntos sobre los que se actúe en el ciclo de infección (figura 2). El patógeno puede transmitirse desde el reservorio o el vector a un huésped **1** y desde el huésped infectado a otros huéspedes **2** o vectores **3**. El ciclo puede producirse en ausencia del huésped, de tal manera que el patógeno se transmite desde el reservorio al vector y desde éste al reservorio **4** (14).

**Figura 2. Ciclo de una infección y puntos donde se pueden adoptar medidas preventivas.**



Fuente: [NIH Curriculum Supplement Series, 2017.](#)

El éxito de las medidas de prevención que se vayan a adoptar requiere conocer los posibles mecanismos de transmisión de la enfermedad (15). De ahí que se prefiera el término de enfermedades transmisibles para referirse a las enfermedades infecciosas (16). Entre todas ellas, la vacunación es una de las que tiene mayor coste-efectividad e impacto sobre la población. En la Tabla 1 se resumen las principales características de las vacunas.

**Tabla 1. Características de las vacunas.**

<b>Definición.</b>
Cualquier preparación destinada a generar inmunidad contra una enfermedad estimulando la producción de anticuerpos. Las vacunas <b>estimulan el sistema inmune</b> y producen una respuesta similar a la que genera la infección natural sin que la persona tenga que padecer la enfermedad. De este se induce una respuesta específica frente a un antígeno que puede persistir durante años (17).
<b>Tipos.</b>
Según sus componentes pueden ser vivas atenuadas o inactivadas. Las <b>vacunas vivas atenuadas</b> derivan del microorganismo salvaje modificado para que pierda su patogenicidad pero conserve su inmunogenicidad. Las <b>vacunas inactivadas</b> contienen microorganismos enteros o fraccionados. Las vacunas <b>fraccionadas</b> a su vez pueden contener proteínas o polisacáridos. Las <b>proteicas</b> incluyen toxoides y productos de subunidades mientras que las polisacáridas incluyen habitualmente el polisacárido puro de la cápsula celular. Las <b>polisacáridas</b> pueden conjugarse con proteínas transportadoras generando una respuesta inmunitaria más intensa que las polisacáridas (18).
<b>Propiedades.</b>
Las principales propiedades son la inmunogenicidad, la eficacia, la efectividad y la seguridad. La <b>inmunogenicidad</b> es la capacidad de producir una respuesta inmune específica frente al antígeno infeccioso contra el que se dirige. La <b>eficacia</b> se mide en ensayos clínicos y supone la protección individual que adquiere el sujeto tras someterse a la vacunación en condiciones controladas. Está estrechamente relacionada con su inmunogenicidad e implica que la respuesta inmune estimula una respuesta inmunitaria apropiada (humoral, celular o ambas), en el lugar adecuado (torrente sanguíneo, mucosas) y frente al antígeno adecuado. La <b>efectividad</b> se relaciona con la forma de implementar los programas de vacunación y con la inmunidad de grupo que puede producir una vacuna. Una eficacia demostrada a través de ensayos clínicos no supone una efectividad capaz de controlar la enfermedad. Finalmente, la <b>seguridad</b> valora la posibilidad de aparición de eventos adversos relacionados con su administración (19).

## Programas de vacunación.

Los programas de vacunación universal han reducido de forma significativa la carga de enfermedad, discapacidad y mortalidad de diferentes enfermedades infecciosas (20), evitando a nivel mundial entre 2 y 3 millones de muertes anuales (21). Estos programas van dirigidos al control de enfermedades que afectan predominantemente a la población menor de 5 años de edad, por lo que contribuyen a la meta del Objetivo de Desarrollo Sostenible de reducir la mortalidad en menores de 5 años (1). Su objetivo se establece teniendo en cuenta los factores que permitirán alcanzar diferentes niveles de control de la transmisión (22) (Tabla 2).

**Tabla 2. Objetivos de los programas de vacunación.**

<b>Extinción.</b>
Desaparición de un agente infeccioso del planeta. No se ha conseguido con ninguna enfermedad.
<b>Erradicación.</b>
Reducción permanente a cero de la incidencia mundial de infección causada por un agente específico como resultado de esfuerzos deliberados. Las medidas de intervención ya no son necesarias. Ejemplo: viruela.
<b>Eliminación.</b>
Reducción a cero de la incidencia de una enfermedad o de una infección en un área geográfica definida como resultado de esfuerzos deliberados. Ambas requieren medidas de intervención continuas, que en el caso de la infección están enfocadas a evitar el restablecimiento de la transmisión. Para que una enfermedad sea eliminable deben cumplir algunos requisitos: 1) el reservorio debe ser exclusivamente humano, 2) no deben existir portadores sanos ni casos asintomáticos, 3) el agente debe sobrevivir mal en el medio ambiente, 4) deben estar disponibles métodos diagnósticos apropiados, 5) deben estar disponibles vacunas efectivas, baratas y seguras y 6) la inmunidad de larga duración. Ejemplos: sarampión.
<b>Control.</b>
Disminución de la incidencia, prevalencia, morbilidad o mortalidad de una enfermedad a un nivel aceptable como resultado de esfuerzos deliberados. Requiere esfuerzos continuados para mantener la disminución. Ejemplo: enfermedades diarreicas.

A mediados de los años setenta, la OMS planteó el **Programa Ampliado de Inmunización** (PAI), con el objetivo de coordinar a escala mundial el uso sistemático de las vacunas en programas nacionales de inmunización. En el año 2000 comenzó a liderar la Global Alliance for Vaccines and Immunisation (GAVI), una alianza sanitaria mundial público-privada que presta apoyo a los países con renta per cápita baja. A día de hoy, todos los países cuentan con programas inmunización siguiendo las recomendaciones de la OMS.

En el año 2012 la Asamblea Mundial de la Salud recogió su preocupación de que, a pesar de los progresos realizados, los **objetivos de erradicación y eliminación** de enfermedades, como la erradicación de la poliomielitis o la eliminación del sarampión, de la rubéola y del tétanos materno y neonatal, no se pueden alcanzar con las estrategias actuales. Para abordar estos y otros problemas se aprobó un Plan de acción mundial sobre vacunas para el periodo 2011-2020 (21) donde se establecen seis objetivos para avanzar en los programas de vacunación, destacando el compromiso en realizar esfuerzos para potenciarlos.

Hasta la fecha sólo se ha conseguido erradicar la viruela. La poliomielitis se ha conseguido eliminar de las siguientes regiones de la OMS: Américas (1994), Pacífico Occidental (2000), Europa (2002) y Asia Sudoriental (2014). Sin embargo la transmisión aún sigue siendo endémica en Afganistán, Nigeria y Pakistán (23). La región de las Américas es la única que ha conseguido eliminar la transmisión de la rubéola y el Síndrome de Rubéola Congénita (2015) (24) y del sarampión (2016) (25).

### **Evaluación de los programas de vacunación.**

La importancia de **evaluar un programa** radica en la necesidad de conocer el grado de consecución de los objetivos planteados. Esto adquiere una especial relevancia en un contexto de recursos limitados y de búsqueda de la máxima eficiencia de las intervenciones. La evaluación implica un proceso de medición y comparación que requiere definir los **indicadores** que se utilizarán para medir los objetivos, plantear un diseño metodológico apropiado y disponer de sistemas de información que aporten los datos necesarios. La información generada debe ser útil para promover la mejora del programa (26,27).

En el ámbito de los programas de vacunación los indicadores de **estructura** se relacionan con el nivel de implantación del programa (centros de vacunación, profesionales capacitados,

vacunas compradas....), los indicadores de **proceso** con las actividades de distribución y administración de las vacunas (mantenimiento de cadena de frío, pautas administradas, cobertura de vacunación...) y los indicadores de **resultado** con los efectos de las vacunas (efectividad, seguridad, modificación de la dinámica de transmisión de la infección...) (28).

La **efectividad vacunal** mide la capacidad de la vacuna para proteger a la población, tanto de manera directa como indirecta. La efectividad **directa** refleja el efecto sobre la población diana debido a la inducción de inmunidad protectora y la efectividad **indirecta** la disminución del riesgo de transmisión en la población que no es objeto del programa (29) debido al fenómeno conocido como inmunidad de grupo (Tabla 3) (4). La efectividad puede medirse teniendo en cuenta un amplio rango de eventos evitados, tales como el desarrollo de la enfermedad, la duración o intensidad de la misma o la letalidad.

La medición del **impacto del programa** complementa las estimaciones de la efectividad vacunal: mientras que la efectividad mide la enfermedad prevenida en las personas vacunadas, el impacto mide la frecuencia y distribución de la enfermedad prevenida en la población, surge al poner en relación la efectividad y la incidencia.

### **Tabla 3. Inmunidad de grupo.**

Existe un nivel de inmunización de la población a partir del cual la infección no se propagará si se introduce el patógeno, ya que la probabilidad de que un sujeto con capacidad infecciosa entre en contacto con un huésped susceptible es muy baja. La proporción de población inmune necesaria para evitar la propagación de la enfermedad depende de la capacidad de transmisión del agente infeccioso, expresada mediante el número reproductivo básico ( $R_0$ ). Para los microorganismos de transmisión directa el  $R_0$  es el número medio de casos secundarios que genera un caso primario en una población totalmente susceptible. De este modo si  $R_0 = 1$  la enfermedad se encuentra en una situación endémica, si  $R_0 > 1$  la enfermedad se propaga y si  $R_0 < 1$  la enfermedad no se propaga. A medida que una infección se propaga y los contactos se recuperan, se reduce la población susceptible. En términos generales, la inclusión de este parámetro permite calcular el número reproductivo efectivo donde  $R = R_0 X = 1$  en una situación endémica, siendo X la proporción de población susceptible. Así, a través de las encuestas de seroprevalencia se puede conocer la proporción de población susceptible y calcular  $R_0 = 1/X$ . Teniendo esto en cuenta, la fracción  $1-1/X$  arroja proporción de población inmune necesaria para evitar la propagación de la enfermedad ( $R_0 < 1$ ).

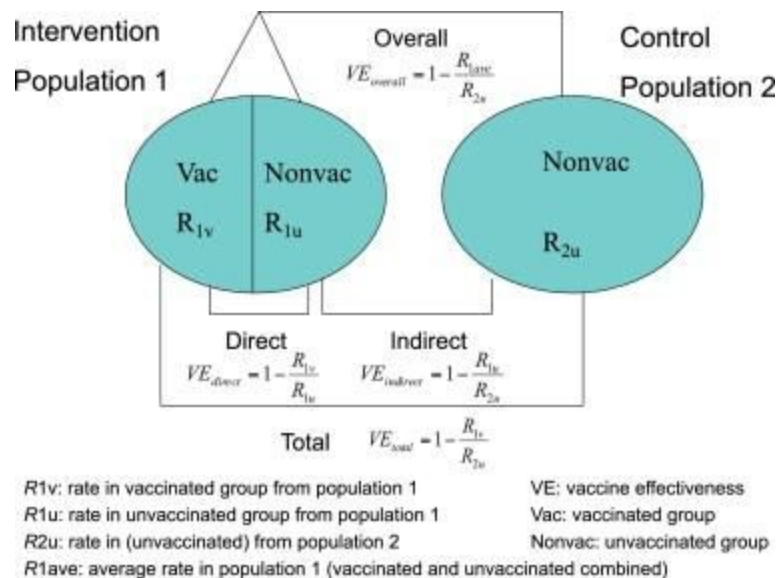
La evaluación de la **efectividad** vacunal puede llevarse a cabo mediante diversos tipos de estudios epidemiológicos: ensayos comunitarios aleatorizados, estudios observacionales de cohortes y de casos y controles, método de cribado, comparación de tasas de ataque en brotes epidémicos o las tasas de ataque secundario en el ámbito familiar. Los diseños de cohortes y de casos y controles siguen siendo de los más utilizados. Asimismo, los estudios híbridos de casos-cohorte se emplean en situaciones habituales en epidemiología de campo como en brotes en instituciones cerradas. Todos ellos pueden presentar sesgos comunes que se han de tener en cuenta en el momento del diseño. El más importante es el que puede deberse a la distribución diferente en los grupos que se van a comparar (vacunados y no vacunados) de ciertas variables que pueden influir en la presencia del parámetro medido (como la edad o los antecedentes de la enfermedad). El método de cribado es el tipo de estudio que permite realizar una aproximación más sencilla y rápida a la efectividad vacunal, pero el que más sesgos puede comportar, por lo que es conveniente complementarlo con otros estudios (30).

La estimación del **impacto** requiere conocer la incidencia a lo largo del tiempo de las enfermedades que se pretende prevenir y su relación con la cobertura de vacunación. Su relevancia es clara en relación con vacunas que ofrecen una protección individual limitada frente a enfermedades de elevada incidencia, como ocurre con la vacuna antigripal, cuyo impacto sobre la población es elevado si se considera el número de eventos evitados en la población. La vacuna antigripal es capaz de prevenir un considerable número de casos de gripe y muertes relacionadas. Asimismo, el impacto depende de la población diana del programa. Los programas dirigidos a la población general aspiran a reducir la incidencia o interrumpir la transmisión pero pueden producir cambios en los patrones de morbilidad. Algunas enfermedades, como el sarampión, la parotiditis o la varicela, se vuelven más graves a medida que se incrementa la edad de presentación. En el caso de la rubéola la gravedad viene dada por el riesgo de infección en mujeres de edad gestacional y el consiguiente Síndrome de Rubéola Congénita (4). Por otra parte, los programas de vacunación dirigidos a personas con factores de riesgo de padecer enfermedad grave pretenden disminuir la probabilidad de enfermar pero no contribuyen al control de la transmisión en la población ni producen cambios en el patrón epidemiológico (19).

El modelo propuesto por Hanquet et al (31), basado en el trabajo realizado por Hallorand (32), pone en relación estas medidas con las medidas de impacto en epidemiología (Figura 2):

- El **efecto directo** es una medida del efecto de la vacuna en individuos vacunados. La medida correspondiente en epidemiología es la fracción prevenible en expuestos (vacunados). Se conoce como eficacia vacunal, cuando es medido mediante ensayos clínicos (aplicada en condiciones ideales), y como efectividad vacunal, cuando se mide mediante estudios observacionales post comercialización, con un subgrupo de población vacunada (aplicada en las condiciones habituales de la práctica clínica).
- El **efecto global** es una medida del impacto de un programa de vacunación en la población. La medida correspondiente en epidemiología es la fracción prevenible en la población. El efecto global se puede estimar mediante estudios observacionales en poblaciones pre post comercialización. La suma ponderada del efecto indirecto y del total corresponde al efecto global.

**Figura 2. Tipo de efectos de la vacuna.**



Fuente: [Hanquet, 2013](#)

## **Programas de vacunación en España y en la Comunidad de Madrid.**

En España, los **programas de vacunación universal** empezaron en forma de campañas puntuales hasta que implantó el primer calendario sistemático de inmunizaciones en el año 1975. A ese calendario inicial se le fueron incorporando nuevas vacunas pero tras las transferencias de competencias a las Comunidades Autónomas, entre los años 1988 y 1995 aparecieron diferencias territoriales. Por ello, en el año 1995 el Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud aprobó el primer calendario de vacunación para el conjunto de España y en el año 2010 se decidió adoptar un calendario único de vacunación (33,34).

Asimismo, el Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud aprobó en 2011 un conjunto de **criterios de evaluación** para fundamentar las modificaciones en el programa de vacunación, entre los que se encuentran los indicadores de evaluación de resultados estimados en el presente trabajo (19). Estos criterios son:

- Carga de enfermedad.
- Efectividad y seguridad de la vacuna.
- Repercusiones de la modificación en el resto de programas de vacunación.
- Aspectos éticos.
- Evaluación económica.

En la Comunidad de Madrid, el programa de prevención y control de enfermedades susceptibles de vacunación está coordinado por la Dirección General de Salud Pública y cuenta con el apoyo del **Comité de Expertos Asesor de Vacunas** (CEAV), que desde el año 2004 realiza tareas de asesoramiento científico-técnico para adaptar las recomendaciones del Ministerio de Sanidad en materia de vacunas a la epidemiología local y elabora propuestas para la modificación del calendario de vacunación (35). El programa contempla diferentes estrategias, como la vacunación sistemática infantil, la vacunación de personas con factores de riesgo, las campañas especiales (ej.: gripe) y la vacunación del adulto.

El proceso de armonización de los programas vacunación se materializó en el año 2015 con el Calendario Único de Vacunación acordado por el Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud (36). En el año 2016 se recomendaba la vacunación frente a 13 enfermedades infecciosas propias de la infancia (tabla 4) y su mantenimiento requería un desembolso anual estimado de 52 millones de euros (37). El objetivo de la vacunación varía según la enfermedad: la erradicación (poliomielitis), la eliminación (sarampión y rubéola) o el control (resto de



enfermedades). Todas estas enfermedades están integradas en la lista de enfermedades de declaración obligatoria (EDO) de la Red de Vigilancia Epidemiológica de la Comunidad de Madrid, salvo la infección por el virus del papiloma humano (36). Además, la varicela es vigilada por la Red de Médicos Centinela y muchas de ellas se estudian en las Encuestas de Serovigilancia que se llevan a cabo periódicamente en la Comunidad de Madrid.

**Tabla 4. Calendario de vacunación infantil de la Comunidad de Madrid, año 2015.**

Vacunas frente a:	Menores de 2 años (en meses)						De 2 a 14 años (en años)			
	0	2	4	6	12	18	4	6	12	14
Poliomielitis		VPI	VPI	VPI		VPI				
Difteria - Tétanos - Pertussis		DTPa	DTPa	DTPa		DTPa		dTpa		dTpa
Haemophilus influenzae b		Hib	Hib	Hib		Hib				
Neumocócica conjugada 13V		VCN	VCN		VCN					
Sarampión - Rubéola - Parotiditis					SRP		SRP			
Hepatitis B	HB	HB		HB						
Meningococo C		MenC	MenC		MenC				MenC	
Varicela									VVZ	
Virus del Papiloma Humano									VPH	VPH

En el Anexo I se muestran los cambios en las recomendaciones de vacunación en España y en la Comunidad de Madrid frente a las enfermedades estudiadas a lo largo del tiempo, así como la evolución de la incidencia de casos y de ingresos hospitalarios en la Comunidad de Madrid. Si bien existen abundantes estudios sobre la eficacia y seguridad de las vacunas realizados en fase de precomercialización, cuyos resultados están disponibles en las fichas técnicas, los resultados derivados de los estudios postcomercialización son más limitados. La toma de decisiones de salud pública requiere información adaptada al contexto de cada comunidad (19,38) lo que hace pertinentes los objetivos planteados en esta tesis.

## Objetivos.

El objetivo de la presente tesis es evaluar los programas de vacunación infantil de la Comunidad de Madrid frente a las 4 enfermedades que ocasionan mayor número de casos: varicela, enfermedad neumocócica invasora, tos ferina y parotiditis.

## Métodos.

Siguiendo el modelo propuesto por Hanquet (31), se han estimado indicadores de efectividad vacunal y de impacto (32). La estimación de estos indicadores se ha llevado a cabo mediante distintos diseños metodológicos (Tabla 6).

**Tabla 6. Programas evaluados, objetivos y métodos.**

Vacuna frente a	Objetivo	Tipo de estudio	Fuentes de información	Análisis de los datos
Varicela	Efectividad	Método de cribado Casos y controles apareados	RMC, SIV	Logística Logística condicional
	Impacto	Vigilancia epidemiológica poblacional	RMC, CMBD	Poisson por grupo de edad
Neumococo	Efectividad	Método de Broome	EDO, SIV, LRSP	Logística
	Impacto	Vigilancia epidemiológica poblacional	EDO, SIV, LRSP	Poisson por grupo de serotipo
Tosferina	Efectividad	Método de cribado	EDO, SIV	Logística
	Impacto	Vigilancia epidemiológica poblacional	EDO	Poisson por grupo de edad
Parotiditis	Efectividad	Método de cribado	EDO, SIV	Logística
	Impacto	Vigilancia epidemiológica poblacional	EDO	Poisson por cohorte

EDO: Enfermedades de Declaración Obligatoria; SIV: Sistema de Información Vacunal; RMC: Red de Médicos Centinela; LRSP: Laboratorio Regional de Salud Pública. CMBD: Conjunto Mínimo Básico de Datos de las Altas Hospitalarias y Cirugía Ambulatoria.

## Artículos.

Esta tesis se estructura en un compendio de artículos que recoge los estudios realizados para evaluar los programas de vacunación frente a las 4 enfermedades seleccionadas.

El programa de vacunación frente a varicela se publicó en dos artículos: “**Effectiveness and impact of a single-dose vaccine against chickenpox in the community of Madrid between 2001 and 2015**” cuyo objetivo es evaluar el impacto en la población general y la efectividad en la población infantil, de una sola dosis de vacuna contra la varicela; y “**Descenso de la incidencia de la varicela en la Comunidad de Madrid tras la vacunación infantil universal. Años 2001-2015**” que describe el impacto de la vacunación sobre la incidencia, la evolución y las características de la varicela durante el período 2001 a 2015.

El programa de vacunación frente a enfermedad neumocócica invasora se publicó también en dos artículos: “**Effectiveness of different vaccine schedules for heptavalent and 13-valent conjugate vaccines against pneumococcal disease in the Community of Madrid**” que tiene como objetivos describir los casos de ENI notificados al sistema de vigilancia y evaluar la efectividad a corto y a largo plazo de las vacunas neumocócicas conjugadas 7 y 13-valente en la población infantil a la que se dirige el programa de vacunación; y “**Evolución de la enfermedad neumocócica invasora y sus serotipos en la Comunidad de Madrid**” con el objetivo de analizar la tendencia de la ENI en el período comprendido entre los años 2008 y 2015, así como la incidencia específica por serotipo.

El programa de vacunación frente a tosferina se publicó en el artículo “**Effectiveness of acellular pertussis vaccine and evolution of pertussis incidence in the community of Madrid from 1998 to 2015**” cuyo objetivo es analizar los cambios en la incidencia de la tosferina de 1998 a 2014 y evaluar la efectividad de la vacunación de diferentes pautas de la vacuna acelular.

El programa de vacunación frente a parotiditis se publicó en el artículo “**Impacto de la vacuna triple vírica sobre la incidencia de la parotiditis en la Comunidad de Madrid y evaluación de la efectividad de la cepa Jeryl-Lynn entre 1998 y 2016**” y su objetivo es valorar el impacto de la vacunación con la triple vírica sobre la incidencia de la parotiditis y la efectividad de la cepa Jeryl-Lynn frente al virus de la parotiditis.

## Discusión.

A continuación se discuten diversos aspectos sobre las fuentes de información y los indicadores estimados, así como la validez de los resultados obtenidos.

### Fuentes de información.

Las fuentes de información del Sistema de Vigilancia presentan características como la oportunidad y flexibilidad, que ha permitido describir las tendencias, detectar brotes y cambios en la frecuencia y distribución de los problemas de salud vigilados. De este modo las modificaciones en la magnitud de la enfermedad se han puesto en relación a las modificaciones de los programas de vacunación. La tabla 7 muestra los atributos de las fuentes utilizadas basada en la clasificación del CDC (39).

**Tabla 7. Atributos de las fuentes de información utilizadas.**

Atributo	Fuente de información				
	EDO	SIV	RMC	LRSP	CMBD
Simplicidad	++	++	++	+	+
Flexibilidad	+++	+++	+++	+	+
Calidad de datos	++	+	++	+++	++
Aceptabilidad	+	+	++	+++	+++
Sensibilidad	++	+	+++	++	+
VPP	++	+	+	+++	+
Representatividad	++	++	+++	+	+++
Oportunidad	+++	++	+++	++	+
Estabilidad	++	++	+++	+++	++

EDO: Enfermedades de Declaración Obligatoria; SIV: Sistema de Información Vacunal; RMC: Red de Médicos Centinela; CMBD: Conjunto Mínimo Básico de Datos; LRSP: laboratorio regional de salud pública. Presencia de atributos: buena (+++), regular (++) , mala (+) / VPP: Valor predictivo positivo.

Algunas de las fuentes empleadas recogen datos **poblacionales** que permiten calcular estimadores sin realizar inferencias y aportan una información representativa de la población, sin embargo la calidad de la información puede ser limitada. Los datos basados en **muestreos** aportan una información de gran calidad, pero es necesario realizar estimaciones inferenciales que están sujetas a errores muestrales y a problemas de representatividad si las muestras no son apropiadas.

Cabe destacar la importancia del **desarrollo de la tecnología**, que ha permitido mejorar el desempeño de los Sistemas de Vigilancia Epidemiológica, si bien este hecho no resta importancia a la mirada experta de personas con capacidades y experiencia en el análisis de tendencias, que sigue siendo fundamental para detectar situaciones que puedan suponer un riesgo para la salud de la población y que requieran la adopción de medidas específicas. Ambos factores, lo tecnológico y lo humano, son esenciales para interpretar los resultados del análisis de los datos epidemiológicos y apoyar la toma de decisiones en relación con la ubicación de los recursos materiales y humanos (39).

La mayoría de las enfermedades incluidas en los programas de vacunación están sometidas a vigilancia epidemiológica y se notifican al **Sistema de Enfermedades de Declaración Obligatoria (EDO) de la Comunidad de Madrid**. En cuanto a sus atributos, destaca la oportunidad y la flexibilidad del sistema.

Las notificaciones ocurren cerca del momento del evento y los protocolos se adaptan a los diferentes contextos. Sin embargo, su aceptabilidad puede resultar limitada en algunas enfermedades lo que produciría una disminución de la calidad de los datos o una infranotificación de los casos. En el año 2009 se implantó un sistema de captación automática de EDO a través de la Historia Clínica Electrónica de Atención Primaria. Los casos captados mediante este sistema son valorados por profesionales de salud pública y si cumplen los criterios establecidos por la Red de Vigilancia Epidemiológica, se validan y se registran en el sistema. Es muy probable que este cambio haya mejorado la aceptabilidad y la calidad de los datos.

Cabe destacar algunas limitaciones que presenta esta fuente de información en relación a las enfermedades inmunoprevenibles. Resulta especialmente importante la obtención de datos de alta

calidad sobre el estado vacunal en la evaluación de programas de vacunación. Sin embargo, la calidad de estos datos puede presentar ciertas limitaciones (42).

Asimismo, resulta imprescindible que la sospecha y notificación de los casos sean independientes de los antecedentes de vacunación. Es posible que el grado de sospecha de la enfermedad por el profesional sanitario sea menor en la población con antecedentes de vacunación, lo que conduciría a un infradiagnóstico y a una sobreestimación de la efectividad (43). Asimismo, podría ocurrir que el grado de sospecha también sea menor en pacientes con antecedentes de la enfermedad. Sin embargo, el episodio previo podría haber sido causado por otro agente infeccioso, o bien podría ser una reinfección, como puede darse con el virus de la parotiditis. Esto produciría un infradiagnóstico y una disminución de las diferencias entre la población vacunada y no vacunada.

Los protocolos de la Red de Vigilancia Epidemiológica de la Comunidad de Madrid, basados en los elaborados por la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica (41), recogen los criterios que deben cumplir los casos para incorporarlos al sistema (clínicos, microbiológicos y epidemiológicos) e incluyen un cuestionario para la recogida de las variables de interés de manera estandarizada. Estos protocolos confieren fortaleza al sistema EDO ya que facilita la homogeneización en la recogida de datos llevada a cabo por un elevado número de profesionales. Esto reduciría varias de las limitaciones anteriormente mencionadas.

El éxito en la implantación del programa influye directamente en su impacto poblacional. Una cobertura de vacunación elevada es un requisito para que el programa tenga efecto sobre la dinámica de transmisión de la infección y ésta pueda ser controlada o eliminada (45). La recogida de los datos individualizados del estado vacunal mediante el **Sistema de Información Vacunal (SIV) de la Comunidad de Madrid** comenzó en el año 2004 y se consolidó en el año 2006 (40). Hasta entonces la exhaustividad de los datos resultaba limitada, problema recurrente en la información de sistemas basados en registros nominales (26). Desde su puesta en marcha las coberturas de vacunación se calculan con datos nominales, que permiten estimaciones más fiables que las realizadas a partir del número de dosis distribuidas. Además, el SIV ha mejorado la calidad de los datos recogidos por el sistema EDO. En relación a sus atributos, ha mostrado su flexibilidad al adaptarse a la inclusión de nuevas vacunas, antígenos o proveedores de vacunas. Sin embargo, la calidad de los datos puede estar limitada por infra o sobre registro del número de dosis administradas. Asimismo, las diferentes presentaciones de

los antígenos pueden inducir a error al registrarlos y la calidad de la información varía según la edad de la persona a vacunar, puesto que el sistema es relativamente reciente. En cuanto a los sesgos potenciales, la falta de exhaustividad deja a merced de la memoria el esclarecimiento de la exposición. Si la mala clasificación es diferencial se puede introducir un sesgo por lo que se debe realizar el mismo esfuerzo para confirmar el estado vacunal entre los casos y los controles. El sesgo induciría a confirmar la ausencia de vacunación entre los casos, infraestimando la efectividad, o a confirmar la presencia de vacunación entre los controles, sobreestimando la efectividad. El hecho de que la información vacunal tenga mayor calidad en las edades en las que se manifiestan las enfermedades estudiadas reduce el riesgo de una mala clasificación diferencial de la exposición. Deben documentarse los antecedentes de vacunación para evitar estos sesgos (41). A pesar de sus limitaciones, el sistema constituye una herramienta fundamental no solo para la recogida del estado vacunal de los casos notificados, sino para la vigilancia de las coberturas de vacunación y la investigación oportuna de los posibles fallos vacunales.

Los datos aportados por el **Laboratorio Regional de Salud Pública (LRSP)** han permitido desarrollar diseños metodológicos para la estimación de la efectividad vacunal, tales como el método de Broome para el estudio de la efectividad de la vacuna frente al neumococo o los estudios de casos y controles basados en controles test-negativos (diseño de caso negativo) para estimar la efectividad de la vacuna frente a la varicela. Estos diseños pueden ser útiles para el control de sesgos en los estudios de casos y controles (42,43). Las ventajas de esta fuente de información son su estabilidad y su elevado valor predictivo positivo, a lo que se añaden las ventajas propias de la centralización y aplicación de técnicas homogéneas. Sin embargo es una fuente de información compleja y su flexibilidad depende de la introducción de nuevas tecnologías y del compromiso de los notificadores en el envío de muestras. En la evaluación de algunos programas se han incluido los casos notificados sin confirmación de laboratorio: la enfermedad neumocócica invasora requiere una confirmación por su definición de caso pero en el resto de enfermedades sólo se suele requerir en situación de brote. Si la definición del caso es poco específica y se basa en criterios clínicos, pueden notificarse falsos positivos tanto en vacunados como en no vacunados. Los criterios clínicos también puede ser poco sensibles y causar infranotificación si el médico no reconoce los síntomas. De este modo se reducen las diferencias entre ambos grupos y se infraestima la efectividad de la vacunación (41). Quizás el grado de sospecha diagnóstica puede ser menor en vacunados. La inclusión de

nuevas técnicas en el diagnóstico y la reducción de los costes ha producido un cambio en el manejo de ciertas enfermedades, incrementando el número de casos que se confirman. Por ejemplo, la implantación de la PCR para el diagnóstico de tosferina ha incrementado la proporción de casos confirmados pasando del 10% en el año 2000 al 70% en el año 2015 (44). Para reducir los sesgos introducidos por los cambios en el manejo diagnóstico se han incluido los casos sospechosos en el estudio de esta enfermedad, cuya definición se ha mantenido constante a lo largo del periodo analizado. Los datos de laboratorio son cada vez más relevantes en el ámbito de la vigilancia epidemiológica puesto que permiten rectificar, adaptar o ampliar las medidas de control en determinadas enfermedades y son indispensables para evaluar algunos de los programas de vigilancia. Además, permiten detectar la circulación de diferentes agentes etiológicos, estudiar sus características fenotípicas y genotípicas, patrones de presentación, pueden caracterizar brotes epidémicos, y resultan de gran utilidad como complemento de la vigilancia en infecciones producidas por patógenos de alta circulación (28). Asimismo, los datos microbiológicos son de gran importancia para el estudio de los fallos vacunales y de los casos producidos por el virus vacunal, permitiendo detectar discordancias entre el microorganismo vacunal y el circulante.

Los datos procedentes de los **registros de altas hospitalarias** aportan información adicional sobre la morbilidad causada por ciertas enfermedades. Además, el descenso de la incidencia de ingresos suele ir en paralelo con el descenso de la incidencia de casos notificados. Esta aproximación al impacto se ha realizado igualmente para otros programas como la enfermedad neumocócica (45) o el cáncer de cérvix (46). Estos registros pueden ser útiles para evaluar los programas de vacunación, a pesar de ser poco específicos, ya que su finalidad inicial es administrativa. La información tampoco es sensible ni oportuna y el valor predictivo positivo es bajo ya que muchos diagnósticos son de sospecha clínica y las codificaciones no son realizadas de forma habitual por los clínicos responsables del proceso asistencial. Asimismo, el sistema no es simple ni flexible ya que no se pueden estudiar problemas de salud cuya codificación no esté incluida en los sistemas de clasificación CIE-9 o CIE-10. Sin embargo, los datos son de buena calidad y tienen una gran aceptabilidad ya que se generan sin que las personas implicadas en el proceso asistencial tengan que realizar ninguna actividad adicional. Esto, sumado a que todos los hospitales (públicos y privados) envían la información de sus registros, conlleva una elevada representatividad de los datos. Los registros hospitalarios se



han utilizado en esta tesis para evaluar el impacto del programa de vacunación frente la varicela.

La información procedente de las **consultas de atención primaria** también permiten llevar a cabo estimaciones del impacto poblacional con unas desventajas similares a las de los registros hospitalarios. Esta fuente recoge información referida a casos de menor gravedad que el conjunto mínimo básico de datos. La aplicación de una metodología estandarizada para construir la Red de Médicos Centinela permite una aplicación más homogénea de los criterios de definición de caso, así como la toma de muestras con fines epidemiológicos. En esta red participa una muestra de médicos de atención primaria, cuya población atendida constituye una muestra representativa de la población general (47). En esta tesis se han empleado datos recogidos por la **Red de Médicos Centinela (RMC) de la Comunidad de Madrid** para el estudio del impacto y la efectividad de la vacuna antivariela. La fuente de información es flexible, altamente sensible y representativa y permite obtener indicadores sin necesidad de implicar a toda la red asistencial. Esto también ocurre con algunas de las enfermedades incluidas en la lista de EDO aunque es un rasgo más característico de la RMC puesto que estas redes se han propiciado por la implantación de la vigilancia integral de la gripe y su diseño pivota precisamente sobre las peculiaridades de esta enfermedad: estacionalidad, elevada incidencia y necesidad de indicadores oportunos (48). Los datos aportados son de especial valor para calcular indicadores de impacto en enfermedades más leves donde los registros de hospitalización aportan una información limitada sobre la carga real de la enfermedad (49). Su debilidad radica en que la vigilancia es sindrómica y otros microorganismos que producen cuadros similares a los vigilados podrían generar notificaciones que resulten ser falsos positivos. Esta limitación puede ser menor si se considera la especificidad de los criterios clínicos de la varicela, pero la aparición de casos vacunados con sintomatología más inespecífica puede reducir el índice de sospecha, es decir, infranotificación por el bajo grado de sospecha, del médico asistencial.

### **Estimadores de efectividad vacunal y de impacto.**

Con respecto a la vacuna frente a varicela, la administración de una sola dosis tiene una efectividad elevada, pero no suficiente para interrumpir la circulación, y un enorme impacto para evitar casos de enfermedad. Esto concuerda con la elevada incidencia de la enfermedad en población susceptible, lo que genera un gran impacto incluso en situaciones de efectividad

limitada. Asimismo, tanto la efectividad como el impacto calculados son compatibles con la existencia de casos de varicela breakthrough: infecciones que producen sintomatología leve en personas vacunadas hace más de 42 días. Estos casos leves pueden originar una infra detección de casos vacunados si no requieren asistencia sanitaria o el grado de sospecha por parte del médico es baja y, como consecuencia de ello, una sobreestimación de la efectividad vacunal y del impacto en la población.

La capacidad de la vacuna antineumocócica conjugada para producir inmunidad de grupo es compatible con el descenso de la incidencia de enfermedad producida por los serotipos incluidos en la vacuna 13-valente, tanto en cohortes vacunadas como en cohortes no vacunadas. La efectividad de la vacuna 7-valente es más alta que la de la 13-valente, lo cual concuerda con la evidencia disponible sobre la menor capacidad de respuesta inmune a los serotipos 19A y 3, incluidos en la 13-valente. Asimismo, los numerosos fallos vacunales en la población infantil producidos antes de que tuvieran la oportunidad de recibir la dosis de refuerzo apoya la necesidad de ésta, más aún cuando la efectividad de la pauta completa de ambas vacunas (7-valente y 13-valente) alcanzó el 100%. Finalmente el estudio de impacto mostró que la incidencia de casos por serotipos no incluidos en las vacunas conjugadas ha aumentado, especialmente en menores de 5 años, lo que puede conducir de nuevo al reemplazo de serotipos ya observado con la VCN7. En enero de 2018 se cambió la pauta de la vacunación frente a la enfermedad neumocócica invasora en adultos en la Comunidad de Madrid (50). Los resultados de esta cambio deberán ser también evaluados.

Las vacunas frente a parotiditis y tosferina presentan una efectividad más baja. En el caso de la parotiditis, la efectividad de la vacunación resulta muy limitada y desaparece en poco tiempo. La efectividad frente a la tosferina es mayor y tarda más en disminuir. Esta situación puede estar reflejando el fenómeno de la reducción de la inmunidad vacunal o “waning immunity” que consiste en la pérdida progresiva de anticuerpos protectores a medida que pasan los meses (51). Asimismo, esta circunstancia de bajo impacto podría darse por la existencia de casos asintomáticos y atípicos, que serían capaces de mantener las cadenas de transmisión y los niveles de endemidad. Tanto la existencia de fallos vacunales primarios como los secundarios favorecen la aparición de ondas epidémicas periódicas debidas a la acumulación de personas susceptibles, tal como ocurre en ambas enfermedades (52). Por ello las estimaciones

realizadas son compatibles con los comportamientos cíclicos evidenciados por el sistema de vigilancia epidemiológica.

Existen otros indicadores que podrían complementar las estimaciones de efectividad e impacto realizadas en esta tesis y que no se han abordado. Los estudios de seroprevalencia (ESP) son una herramienta de gran utilidad. Las ESP se basan en la detección de indicios serológicos de infección, como la detección de anticuerpos frente a diversas enfermedades en una determinada población. La estimación de la seroprevalencia (SP) permite medir de manera indirecta la incidencia cuando se realizan de manera periódica por grupos de edad y es la mejor manera de describir el nivel de endemidad en una región (53). Este tipo de estudios se han empleado para recomendar modificaciones del calendario vacunal, como el adelanto de la dosis de triple vírica de los 11 a los 4 años, o para evidenciar la escasa respuesta de la vacuna frente a parotiditis que contenía la cepa Rubini (54). Otro indicador importante es el número de casos evitados, para lo cual habría que valorar el impacto de un programa de vacunación sobre una población no vacunada con anterioridad. Estos datos resultan difíciles de obtener debido a que algunas enfermedades se someten a vigilancia tras incluirse en el programa de vacunación o las series resultan muy largas y se incrementa el riesgo de introducir diferentes tipos de sesgos. Sin embargo, existen varios estudios de este tipo en nuestro medio. En Italia se calcula que 10 programas de vacunación han evitado más de 4 millones de casos desde que entraron en vigor (55), en los Estados Unidos de América los programas de vacunación han evitado 14 millones de casos en cada cohorte (56) o en Países Bajos evitaron 9.000 de fallecimientos (57). Otro indicador relevante es el número necesario a vacunar (NNV) basado en el número necesario a tratar (NNT) que constituye el número de pacientes que tendríamos que tratar para evitar que se produjera un caso con la enfermedad o condición estudiada y se calcula como el inverso de la reducción del riesgo atribuible (26). Estos indicadores son menos frecuentes y requieren estudios experimentales.

### **Validez de los resultados obtenidos.**

Las características de las fuentes de información utilizadas y la posibilidad de cometer sesgos que influyan sobre las estimaciones pueden limitar la validez de los resultados obtenidos. Las diferencias en las coberturas de vacunación, en la exhaustividad de los sistemas de vigilancia epidemiológica, en las definiciones de los eventos a estudio o en el tiempo de seguimiento desde la vacunación considerado pueden limitar la comparabilidad de los resultados (30).

A pesar de estas posibles limitaciones, la coherencia de los resultados obtenidos mediante distintas aproximaciones metodológicas apoyan su validez interna. Asimismo, la comparación con los resultados obtenidos por autores de otras comunidades autónomas y países que utilizan metodologías similares apoyan su **validez externa**.

La validez de los resultados depende en gran medida de la calidad de los datos recogidos. La principal fuente de información utilizada es el Sistema de Enfermedades de Declaración Obligatoria de la Red de Vigilancia Epidemiológica de la Comunidad de Madrid. Este sistema se alimenta de diferentes **fuentes de información** procedentes de distintos ámbitos (salud pública, proceso asistencial, laboratorio, etc). Disponer de diversas fuentes permite compensar las limitaciones de unas con las fortalezas de otras.

La vigilancia epidemiológica ha resultado indispensable para llevar a cabo la evaluación de los programas de vacunación. La vigilancia es una actividad central de la salud pública y debe seguir aportando datos que son esenciales para monitorizar los cambios en las enfermedades vigiladas y para poder valorar los efectos de los programas de vacunación o recomendar la modificación de los mismos.

## Conclusiones.

Programa de vacunación frente a la varicela:

- Efectividad: El régimen de administración de una sola dosis de vacuna frente a la varicela en la Comunidad de Madrid es altamente efectivo en la prevención de casos de varicela.
- Impacto: La recomendación de vacunar a los 15 meses de edad ha producido un importante descenso de la incidencia de casos y de ingresos por varicela en todos los grupos de edad, lo que es compatible con la efectividad de una dosis y su capacidad para producir inmunidad de grupo. La retirada de esta recomendación en 2014 y 2015 ha conllevado un rápido incremento de la incidencia, especialmente en las cohortes de menor edad, lo que es compatible con la elevada transmisibilidad del virus y el consiguiente restablecimiento de la circulación del mismo.

Programa de vacunación frente a la enfermedad neumocócica invasora:

- Efectividad: Se detectaron numerosos fallos vacunales en población infantil antes de que tuvieran la oportunidad de recibir la dosis de refuerzo. La efectividad fue más alta para la vacuna 7-valente que para la 13-valente, excepto para aquellos que recibieron el programa completo con una dosis de refuerzo.
- Impacto: La incidencia de casos por serotipos no incluidos en vacunas conjugadas ha aumentado, especialmente en menores de 5 años, pero la incidencia total de ENI sigue por debajo del nivel alcanzado al inicio de la vigilancia.

Programa de vacunación frente a tosferina:

- Efectividad: La efectividad de la vacunación frente a tosferina aumentó con el número de dosis y disminuyó con el período de seguimiento.
- Impacto: Los picos epidémicos y el aumento de la incidencia de tosferina en los últimos años muestran que la *Bordetella pertussis* está circulando en nuestra población.

Programa de vacunación frente al virus de la parotiditis:

- Efectividad: La efectividad de 2 dosis de vacuna frente a parotiditis es baja y disminuye con el tiempo.
- Impacto: El comportamiento epidemiológico actual de la parotiditis se caracteriza por un aumento periódico de la incidencia, con cambios en el patrón de presentación etario.

## Recomendaciones.

Programa de vacunación frente a la varicela:

- Estudiar el impacto sobre la aparición de brotes en centros escolares con la pauta de 1 dosis frente a la pauta de 2 dosis.
- Estudiar los casos de varicela breakthrough en población en edad escolar y adolescente con la pauta de 1 dosis frente a la pauta de 2 dosis.

Programa de vacunación frente a la enfermedad neumocócica invasora:

- Continuar con la vigilancia de la enfermedad neumocócica invasora, prestando especial atención a las técnicas de laboratorio para identificar la emergencia de nuevos serotipos.
- Reevaluar la efectividad de la VCN13 a largo plazo, con un mayor número de cohortes vacunadas.
- Evaluar impacto del programa de vacunación del adulto con VCN13 sobre la ENI en población infantil y adulta.

Programa de vacunación frente a tosferina:

- Replantear la pauta vacunal frente a tosferina o nuevas estrategias de vacunación para proteger a la población susceptible con alto riesgo de tosferina grave.
- Evaluar la efectividad de las nuevas estrategias que se propongan, incluyendo la vacunación en embarazadas recientemente adoptada.
- Mejorar el conocimiento sobre las causas que producen una baja efectividad, incluyendo los estudios genotípicos de las especies de *Bordetella* circulantes y de las que ocasionan fallos vacunales y la reducción de la inmunidad vacunal con el tiempo.

Programa de vacunación frente al virus de la parotiditis:

- Mejorar el conocimiento sobre las causas que producen una baja efectividad, incluyendo los estudios genotípicos de las cepas circulantes y de las cepas que ocasionan fallos vacunales y la reducción de la inmunidad vacunal con el tiempo.
- Valorar nuevas estrategias de control de la infección por el virus de la parotiditis como la administración de dosis adicionales a la población expuesta en situación de brote o el desarrollo de nuevas vacunas.

## Bibliografía.

1. Naciones Unidas. Objetivos de Desarrollo Sostenible - Objetivo 3: Garantizar una vida sana y promover el bienestar para todos en todas las edades. NNUU: Nueva York; 2015 [cited 2019 Jan 28]. Disponible en: <https://www.un.org/sustainabledevelopment/es/health/>
2. Anderson RM, May RM. Infectious Diseases of Humans: Dynamics and Control. Revised ed. New York: Oxford University Press; 1992.
3. Ponencia de Vigilancia Epidemiológica. Documento marco del sistema nacional de vigilancia de infecciones relacionadas con la asistencia sanitaria. Madrid: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad; 2015. Disponible en: [http://www.isciii.es/ISCIII/es/contenidos/fd-servicios-cientifico-tecnicos/fd-vigilancias-alertas/fd-procedimientos/pdf\\_2016/Documento\\_marco\\_Vigilancia\\_IRAS.pdf](http://www.isciii.es/ISCIII/es/contenidos/fd-servicios-cientifico-tecnicos/fd-vigilancias-alertas/fd-procedimientos/pdf_2016/Documento_marco_Vigilancia_IRAS.pdf)
4. Bloom BR, Lambert PH, editors. The Vaccine Book. 2nd edition. Amsterdam; Boston: Academic Press; 2016.
5. World Health Organization, South-East Asia Regional Office. New, Emerging and Re-Emerging Infectious Diseases: Prevention and Control. New Delhi: SEARO; 1996 [cited 2019 Jan 28]. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/127542>
6. World Health Organization. Communicable diseases. Geneva: WHO; 2019 [cited 2019 Jan 28]. Disponible en: <http://www.euro.who.int/en/health-topics/communicable-diseases>
7. Arce A, Estirado A, Ordobás M, Sevilla S, García N, Moratilla L, et al. Re-emergence of leishmaniasis in Spain: community outbreak in Madrid, Spain, 2009 to 2012. *Eurosurveillance*. 2013;18(30):20546.
8. Ordobás Gavín M, Fernández Rodríguez S, Cañellas Llabrés S, Rodríguez Artalejo F. Prevalence of tuberculosis infection and its association with social class in children in the Autonomous Community of Madrid. *An Pediatr Barc*. 2006;64(1):34–9.
9. European Centre for Disease Prevention and Control. Local transmission of dengue fever in France and Spain – 22 October 2018. Stockholm: ECDC; 2018. Disponible en: <https://ecdc.europa.eu/sites/portal/files/documents/08-10-2018-RRA-Dengue-France.pdf>
10. Centro Nacional de Epidemiología. Vigilancia del Sarampión, Rubéola y Síndrome de Rubéola Congénita en España, 2016. Madrid: Instituto de Salud Carlos III; 2017.
11. Organización Mundial de la Salud. Las 10 principales causas de defunción. Ginebra: OMS; 2018 [cited 2019 Jan 28]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death>
12. Soriano JB, Rojas-Rueda D, Alonso J, Antó JM, Cardona P-J, Fernández E, et al. The burden of disease in Spain: Results from the Global Burden of Disease 2016. *Med Clin (Barc)*. 2018;151(5):171–90.
13. Consejería de Sanidad. Informe del estado de salud de la población de la Comunidad de Madrid, 2016. Madrid: Comunidad de Madrid; 2017. Disponible en:

<http://www.informesdesalud.sanidadmadrid.org/docs/InformeCompleto.pdf>

14. National Institutes of Health, Biological Sciences Curriculum Study. Understanding Emerging and Re-emerging Infectious Diseases. Bethesda (MD): NIH; 2007 [cited 2019 Jan 28]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK20370/>
15. Plotkin SA, Orenstein W, Offit PA, Edwards KM. Plotkin's Vaccines. 7th edition. Philadelphia (PA): Elsevier; 2017.
16. World Health Organization. Infectious diseases. WHO. [cited 2019 Jan 28]. Disponible en: [http://www.who.int/topics/infectious\\_diseases/en/](http://www.who.int/topics/infectious_diseases/en/)
17. Organización Mundial de la Salud. Vacunas. Ginebra: OMS; 2018 [cited 2019 Feb 1]. Disponible en: <http://www.who.int/topics/vaccines/es/>
18. Arrazola Martínez MP, de Juanes Pardo JR, García de Codes Ilario A. Conceptos generales. Calendarios de vacunación sistemática del niño y del adulto en España. Impacto de los programas de vacunación. Enfermedades Infecc Microbiol Clínica. 2015;33(1):58–65.
19. Ponencia de Programas y Registro de Vacunaciones. Criterios de Evaluación para Fundamentar Modificaciones en el Programa de Vacunación en España. Madrid: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad; 2011. Disponible en: [https://www.msbs.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/docs/Criterios\\_ProgramaVacunas.pdf](https://www.msbs.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/docs/Criterios_ProgramaVacunas.pdf)
20. Orenstein WA, Ahmed R. Simply put: Vaccination saves lives. Proc Natl Acad Sci U S A. 2017 18;114(16):4031–3.
21. Organización Mundial de la Salud. Plan de acción mundial sobre vacunas 2011–2020. Ginebra: OMS; 2013. Disponible en: [https://www.who.int/immunization/global\\_vaccine\\_action\\_plan/GVAP\\_doc\\_2011\\_2020/en/](https://www.who.int/immunization/global_vaccine_action_plan/GVAP_doc_2011_2020/en/)
22. Dowdle WR. The principles of disease elimination and eradication. Bull World Health Organ. 1998;76(Suppl 2):22–5.
23. Khan F, Datta SD, Quddus A, Vertefeuille JF, Burns CC, Jorba J, et al. Progress Toward Polio Eradication — Worldwide, January 2016–March 2018. Morb Mortal Wkly Rep. 2018;67(18):524–8.
24. Grant GB, Reef SE, Patel M, Knapp JK, Dabbagh A. Progress in Rubella and Congenital Rubella Syndrome Control and Elimination — Worldwide, 2000–2016. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2017;66(45):1256–60.
25. Dabbagh A, Laws RL, Steulet C, Dumolard L, Mulders MN, Kretsinger K, et al. Progress Toward Regional Measles Elimination — Worldwide, 2000–2017. Morb Mortal Wkly Rep. 2018;67(47):1323–9.
26. Royo Bordonada MA, Moreno JD, editors. Método epidemiológico. Madrid: Instituto de Salud Carlos III; 2009.
27. Spiegelman D. Evaluating Public Health Interventions: 1. Examples, Definitions, and a



Personal Note. *Am J Public Health*. 2016;106(1):70–3.

28. del Amo IP. Sistemas de vigilancia epidemiológica y vigilancia de la cobertura de vacunación. In: *Epidemiología de las enfermedades incluidas en un programa de vacunación*. EMISA. Madrid: Sociedad Española de Epidemiología; 2004. Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=6009683>
29. Chillerón SC, González GR, Catalán JC. Vacunas. In: *Conceptos de salud pública y estrategias preventivas*. Elsevier; 2017 [cited 2019 Jan 29]. p. 177–82. Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=6734049>
30. Torvaldsen S, McIntyre PB. Observational methods in epidemiologic assessment of vaccine effectiveness. *Commun Dis Intell Q Rep*. 2002;26(3):451–7.
31. Hanquet G, Valenciano M, Simondon F, Moren A. Vaccine effects and impact of vaccination programmes in post-licensure studies. *Vaccine*. 2013;31(48):5634–42.
32. Halloran ME, Haber M, Longini IM, Struchiner CJ. Direct and indirect effects in vaccine efficacy and effectiveness. *Am J Epidemiol*. 1991;133(4):323–31.
33. Limia-Sánchez A, Andreu MM, Torres de Mier M de V, Navarro-Alonso JA, Working Group on Review of the Immunization Schedule 2015. Toward a New Immunization Schedule in Spain, 2016 (Part 1). *Rev Esp Salud Publica*. 2016 Mar 8;90:E2.
34. Navarro-Alonso JA, Taboada-Rodríguez JA, Limia-Sánchez A, Grupo de Trabajo de Revisión del Calendario de Vacunación, 2015. Toward a New Immunization Schedule in Spain, 2016 (Part 2). *Rev Esp Salud Publica*. 2016 Mar 8;90:E3.
35. Boletín Oficial de la Comunidad de Madrid. Resolución de 20 de octubre de 2004, del Director General de Salud Pública, Alimentación y Consumo, por el que se crea el Comité de Expertos Asesor de Vacunas. B. O. C. M.; 2004 [cited 2019 Jan 30]. Disponible en: <http://www.todalaley.com/sumario-del-boletin-oficial-de-la-comunidad-de-madrid-BOCM-28-10-2004-p1.htm>
36. Boletín Oficial de la Comunidad de Madrid. Orden 369/2015, de 10 de abril, del Consejero de Sanidad, por la que se da publicidad al Acuerdo adoptado por el Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud, en su reunión de 14 de enero de 2015, sobre el Calendario de Vacunación Infantil del Sistema Nacional de Salud, y se actualiza el Calendario Vacunal Infantil de la Comunidad de Madrid. B. O. C. M.; 2015 [cited 2019 Jan 30]. Disponible en: [http://www.madrid.org/wleg\\_pub/secure/normativas/contenidoNormativa.jsf?opcion=VerHtml&nmnorma=8921&cdestado=P#no-back-button](http://www.madrid.org/wleg_pub/secure/normativas/contenidoNormativa.jsf?opcion=VerHtml&nmnorma=8921&cdestado=P#no-back-button)
37. Oficina de Comunicación. Se adapta a las recomendaciones del Ministerio de Sanidad - La Comunidad publica un nuevo Calendario de Vacunación Infantil que reduce el número de punciones al lactante. Comunidad de Madrid; 2018. Disponible en: [www.comunidad.madrid/file/126123/download?token=lofRlw5m](http://www.comunidad.madrid/file/126123/download?token=lofRlw5m)
38. Owen L, Morgan A, Fischer A, Ellis S, Hoy A, Kelly MP. The cost-effectiveness of public health interventions. *J Public Health Oxf Engl*. 2012;34(1):37–45.
39. German RR, Lee LM, Horan JM, Milstein RL, Pertowski CA, Waller MN, et al. Updated

guidelines for evaluating public health surveillance systems: recommendations from the Guidelines Working Group. *MMWR Recomm Rep Morb Mortal Wkly Rep Recomm Rep.* 2001;50(RR-13):1–35; quiz CE1-7.

40. Boletín Oficial de la Comunidad de Madrid. Orden 1201/2006, de 13 de junio, del Consejero de Sanidad y Consumo, por la que se aprueba la creación del fichero único denominado “Sistema de Información de Salud Pública y Alimentación” (SISPAL), de datos de carácter personal en el Instituto de Salud Pública de la Comunidad de Madrid. B. O. C. M.; 2006. Disponible en: [http://www.bocm.es/boletin/CM\\_Boletin\\_BOCM/2006/06/30/15400.PDF](http://www.bocm.es/boletin/CM_Boletin_BOCM/2006/06/30/15400.PDF)
41. Heras CA. Eficacia de las vacunas. In: *Epidemiología de las enfermedades incluidas en un programa de vacunación.* EMISA. Madrid: Sociedad Española de Epidemiología; 2004 [cited 2019 Jan 30]. p. 61–70. Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=6009682>
42. Sullivan SG, Tchetgen Tchetgen EJ, Cowling BJ. Theoretical Basis of the Test-Negative Study Design for Assessment of Influenza Vaccine Effectiveness. *Am J Epidemiol.* 2016;184(5):345–53.
43. McLaughlin JM, Jiang Q, Isturiz RE, Sings HL, Swerdlow DL, Gessner BD, et al. Effectiveness of 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine Against Hospitalization for Community-Acquired Pneumonia in Older US Adults: A Test-Negative Design. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 2018;67(10):1498–506.
44. Consejería de Sanidad. Boletín Epidemiológico de la Comunidad de Madrid. N° 7. Volumen 22.. Comunidad de Madrid; 2016. Disponible en: <http://www.madrid.org/bvirtual/BVCM020133.pdf>
45. Georgalis L, Mozalevskis A, Martínez de Aragón MV, Garrido-Esteba M. Changes in the pneumococcal disease-related hospitalisations in Spain after the replacement of 7-valent by 13-valent conjugate vaccine. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2017;36(3):575–83.
46. López N, Gil-de-Miguel Á, Pascual-García R, Gil-Prieto R. Reduction in the burden of hospital admissions due to cervical disease from 2003-2014 in Spain. *Hum Vaccines Immunother.* 2018;14(4):917–23.
47. Pérez-Farinós N, Galán I, Ordobás M, Zorrilla B, Cantero JL, Ramírez R. A sampling design for a sentinel general practitioner network. *Gac Sanit.* 2009;23(3):186–91.
48. Vega Alonso AT, Zurriaga Llorens O, Galmés Truyols A, Lozano Alonso JE, Paisán Maestro L, Gil Costa M, et al. Guide to the principles and methods of health sentinel networks in Spain. *Gac Sanit.* 2006;20 Suppl 3:52–60.
49. Pérez-Farinós N, Ordobás M, García-Fernández C, García-Comas L, Cañellas S, Rodero I, et al. Varicella and herpes zoster in Madrid, based on the Sentinel General Practitioner Network: 1997-2004. *BMC Infect Dis.* 2007;7:59.
50. Dirección General de Atención Primaria. Nota informativa sobre vacunación frente a Neumococo en el adulto. Comunidad de Madrid; 2018. Disponible en: [http://www.madrid.org/cs/Satellite?blobcol=urldata&blobheader=application%2Fpdf&blobheadername1=Content-disposition&blobheadername2=cadena&blobheadervalue1=filename%](http://www.madrid.org/cs/Satellite?blobcol=urldata&blobheader=application%2Fpdf&blobheadername1=Content-disposition&blobheadername2=cadena&blobheadervalue1=filename%2F)

3DNota+informativa+Neumo13-Enero18f.pdf&blobheadervalue2=language%3Des%26site%3DPortalSalud&blobkey=id&blobtable=MungoBlobs&blobwhere=1352946849880&ssbinary=true

51. Rouderfer V, Becker NG, Hethcote HW. Waning immunity and its effects on vaccination schedules. *Math Biosci.* 1994;124(1):59–82.
52. Heras CA, editor. *Epidemiología de las enfermedades incluidas en un programa de vacunación*. EMISA. Madrid: Sociedad Española de Epidemiología; 2004 [cited 2019 Jan 29]. Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/libro?codigo=691134>
53. García-Comas L, Ordobás M, Sanz JC, Ramos B, Arce A, Barranco D. Population study of seroprevalence of antibodies against hepatitis A virus in the Community of Madrid, 2008-2009. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2016;34(1):33–8.
54. Vacunas disponibles | Vacunas / Asociación Española de Vacunología. [cited 2019 Apr 6]. Disponible en: <https://www.vacunas.org/vacunas-disponibles-parotiditis/>
55. Pezzotti P, Bellino S, Prestinaci F, Iacchini S, Lucaroni F, Camoni L, et al. The impact of immunization programs on 10 vaccine preventable diseases in Italy: 1900-2015. *Vaccine.* 2018;36(11):1435–43.
56. Roush SW, Murphy TV, Vaccine-Preventable Disease Table Working Group. Historical comparisons of morbidity and mortality for vaccine-preventable diseases in the United States. *JAMA.* 2007;298(18):2155–63.
57. van Wijhe M, McDonald SA, de Melker HE, Postma MJ, Wallinga J. Effect of vaccination programmes on mortality burden among children and young adults in the Netherlands during the 20th century: a historical analysis. *Lancet Infect Dis.* 2016;16(5):592–8.

**Anexos.**

**Anexo I. Resúmenes de la evolución de los programas de vacunación estudiados.**

## Programa de vacunación frente a varicela.

Tipos de vacunas: [Fichas técnicas anti-varicela](#).

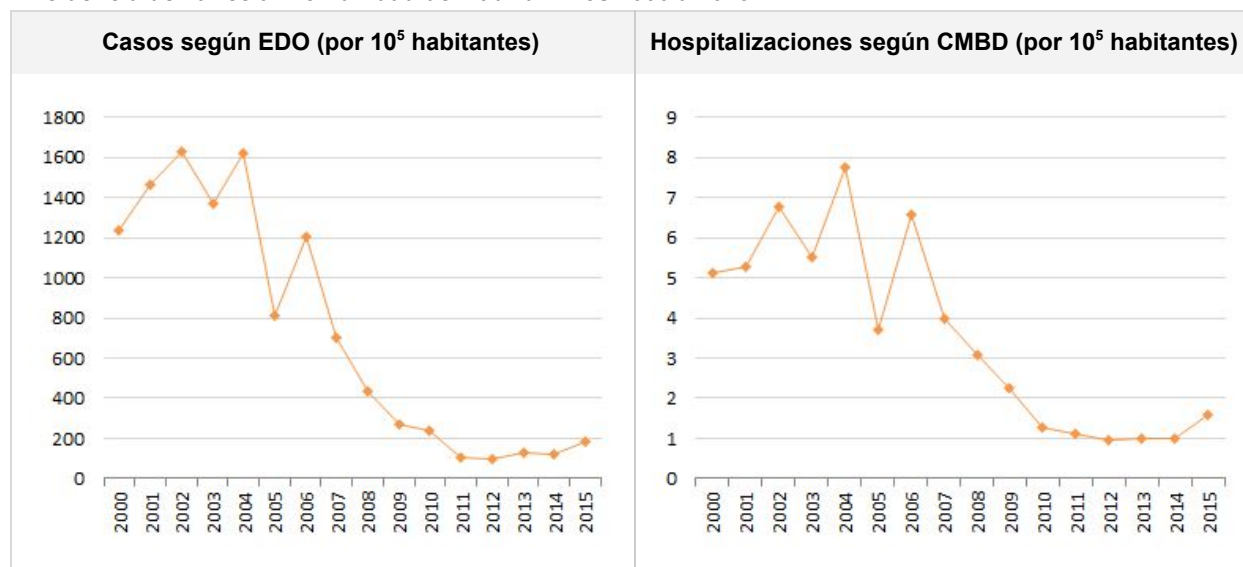
Vacunas incluidas en el programa en 2015: virus vivos atenuados de la cepa cepa Oka/Merck.

### Modificaciones del programa de vacunación frente a varicela. España (ES) y Comunidad de Madrid (MD).

Año	Admin	Evento	Descripción
2004	MD & ES	Comercialización	Venta en farmacias
2005	MD & ES	Inclusión en calendario	ES: 1 dosis a susceptibles entre 10 y 14 años MD: 1 dosis a susceptibles de 11 años
2006	MD	Modificación ( <a href="#">Orden 1869/2006</a> )	1 dosis a susceptibles de 11 años 1 dosis a los 15 meses
2014	MD	Modificación ( <a href="#">Orden 1118/2013</a> )	1 dosis a susceptibles de 11 años
2015	MD & ES	Modificación al calendario	1 dosis a susceptibles de 12 años 2 dosis a los 15 meses y a los 4 años

Admin: administración

### Incidencia de varicela. Comunidad de Madrid. Años 2000 a 2015.



## Programa de vacunación frente a la enfermedad neumocócica invasora (ENI).

Tipos de vacunas: [Fichas técnicas anti-neumococo](#).

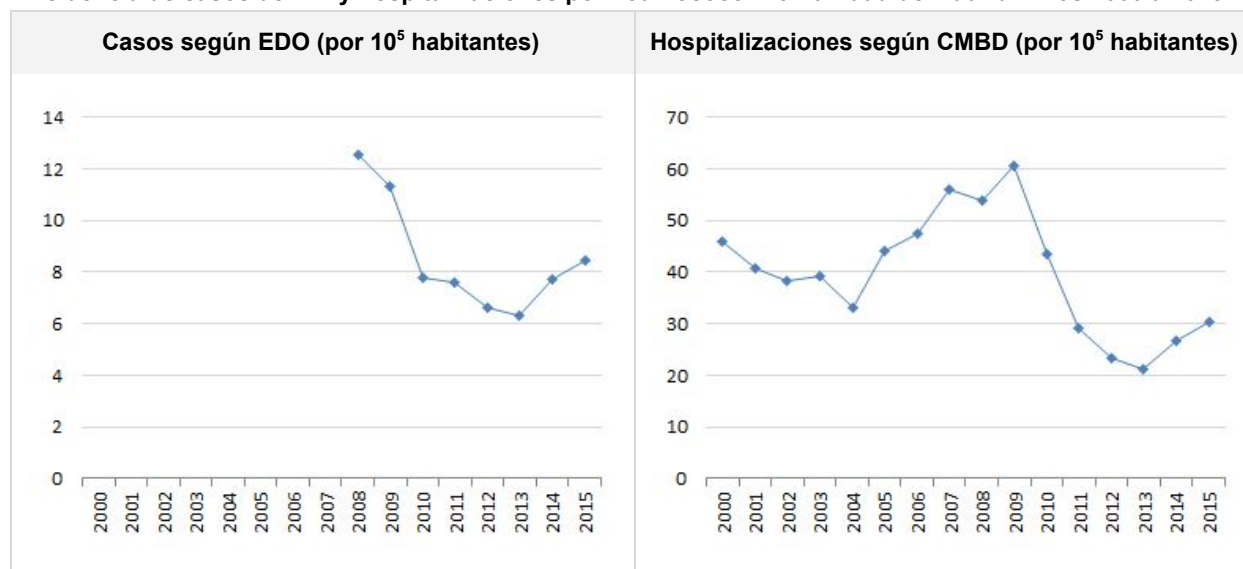
Vacunas incluidas en el programa en 2015:

- Vacunas de componentes celulares polisacáridos de 23 serotipos (VPC23).
- Vacunas de componentes celulares conjugadas de 13 serotipos (VCN13).

### Modificaciones del programa de vacunación frente a ENI. España (ES) y Comunidad de Madrid (MD).

Año	Admin	Evento	Descripción
2006	MD	Inclusión ( <a href="#">Orden 1869/2006</a> )	4 dosis de VCN7 a los 2, 4, 6 y 18 meses Campaña de recaptura a menores de 2 años
2010	MD	Modificación ( <a href="#">CAVCM 2010</a> )	Sustitución de VCN7 por VCN13 3 dosis de VCN13 a los 2, 4 y 15 meses
2013	MD	Exclusión ( <a href="#">Orden 1118/2013</a> )	
2015	MD & ES	Inclusión ( <a href="#">Orden 369/2015</a> )	3 dosis de VCN13 a los 2, 4 y 12 meses

### Incidencia de casos de ENI y hospitalizaciones por neumococo. Comunidad de Madrid. Años 2000 a 2015.



## Programa de vacunación frente a tosferina.

Tipo de vacunas: [Fichas técnicas anti-tosferina](#).

Vacunas incluidas en el programa en 2015:

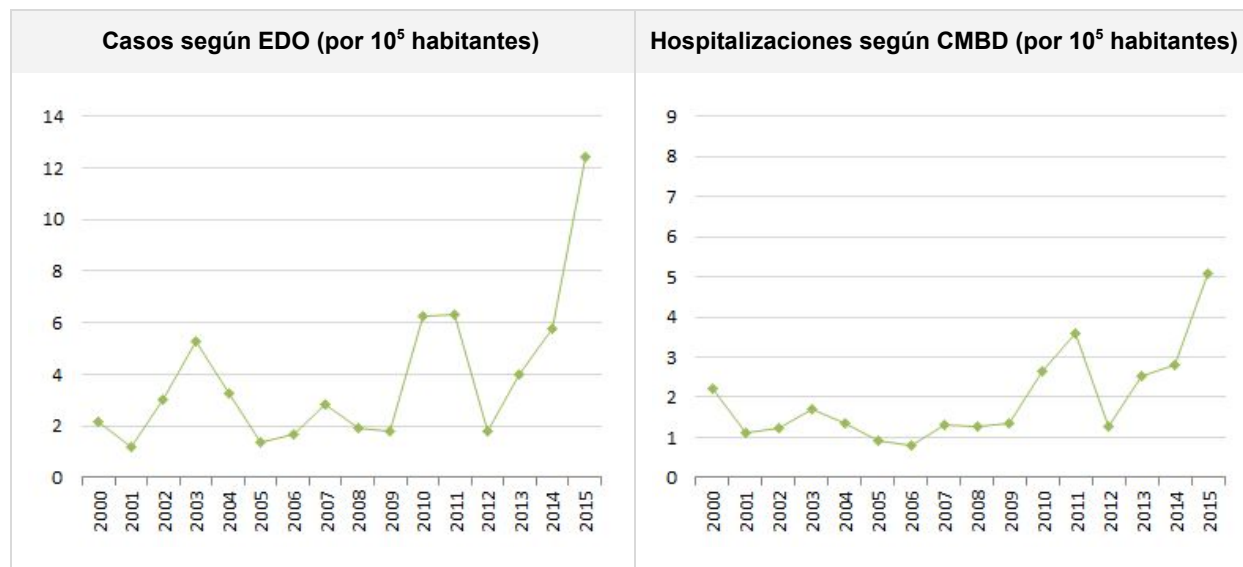
- Vacunas de toxoide con antígeno acelular (Pa).
- Vacunas de toxoide con antígeno acelular de baja carga (pa).

### Modificaciones del programa de vacunación frente a tosferina. España (ES) y Comunidad de Madrid (MD).

Año	Admin	Evento	Descripción
1975	MD & ES	Inclusión	3 dosis a los 3, 5 y 7 meses
1994-96	MD & ES	Modificación	4 dosis a los 2, 4, 6 + 18 meses
1999	MD & ES	Modificación	Sustitución de antígeno Pc a Pa
2000	MD & ES	Modificación	5 dosis a los 2, 4, 6 + 18 meses + 4 años
2011	MD & ES	Modificación	6 dosis a los 2, 4, 6 + 18 meses + 4 + 14 años Sustitución de antígeno Pa por pa a los 4 años
2013	MD & ES	Modificación	6 dosis a los 2, 4, 6 + 18 meses + 6 + 14 años

Admin: administración

### Incidencia de tosferina. Comunidad de Madrid. Años 2000 a 2015.





## Programa de vacunación frente a parotiditis.

Tipos de vacunas: [Fichas técnicas anti-parotiditis](#).

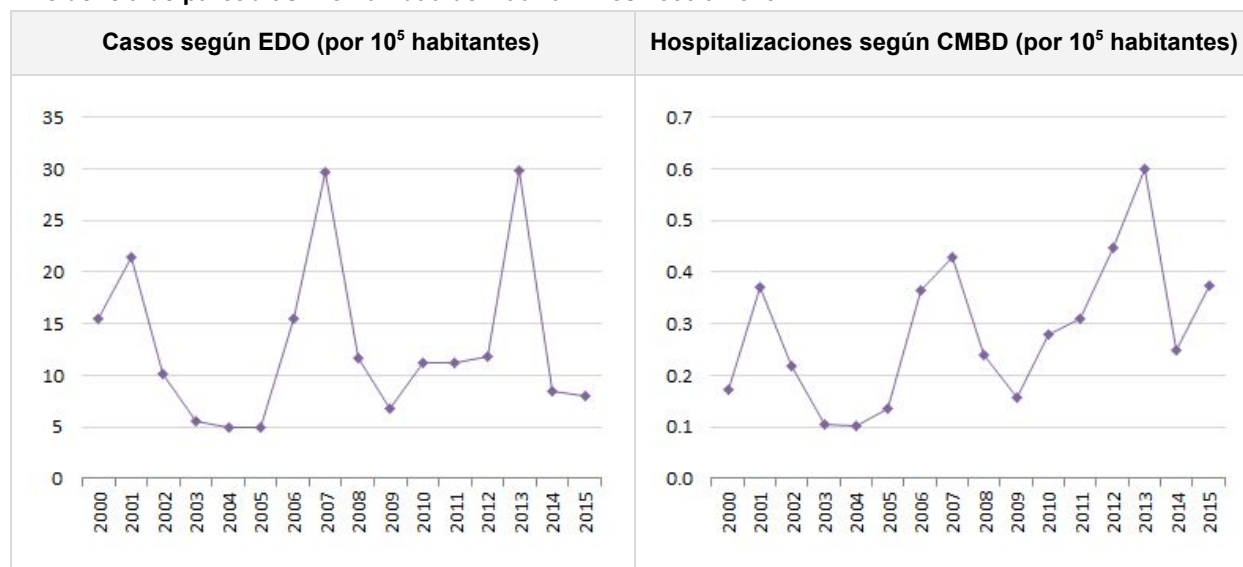
Antígeno incluido en el programa en 2015: virus vivos atenuados de la cepa Jeryl-Lynn.

### Modificaciones del programa de vacunación frente a parotiditis. España (ES) y Comunidad de Madrid (MD).

Año	Admin	Evento	Descripción
1981	MD & ES	Inclusión	1 dosis a los 15 meses
1993	MD & ES	Modificación	2 dosis a los 15 meses + 11 años
2000	MD & ES	Modificación	ES: 2 dosis a los 15 meses + 2 a 6 años MD: 2 dosis a los 15 meses + 4 años

Admin: administración

### Incidencia de parotiditis. Comunidad de Madrid. Años 2000 a 2015.



**Anexo II. Artículos publicados.**

RESEARCH PAPER



## Effectiveness and impact of a single-dose vaccine against chickenpox in the community of Madrid between 2001 and 2015

Pello Latasa<sup>a</sup>, Angel Gil de Miguel<sup>b</sup>, Maria Dolores Barranco Ordoñez<sup>c</sup>, Inmaculada Rodero Garduño<sup>a</sup>, Juan Carlos Sanz Moreno<sup>d</sup>, María Ordobás Gavín<sup>a</sup>, María Esteban Vasallo<sup>a</sup>, Macarena Garrido-Esteba<sup>e</sup>, and Luis García-Comas<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Health Department of the Community of Madrid, Subdirectorate of Epidemiology, Madrid, Spain; <sup>b</sup>Department of Public Health, University Rey Juan Carlos, Madrid, Spain; <sup>c</sup>Health Department of the Community of Madrid, Subdirectorate of Promotion, Prevention and Health Education, Madrid, Spain; <sup>d</sup>Health Department of the Community of Madrid, Regional Public Health Laboratory, Madrid, Spain; <sup>e</sup>Health Technology Assessment Agency, Carlos III Health Institute, Madrid, Spain

### ABSTRACT

**Background:** Chickenpox is a contagious airborne disease. Immunization by varicella vaccine is an effective preventive measure. The objective of this study is to evaluate the impact and effectiveness of a single-dose vaccination against chickenpox at 15 months of age.

**Methods:** Observational study based on data from the Epidemiological Surveillance System of the Autonomous Community of Madrid from 2001 to 2015. The years were grouped into 4 periods according to epidemic cycles and vaccination schedule: 2001–06, 2007–10, 2011–13 and 2014–15. The impact was calculated as Relative Risk (RR) between the incidence of chickenpox in children between 15 months and 13 years of age between 2011–13 and 2001–06 through Poisson regression using notifications made to the Diseases of Compulsory Declaration (DCD) system, the Sentinel Physicians Network (SPN) and hospital discharge records noted as Minimum Basic Data Set (MBDS). The vaccine effectiveness (VE) was calculated using the screening method and a 1:2 case-control study paired by age and paediatrician in population from 15 months to 13 years and between 2007 and 2015 using SPN source data.

**Results:** The  $RR_{2011-13/2001-06}$  using data from the DCD was 0.14 (95% CI: 0.14 to 0.15), 0.07 (95% CI: 0.06 to 0.08) from SPN and 0.17 (95% CI: 0.15 to 0.20) from MBDS. A total of 338 cases were included in the VE screening obtaining an overall of 76.7% (IC 95%: 71.9 to 80.7%). For a case-control study, 120 cases and 247 controls were recruited obtaining a VE of 92.4% (IC 95%: 80.8 to 97.0%).

**Conclusions:** The single-dose vaccination against chickenpox at 15 months of age has high impact and effectiveness.

### ARTICLE HISTORY

Received 14 February 2018  
Accepted 4 May 2018

### KEYWORDS

Chickenpox; Epidemiological Monitoring; Sentinel Surveillance; Varicella vaccine

## Introduction

The varicella-zoster virus (VZV) is a DNA virus of the herpesvirus group that produces two types of disease (chickenpox and shingles).<sup>1</sup> Chickenpox is an acute disease that mostly affects children and usually consists of a moderate fever, mild general symptoms and a vesicular rash that develops scabs in a few days. In some cases, this disease can be serious, with complications such as pneumonia or encephalitis, especially in children under 1 year of age, adults and immunocompromised population.

Chickenpox is one of the most contagious airborne diseases. The period of transmissibility ranges from 2 days before the onset of the rash until all lesions are scabbed over. The incubation period is 2 to 3 weeks, although it may be longer in immunocompromised individuals since it takes longer to solve the disease. Susceptibility is universal. In temperate zones, 90% of the population has contact with the virus before the age of 15 years. Data from the IV Community of Madrid Sero-Surveillance Survey show that the prevalence of antibodies against chickenpox after the age of 11 years exceeds 90%.<sup>2</sup>

Vaccination against chickenpox is effective in protecting against VZV infection and in reducing the severity of the disease if contracted. The vaccine is a live attenuated virus vaccine that is safe and well tolerated.<sup>3,4</sup> Adverse reactions are generally mild.<sup>5</sup> The therapeutic indication is two doses for people aged 9 months to 12 years.<sup>6</sup>

In Spain, the first chickenpox vaccine was approved for hospital use with at-risk groups in 1998. In 2004, the vaccine was given extra-hospital indications, which initiated its commercialization in pharmacies. In March 2005, the Interterritorial Council of the National Health System recommended the inclusion of the vaccine in the schedule of systematic childhood vaccinations in the susceptible population between 10 and 14 years.

In the Community of Madrid, unlike the rest of the country, publicly founded chickenpox vaccine was included in the routine childhood immunization schedule at 15 months of age with single dose of Varivax®, on November 1, 2006.<sup>7</sup> In January 2014 varicella vaccination was withdrawn from the official childhood vaccination schedule. The dose administered at 11 years remained

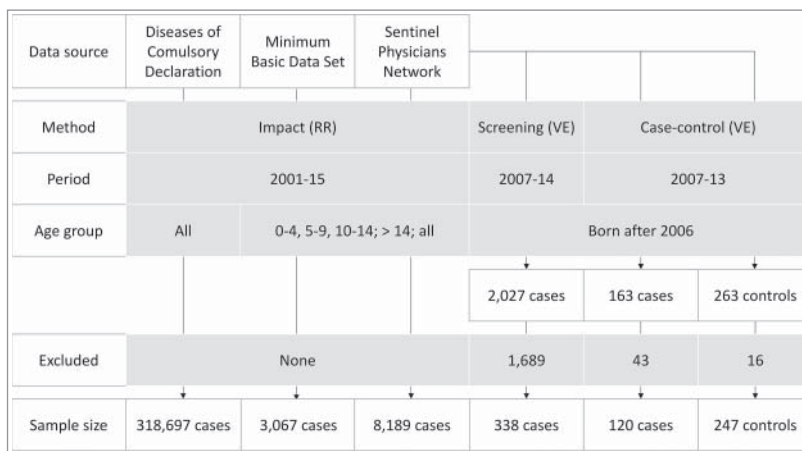


Figure 1. Chickenpox Epidemiological Surveillance System. 2001 to 2015. Community of Madrid.

under the same indication as described in 2005. For other schedules, the vaccine was available only through the private market.

The objective of this study is to evaluate the impact in the general population and effectiveness in the child population born after 2006, of a single-dose of varicella vaccine in the Community of Madrid.

## Results

### Impact of vaccination

A total of 318,697 cases were reported using the DCD system. Additionally, 8,189 cases were obtained through the SPN, and 3,067 admissions were obtained through the MBDS during the period from 2001 to 2015 (Fig. 1). The highest incidence was reported in the period prior to the introduction of the vaccine to the schedule at 15 months (2001–06) for the three sources and in all age groups (Table 1). From that year forward, the incidence showed a downward trend in all three information sources. This reduction was maintained until period 2011–13, when the rates reached the lowest value. From that year forward, the incidence showed an upward trend (Fig. 2).

From the reference period (2001–06) to the last period with the vaccine in the schedule at 15 months (2011–13), RR of

chickenpox was 0.14 (95% CI: 0.14 to 0.15) according to the DCD system, 0.07 (95% CI: 0.06 to 0.08) according to the SPN and 0.17 (95% CI: 0.15 to 0.20) according to the MBDS (Table 1).

## Vaccine effectiveness

### Screening method

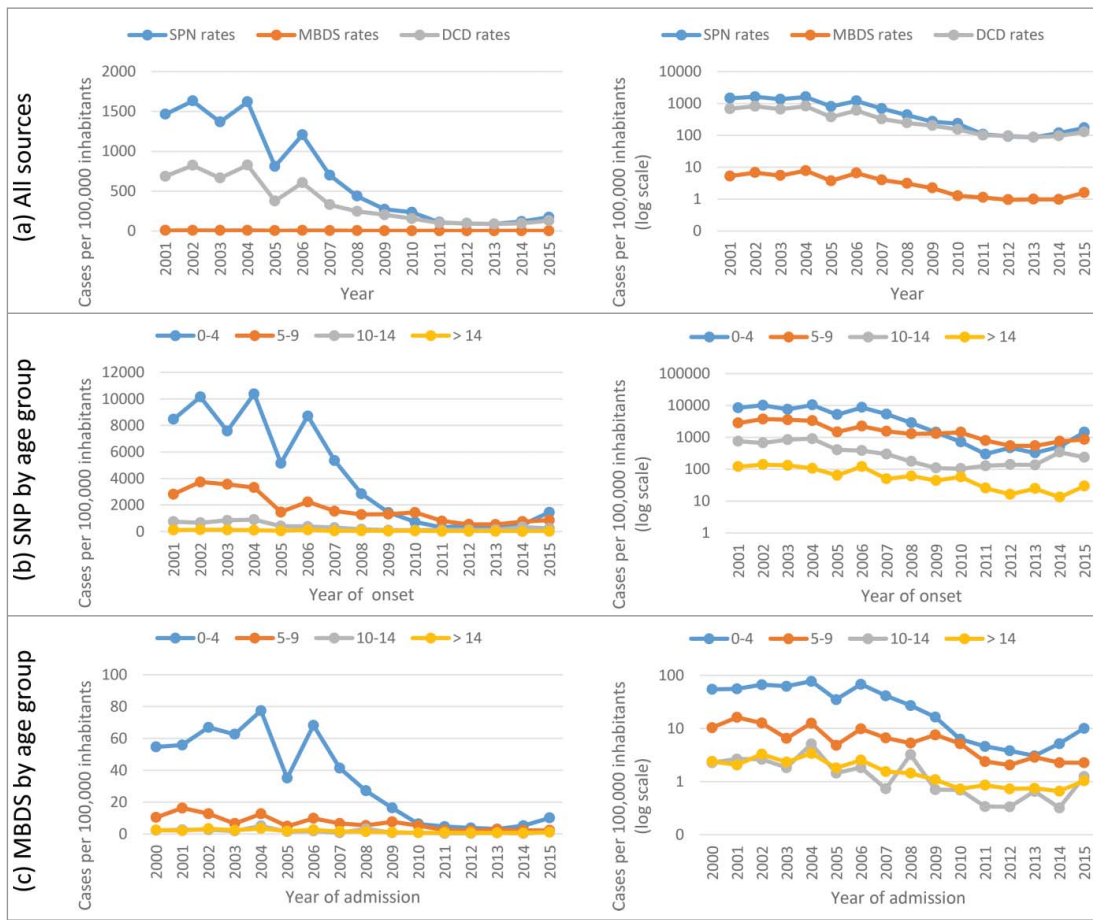
A total of 2,027 cases of chickenpox were notified to the SPN from 2007 to 2014. The following cases were excluded: 1,424 cases born before 2006, 202 cases less than 15 months old at symptom development, 33 cases without information on the vaccination status and 30 cases with an incomplete birth date. A total of 338 cases were included in the study (Fig. 1).

The year of the withdrawal (after 2013) of the vaccine from the schedule showed the lowest coverage in both the cases and the general population (Fig. 3). The highest proportion of vaccinated cases occurred in those born in 2011 after a sustained period of high coverage. During the period in which the vaccine was on the schedule, population coverage exceeded 90% in the target cohorts of the vaccination programme.

The overall VE calculated by the screening method was 93.1% (IC95%: 90.9 to 94.8). The VE decreased with time from vaccination from 98.2% (IC95%: 96.5 to 99.9) in the first year

Table 1. Incidence and Risk Ratio (RR) of chickenpox according to the source of information and age group. Epidemiological Surveillance System. 2001 to 2015. Community of Madrid.

	2001–06 Cases (incidence)	2007–10 Cases (incidence)	2007–10 / 2001–06 RR (95% IC)	2011–13 Cases (incidence)	2011–13 / 2001–06 RR (95% IC)	2014–15 Cases (incidence)	2014–15 / 2001–06 RR (95% IC)
<b>Rates</b>							
0–4	3806 (8439.61)	689 (2219.76)	0.26 (0.24 to 0.28)	96 (358.15)	0.04 (0.03 to 0.05)	140 (975.75)	0.12 (0.10 to 0.14)
5–9	1597 (2906.96)	443 (1381.07)	0.48 (0.43 to 0.53)	171 (622.95)	0.21 (0.18 to 0.25)	138 (804.37)	0.28 (0.23 to 0.33)
10–14	386 (672.79)	51 (165.3)	0.25 (0.18 to 0.33)	30 (134.21)	0.20 (0.14 to 0.29)	44 (293.15)	0.44 (0.32 to 0.59)
> 14	347 (114.53)	145 (52.96)	0.46 (0.38 to 0.56)	71 (22.47)	0.20 (0.15 to 0.25)	35 (20.21)	0.18 (0.12 to 0.25)
<b>Admission rates</b>							
0–4	1082 (60.91)	314 (22.43)	0.37 (0.32 to 0.42)	42 (3.82)	0.06 (0.05 to 0.09)	52 (7.59)	0.12 (0.09 to 0.16)
5–9	162 (10.36)	76 (6.17)	0.60 (0.45 to 0.78)	25 (2.44)	0.24 (0.15 to 0.36)	16 (2.27)	0.22 (0.13 to 0.37)
10–14	42 (2.59)	15 (1.33)	0.52 (0.29 to 0.93)	4 (0.44)	0.17 (0.06 to 0.48)	5 (0.79)	0.30 (0.12 to 0.77)
> 14	756 (2.57)	256 (1.19)	0.46 (0.40 to 0.54)	128 (0.78)	0.30 (0.25 to 0.37)	92 (0.85)	0.33 (0.27 to 0.41)
<b>All ages</b>							
DCD	227165 (660.45)	58423 (231.85)	0.35 (0.35 to 0.35)	18552 (95.22)	0.14 (0.14 to 0.15)	14557 (112.92)	0.17 (0.17 to 0.17)
SNP	6136 (1324.69)	1328 (361.08)	0.27 (0.26 to 0.29)	368 (93.74)	0.07 (0.06 to 0.08)	357 (145.19)	0.11 (0.10 to 0.12)
MBDS	2042 (5.94)	661 (2.62)	0.44 (0.40 to 0.48)	199 (1.02)	0.17 (0.15 to 0.20)	165 (1.28)	0.22 (0.18 to 0.25)



**Figure 2.** Chickenpox rates. Epidemiological Surveillance System. 2001 to 2015. Community of Madrid.

to 93.1% (IC95%: 90.9 to 94.8%) after 9 years of follow-up. This decrease can be considered as statistically significant since the confidence intervals are not overlapped. Most vaccinated cases occur in the first 2 years of follow-up (97/129) (Fig. 4).

**Case-control method**

Of the 163 cases detected by the Sentinel Physicians Network between 2007 and 2013, 43 cases met the exclusion criteria so 120 were included in the case-control study. The characteristics of these 120 cases and their corresponding controls are shown in Table 2. The distributions of demographic factors, including

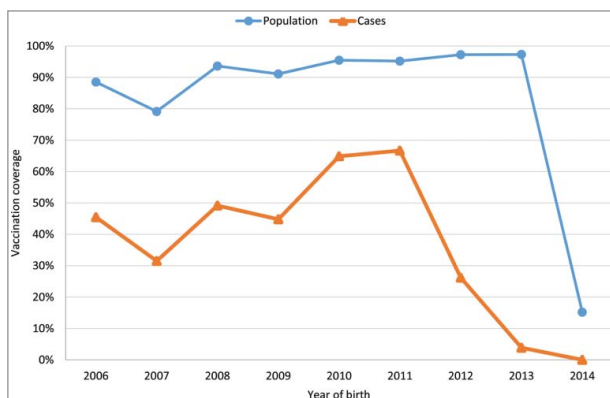
sex, age and social factors, such as the country of origin, were similar in both groups. Other possible factors that might influence the development of the disease, such as prematurity and MMR vaccination, were also similar.

In nearly 47% (n = 76) of the cases, we could not extract a biological sample, but the VE was similar for all cases and laboratory-confirmed cases (Table 3). None of the severe cases were vaccinated, and thus, the VE was 100%. The 7 confirmed vaccinated cases exhibited mild symptoms.

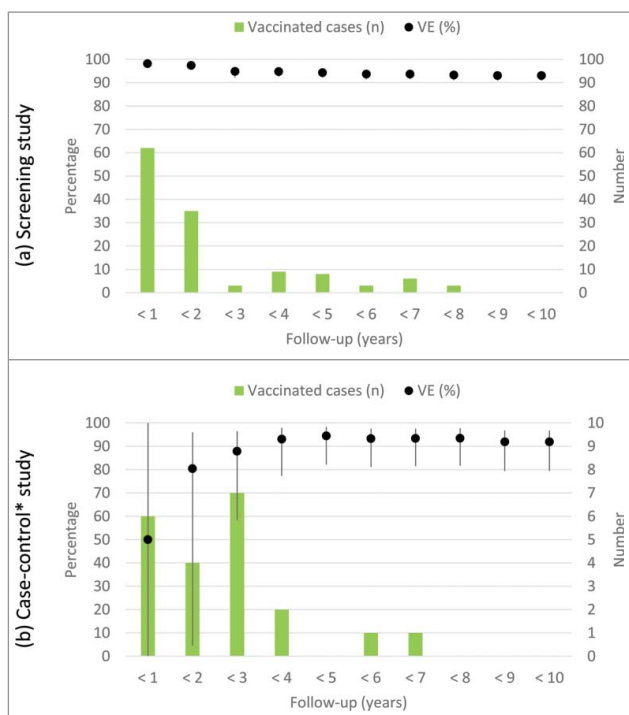
Estimates of the VE during the first three years were unstable. After the third year of follow-up, the VE was approximately 90%. Most vaccinated cases occur in the 3 five years of follow-up (17/23) (Fig. 4).

**Discussion**

The community of Madrid is the only region in Spain that has implemented a population-based one-dose publicly funded chickenpox vaccination at 15 months between November 2006 and January 2014. The vaccination strategy used in our region has significantly reduced the burden of disease, as seen in other countries.<sup>13-18</sup> However, there was a slight increase in the incidence of all ages after the exclusion of the dose at 15 months from the public funded vaccination schedule. This modification was made in the context of laws to reduce health expenditure and seeking cohesion with the vaccine schedules of other Autonomous Communities. Subsequent consensus at the



**Figure 3.** Vaccination against chickenpox coverage by year of birth. Community of Madrid.



**Figure 4.** Evolution of vaccine effectiveness and vaccinated cases over time. Community of Madrid.

national level has reintroduced the vaccine into the schedule in 2016 (Revisión del calendario de vacunación 2016).

The VE calculated by the screening method was higher than that calculated by the case-control method, but both methods yielded results compatible with one another. The cases and controls were recruited consecutively so the epidemic environment was similar at the time of its inclusion, reducing the bias that seasonality could induce. In addition, the screening method is overestimated if the population vaccine coverage is biased upwards. Therefore, the results of the case-control study could be more reliable, despite its limitation due to the sample size.<sup>19</sup>

A study conducted in Spain found a reduction of 83.5% in hospitalizations among Autonomous Communities with the vaccine on the schedule.<sup>20</sup> The findings of these studies are very similar to the impact described in the present study.

**Table 2.** Characteristics of study population. Case-control study based on the Sentinel Physicians Network. 2007 to 2015. Community of Madrid.

	Cases (n = 120)	Controls (n = 247)
Characteristics		
Age (years)		
Median	4	4
Range	1 to 12	1 to 13
Sex: female	55 (46%)	112 (45%)
Prematurity: yes	10 (8%)	22 (9%)
Origin: Spain	112 (93%)	232 (94%)
MMR vaccination: yes	117 (98%)	238 (96%)
Chickenpox vaccination: yes	19 (16%)	124 (50%)
Age at vaccination: ≥ 15 months	15 (79%)	95 (77%)
Vaccination follow up (months)		
Median	19	30
Range	1 to 80	0 to 75
Case type: confirmed/susceptible	44 (37%)	—
Chickenpox: moderate/severe	31 (26%)	—

**Table 3.** VE against chickenpox. 2003 to 2015. Community of Madrid.

Method	VE (95% CI)	Cases (N)	Vaccinated cases	
			(N)	(%)
<i>Screening</i>				
All cases	93.1 (90.9 to 94.8)	338	129	38.2
<i>Cases and controls</i>				
All cases	92.4 (80.8 to 97.0)	120	19	15.8
Confirmed cases	91.8 (64.3 to 98.1)	44	4	2.7
Moderate/severe cases	100*	31	0	0.0

\*There are no moderate/severe cases among the vaccinated population.

A paired case-control study conducted in Bavaria showed an 86% VE (95% CI: 77–92) after more than 5 years of follow-up.<sup>21</sup> Another study conducted in Connecticut, USA, with the same method showed a VE of 87% (95% CI: 81 to 91) for a follow-up of 4 years.<sup>22</sup> In Italy, the VE determined using the screening method.<sup>23</sup> was 91% (95% CI: 90–92).

In Spain, the VE against the disease confirmed by PCR for a single dose in a case-control study conducted in Navarra was 93% (95% CI: 34 to 100) in the first year of follow-up,<sup>24</sup> **results very similar to those found in** case-control study against confirmed cases (VE: 92%; 95% CI: 64 to 98). For a retrospective cohort study conducted in Murcia in a population under 13 years of age, the VE against clinical disease was 89% (95% CI: 75 to 95), although this study is framed in the context of reported epidemic outbreaks in the school setting.<sup>25</sup>

The immunity conferred by a single dose of vaccine followed up for at least 10 years suggests a possible decrease in the VE over time. The VE follows patterns similar to those described in other studies.<sup>21,26</sup> The highest VE was found in the first year of continuous follow-up, followed by a decline in the following years, a subsequent stabilization and, finally, a gradual decrease. The most likely explanation for this stabilization is an immune response secondary to exposure to free VZV occurring at the time of schooling among the child population.<sup>21,27</sup>

Relevant strength is the information systems on which this study is based. The vaccination record collects information on the vaccination status of the population of Madrid regardless of where the vaccine is administered (primary or specialized care or a public or private clinic). Moreover, the EHR of specialized care is interoperable with primary care, which allows the users' conditions or vaccines to be reviewed. Thus, the classification of exposure to the vaccine was very comprehensive.

Our study has some limitations to take into account. Due to the high vaccination coverage during the vaccine publicly founded period, practically all cases with a follow-up of less than one year were vaccinated. This increase the difficulties of finding the required number of controls for each case and calculate long-term VE using a case-control study.

Although information on the severity of symptoms was collected in the case-control study, no cases were vaccinated among the severe cases, which resulted in insufficient power to calculate the VE for this group. However, this lack of severe cases among those receiving 1 dose of vaccine is a positive result.

There is a possible misclassification bias and a loss of power in the study of confirmed cases because in many cases a clinical sample could not be extracted. However, despite the low incidence of childhood chickenpox in our setting, the professionals



involved in the SPN performed identical protocols to define monitored diseases and had a high level of alertness in their diagnoses. Therefore, very few cases should be misclassified.

The WHO makes clear recommendations for the chickenpox vaccination policy as follows: one dose is sufficient if the objective of the programme is to reduce morbidity and mortality, whereas the 2 dose regimen is more effective and is recommended if the objective is to reduce the number and size of outbreaks and limit virus circulation.<sup>28</sup>

In summary, the dose regimen administered in the Community of Madrid is highly effective in the prevention of cases of chickenpox and, with less certainty, is effective in the prevention of severe cases. Additional studies are needed that include more patients with diagnostic confirmation information to better describe the changes in immunity produced by vaccination.

## Material and methods

### Data sources and variables

The Epidemiological Surveillance System obtains information from several sources. To perform this study, the following sources were used:

- The Diseases of Compulsory Declaration (DCD) system. This system collects information from the entire population. Chickenpox is viral infection included in the DCD system with weekly numerical data. Variables were used by referring to the year and week of notification and the number of cases declared. The notification is made by automatically downloading of basic information from the Electronic Health Records (EHR) of primary care. The EHR is encoded following the International Classification of Primary Care (ICPC) developed by the WONCA.<sup>8</sup> The episodes with the A72 ICPC code were selected. Through the EHR of primary care, health care providers can access the EHR of hospital care, which allows completing the information on the evolution of cases. In addition to this system, all healthcare workers are required to notify any possible, probable or confirmed cases. Clinical case definition was: acute generalized onset disease with mild fever and rapidly evolving rash from superficial papules to vesicles and eventually scabs.
- Minimum Basic Data Set (MBDS). This system collects information on the population covered by the national health system. It is based on hospital discharges; each discharged patient generates a record in this information system. Records with the following ICD9-MC codes as the main diagnosis or first secondary diagnosis were selected: 052.0 (encephalitis caused by VZV), 052.1 (pneumonitis caused by VZV), 052.2 (myelitis caused by VZV), 052.7 (chickenpox with other specified complications), 052.8 (chickenpox with other unspecified complications) and 052.9 (chickenpox without complications). All hospitals, public and private, in the region were included for the whole period of the study. Variables referring to the primary and secondary diagnosis, age, sex, year of notification and place of residence were used.
- Sentinel Physicians Network (SPN). The SPN is formed by 136 physicians who monitors a representative

population of the Community of Madrid (199,044 inhabitants, 3% of the population).<sup>9</sup> and reports diseases with homogenous criteria using a standardized questionnaire with the following variables: year and week of notification, age, sex and vaccination status. This system uses the same case definition as DCD, but the physicians receive specific training on case detection and gather clinical and epidemiological information. For the case-control study, the information also included the date of symptom onset, disease severity, microbiological results and the vaccination status of the cases and controls. A valid vaccine dose was considered if more than 15 days elapsed between the date of the dose and the onset of symptoms for both calculations of vaccine effectiveness. The disease was measured using a modified version of the scale used in clinical trials on the chickenpox vaccine (Appendix 1). A score  $\leq 7$  was considered mild, 8 to 15 moderate and  $\geq 16$  severe.<sup>10</sup> Serum samples were collected from the cases for the determination of chickenpox-specific IgM antibodies within 5 days after vesicles appeared. Vesicle swab were also collected for identification of viral DNA by PCR. These samples were sent to the Regional Public Health Laboratory of the Community of Madrid.

- Vaccine registration. This registry began in 2006, it contains a nominal record of vaccination and it automatically incorporates vaccines registered in Primary Healthcare Centres of the Regional Health Service, vaccination centres of the Madrid City Council, as well as a manual registry from other vaccination centres, mainly from the private sector. Annual coverage of the chickenpox vaccine was estimated, and the vaccination status (number of doses and date of administration) of the cases notified to the SPN was completed.
- Rates denominators. The annual resident population data included in the Continuous registry of the Community of Madrid were used for the calculation the MBDS and DCD rates. However, for the SPN, the denominator incorporates the weekly population assigned to each physician adjusted for their attendance. The population of sentinel physicians without assistance is not counted. Sentinel physicians with assistance who did not complete any protocol receive an automatic email that includes a submit type field to notify zero cases. The population of sentinel physicians confirming zero cases is incorporated and those who do not confirm are excluded as long as they do not.

### Study design

#### Study of the impact of vaccination

Population-based follow-up study was conducted using data obtained from the Epidemiological Surveillance System of the Community of Madrid from 2001 to 2015.

Cases of all ages of chickenpox reported to the Surveillance System during the study period were selected. There also was analysed the evolution of the incidence of hospitalization. All admissions presenting ICD-9-MC codes compatibles with chickenpox attending to public or private hospitals during the study period were selected.

### Study of the vaccine effectiveness

Two different methods were used to calculate the vaccine effectiveness:

#### 1) Screening method.

To this end, were selected those cases reported between 2007 and 2014 by the Sentinel Physicians Network (SPN) of individuals older than 15 months of age at symptom onset and born after 2006, who were eligible for varicella vaccine. Vaccination coverage was calculated for the population that was  $\geq 15$  months of age from 2006 to 2014.

#### 2) Paired case-control study.

The case-control study was paired by physician, age of the case and consultation date. Two controls were selected for each case. The inclusion criteria for cases were as follows: 1) individuals between 15 months and 13 years of age and 2) individuals who presented with a clinical profile compatible with chickenpox according to the case definition used in the SPN. The first two patients who consecutively attended the same clinic after the case were selected as controls if they met the following criteria: 1) an age similar to the case ( $\pm 5$  months), 2) treated by the same paediatrician and 3) not suffering from the disease at the time of selection. The following exclusion criteria were applied to both the cases and controls: 1) vaccination against chickenpox not recommended (immunosuppression due to underlying disease or medication), 2) personal history of chickenpox recorded in the medical history or reported by the parents prior to the vaccination date and 3) unknown vaccination status or date of birth. Inclusion in the study was established prior to the delivery of the information sheet and signing of the informed consent form by the parents. The selection of establishments was conducted between 2007 and 2013.

### Statistical analysis

#### Analysis of the impact of vaccination

The annual incidence rates (cases per 100,000 inhabitants) and annual hospital admissions (admissions per 100,000 inhabitants) for chickenpox were calculated for specific age groups (0 to 4, 5 to 9, 10 to 14 and  $> 14$  years old) and for all age groups.

The years were grouped into 4 periods according to changes in the incidence and in the vaccination schedule: 2001–06, 2007–10, 2011–13 and 2014–15. The impact of vaccination was calculated by comparing the rates of the last period with the vaccine in the children's vaccine schedule (2011–13) with the rates of the reference period (2001–06) by calculating relative risks (RR) through Poisson regression models.

#### Analysis of the vaccine effectiveness

The follow-up time was defined as years elapsed between the date of vaccination and the date of symptom onset, if the cases were not vaccinated the date of recommended vaccination at 15 months of age was considered as time of vaccination. The number of vaccinated cases was defined as the occurrence of suspected case in a vaccinated patient with a valid dose.

Vaccine effectiveness was estimated using the screening method,<sup>11</sup> based on a comparison of the proportion of vaccinated cases with the proportion of the vaccinated population. The approach described by Farrington,<sup>12</sup> **was adopted; this approach** allows adjustment of the VE with confounding

factors using logistic regression models. To control the effect of variation in cohort coverage, the proportion of vaccinated population under 15 months corresponding to each year of symptoms onset was considered for each case and incorporated into the logistic regression models. Also the results are presented globally and disaggregated by the years of follow-up.

Subsequently, the effectiveness of the vaccine was calculated using the case-control method. Only paired groups that had at least one control were included: 11 groups 1:1, 345 groups 1:2, 8 groups 1:3 and 4 groups 1:4. A conditional logistic regression model was used to calculate the relationship between the probability of having chickenpox and the probability of being vaccinated. These regression models allow flexibility in the number of controls recruited for each case and adjustment by possible confounding variables. The VE was calculated according to the types of cases (total, confirmed and severe). The case was confirmed if the DNA of the virus was identified by PCR in the clinical samples. The case was severe if the severity scale of the disease was equal to or greater than 16.

In both cases, effectiveness was calculated using the formula  $(1-OR) \times 100$  for the entire study period and disaggregated by the follow-up time from vaccination.

Statistical analyses were performed with calculated by Stata software, version 12.0 (Stata Corp., College Station, TX) with a confidence level of 95%.

### Disclosure of potential conflicts of interest

AGM have received travel and research grants from Sanofi Pasteur MSD and GSK.

### Funding

This research received no specific grant from any funding agency in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

### Bibliography

- Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ. Mandell, Douglas and Bennett's Infectious Diseases Essentials. Philadelphia, PA: Elsevier Inc; 2016.
- García-Comas L, Ordobás Gavín M, Sanz Moreno JC, Ramos Blázquez B, Gutiérrez Rodríguez MA, Barranco Ordóñez D. [Sero-prevalence of varicella-zoster virus antibodies after the recent introduction of the universal childhood immunisation schedule in the Community of Madrid]. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2016 Dec;34(10):633–8. doi:10.1016/j.eimc.2016.01.003.
- Galea SA, Sweet A, Beninger P, Steinberg SP, Larussa PS, Gershon AA, Sharrar RG. The safety profile of varicella vaccine: a 10-year review. *J Infect Dis*. 2008 Mar 1;197(Suppl 2):S165–169. doi:10.1086/522125.
- Goulleret N, Mauvisseau E, Essevez-Roulet M, Quinlivan M, Breuer J. Safety profile of live varicella virus vaccine (Oka/Merck): five-year results of the European Varicella Zoster Virus Identification Program (EU VZVIP). *Vaccine*. 2010 Aug 16;28(36):5878–82. doi:10.1016/j.vaccine.2010.06.056.
- Black S, Shinefield H, Ray P, Lewis E, Hansen J, Schwalbe J, Coplan P, Sharrar R, Guess H. Postmarketing evaluation of the safety and effectiveness of varicella vaccine. *Pediatr Infect Dis J*. 1999 Dec;18(12):1041–6. doi:10.1097/00006454-199912000-00003.
- Agencia española de medicamentos y productos sanitarios, Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Ficha técnica. Varivax polvo y disolvente para suspensión inyectable [Internet]. Available from: [http://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/ft/65709/FT\\_65709.pdf](http://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/ft/65709/FT_65709.pdf).



7. World Organization of National Colleges, Academies, and Academic Associations of General Practitioners/Family Physicians. ICPC-2: International classification of primary care. Oxford: Oxford University Press. 1998 [accessed 2017 Dec 29]. Available from: <http://www.who.int/classifications/icd/adaptations/icpc2/en/>.
8. WHO | International Classification of Primary Care. Second edition (ICPC-2) [Internet]. WHO. [cited 2017 Dec 29]. Available from: <http://www.who.int/classifications/icd/adaptations/icpc2/en/>.
9. Pérez-Farinós N, Galán I, Ordobás M, Zorrilla B, Cantero JL, Ramírez R. Diseño de selección de muestra para una red de médicos centinela. *Gac Sanit*. 2009 Jun;23(3):186–91. doi:10.1016/j.gaceta.2008.05.010.
10. Vázquez M, LaRussa PS, Gershon AA, Steinberg SP, Freudigman K, Shapiro ED. The effectiveness of the varicella vaccine in clinical practice. *N Engl J Med*. 2001 Mar 29;344(13):955–60. doi:10.1056/NEJM200103293441302.
11. Orenstein WA, Bernier RH, Dondero TJ, Hinman AR, Marks JS, Bart KJ, Sirotkin B. Field evaluation of vaccine efficacy. *Bull World Health Organ*. 1985;63(6):1055–68. PMID:3879673.
12. Farrington CP. Estimation of vaccine effectiveness using the screening method. *Int J Epidemiol*. 1993 Aug;22(4):742–6. doi:10.1093/ije/22.4.742.
13. Wutzler P, Bonanni P, Burgess M, Gershon A, Sáfadi MA, Casabona G. Varicella vaccination - the global experience. *Expert Rev Vaccines*. 2017 Aug;16(8):833–43. doi:10.1080/14760584.2017.1343669.
14. Mirinaviciute G, Kristensen E, Nakstad B, Flem E. Varicella-Related Primary Healthcare Visits, Hospitalizations and Mortality in Norway, 2008–2014. *Pediatr Infect Dis J*. 2017 Nov;36(11):1032–38. doi:10.1097/INF.0000000000001656.
15. Sheridan SL, Quinn HE, Hull BP, Ware RS, Grimwood K, Lambert SB. Impact and effectiveness of childhood varicella vaccine program in Queensland, Australia. *Vaccine*. 2017 Jun 14;35(27):3490–7. doi:10.1016/j.vaccine.2017.05.013.
16. Fu J, Jiang C, Wang J, Zhao F, Ma T, Shi R, Zhao Y, Zhang X. Epidemiology of varicella in Haidian district, Beijing, China-2007–2015. *Vaccine*. 2017 Apr 25;35(18):2365–71. doi:10.1016/j.vaccine.2017.03.044.
17. Avila-Aguero ML, Ulloa-Gutierrez R, Camacho-Badilla K, Soriano-Fallas A, Arroba-Tijerino R, Morice-Trejos A. Varicella prevention in Costa Rica: impact of a one-dose schedule universal vaccination. *Expert Rev Vaccines*. 2017 Mar;16(3):229–34. doi:10.1080/14760584.2017.1247700.
18. Boccalini S, Bonanni P, Bechini A. Preparing to introduce the varicella vaccine into the Italian immunisation programme: varicella-related hospitalisations in Tuscany, 2004–2012. *Euro Surveill*. 2016 Jun 16;21(24).
19. Torvaldsen S, McIntyre PB. Observational methods in epidemiologic assessment of vaccine effectiveness. *Commun Dis Intell Q Rep*. 2002;26(3):451–7. PMID:12416713.
20. Gil-Prieto R, Garcia-Garcia L, San-Martin M, Gil-de-Miguel A. Varicella vaccination coverage inverse correlation with varicella hospitalizations in Spain. *Vaccine*. 2014 Dec 12;32(52):7043–6. doi:10.1016/j.vaccine.2014.10.076.
21. Liese JG, Cohen C, Rack A, Pirzer K, Eber S, Blum M, Greenberg M, Streng A. The effectiveness of varicella vaccination in children in Germany: a case-control study. *Pediatr Infect Dis J*. 2013 Sep;32(9):998–1004. doi:10.1097/INF.0b013e31829ae263.
22. Vázquez M, LaRussa PS, Gershon AA, Nicolai LM, Muehlenbein CE, Steinberg SP, Shapiro ED. Effectiveness over time of varicella vaccine. *JAMA*. 2004 Feb 18;291(7):851–5. doi:10.1001/jama.291.7.851.
23. Pieri L, Porchia BR, Pieralli F, Varone O, Nicolai G, Roselli A, Boccalini S, Bonanni P, Bechini A; Working Group of Tuscan LHM's, et al. Assessment of the effectiveness of the universal varicella vaccination program in Toscana (Italy), in the period 2010–2013. *Epidemiol Prev*. 2015 Aug;39(4 Suppl 1):119–23.
24. Cenoz MG, Martínez-Artola V, Guevara M, Ezpeleta C, Barricarte A, Castilla J. Effectiveness of one and two doses of varicella vaccine in preventing laboratory-confirmed cases in children in Navarre, Spain. *Hum Vaccines Immunother*. 2013 May;9(5):1172–6. doi:10.4161/hv.23451.
25. Romera-Guirado FJ, Molina-Salas Y, Pérez-Martín JJ, Ruzafa-Martínez M. Varicella vaccine effectiveness in schoolchildren in out-breaks in a semi-urban area. *An Pediatr (Barc)*. 2016 Jan;84(1):30–8. doi:10.1016/j.anpedi.2015.02.018.
26. Fu C, Wang M, Liang J, Xu J, Wang C, Bialek S. The effectiveness of varicella vaccine in China. *Pediatr Infect Dis J*. 2010 Aug;29(8):690–3. doi:10.1097/INF.0b013e3181d7380e.
27. Chaves SS, Gargiullo P, Zhang JX, Civen R, Mascola L, Seward JF. Loss of Vaccine-Induced Immunity to Varicella over Time. *N Engl J Med*. 2007 Mar 15;356(11):1121–9. doi:10.1056/NEJMoa064040.
28. World Health Organization. Varicella and herpes zoster vaccines: WHO position paper, June 2014. *Wkly Epidemiol Rec*. 2014 Jun 20;89(25):265–87.

### Appendix 1. Criteria for the severity of chickenpox

Clinical signs	Presentation	Score
Number of lesions	1 to 50	1
	51 to 100	2
	101 to 500	4
	≥ 501	6
Type of injuries	Macular or papular	2
	Vesicular	4
	Haemorrhagic	4
Fever	< 38°C	0
	38.8 to 39.9°C	1
	≥ 40°C	3
Systemic Signs	No signs	0
	Pain in the back or abdomen	4
	Pneumonia	5
Subjective assessment	Encephalitis	5
	Does not appear sick	0
	Appears moderately ill	2
	Appears seriously ill	5

Score: ≤ 7 mild; 8 to 15 moderate; ≥ 16 severe.



## ORIGINAL

# Descenso de la incidencia de la varicela en la Comunidad de Madrid tras la vacunación infantil universal. Años 2001-2015



Luis García Comas\*, Pello Latasa Zamalloa, Guadalupe Alemán Vega, María Ordobás Gavín, Araceli Arce Arnáez, Inmaculada Rodero Garduño, Alicia Estirado Gómez y Ester Insúa Marisquerena

Servicio de Epidemiología, Subdirección de Epidemiología, Dirección General de Salud Pública, Consejería de Sanidad, Comunidad de Madrid, Madrid, España

Recibido el 26 de septiembre de 2016; aceptado el 24 de enero de 2017

Disponible en Internet el 19 de abril de 2017

### PALABRAS CLAVE

Varicela;  
Vacunas;  
Vigilancia epidemiológica;  
Redes centinela;  
Registro de altas hospitalarias

### Resumen

**Objetivo:** La vacuna frente a la varicela se recomendó en la Comunidad de Madrid (CM) a los 15 meses de edad entre noviembre de 2006 y diciembre de 2013. El objetivo fue describir el impacto de la vacunación sobre la incidencia de la varicela en la CM durante el período 2001-2015.

**Diseño:** Estudio descriptivo de los casos de varicela notificados a la Red de Médicos Centinela de la CM y de los casos registrados en el Conjunto Mínimo Básico de Datos al alta hospitalaria. Se calculó la incidencia de casos y de ingresos de varicela, total y específica por edad y sexo.

**Resultados:** La incidencia fue un 94,0% menor en el período 2012-2013 que en el período 2001-2003. En el período 2014-2015 la incidencia fue un 61,8% superior que en el período 2012-2013. La incidencia más alta se apreció en los niños de 0-4 años excepto en el período 2010-2014, en el que fue superada por la del grupo de 5-9 años. La tendencia de los ingresos hospitalarios también fue decreciente, siendo el grupo de menores de un año el de mayor incidencia.

**Conclusiones:** La recomendación de vacunar a los 15 meses de edad ha producido un importante descenso de la incidencia de casos y de ingresos por varicela en todos los grupos de edad, lo que es compatible con la efectividad de una dosis y su capacidad para producir inmunidad de grupo. La retirada de esta recomendación en 2014 y 2015 ha conllevado un incremento de la incidencia.

© 2017 Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [luis.garcia@salud.madrid.org](mailto:luis.garcia@salud.madrid.org) (L. García Comas).

**KEYWORDS**

Chickenpox;  
Vaccines;  
Public health  
surveillance;  
Sentinel surveillance;  
Hospital discharge  
register

## Decrease in the incidence of chickenpox in the Community of Madrid after universal childhood immunization. Years 2001-2015

**Abstract**

*Objective:* Varicella vaccine was recommended in the Community of Madrid (CM) at 15 months of age between November 2006 and December 2013. The objective was to describe the impact of vaccination on the incidence of varicella in the CM during the period 2001-2015.

*Design:* A descriptive study of cases of varicella reported to the Sentinel Physician Network of the CM and the cases recorded in the Minimum Basic Data Set at hospital discharge was carried out. Total incidence of cases and of hospital admissions were calculated, as well as specific incidence by age and sex.

*Results:* The incidence was 94.0% lower between 2012 and 2013 than between 2001 and 2003. Between 2014 and 2015 the incidence was 61.8% higher than between 2012 and 2013. The highest incidence was observed in children aged 0 to 4 years except for 2010-2014, which was exceeded by the incidence in children aged 5 to 9. The trend in hospital admissions was also decreasing, with the highest incidence in children aged 0 to 1 year, followed by 1-4 years.

*Conclusions:* There has been a significant decrease in the incidence of cases and of hospital admissions by varicella in all age groups after the recommendation to vaccinate at 15 months of age, which is compatible with the effectiveness of a dose and its ability to produce immunity group. The withdrawal of this recommendation between 2014 and 2015 has led to an increase in the incidence.

© 2017 Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

**Introducción**

La vacuna de virus vivos atenuados Oka/Merck fue comercializada en las farmacias españolas en el año 2004. En marzo de 2005 el Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud (CISNS) recomendó su inclusión en el calendario de vacunación infantil a los niños susceptibles entre 10 y 14 años. El calendario de vacunaciones infantiles de la Comunidad de Madrid (CM) recomendó la vacuna a los niños susceptibles de 11 años en julio de 2005, y a los de 15 meses en noviembre de 2006<sup>1</sup>. La cobertura vacunal de esta dosis superó el 90% a partir del año 2008 y el 95% desde 2010 (datos del Sistema de Información Vacunal de la CM). En enero de 2014 la dosis administrada a los 15 meses se retiró del calendario<sup>2,3</sup>.

Los estudios de efectividad vacunal realizados después de la comercialización de la vacuna muestran una efectividad mediana de 84,5%, que alcanza el 100% en la prevención de los casos graves<sup>4</sup>. Esta efectividad no es suficiente para interrumpir la circulación del virus. La administración de 2 dosis reduce la aparición de varicela en vacunados y el número y tamaño de los brotes escolares<sup>5</sup>.

La estrategia de vacunación universal ha suscitado controversias debido a su posible efecto sobre el modo de presentación de la varicela en la población<sup>6</sup>. El objetivo del estudio es describir el impacto de la vacunación sobre la incidencia, la evolución y las características de la varicela en la CM durante el período 2001-2015.

**Material y métodos**

Estudio observacional descriptivo de los casos de varicela notificados a la Red de Médicos Centinela (RMC) de la CM (datos de 2001 a 2015) y de los casos hospitalizados por

varicela registrados en el Conjunto Mínimo Básico de Datos (CMBD) (datos de 2001 a 2014).

La RMC se basa en la participación voluntaria de médicos de familia y pediatras de atención primaria cuya población atendida en conjunto es representativa de la CM<sup>7</sup>. Actualmente participan 136 médicos de atención primaria, que en conjunto atienden aproximadamente al 3% de la población (cerca de 200.000 personas). Se consideró caso de varicela todo caso de enfermedad aguda generalizada de comienzo repentino con fiebre moderada y con exantema de evolución rápida de pápulas superficiales a vesículas y eventualmente costras. Mediante un formulario estandarizado se recogieron las siguientes variables: semana de notificación, edad, sexo, estado vacunal y complicaciones.

El CMBD está implantado en prácticamente la totalidad de los establecimientos sanitarios y la codificación está normalizada. Se seleccionaron los registros cuyo diagnóstico principal o primer diagnóstico secundario presentaron los siguientes códigos CIE9-MC referidos a varicela: 052.0 (encefalitis), 052.1 (neumonitis), 052.2 (mielitis), 052.7 (otras complicaciones especificadas), 052.8 (otras complicaciones no especificadas) y 052.9 (sin complicaciones). Se excluyeron los reingresos por la misma enfermedad. Las variables que se recogieron fueron: año y semana de ingreso, edad, sexo, duración de la estancia y evolución (alta o fallecimiento).

Se estimó la incidencia (casos por 100.000 habitantes) por año y mes de notificación/ingreso, edad y sexo, y se describieron las características de los casos. La población de referencia fue el padrón continuo publicado por el Instituto de Estadística de la CM. En el caso de la RMC, el denominador se ajustó por la cobertura semanal de cada médico. El período de estudio se dividió en seis subperíodos y las incidencias anuales medias de cada uno de ellos se compararon mediante la razón de incidencias, tomando

como referencia el período prevacunal (2001-2003). El nivel de confianza fue del 95%. El paquete estadístico utilizado fue IBM SPSS Statistics versión 21.

1. Red de Médicos Centinela

Suma de las poblaciones asignadas cada año a cada médico centinela. Cerca del 3% de la población residente en la Comunidad de Madrid



Todos los casos con sospecha clínica de varicela atendidos por los médicos centinela cada año

2. CMBD

Toda la población residente en la Comunidad de Madrid



Todos los casos con los códigos 052.0, 052.1, 052.2, 052.7, 052.8 o 052.9 en el diagnóstico principal o en el primer diagnóstico secundario

Esquema general del estudio:

Resultados

Red de Médicos Centinela

Se observó una tendencia decreciente de la incidencia a partir del año 2004, con un descenso progresivamente

Tabla 1 Comparación de la incidencia<sup>a</sup> de varicela por período. Red de Médicos Centinela. Comunidad de Madrid. Años 2001-2015

Año	Casos	Incidencia	RR (IC 95%)
2001-2003	3.782	1.494,29	1
2004-2006	2.538	1.207,96	0,81 (0,77-0,85)
2007-2009	1.131	423,64	0,28 (0,27-0,30)
2010-2011	370	165,42	0,11 (0,10-0,12)
2012-2013	242	89,73	0,06 (0,05-0,07)
2014-2015	357	145,19	0,10 (0,09-0,11)

<sup>a</sup> Incidencia anual media por 100.000 habitantes

más pronunciado desde el año 2007. La incidencia fue un 94,0% menor en el período 2012-2013 que en el período prevacunal. La incidencia en el período 2014-2015 fue un 61,8% superior que en el período 2012-2013 (tabla 1 y fig. 1). Se observó un componente cíclico cada 2 años hasta el año 2006 y un patrón estacional con predominio de casos entre abril y junio, hasta el año 2010. A partir de 2011 este patrón estacional no resultó tan evidente, y en 2014 volvió a ser aparente.

La tendencia fue decreciente en ambos sexos. La incidencia fue mayor en los hombres todos los años, excepto en 2011 y 2013 (fig. 1). La incidencia más alta se apreció en los niños de 0-4 años entre 2007 y 2009, en los de 5-9 años entre 2010-2014 y de nuevo en los niños de 0 a 4 años en 2015. La tendencia fue decreciente en todos los grupos de edad hasta 2013 (tabla 2). En relación con el período 2012-2013, la incidencia en el período 2014-2015 fue un 183,2, un 72,4 y un 206,9% mayor en los grupos de edad de 0-4, 5-9 y 10-14 años, respectivamente.

El estado vacunal era conocido en el 85,2% de los casos (93,7% en 2015). La proporción de casos vacunados en el período 2007-2015 fue del 25%, de los que el 17,1% habían sido vacunados hacía más de 5 años. Se observó una tendencia creciente en la proporción de casos vacunados, que alcanzó el 64,0% en el período 2011-2013 y disminuyó en 2014 (55,2%) y 2015 (45,2%). En el periodo 2007-2015 se produjeron complicaciones en el 3,9% de los casos. El 89,7% de las complicaciones fueron infecciones bacterianas cutáneas,

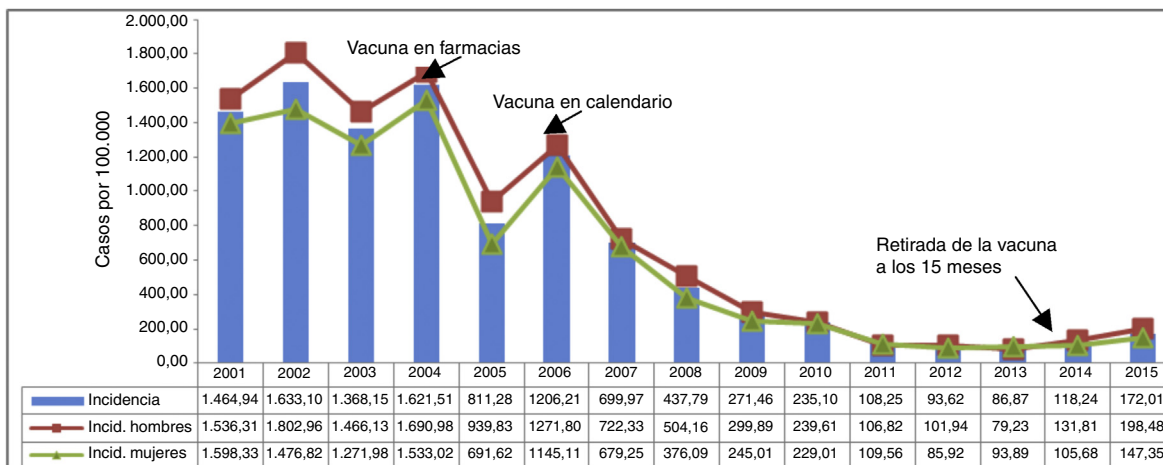


Figura 1 Incidencia de varicela por sexo. Red de Médicos Centinela. Comunidad de Madrid. Años 2001-2015.

**Tabla 2** Incidencia<sup>a</sup> de varicela por grupo de edad y período

	2001-2003	2004-2006	2007-2009	2010-2011	2012-2013	2014-2015	RR <sub>2014-2015/2001-2003</sub> (IC 95%)
0-4 años	8.792,65	8.007,93	2.831,67	512,81	344,45	975,75	0,11 (0,09-0,13)
5-9 años	3.354,38	2.343,42	1.361,61	1.107,64	466,7	804,37	0,24 (0,20-0,29)
10-14 años	751,27	574,22	182,44	115,95	95,52	293,15	0,39 (0,28-0,54)
> 14 años	128,24	96,14	51,3	39,35	18,32	14,41	0,11 (0,06-0,19)

Red de Médicos Centinela. Comunidad de Madrid. Años 2001-2015.

<sup>a</sup> Incidencia anual media por 100.000 habitantes

**Tabla 3** Comparación de la incidencia<sup>a</sup> de ingresos por varicela por período

Año	Casos	Incidenia	RR (IC 95%)
2001-2003	995	5,99	1
2004-2006	1.109	6,24	1,04 (0,96-1,14)
2007-2009	596	3,18	0,53 (0,48-0,59)
2010-2011	171	1,32	0,22 (0,19-0,26)
2012-2013	149	1,15	0,19 (0,16-0,23)
2014	71	1,10	0,18 (0,14-0,23)

Conjunto Mínimo Básico de Datos (CMBD). Comunidad de Madrid. Años 2001-2014

<sup>a</sup> Incidencia anual media del período.

de las que el 67,3% aparecieron en menores de 10 años. La incidencia de infección bacteriana cutánea fue del 2,0% en los casos vacunados y del 3,8% en los no vacunados.

### Conjunto Mínimo Básico de Datos

Se observó una tendencia decreciente de la incidencia de ingresos a partir del año 2007, que alcanzó el valor más bajo en 2014<sup>1,8</sup> (tabla 3). Se apreció un patrón cíclico bianual, menos evidente a partir de 2009 (fig. 2). La incidencia en hombres fue superior a la observada en mujeres en todos los años, excepto en 2011. El patrón estacional se mantuvo hasta el año 2010.

La tendencia decreciente se apreció en todos los grupos de edad (tabla 4 y fig. 2). La menor incidencia se observó en los niños menores de un año en todos los años, seguida por la de del grupo de 1-4 años. La incidencia en los grupos menores de un año y de 1-4 años aumentó un 32,5 y un 55,2%, respectivamente, en 2014 en relación con 2013. En el resto de los grupos de edad la tendencia siguió siendo decreciente.

El 34,8% de los casos menores de 15 años presentaron complicaciones, frente al 47,8% de los de 15 o más años. El grupo de edad con mayor proporción de complicaciones fue el de 1 a 4 años (41,2%), seguido del de 5 a 9 años (37,0%). La complicación más frecuente fue la neumonitis.

La letalidad de los pacientes ingresados fue del 0,7% en todo el período (0,9% en hombres y 0,6% en mujeres), y fue similar a lo largo del mismo. El 87,0% de los fallecimientos se produjeron entre 2001 y 2010. La letalidad en mayores de 80 años es del 8,8% (3 fallecidos de 34 casos mayores de 80 años en el período 2001-2014). La complicación que presentó mayor letalidad fue la encefalitis (6,0%).

En el período estudiado se produjeron anualmente entre 3,80 y 13,47 ingresados por cada 1.000 casos notificados a la RMC.

La estancia anual mediana osciló entre 3,5 y 7 días. Se observó una reducción de la mediana con el tiempo, pasando de 7 días en 2001 a 4 en 2014.

### Discusión

Desde que se incluyó la vacuna frente a varicela en el calendario de vacunación infantil de la CM se observa una significativa reducción de la incidencia de varicela. Esta tendencia se aprecia con las dos fuentes de datos utilizadas. Otros países que han incluido la vacuna frente a varicela en el calendario infantil muestran también una tendencia decreciente<sup>9-14</sup>. Desde la retirada de la recomendación de vacunar a los niños de 15 meses a partir de enero de 2014 se ha observado un incremento en la incidencia de la enfermedad.

La reducción de la incidencia se observa a partir del año 2004, aunque es a partir de 2007, con la vacuna ya incluida en el calendario infantil a los 15 meses de edad, cuando el descenso es progresivamente más pronunciado, alcanzando

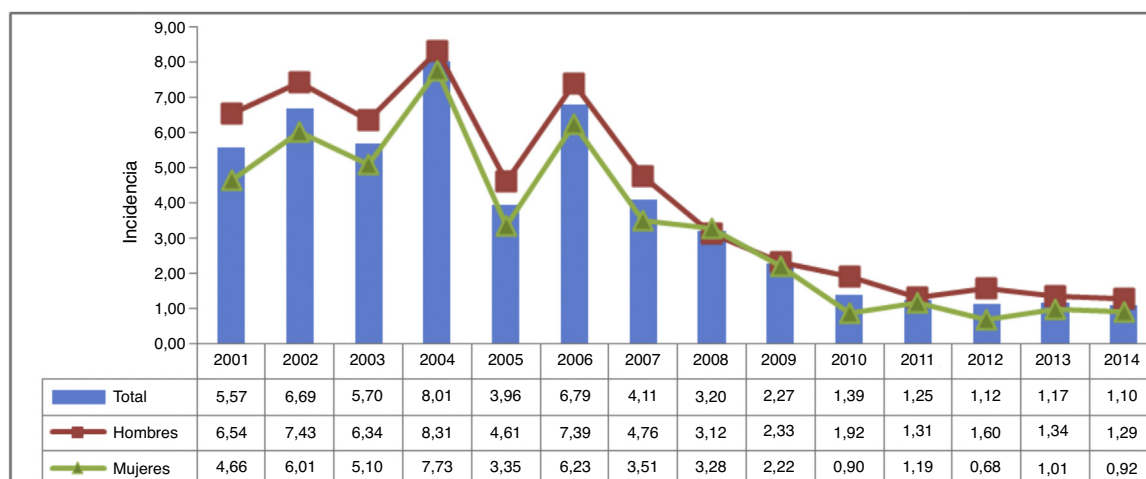
**Tabla 4** Incidencia<sup>a</sup> de ingresos por varicela por grupo de edad y período

	2001-2003	2004-2006	2007-2009	2010-2011	2012-2013	2014	RR <sub>2014/2001-2003</sub> (IC95%)
< 1 año	80,02	84,69	65,66	17,86	12,36	15,70	0,20 (0,09-0,37)
1 a 4 años	58,55	56,47	19,93	3,74	2,70	4,22	0,07 (0,04-0,13)
5 a 9 años	12,00	10,06	6,75	4,07	2,90	2,56	0,21 (0,09-0,42)
10 a 14 años	2,37	2,92	1,79	0,86	0,83	0,64	0,27 (0,03-1,12)
> 14 años	2,62	2,63	1,36	0,83	0,83	0,70	0,27 (0,19-0,37)

Conjunto Mínimo Básico de Datos (CMBD). Comunidad de Madrid. Años 2001-2014.

<sup>a</sup> Incidencia anual media del período.





**Figura 2** Incidencia de ingresos por varicela global y por sexo. Conjunto Mínimo Básico de Datos (CMBD). Comunidad de Madrid. Años 2001-2014.

los valores más bajos en los años 2012 y 2013. En el territorio nacional también se observa una tendencia decreciente en la incidencia de casos y de ingresos hospitalarios. El descenso de la incidencia se aprecia a partir de 2005, año en el que se aprobó la recomendación de vacunar a los adolescentes. Estas tendencias son más pronunciadas en la CM. La incidencia de casos a nivel nacional en el año 2013 fue 3,75 veces mayor que en la CM (325,4 vs 86,87) y la incidencia de ingresos en 2012 fue 1,73 veces mayor (1,94 vs 1,12)<sup>15</sup>.

Se observa un patrón cíclico bianual y un patrón estacional con ambas fuentes de información, que es menos evidente en los años con valores de incidencia más bajos (2011, 2012 y 2013). La pérdida del patrón estacional se ha descrito en otras enfermedades inmunoprevenibles a medida que la cobertura vacunal aumenta y disminuye la incidencia.

El descenso de la incidencia de casos es estadísticamente significativo en todos los grupos de edad, lo que es indicativo de la capacidad de la vacuna para producir inmunidad de grupo<sup>12,16-18</sup>. El incremento de la incidencia en los años 2014 y 2015 refleja una mayor circulación del virus, lo que puede comprometer la inmunidad de grupo alcanzada.

También se aprecia un descenso en la incidencia de ingresos en todos los grupos de edad. La mayor incidencia de ingresos se observa en los niños menores de un año, seguido del grupo de edad de 1-4 años. En los menores de un año la incidencia de ingresos decrece hasta el año 2013 y aumenta en el año 2014.

La proporción de casos vacunados es compatible con los datos sobre la efectividad de la vacuna frente a la varicela, que muestra una alta capacidad para prevenir casos graves y una efectividad menor en la prevención de la infección<sup>17</sup>. La tendencia creciente en la proporción de casos vacunados concuerda con lo observado en relación con otras vacunas cuando se alcanzan altas coberturas.

El mantenimiento de altas coberturas de vacunación es fundamental para la eliminación de esta enfermedad. Si no se alcanza una elevada cobertura de vacunación infantil, el virus podría circular libremente e infectar a niños mayores, adolescentes y adultos no vacunados y que no han padecido la infección natural debido a la disminución de la circulación

del virus producido por la vacunación. Además, la aparición de casos de varicela en edades mayores puede llevar consigo el aumento del número de casos graves<sup>19</sup>. La CM ha vuelto a recomendar la vacunación frente a la varicela a los niños de 15 meses a partir de diciembre de 2015, tras los acuerdos alcanzados en el CISNS. Además, estos niños recibirán una segunda dosis a los 4 años de edad. Los niños que no recibieron la dosis durante los 2 años en los que la vacuna no se suministró en la región también serán vacunados. Aunque la efectividad de una sola dosis es elevada, se ha adoptado la pauta de 2 dosis para reducir la aparición de casos vacunados, ya que esta estrategia universal persigue no es solo disminuir la incidencia, especialmente de casos graves, sino también interrumpir la circulación del virus en la población. Esta estrategia se ha adoptado en otros lugares<sup>20-23</sup> debido a la detección de brotes en poblaciones vacunadas con una dosis<sup>24-27</sup>.

Por otra parte, el descenso de la circulación del virus podría tener un impacto sobre la incidencia del herpes zoster en la población adulta. El principal determinante de la reactivación del virus es probablemente el descenso de la inmunidad celular. No está claro el mecanismo por el que esta inmunidad es mantenida, aunque la reducción del riesgo de reactivación en personas vacunadas parece indicar que la exposición al virus juega un papel importante. Diversos modelos matemáticos sugieren un incremento en la incidencia del herpes zoster debido a la ausencia de *boosters* exógenos en poblaciones con escasa circulación del virus. Este incremento se produciría a medio plazo, aunque a largo plazo (30-75 años después de la vacunación) la incidencia disminuiría a cifras inferiores a las de la etapa prevacunacional. La magnitud del incremento depende de factores tales como las tasas de contacto por edad, la tasa de reactivación del herpes zoster y la duración de la inmunidad conferida por el *booster* exógeno<sup>28</sup>. En la CM, los datos aportados por la RMC muestran una ligera tendencia creciente, aunque, como se ha observado en otros estudios, el inicio de esta es previo a la introducción de la vacuna frente a la varicela. El mantenimiento de la vigilancia del herpes zoster en los próximos años es fundamental para valorar la evolución el impacto del programa de vacunación

frente a la varicela sobre la incidencia de esta enfermedad y aportar información útil para la toma de decisiones respecto a la recomendación de la vacuna frente al herpes zoster<sup>29</sup>.

El análisis de la incidencia con los datos aportados por los sistemas de vigilancia puede estar sometido a sesgos debidos a cambios en la capacidad de detección o en la clasificación diagnóstica de los casos. El diseño muestral de la RMC no ha cambiado a lo largo del período estudiado. Se ha mantenido la representatividad de la muestra mediante el reemplazo de los médicos que solicitaron la baja en el sistema y se ha hecho un seguimiento estrecho de la cobertura de población vigilada, garantizando todos los años un tamaño de población vigilada que permite realizar estimaciones con un error relativo inferior al 15%. Los criterios clínicos y diagnósticos tampoco han variado, ya que la varicela es una enfermedad que habitualmente se diagnostica por la forma de presentación clínica y suele ser fácilmente identificable. Por otra parte, el hallazgo de resultados similares en dos fuentes independientes (RMC y CMBD) apoya la validez de los datos.

En conclusión, en los años posteriores a la inclusión en el calendario de vacunaciones infantiles de una dosis de vacuna frente a varicela a los 15 meses de edad se ha observado un descenso muy importante de la incidencia de casos e ingresos por varicela atribuible al efecto directo de la vacuna y a la inmunidad de grupo. Es necesario mantener una elevada cobertura vacunal, así como la vigilancia epidemiológica, tanto de la varicela como del herpes, con el fin de valorar a largo plazo la evolución de la incidencia de la varicela y el posible efecto de la reducción de la circulación del virus sobre la incidencia del herpes zoster.

### Lo conocido sobre el tema

La introducción de la vacuna frente a la varicela en el calendario vacunal infantil ha suscitado controversias debido al posible incremento de la incidencia a edades mayores, en las que la gravedad puede ser mayor. También es controvertida la necesidad de administrar una segunda dosis de vacuna, ya que una dosis no parece ser suficiente para prevenir la aparición de brotes epidémicos.

### Qué aporta este estudio

El presente estudio aporta el efecto de la inclusión en el calendario vacunal infantil de una única dosis de vacuna en la Comunidad de Madrid durante un período de 9 años. Se compara la incidencia de la varicela en la población antes y después de la adopción de esta medida. El descenso en la incidencia es muy importante en toda la población, especialmente en la población diana, sin que se observe un desplazamiento a edades mayores.

### Conflicto de intereses

Ninguno.

### Agradecimientos

A todos los médicos centinela que han participado en la Red en algún momento del período de estudio les agradecemos su labor en la detección de los casos, en la recogida de datos epidemiológicos y en la notificación al Servicio de Epidemiología.

### Bibliografía

- Orden 1869/2006, de 10 de octubre, por la que se actualiza el calendario de vacunaciones sistemáticas infantiles de la Comunidad de Madrid. BOCM 2006, n.º 253: 5-6 [consultado 15 Dic 2016]. Disponible en: [http://w3.bocm.es/boletin/CM.Boletin\\_BOCM/20061024.B/25300.PDF](http://w3.bocm.es/boletin/CM.Boletin_BOCM/20061024.B/25300.PDF)
- Orden 1118/2013, de 27 de diciembre, de la Consejería de Sanidad de la Comunidad de Madrid, por la que se acuerda publicar el calendario común de vacunación infantil en la Comunidad de Madrid. BOCM 2013, n.º 310: 31-32 [consultado 15 Dic 2016]. Disponible en: [http://w3.bocm.es/boletin/CM.Orden\\_BOCM/2013/12/31/BOCM-20131231-5.PDF](http://w3.bocm.es/boletin/CM.Orden_BOCM/2013/12/31/BOCM-20131231-5.PDF)
- Corrección de errores de la Orden 1118/2013, de 27 de diciembre, de la Consejería de Sanidad de la Comunidad de Madrid, por la que se acuerda publicar el calendario común de vacunación infantil en la Comunidad de Madrid. BOCM 2014, n.º 8: 24-25 [consultado 15 Dic 2016]. Disponible en: [http://w3.bocm.es/boletin/CM.Orden\\_BOCM/2014/01/10/BOCM-20140110-7.PDF](http://w3.bocm.es/boletin/CM.Orden_BOCM/2014/01/10/BOCM-20140110-7.PDF)
- Seward JF, Marin M, Vázquez M. Varicella vaccine effectiveness in the US vaccination program: A review. *JID*. 2008;197 Suppl 2:S82-9. Disponible en: [http://jid.oxfordjournals.org/content/197/Supplement\\_2/S82.full.pdf](http://jid.oxfordjournals.org/content/197/Supplement_2/S82.full.pdf)
- Marin M, Miessner HC, Seward JF. Varicella prevention in the United States: A review of successes and challenges. *Pediatrics*. 2008;122:e744-51.
- Cortes M, Pereira J, Pena-Rey I, Genova R, Amela C. Carga de enfermedad atribuible a las afecciones inmunoprevenibles en la población infantojuvenil española. *Gac Sanit*. 2004;18:312-20.
- Boletín Epidemiológico de la Comunidad de Madrid. Representatividad de la población cubierta por la Red de Médicos Centinela de la Comunidad de Madrid. Vol 10, n.º 8, agosto 2004.
- Kattan JA, Sosa LE, Bohnwagner HD, Hadler JL. Impact of 2-dose vaccination on varicella epidemiology: Connecticut—2005-2008. *J Infect Dis*. 2011;20:509-12. Disponible en: <http://jid.oxfordjournals.org/content/early/2011/01/03/infdi.jiq081.full.pdf>
- Siedler A, Arndt U. Impact of the routine varicella vaccination programme on varicella epidemiology in Germany. *Euro Surveill*. 2010;15, pii=19530 Disponible en: <http://www.eurosurveillance.org/images/dynamic/EE/V15N13/art19530.pdf>
- Guris D, Jumaan AO, Mascola L, Watson BM, Zhang JX, Chaves SS, et al. Changing varicella epidemiology in active surveillance sites—United States, 1995-2005. *J Infect Dis*. 2008;197 Suppl 2:S71-5. Disponible en: [http://jid.oxfordjournals.org/content/197/Supplement\\_2/S71.full.pdf](http://jid.oxfordjournals.org/content/197/Supplement_2/S71.full.pdf)
- Giammanco G, Cirimina S, Barberi I, Titone L, lo Giudice M, Biasio LR. Universal varicella vaccination in the Sicilian paediatric population: Rapid uptake of the vaccination programme and morbidity trends over five years. *Euro Surveill*. 2009;14, pii=19321 Disponible en: <http://www.eurosurveillance.org/images/dynamic/EE/V14N35/art19321.pdf>
- Luan-Yin Chang, Li-Min Huang, I-Shou Chang and Fang-Yu Tsai. Epidemiological characteristics of varicella from 2000 to 2008 and the impact of nationwide immunisation in Taiwan [consultado 15 Dic 2016]. Disponible en: <http://www.biomedcentral.com/content/pdf/1471-2334-11-352.pdf>

13. Lian L-B, Chien Y-Z, Hsu P-S, Chao D-Y. The changing epidemiology of varicella incidence after implementation of the one-dose varicella vaccination policy. *Vaccine*. 2011;29:1448-54. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0264410X10017846#>
14. Baxter R, Tran TN, Ray P, Lewis E, Fireman B, Black S, et al. Impact of vaccination on the epidemiology of varicella: 1995-2009. *Pediatrics*. 2014;134:24-30. Disponible en: <http://pediatrics.aappublications.org/content/134/1/24.full.pdf>
15. Centro Nacional de Epidemiología. Instituto de Salud Carlos III. Situación de la varicela y herpes zoster en España. Informe 1998-2012 [consultado 15 Dic 2016]. Disponible en: <http://www.isciii.es/ISCIII/es/contenidos/fd-servicios-cientifico-tecnicos/fd-vigilancias-alertas/fd-enfermedades/fd-enfermedades-prevenibles-vacunacion/InformeVaricela.HZ.1998-2012.pdf>
16. Seward JF, Watson BM, Peterson CL, Mascola L, Pelosi JW, Zhang JX, et al. Varicella disease after introduction of varicella vaccine in the United States, 1995-2000. *JAMA*. 2002;287:606-11.
17. Davis MM, Patel MS, Chem BS, Gebremariam A. Decline in varicella-related hospitalizations and expenditures for children and adults after introduction of varicella vaccine in the United States. *Pediatrics*. 2004;114:786-92.
18. Carville KS, Riddell MA, Kelly HA. A decline in varicella but an uncertain impact on zoster following varicella vaccination in Victoria, Australia. *Vaccine*. 2010;28:2532-8.
19. World Health Organization. Varicella vaccines. WHO position paper. *Weekly Epidemiological Record*. 1998;73:241-8. Disponible en: [http://www.who.int/immunization/wer7332/varicella\\_Aug98\\_position\\_paper.pdf](http://www.who.int/immunization/wer7332/varicella_Aug98_position_paper.pdf)
20. Recommendations of the Standing Committee on Vaccination (STIKO). *Epidemiologisches Bulletin*. 2010;390:279-98.
21. Baldo V, Baldovin T, Russo F, Busana MC, Piovesan C, Bordignon G, et al. Varicella: Epidemiological aspects and vaccination coverage in the Veneto region. *BMC Infect Dis*. 2009;9:150.
22. García-Cenoz M, Castilla J, Irisarri F, Arrazu M, Barricarte A. Impact of universal varicella vaccination in Navarre, 2006-2010. *An Sist Sanit Navar*. 2011;34:193-202.
23. Civen R, López AS, Zhang J, García-Herrera J, Schmid DS, Chaves SS, et al. Varicella outbreak epidemiology in an active surveillance site, 1995-2005. *J Infect Dis*. 2008;197 Suppl 2:S114-9.
24. Spackova M, Wiese-Posselt M, Dehnert M, Matysiak-Klose D, Heiningere U, Siedler A. Comparative varicella vaccine effectiveness during outbreaks in day-care centres. *Vaccine*. 2010;28:686-91.
25. Arnedo-Pena A, Puig-Barbera J, Aznar-Orenga MA, Ballester-Albiol M, Pardo-Serrano F, Bellido-Blasco JB, et al. Varicella vaccine effectiveness during an outbreak in a partially vaccinated population in Spain. *Pediatr Infect Dis J*. 2006;25:774-8.
26. Miron D, Lavi I, Kitov R, Hendler A. Vaccine effectiveness and severity of varicella among previously vaccinated children during outbreaks in day-care centers with low vaccination coverage. *Pediatr Infect Dis J*. 2005;24:233-6.
27. Marin M, Guris D, Chaves SS, Schmid S, Seward JF. Advisory Committee on Immunization Practices Centers for Disease Prevention and Control. Prevention of varicella: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep*. 2007;56(RR-4):1-40.
28. European Centre for Disease Prevention and Control. Varicella vaccination in the European Union. Stockholm: ECDC; 2015 [consultado 15 Dic 2016]. Disponible en: <http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/Varicella-Guidance-2015.pdf>
29. Red de médicos centinela de la CM, años 2012-2013. Boletín epidemiológico de la Comunidad de Madrid, 2014; 20(11) [consultado 15 Dic 2016]. Disponible en: <http://www.madrid.org/cs/Satellite?cid=1265618561630&language=es&pagename=PortalSalud%2FPage%2FPTSA.servicioPrincipal&vest=1156329914017>





# Effectiveness of different vaccine schedules for heptavalent and 13-valent conjugate vaccines against pneumococcal disease in the Community of Madrid



P. Latasa<sup>a,\*</sup>, M. Ordobás<sup>a</sup>, M. Garrido-Esteba<sup>b</sup>, A. Gil de Miguel<sup>c</sup>, J.C. Sanz<sup>d</sup>, M.D. Barranco<sup>e</sup>, E. Insúa<sup>a</sup>, L. García-Comas<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Epidemiology, Health Department of the Community of Madrid, Madrid, Spain

<sup>b</sup> Health Technology Assessment Agency, Carlos III Health Institute (ISCIII-CNE), Madrid, Spain

<sup>c</sup> Department of Public Health, University Rey Juan Carlos, Madrid, Spain

<sup>d</sup> Regional Public Health Laboratory, Health Department of the Community of Madrid, Madrid, Spain

<sup>e</sup> Promotion, Prevention and Health Education, Health Department of the Community of Madrid, Madrid, Spain

## ARTICLE INFO

### Article history:

Received 10 April 2017

Received in revised form 22 July 2017

Accepted 25 July 2017

Available online 12 August 2017

### Keywords:

Pneumococcal vaccines

Epidemiology

Vaccination

Epidemiological surveillance

## ABSTRACT

**Introduction:** The heptavalent pneumococcal conjugate vaccine (PCV-7) was added to the childhood routine vaccination program in the Community of Madrid in November of 2006 with 3 + 1 recommended doses and a catch-up for those under 2 years old. In June 2010, PCV-7 was replaced by 13-valent vaccine (PCV-13) with 2 + 1 recommended doses. In July of 2012, the PCV-13 was removed from the funded program and reintroduced again (2 + 1 recommended doses) in December 2014. In between, children were vaccinated privately with 3 + 1 recommended doses of PCV-13. The aim of this study was to evaluate the effectiveness of each vaccination schedule used in the Community of Madrid.

**Methods:** We included all cases of invasive pneumococcal disease (IPD) reported between 2007 and 2015 to the Notifiable Diseases Surveillance System. Vaccination information was obtained from the Immunization Registry. Vaccine effectiveness (VE) was estimated using the indirect cohort design for cases with serotype information.

**Results:** A total 779 cases were included in the study. Among them 47.6% of the cases were primo-vaccinated with booster, 20% primo-vaccinated, 15.9% incompletely primo-vaccinated and 16.5% not vaccinated. The VE for  $\geq 1$  doses of any PCV was 82% (CI 95%: 67.8–89.9%): 91.9% (CI 95%: 76.5–97.2%) for PCV-7 and 77.2% (48.6–89.9%) for PCV-13. VE in those receiving the full 2 + 1 or 3 + 1 schedules was 100% for both vaccines.

**Conclusions:** A high number of vaccine failures were reported in children before they had the opportunity to receive the booster dose, especially due to PCV-13-non-PCV-7 serotypes. VE was higher for PCV-7 compared to PCV-13, except for those that received the complete schedule with booster that achieved 100% of VE, which shows the relevance of the vaccines and complying with all doses scheduled.

© 2017 Elsevier Ltd. All rights reserved.

## 1. Introduction

*Streptococcus pneumoniae* (pneumococcus) is a major cause of morbidity and mortality worldwide. It causes nearly one million deaths annually worldwide among those under five years of age [1] and can cause a wide spectrum of diseases, ranging from upper-respiratory-tract infections to severe invasive pneumococ-

cal diseases (IPD). Epidemiological surveillance in Spain focuses on these invasive forms [2].

The incidence of IPD in industrialized countries varies widely depending on the geographic area [3]. In Europe, the incidence was 4.8 cases per 100,000 people in 2012, ranging from 0.19 in Luxembourg to 15.81 in Denmark [4].

To date, >90 different pneumococcal serotypes have been described. The highest incidence rates occur in children under two years of age and adults over 65 years of age. The case-fatality rates for IPD cases ranged between 4% and 29% among European countries in 2012 [5]. Cases presenting with bacteraemia

\* Corresponding author at: Servicio de Epidemiología, Subdirección de Epidemiología, Dirección General de Salud Pública, Consejería de Sanidad, Comunidad de Madrid, c/San Martín de Porres, 6-1ª planta, 28035 Madrid, Spain.

E-mail address: [pello.latasa@salud.madrid.org](mailto:pello.latasa@salud.madrid.org) (P. Latasa).

and meningitis, patients with underlying conditions and the older age groups presented high case-fatality rates [6].

The most effective measure to prevent IPD is vaccination. The World Health Organization (WHO) has recommended including conjugate vaccines in childhood routine vaccination programs worldwide since 2006 [7].

In Spain, since 2001, vaccination with the capsular polysaccharide vaccine (PPV-23) is recommended for individuals more than two years old who are at high risk for pneumococcal disease, such as those presenting some chronic diseases, immunosuppression or asplenia [8,9]. In 2005, the Community of Madrid extended the recommendations to vaccinate adults over 59 years old with PPV-23, in conjunction with the influenza vaccine [10].

In November of 2006, the Community of Madrid included the pneumococcal conjugate vaccine against seven serotypes (PCV-7 for serotypes 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F and 23F) in a 3 + 1 pattern (doses at 2, 4, 6 and 18 months). Coincident with the introduction of PCV-7 in the children's routine vaccination program, the vaccine was indicated for all children under two years of age (those born on or after November 1, 2004) [11].

In June 2010, PCV-7 was replaced by the new conjugated vaccine against 13 serotypes (PCV-13), which protects against serotypes 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18 C, 19A, 19F y 23F. This change applied to children born from June 2010 and on and followed a 2 + 1 schedule (doses at 2, 4 and 15 months). The children born four months before the vaccine change got a mixture of PCV7 and PCV13.

In July 2012, PCV-13 was excluded from the funded routine vaccination program and reintroduced again (2 + 1) in December 2014. In between, vaccination in high-risk groups continued, while vaccination of infants was done privately following the recommendations with a 3 + 1 schedule (doses at 2, 4, 6 and 15 months) [12].

Pneumococcal disease was also included in February 2007 as a Reportable Disease in the Community of Madrid [13]. Serotyping was routinely performed in the Community of Madrid Regional Public Health Laboratory.

The aims of this study are to describe cases of IPD reported to the surveillance system and assess the short- and long-term vaccine effectiveness (VE) of PCV-7 and PCV-13 in the infant population targeted by the vaccination programs (infants born in 2004 and after) in the Community of Madrid.

## 2. Methods

### 2.1. Study population

This study included patients with confirmed IPD reported to the Notifiable Diseases Surveillance System, based on mandatory reporting in clinical and laboratory routine practice and covering the total resident population of the Community of Madrid:

- with an IPD onset date between January of 2007 and December of 2015;
- under 10 years old (those born in 2004 and on);
- who were residents of the Community of Madrid;
- and who had been targeted for the vaccination programs (catch-ups or routine vaccination) to receive the conjugate vaccine.

An IPD case was defined as *confirmed* when *S. pneumoniae* was isolated or antigen or DNA was detected from normally sterile sites.

### 2.2. Data collection

Case-based information was collected using a standardized form that included sociodemographic information, clinical data

(date of onset, clinical presentation, patient evolution and high-risk factors for the development of IPD), laboratory identification, immunization status and vaccine information. Based on international recommendations, high-risk factors for the development of IPD were defined as immunodeficiency, head trauma, cerebrospinal fluid (CSF) leak, splenectomy, chronic liver disease, chronic renal disease, chronic respiratory disease, cancer, HIV, diabetes mellitus and alcoholism [3].

The most severe clinical manifestation was considered for each record if several were recorded, except for meningitis and sepsis that were described when appearing together. The existence of a high-risk factor was also described. Data were completed using the information from the electronic health records and asking questions to the attending doctors when necessary.

Additionally, data on vaccination status were completed with data from the Immunization Registry available in the Community of Madrid. This registry covers the entire resident population in the region, with data available regarding immunization since the end of 2004 [14] that is linked to Notifiable Diseases Surveillance System through the health identification code (CIPA).

Serotyping was performed at the Regional Public Health Laboratory using the latex agglutination test (Pneumo-latex) and the Quellung reaction.

### 2.3. Statistical analysis

A descriptive analysis of the study population was performed for all the cases meeting the inclusion criteria. Those cases with serotype or vaccination information not available were excluded from the VE analysis.

For VE analysis, we created four periods according to the vaccination program on use (Fig. 1):

1. **PCV-7 catch-up period (CU):** Born between January 2004 and October 2006 and vaccinated during the catch-up campaign with PCV-7, with two doses for those between seven and 23 months and one dose for those over 23 months.
2. **PCV-7 within the routine vaccination program (PCV-7 WP):** Born between November 2006 and May 2010 and vaccinated routinely within the 3 + 1 recommended vaccination program with PCV-7 (doses at two, four and six months and one booster dose at 18 months).
3. **PCV-13 within the routine vaccination program (PCV-13 WP):** Born between June 2010 and June of 2012 or born between January and December of 2015 and vaccinated routinely within the 2 + 1 recommended vaccination program with PCV-13 (doses at two and four months and one booster dose at 15 months).
4. **PCV-13 outside the routine vaccination program (PCV-13 OP):** Born between July 2012 and December of 2014 and vaccinated privately outside the vaccination program with PCV-13. The recommended schedule for this group was a 3 + 1 schedule (doses at two, four and six months and one booster dose at 15 months).

During PCV-7 WP and PCV-13 WP periods catch-up in children with >6 months was performed. Two doses were recommended for those vaccinated between 7 and 23 months and 1 dose for those vaccinated after 23 months of age.

Depending on the age at which the first dose was scheduled, we defined following groups: (1) vaccinated at  $\leq 6$  months; (2) vaccinated between 7 and 24 months; and 3) vaccinated at 25–59 months of age.

Depending on the vaccination status, we defined the following groups:

Year of birth	'04	'05	'06	'07	'08	'09	'10	'11	'12	'13	'14	'15
Month	Jan		Nov				Jun		Jul			Dec Dec
Vaccination program		CU			WP			WP		OP		WP
Doses		2			3+1			2+1		3+1		2+1
Ages		7 to 24			2, 4, 6, 18			2, 4, 15		2, 4, 6, 15		2, 4, 12
Vaccine	PCV-7						PCV-13					

CU: Catch-up period; WP: Vaccine within the routine vaccination program; OP: Vaccine outside routine vaccination program; PCV-7: 7-valent pneumococcal disease conjugate vaccine; PCV-13: 13-valent pneumococcal disease conjugate vaccine.

Fig. 1. Shows the vaccine type, vaccination program recommended doses and years on use in the Community of Madrid by year of birth.

- (1) Primo-vaccinated with booster: cases scheduled at  $\leq 6$  months of age with the three-plus-one or two-plus-one recommended schedule.
- (2) Primo-vaccinated: cases scheduled at  $\leq 6$  months of age vaccinated with two or three doses from the recommended schedule, but who did not receive the booster dose.
- (3) Catch-up scheduled with 2 doses between 6 and 24 months
- (4) Catch-up scheduled with one dose between 25 and 59 months
- (5) Incompletely primo-vaccinated: cases scheduled at  $\leq 6$  months of age with less than the primo-vaccination number of doses and cases vaccinated between 7 and 23 months of age with only one dose.

To calculate the vaccine effectiveness (VE), we used the Indirect Cohort Design or Broome method [15]. VE was estimated as  $1 - \text{odds of vaccination in the vaccine-included serotypes (VT) cases / odds of vaccination in the non-vaccine serotypes (NVT) cases}$ . To control the confounding factors, the results are presented disaggregated by vaccination period, vaccination status and age of vaccination scheduled.

Cases that developed a disease <15 days after the last immunization dose (time needed to develop a vaccine immune response) were excluded from the VE analysis. Vaccine failures were defined as those cases that received the vaccine and developed IPD  $\geq 15$  days after vaccination for a serotype covered by the vaccine type. At the time of PCV replacement: those infants who received a mixture of PCV-7 and PCV-13, were considered as vaccine failure for the last dose of vaccine type [16,17].

VE is presented in the results as  $(1 - \text{OR}) * 100$  and calculated by vaccination program, type of vaccine (PCV-7 or PCV-13) and age of vaccination scheduled. VE was also calculated by time since vaccination defined as: (1) time since the last dose was administered for those vaccinated and (2) the time since the last scheduled dose for unvaccinated ( $\leq 23$  months and  $> 23$  months). Data were analysed using logistic regression.

With the VE and incidence in unvaccinated patients, we calculated the prevented number of cases.

The statistical significance was set at  $p < 0.05$ . Statistical analyses were performed using STATA v12.

### 3. Results

A total of 1055 cases of IPD were reported to the surveillance system with onset dates between the 1st of January of 2007 and the 31st of December of 2015 in the community of Madrid. Of these cases, 129 (12.2%) were excluded from the VE analysis because serotype or vaccination data were missing.

The general description of the 926 cases included in the study is shown in Table 1. Of these, 439 (56.4%) were men, 441 (47.6%) were completely vaccinated, 185 (20%) were primo-vaccinated, 147 (15.9%) were incompletely vaccinated and 153 (16.5%) not vaccinated. Among those patients who received only the primo-vaccination, most of them ( $N = 170$ ; 91.4%) did not receive the complete vaccine schedule because they developed the disease before they reached the age to receive the booster dose (between 6 and <18 months for PCV-7 and between 6 and <15 months for PCV-13). That happened in 112 cases from the PCV-7 group and 58 cases from the PCV-13 group.

The most frequently reported serotypes were those included in PCV-13 but not in PCV-7 (serotypes 1, 3, 5, 6A, 7F, and 19A). The percentage of cases with PCV-13 non-PCV-7 serotypes decreased after the introduction of PCV-13. In the PCV-7 catch-up period, the percentage was 78.2% ( $N = 194$ ); in the PCV-7 WP, it was 71.9% ( $N = 240$ ); in the PCV-13 WP, it was 21.4% ( $N = 25$ ); and in the PCV-13 OP, it fell to 6.1% ( $N = 6$ ).

The case-fatality rate was 1.4% ( $N = 11$ ). Pneumonia, alone or in combination with other symptoms, was the most frequent clinical presentation ( $N = 333$ ; 42.7%), followed by bacteraemia ( $N = 181$ ; 23.2%).

Among all cases, 649 (83.3%) required hospitalizations.

#### 3.1. Vaccine failures and vaccine effectiveness

Table 2 shows the cases and controls included in the vaccine-effectiveness study by vaccination status, vaccine type (PCV-7 or PCV-13), vaccination program and age of vaccination scheduled.

From the 535 IPD cases who were primo-vaccinated with booster or primo-vaccinated, 25 (4.7%) were vaccine failures. Most vaccine failures (17 of 25) occurred in those primo-vaccinated. The remaining vaccine failures (8 of 25) occurred in the 6–23 month vaccination scheduled group (Table 2).

By vaccine type, among those vaccinated with PCV-7, there were five vaccine failures: two cases due to serotype 14, one due to serotype 19F and two due to serotype 4. Additionally, among those vaccinated with PCV-13, there were 20 vaccine failures: 10 cases due to serotype 19A, five due to serotype 1, three due to serotype 3, one due to 19F and one due to 23F.

Among the vaccine failures due to serotype 19A, 7 out of 10 occurred in the first six months of follow-up, and the remaining three occurred in the next 6–12 months of follow-up.

From those primo-vaccinated with PCV-7, there were 3 vaccine failures (all in infants before reaching the age of receiving the booster dose): two due to serotype 14 and one due to serotype 4. Among those primo-vaccinated with PCV-13, 14 vaccine failures were identified (11 in infants before reaching the age of receiving

**Table 1**  
Description of the study population.<sup>a</sup>

	Non-vaccinated N = 153 N (%)	Primo-vaccinated N = 185 N (%)	Primo-vaccinated + booster N = 441 N (%)	Total N = 779 N (%)
<b>Sex: male</b>	77 (50.3)	102 (55.1)	260 (59)	439 (56.4)
<b>Underlying disease: yes</b>	29 (19)	20 (10.8)	73 (16.6)	122 (15.7)
<b>Periods</b>				
PCV-7 CU period	62 (40.5)	10 (5.4)	167 (37.9)	239 (30.7)
PCV-7 WP period	48 (31.4)	110 (59.5)	166 (37.6)	324 (41.6)
PCV-13 WP period	28 (18.3)	43 (23.2)	54 (12.2)	125 (16)
PCV-13 OP period	15 (9.8)	22 (11.9)	54 (12.2)	91 (11.7)
<b>Vaccination age</b>				
≤6 months	88 (57.5)	182 (98.4)	9 (2)	279 (35.8)
7–24 months	65 (42.5)	3 (1.6)	419 (95)	487 (62.5)
25–59 months	0 (0)	0 (0)	13 (2.9)	13 (1.7)
<b>Time since vaccination: ≤23 months</b>	113 (73.9)	185 (100)	313 (71)	611 (78.4)
<b>Vaccine-included serotypes</b>				
PCV-7	17 (11.1)	4 (2.2)	3 (0.7)	24 (3.1)
PCV-13–non-7	76 (49.7)	90 (48.6)	226 (51.2)	392 (50.3)
Non-PCV-13	38 (24.8)	71 (38.4)	141 (32)	250 (32.1)
Unknown	22 (14.4)	20 (10.8)	71 (16.1)	113 (14.5)
<b>Deceased (Case-fatality Rate)</b>	4 (2.6)	3 (1.6)	4 (0.9)	11 (1.4)
<b>Clinical presentation</b>				
Pneumococcal pneumonia	47 (30.7)	51 (27.6)	235 (53.3)	333 (42.7)
Bacteraemia	45 (29.4)	61 (33)	75 (17)	181 (23.2)
Empyema	14 (9.2)	11 (5.9)	50 (11.3)	75 (9.6)
Meningitis	8 (5.2)	12 (6.5)	28 (6.3)	48 (6.2)
Meningitis & Sepsis	6 (3.9)	14 (7.6)	11 (2.5)	31 (4)
Sepsis	18 (11.8)	5 (2.7)	11 (2.5)	34 (4.4)
Arthritis	3 (2)	3 (1.6)	1 (0.2)	7 (0.9)
Peritonitis	3 (2)	0 (0)	2 (0.5)	5 (0.6)
Other	5 (3.3)	25 (13.5)	21 (4.8)	51 (6.5)
Unknown	4 (2.6)	3 (1.6)	7 (1.6)	14 (1.8)
<b>Hospital admission: yes</b>	129 (84.3)	148 (80)	372 (84.4)	649 (83.3)

<sup>a</sup> Patients with incomplete primo-vaccination are not shown in the table; CU: Catch up; WP: within the routine vaccination program; OP: outside the routine vaccination program.

the booster dose): nine for serotype 19A, three for serotype 1, one for serotype 3 and one for serotype 19F.

Table 3 shows VE and its CI95% by vaccine schedule, vaccine type and time since vaccination. The overall VE, including the primo-vaccinated with booster and primo-vaccinated (as most cases presented before the age of the booster dose) was 82% (CI 95%: 67.8–89.9%); this value was 91.9% (CI 95%: 76.5–97.2%) for the PCV-7 group and 77.2% (48.6–89.9%) for the PCV-13 group.

Stratified by vaccination program, the VE was 93.6% (CI 95%: 69.6–98.7%) for the PCV-7 CU period; 87.8% (CI 95%: 43.4–97.4%) for PCV-7 WP; 78.5% (CI 95%: 42–92%) for PCV-13 WP and 71.8% (CI 95%: –37.2% to 94.2%) for PCV-13 OP.

The majority of patients were followed for 23 months or less, especially in the case of PCV-13 that was approved recently.

In all periods, primo-vaccinated with booster individuals presented a higher VE than did those with primo-vaccination and incomplete schedules. Similarly, the VE at ≤23 months post-vaccination was greater than the VE at >23 months post-vaccination for any vaccination group.

Those individuals that were primo-vaccinated with booster achieved the highest VE, followed by those vaccinated between 7 and 23 months with 2 doses and by those vaccinated only with the primo-vaccination (Table 3).

### 3.2. Prevented number of cases

During the inside funded vaccination programs periods, the average annual incidence in the non-vaccinated population was 53.70 cases (CI 95%: 33.26–82.13) covered by PCV-13, and 15.34 cases (CI 95%: 5.63–33.41) covered by PCV-7 per 100,000 population under two years old.

Thus, during the study period, approximately 343 (CI 95%: 289–379) cases caused by PCV-13 or 122 (CI 95%: 116–124) cases caused by PCV-7 were prevented in children under two years old. An additional 86 (CI 95%: 72–95) cases caused by PCV-13 or 8 (CI 95%: 8–9) cases caused by PCV-7 could be prevented if there were full-population coverage with the vaccine.

## 4. Discussion

The yearly average incidence rate for IPD in the Community of Madrid between 1998 and 2006 was 41.9 hospitalisations per 100,000 population [18]. After eight years of PCV vaccination programs, the incidence fell to 25.33 hospitalisations per 100,000 people [19]. The IPD incidence also decreases after the introduction of PCV7 and continued to decline following its replacement with PCV13 [20,21].

This study was aimed to evaluate the vaccine effectiveness of the vaccination programs used in the region. For that, the study faced different challenges as the changes in the recommended schedules and in the vaccine type (PCV-7 was replaced by PCV-13) that therefore changed the serotypes covered by the vaccines.

From all of the results obtained in this study we want to highlight infants' vulnerability to the disease. Almost all of the cases with only primo-vaccination developed the disease before reaching the age required to receive the booster dose. Moreover, most of the vaccine failures were observed in the primo-vaccinated group; especially in the PCV-13 vaccinated group although they receive the booster dose earlier than the PCV-7. Additionally, the percentage of vaccine failures in those primo-vaccinated only with PCV-13 was higher during the PCV-13 WP compared to the PCV-13 OP, showing that the immune response at later ages is better. Ser-

**Table 2**  
Cases and vaccine failures (VF) by vaccine type, periods and vaccination age.

	Vaccination age	Dose	Cases		Controls		VF %
			Vvt	NVvt	Vnvt	NVnvt	
<b>Type of vaccine</b>							
PCV-7	≤6 months						
	Primo vaccinated	3	3	6	102	41	2.9
	Primo-vaccinated + booster	3 + 1	0	6	2	41	0.0
	7–24 months	2	2	7	275	41	0.7
	25–59 months	1	0	0	8	0	0.0
PCV-13	≤6 months						
	Primo vaccinated	2 or 3	14	15	44	16	24.1
	Primo-vaccinated + booster	2 or 3 + 1	0	15	4	16	0.0
	7–24 months	2	6	0	74	5	7.5
	25–59 months	1	0	0	1	0	0.0
<b>Periods</b>							
PCV-7 CU period	≤6 months						
	Primo vaccinated	3	0	2	7	5	0.0
	Primo-vaccinated + booster	3 + 1	0	2	0	5	0.0
	7–24 months	2	2	7	141	39	1.4
	25–59 months	1	0	0	5	0	0.0
PCV-7 WP period	≤6 months						
	Primo vaccinated	3	3	4	95	36	3.1
	Primo-vaccinated + booster	3 + 1	0	4	2	36	0.0
	7–24 months	2	0	0	134	2	0.0
	25–59 months	1	0	0	3	0	0.0
PCV-13 WP period	≤6 months						
	Primo vaccinated	2	12	12	27	8	30.8
	Primo-vaccinated + booster	2 + 1	0	12	3	8	0.0
	7–24 months	2	3	0	33	3	8.3
	25–59 months	1	0	0	1	0	0.0
PCV-13 OP period	≤6 months						
	Primo vaccinated	3	2	3	17	8	10.5
	Primo-vaccinated + booster	3 + 1	0	3	1	8	0.0
	7–24 months	2	3	0	41	2	6.8
	25–59 months	1	0	0	0	0	0.0
<b>Vaccination schedules</b>							
PCV	≤6 months						
	Primo vaccinated	2 or 3	17	21	146	57	10.4
	Primo-vaccinated + booster	2 + 1 or 3 + 1	0	21	6	57	0.0
	7–24 months	2	8	7	349	46	2.2
	25–59 months	1	0	0	9	0	0.0
PCV (including incomplete primo-vaccination)	≤6 months	≥1	23	21	237	57	8.8
	7–24 months	≥1	9	7	387	46	2.3
	25–59 months	≥1	0	0	10	0	0.0

N: Number; V: Vaccinated; NV: Non-vaccinated; vt: vaccine included serotypes; nvt: vaccine non-included serotypes. CU: Catch up; WP: within the routine vaccination program; OP: outside the routine vaccination program.

otypes 19A and 3 play an important role in these PCV13 vaccine failures similar to those described in Catalonia [22].

The highest percentage of vaccine failure was associated with the 19A serotype, which is the third-most-common serotype in the community of Madrid [19], suggesting that infants do not achieve in all cases the protection needed. That remarks the relevance of the booster dose and the discussion of the better age to introduce it when the circulation of the serotypes covered for the vaccine is still high.

The overall VE for all periods combining PCV-7 and PCV-13 was 82%; the VE for PCV-7 was higher than that for PCV-13 VE (91.9% vs. 77.2%). Other studies have found similar results. In a study carried on in Uruguay, the estimated VE for PCV-7 was 89% [23] for the two-plus-one schedule. In Canada, the VE estimated for PCV-7 was 90% and the VE estimated for PCV-13 was 86% for the two-plus-one schedule [24]. Similarly, in the UK the VE for PCV-7 was 90% and the VE for PCV-13 was lower, 73%, for at least two doses given before age 12 months or one dose from age 12 months onwards [25], in South Africa the VE of two or more doses of PCV-13 was 85% [26] and in Germany the VE for 2 doses of PCV-13 was

85% [17]. In a study carried out in another Spanish community, Navarra, using a case-control matched method for a two-plus-one schedule [27], the VE calculated for PCV-7 was slightly lower (88%; CI 95%: 9–98%) than the VE obtained in our study for this vaccine. In Catalonia the VE for PCV-7 was 94% for children from 7 to 59 months with 3 + 1 schedule [28] was very similar to what was described in our study. Some authors suggest that differences observed between PCV-7 and PVC-13 arise because most of the PCV-7 serotypes require a lower antibody count to protect against invasive pneumococcal disease compared to the six additional PCV-13 serotypes [25].

The VE for the PCV-13 decreased slightly (but not statistically significant) when the vaccine was administered out of the routine vaccination program. However, the recommendations for the group with the vaccine administered outside of the routine vaccination program include one additional dose at six months in the primo-vaccination schedule, which should have yielded higher VE estimates.

We could not assess the VE for >23 months since vaccination for all vaccination programs because of low number of cases in that



**Table 3**  
VE (%) by type of vaccine, period and vaccination schedule according to vaccination age and time since vaccination.

Type of vaccine	Overall VE	Time since vaccination	
		≤23 months VE	>23 months VE
<b>PCV-7</b>	<b>91.9 (76.5 a 97.2)</b>	<b>94.6 (79.7 a 98.6)</b>	<b>80.1 (-24.3 a 96.8)</b>
≤6 months	80.3 (17.4 a 95.3)	80.1 (16.6 a 95.2)	c
Primo vaccinated	79.9 (15.8 a 95.2)	79.9 (15.8 a 95.2)	c
Primo-vaccinated + booster	100 <sup>a</sup>	100 <sup>a</sup>	c
7–24 months	95.7 (78.8 a 99.1)	100 <sup>a</sup>	79.3 (-29.3 a 96.7)
25–59 months	b	b	b
<b>PCV-13</b>	<b>77.2 (48.6 a 89.9)</b>	<b>78.5 (50.9 a 90.6)</b>	b
≤6 months	68.9 (21.8 a 87.6)	68.2 (20 a 87.4)	c
Primo vaccinated	66.1 (14.3 a 86.6)	66.1 (14.3 a 86.6)	c
Primo-vaccinated + booster	100 <sup>a</sup>	100 <sup>a</sup>	c
7–24 months	a	a	b
25–59 months	c	c	c
<b>Periods</b>	Overall VE	≤23 months VE	>23 months VE
<b>PCV-7 CU period</b>	<b>93.6 (69.3 a 98.7)</b>	<b>100<sup>a</sup></b>	<b>69.8 (-90.6 a 95.2)</b>
≤6 months	–	–	–
Primo vaccinated	–	–	–
Primo-vaccinated + booster	–	–	–
7–24 months	92.1 (60.4 a 98.4)	100 <sup>a</sup>	68.8 (-96.9 a 95.1)
25–59 months	b	b	b
<b>PCV-7 WP period</b>	<b>87.8 (43.4 a 97.4)</b>	<b>86.1 (35.2 a 97)</b>	b
≤6 months	72.2 (-30.5 a 94.1)	71.9 (-31.9 a 94)	c
Primo vaccinated	71.6 (-33.3 a 93.9)	71.6 (-33.3 a 93.9)	c
Primo-vaccinated + booster	100 <sup>a</sup>	100 <sup>a</sup>	c
7–24 months	b	b	b
25–59 months	b	b	c
<b>PCV-13 WP period</b>	<b>78.5 (42 a 92)</b>	<b>81.9 (49.1 a 93.5)</b>	b
≤6 months	73.3 (18.5 a 91.3)	73.3 (18.5 a 91.3)	c
Primo vaccinated	70.4 (8.9 a 90.4)	70.4 (8.9 a 90.4)	c
Primo-vaccinated + booster	100 <sup>a</sup>	100 <sup>a</sup>	c
7–24 months	a	a	b
25–59 months	c	c	c
<b>PCV-13 OP period</b>	<b>71.8 (-37.2 a 94.2)</b>	<b>70.2 (-44.7 a 93.9)</b>	b
≤6 months	71.8 (-37.2 a 94.2)	70.2 (-44.7 a 93.9)	c
Primo vaccinated	70.4 (-113.2 a 95.9)	68.6 (-126.5 a 95.7)	c
Primo-vaccinated + booster	100 <sup>a</sup>	100 <sup>a</sup>	c
7–24 months	a	a	c
25–59 months	c	c	c
<b>Vaccination schedules</b>	Overall VE	≤23 months VE	>23 months VE
<b>PCV</b>	<b>82 (67.8 a 89.9)</b>	<b>83.9 (70.1 a 91.4)</b>	<b>79.8 (-26 a 96.8)</b>
≤6 months	69.6 (38.4 a 85)	69.2 (37.5 a 84.9)	b
Primo vaccinated	68.4 (35.8 a 84.4)	68.4 (35.8 a 84.4)	c
Primo-vaccinated + booster	100 <sup>a</sup>	100 <sup>a</sup>	b
7–24 months	84.9 (56.5 a 94.8)	92 (68.3 a 98)	78.8 (-32.1 a 96.6)
25–59 months	b	b	b
<b>PCV (including incomplete primo- vaccination)</b>	<b>81.4 (67.9 a 89.3)</b>	<b>83.3 (70 a 90.7)</b>	<b>83.2 (-4.6 a 97.3)</b>
≤6 months (≥1 dose)	73.7 (49.1 a 86.4)	73.4 (48.7 a 86.2)	b
7–24 months	84.7 (57 a 94.6)	91.3 (66.5 a 97.7)	82.4 (-9.7 a 97.2)
25–59 months	b	b	b

<sup>a</sup> Vaccine failures are in a single group. If all failures occur in non-vaccinated, we consider a VE ≈ 100%. If all failures are given in vaccinated, we cannot assume an EV of 0%.

<sup>b</sup> There are no cases among the vaccinated or among the non-vaccinated.

<sup>c</sup> Insufficient observations.

group and short follow-up times for PCV-13. Nevertheless, the VE for ≤23 months was greater than the overall VE for each vaccine program, showing that the VE decreases as follow-up time increases. In those vaccinated with PCV-7, the VE since ≤23 months post-vaccination was 94.6% and >23 months post-vaccination it was 80.1%.

Our results suggest that the introduction of the PCV vaccines prevented 343 cases in the population less than two years old caused by serotypes included in the vaccine during the routine vaccination programs periods (2007–2012 and 2015). Considering a case-fatality rate of ≈3% [19] in this age group, around 10 deaths in children have been avoided. Those estimations may be conservative as this numbers does not allow take into account the herd effects.

Regarding the limitations of the study, quality of data is essential to avoid bias to estimate VE using the indirect cohort method. In that line, the community of Madrid has three systems implemented at population level to capture all information about demographic, clinical, microbiological and immunization status of cases to reduce the effect of missing values. Additionally, this method may underestimate VE if there is a cross-protection against serotypes that are not included in the PCV vaccine type. The advantage over other methods is its efficiency, as it uses controls for cases of IPD caused by serotypes that are not included in the PCV vaccine type and provides controls that are comparable to the cases [12], which would reduce the bias associated with unknown risk factors for the disease.

Another limitation is the introduction of the polysaccharide vaccine in the previous years: in 2001, for those over two years old with risk factors and in 2005, for those over 59 years old. This vaccine is given to different age groups and virtually all serotypes in the conjugate vaccines are included in the polysaccharide vaccine (except 6A, which is included only in PCV-13).

Finally, as an additional limitation, >24 months since vaccination VE estimates show wide 95% CI due to low number of cases, especially for PCV-13 that was on use more recently. Nevertheless, although preliminary, that results are very relevant to evaluate the risk of susceptible populations in the future, long-term VE and herd effects.

In conclusion, our study shows that conjugate vaccines are highly effective and have reduced the incidence of disease in the region in the population born in and after 2004 showing the importance of the vaccination with pneumococcal conjugate vaccines. Efforts to improve the adherence to the recommended vaccination schedules should continue, accompanied by surveillance of the different circulating serotypes. Epidemiological surveillance will continue to evaluate the long-term VE in these cohorts and incorporate new-born cohorts in the future.

## Acknowledgements

This work was partially supported by SpIDnet (Assessing the impact of vaccination with the conjugate vaccines on the epidemiology of invasive pneumococcal disease in Europe), a network funded by the European Centre for Disease Prevention and Control.

## References

- [1] O'Brien KL, Wolfson LJ, Watt JP, Henkle E, Deloria-Knoll M, McCall N, et al. Burden of disease caused by *Streptococcus pneumoniae* in children younger than 5 years: global estimates. *Lancet Lond Engl* 2009;374(9693):893–902.
- [2] Official Journal of the European Union. Commission Implementing Decision of 8 August 2012 amending Decision 2002/253/EC laying down case definitions for reporting communicable diseases to the Community network under Decision No 2119/98/EC of the European Parliament and of the Council [Internet]. 2012 [cited 2017 Jun 13]. Available from: <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=CELEX%3A32012D0506>.
- [3] WHO. 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine WHO position paper. *Wkly Epidemiol Rec* 2008;83(42):373–384.
- [4] ECDC. Annual epidemiological report. Vaccine-preventable diseases. Invasive bacterial diseases; 2014. Available from: <http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/AER-VPD-IBD-2014.pdf>.
- [5] ECDC. Surveillance of invasive bacterial diseases in Europe, 2012; 2015; Available from: <http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/Surveillance%20of%20IBD%20in%20Europe%202012.pdf>.
- [6] Navarro-Torné A, Dias JG, Hruba F, Lopalco PL, Pastore-Celentano L, Gauci AJA, et al. Risk factors for death from invasive pneumococcal disease, Europe, 2010. *Emerg Infect Dis* 2015;21(3):417–25.
- [7] World Health Organisation. (WHO). Pneumococcal vaccines. WHO position paper. *Wkly Epidemiol Rec* 2012;87(14):129–44.
- [8] Consejería de Sanidad. Calendario de Vacunación para Adultos [Internet]; 2016. Available from: <http://www.madrid.org/cs/Satellite?blobcol=urldata&blobheader=application%2Fpdf&blobheadername1=Content-disposition&blobheadername2=cadena&blobheadervalue1=filename%3Df224.pdf&blobheadervalue2=language%3Des%26site%3DPortalSalud&blobkey=id&blobtable=MungoBlobs&blobwhere=1352906249470&ssbinary=true>.
- [9] Grupo de trabajo vacunación frente a neumococo en grupos de riesgo 2015 de la Ponencia de Programas y Registro de Vacunaciones. Utilización de la vacuna frente a neumococo en grupos de riesgo [Internet]. Comisión de Salud Pública del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Madrid; 2015. Available from: [http://www.msssi.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/docs/Neumococo\\_Gruposriesgo.pdf](http://www.msssi.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/docs/Neumococo_Gruposriesgo.pdf).
- [10] Gutierrez Rodríguez MA, Ordoñas Gavín MA, García-Comas L, Sanz Moreno JC, Córdoba Deorador E, Lasheras Carbajo MD, et al. Effectiveness of 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine in adults aged 60 years and over in the Region of Madrid, Spain, 2008–2011. *Euro Surveill Bull Eur Sur Mal Transm Eur Commun Dis Bull* 2014;19(40):20922.
- [11] B.O.C.M. de 24 de octubre de 2006. Orden 1869/2006, de 10 de octubre, del Consejero de Sanidad y Consumo, por la que se actualiza el calendario de vacunaciones sistemáticas infantiles de la Comunidad de Madrid. B.O.C.M. Núm. 253, Pág 5–6.
- [12] Moreno-Pérez D, Álvarez García FJ, Arístegui Fernández J, Barrio Corrales F, Cilleruelo Ortega MJ, Corretger Rautet JM, et al. Calendario de vacunaciones de la Asociación Española de Pediatría: recomendaciones 2012. *An Pediatr* 2012;76(1):42.e1–42.e23.
- [13] B.O.C.M. de 7 de febrero de 2007. Orden 74/2007, de 22 de enero, del Consejero de Sanidad y Consumo, por la que se modifica la Orden 9/1997, de 15 de enero, para el desarrollo del Decreto 184/1996, de 19 de diciembre, en lo que se refiere a las enfermedades de declaración obligatoria, a las situaciones epidémicas y brotes, y al síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) e infección por virus de la inmunodeficiencia humana. B.O.C.M. Núm. 32. Pág 4.
- [14] B.O.C.M. de 30 de junio de 2006. ORDEN 1201/2006, de 13 de junio, del Consejero de Sanidad y Consumo, por la que se aprueba la creación del fichero único denominado "Sistema de Información de Salud Pública y Alimentación" (SISPAL), de datos de carácter personal en el Instituto de Salud Pública de la Comunidad de Madrid.
- [15] Broome CV, Facklam RR, Fraser DW. Pneumococcal disease after pneumococcal vaccination: an alternative method to estimate the efficacy of pneumococcal vaccine. *N Engl J Med* 1980;303(10):549–52.
- [16] Trotter CL, Andrews NJ, Kaczmarski EB, Miller E, Ramsay ME. Effectiveness of meningococcal serogroup C conjugate vaccine 4 years after introduction. *Lancet Lond Engl* 2004;364(9431):365–7.
- [17] van der Linden M, Falkenhorst G, Perniciaro S, Fitzner C, Imöhl M. Effectiveness of pneumococcal conjugate vaccines (PCV7 and PCV13) against invasive pneumococcal disease among children under two years of age in Germany. *PLoS ONE* [Internet]; 2016 [cited 2017 Jun 6];11(8). Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4985133/>.
- [18] Ángeles Gutiérrez Rodríguez M, Ordoñas Gavín M, Ramírez Fernández R, García Comas L, García Fernández C, Rodero Garduño I. Incidencia de enfermedad neumocócica en la Comunidad de Madrid en el período 1998–2006. *Med Clínica* 2008;130(2):51–53.
- [19] Servicio de Epidemiología. Boletín Epidemiológico de la Comunidad de Madrid. [Internet]. Dirección General de Salud Pública. Comunidad de Madrid.; 2015 Oct [cited 2016 Dec 12] p. 21(5):6–54. Available from: <http://www.madrid.org/cs/Satellite?blobcol=urldata&blobheader=application%2Fpdf&blobheadername1=Content-Disposition&blobheadervalue1=filename%3DMayo+2015.pdf&blobkey=id&blobtable=MungoBlobs&blobwhere=1352895623308&ssbinary=true>.
- [20] Cámara J, Marimón JM, Cercenado E, Larrosa N, Quesada MD, Fontanals D, et al. Decrease of invasive pneumococcal disease (IPD) in adults after introduction of pneumococcal 13-valent conjugate vaccine in Spain. *PLoS ONE* [Internet]; 2017 Apr 6 [cited 2017 Jun 13];12(4). Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5383258/>.
- [21] Picazo J, Ruiz-Contreras J, Casado-Flores J, Negreira S, Baquero F, Hernández-Sampelayo T, et al. Effect of the different 13-valent pneumococcal conjugate vaccination uptakes on the invasive pneumococcal disease in children: Analysis of a hospital-based and population-based surveillance study in Madrid, Spain, 2007–2015. *PLoS ONE* [Internet]; 2017 Feb 16 [cited 2017 Jun 13];12(2). Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5312951/>.
- [22] Moraga-Llop F, García-García J-J, Díaz-Conradi A, Ciruela P, Martínez-Osorio J, González-Peris S, et al. Vaccine failures in patients properly vaccinated with 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in Catalonia, a region with low vaccination coverage. *Pediatr Infect Dis J* 2016;35(4):460–3.
- [23] Picón T, Alonso L, García Gabarrot G, Speranza N, Casas M, Arrieta F, et al. Effectiveness of the 7-valent pneumococcal conjugate vaccine against vaccine-type invasive disease among children in Uruguay: an evaluation using existing data. *Vaccine* 2013;31:C109–13.
- [24] De Wals P, Deceuninck G, De Serres G. Effectiveness of three pneumococcal conjugate vaccines to prevent invasive pneumococcal disease in Quebec Canada. *Vaccine* 2016;34(18):2053–4.
- [25] Andrews NJ, Waigh PA, Burbidge P, Pearce E, Roalfe L, Zancolli M, et al. Serotype-specific effectiveness and correlates of protection for the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine: a postlicensure indirect cohort study. *Lancet Infect Dis* 2014;14(9):839–46.
- [26] Cohen C, von Mollendorf C, de Gouveia L, Lengana S, Meiring S, Quan V, et al. Effectiveness of the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine against invasive pneumococcal disease in South African children: a case-control study. *Lancet Glob Health* 2017;5(3):e359–69.
- [27] Barricarte A, Castilla J, Setas AG, Torroba L, Alonso JAN, Irisarri F, et al. Effectiveness of the 7-valent pneumococcal conjugate vaccine: a population-based case-control study. *Clin Infect Dis* 2007;44(11):1436–41.
- [28] Domínguez A, Ciruela P, García-García JJ, Moraga F, de Sevilla MF, Selva L, et al. Effectiveness of 7-valent pneumococcal conjugate vaccine in the prevention of invasive pneumococcal disease in children aged 7–59 months. A matched case-control study. *Vaccine* 2011;29(48):9020–5.



ELSEVIER

# Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica

[www.elsevier.es/eimc](http://www.elsevier.es/eimc)


Original

## Evolución de la enfermedad neumocócica invasora y sus serotipos en la Comunidad de Madrid

Pello Latasa Zamalloa<sup>a,\*</sup>, Juan Carlos Sanz Moreno<sup>b</sup>, María Ordobás Gavín<sup>a</sup>,  
María Dolores Barranco Ordoñez<sup>c</sup>, Esther Insúa Marisquerena<sup>a</sup>, Ángel Gil de Miguel<sup>d</sup>,  
Abelardo Claudio Fernández Chávez<sup>e</sup> y Luis García-Comas<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Subdirección General de Epidemiología, Dirección General de Salud Pública, Consejería de Sanidad de la Comunidad de Madrid, Madrid, España

<sup>b</sup> Laboratorio Regional de Salud Pública, Dirección General de Salud Pública, Consejería de Sanidad de la Comunidad de Madrid, Madrid, España

<sup>c</sup> Subdirección General de Promoción, Prevención y Educación para la Salud, Dirección General de Salud Pública, Consejería de Sanidad de la Comunidad de Madrid, Madrid, España

<sup>d</sup> Departamento de Medicina Preventiva y Salud Pública, Universidad Rey Juan Carlos, Madrid, España

<sup>e</sup> Servicio de Medicina Preventiva, Hospital Ramón y Cajal, Madrid, España

### INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

#### Historia del artículo:

Recibido el 4 de agosto de 2017

Aceptado el 31 de octubre de 2017

On-line el xxx

#### Palabras clave:

Monitoreo epidemiológico

Vacunas neumocócicas

Vigilancia epidemiológica

Infecciones neumocócicas

Vacunas conjugadas

### R E S U M E N

**Introducción:** *Streptococcus pneumoniae* es una causa importante de morbilidad, y la vacuna es la medida más eficaz para prevenirla. El objetivo de este estudio es analizar la evolución de la enfermedad neumocócica invasora (ENI).

**Material y métodos:** Estudio observacional de los casos de ENI residentes en la Comunidad de Madrid notificados a la Red de Vigilancia Epidemiológica entre los años 2008 y 2015. El caso de ENI se definió como la enfermedad producida por *Streptococcus pneumoniae*, con aislamiento, detección de ADN o detección de antígeno, en muestras procedentes de sitios normalmente estériles. Las cepas aisladas se enviaron al Laboratorio Regional de Salud Pública para la identificación del serotipo. Los serotipos se clasificaron según su inclusión en la vacuna heptavalente (VCN7), en la vacuna trecevalente pero no en la heptavalente (VCN13 adicional) y no incluidos en la VCN13 (no VCN). Se calcularon las razones de incidencia (RI) comparando los períodos 2011-2012 y 2013-2015 con el período 2008-2010.

**Resultados:** Se notificaron 4.307 casos. El 86,6% fueron serotipados. La RI de ENI para todos los serotipos fue de 0,67 y de 0,67; la RI para los serotipos VCN7 fue de 0,43 y de 0,45; la RI para los VCN13 adicional fue de 0,46 y de 0,25, y la RI para los no VCN fue de 1,01 y de 1,32 en los períodos 2011-2012 y 2013-2015. Los serotipos 8, 9N, 10A, 23B, 24F y el serogrupo 33 incrementaron su incidencia de manera significativa en el período 2013-2015. Los serotipos 15B y 24F supusieron el 24% de los casos no VCN13 en menores de 5 años, los serotipos 8 y 9N el 51% en población de 5 a 59 años y los serotipos 8 y 22F el 25% en mayores de 59 años.

**Conclusiones:** La incidencia de serotipos no incluidos en vacunas conjugadas ha aumentado, especialmente en menores de 5 años, pero la incidencia total de ENI ha disminuido. Es imprescindible continuar con los programas de vigilancia epidemiológica y microbiológica para valorar el efecto de la vacunación sobre la incidencia de la ENI.

© 2017 Elsevier España, S.L.U.

y Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. Todos los derechos reservados.

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [pello.latasa@salud.madrid.org](mailto:pello.latasa@salud.madrid.org) (P. Latasa Zamalloa).

<https://doi.org/10.1016/j.eimc.2017.10.026>

0213-005X/© 2017 Elsevier España, S.L.U. y Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. Todos los derechos reservados.



## Trends of invasive pneumococcal disease and its serotypes in the Autonomous Community of Madrid

### A B S T R A C T

#### Keywords:

Epidemiological monitoring  
Pneumococcal vaccines  
Epidemiological surveillance  
Pneumococcal infections  
Conjugate vaccines

**Introduction:** *Streptococcus pneumoniae* is an important cause of morbidity. Vaccination is the most effective measure to prevent it. The aim of this study is to analyse the evolution of invasive pneumococcal disease (IPD).

**Material and methods:** Observational study of IPD cases notified to the Epidemiological Surveillance Network of the Autonomous Community of Madrid between 2008 and 2015. The IPD case was defined as the disease caused by *Streptococcus pneumoniae*, with isolation and DNA or antigen detection, in samples from normally sterile sites. The isolated strains were sent to the Regional Public Health Laboratory for identification of the serotype. Serotypes were classified according to their inclusion in the 7-valent conjugate vaccine (PCV7), in the 13-valent vaccine, but not in the 7-valent vaccine (PCV13-additional) and not included in the 13-valent vaccine (non-PCV). The Incidence Rate Ratios (IRRs) were calculated comparing the 2011-2012 and 2013-2015 periods with the 2008-2010 period.

**Results:** 4,307 cases were reported. 86.6% were serotyped. The IRR of IPD was 0.67 and 0.67 for all serotypes; 0.43 and 0.45 for PCV7 serotypes; 0.46 and 0.25 for PCV13-additional serotypes, and 1.01 and 1.32 for non-PCV13 serotypes in the 2011-2012 and 2013-2015 periods. The incidence of serotypes 8, 9N, 10A, 23B, 24F and serogroup 33 increased significantly in the 2013-2015 period. Serotypes 15B and 24F accounted for 24% of non-PCV13 cases in children under 5 years, serotypes 8 and 9N for 51% in the population aged 5 to 59 years and serotypes 8 and 22F for 25% in the population aged over 59 years.

**Conclusions:** The incidence of serotypes not included in conjugate vaccines has increased, especially in children under 5 years, but the total incidence of IPD has decreased. It is important to continue with the epidemiological and microbiological surveillance programmes to assess the effect of vaccination on the incidence of IPD.

© 2017 Elsevier España, S.L.U. and Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. All rights reserved.

## Introducción

*Streptococcus pneumoniae* es una causa importante de morbimortalidad, tanto en países de renta alta como en países de renta media<sup>1</sup>. Produce un amplio espectro de enfermedades, siendo las formas invasoras las más graves.

La medida más eficaz para prevenir la enfermedad neumocócica invasora (ENI) es la vacunación. La Organización Mundial de la Salud recomienda, desde el año 2006, la inclusión de las vacunas conjugadas en los programas de inmunización infantil de todo el mundo<sup>2</sup>. La utilización de la vacuna conjugada heptavalente (VCN7) ha mostrado reducciones importantes en la incidencia de casos producidos por los serotipos contenidos en ella<sup>3,4</sup>. Sin embargo, la reducción en los casos producidos por serotipos cubiertos por las vacunas conjugadas podría acompañarse de un aumento en los casos producidos por otros serotipos, disminuyendo el impacto ocasionado por su inclusión en los programas de inmunización infantil<sup>3,5-8</sup>.

En noviembre del año 2006, la Comunidad de Madrid (CM) incluyó la vacuna conjugada neumocócica frente a 7 serotipos (VCN7 con los serotipos 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F y 23F)<sup>9</sup> con una pauta 3 + 1 con dosis a los 2, 4, 6 y 18 meses de edad. En junio de 2010 la VCN7 fue sustituida por la vacuna conjugada neumocócica frente a 13 serotipos (VCN13), que contiene 6 serotipos adicionales a los incluidos en la VCN7 (1, 3, 5, 6A, 7F y 19A), con una pauta 2 + 1 con dosis a los 2, 4 y 15 meses de edad. En julio de 2012 se excluyó la VCN13 del programa de inmunización infantil<sup>10</sup>, manteniéndose para grupos de riesgo. A partir de entonces la vacuna siguió siendo recomendada por profesionales de pediatría de manera individual con una pauta 3 + 1 con dosis a los 2, 4, 6 y 15 meses. En el año 2015, el Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud aprobó un nuevo programa de inmunización infantil en el que se incluía la vacuna del neumococo<sup>11</sup>, y en mayo de 2015 la CM adaptó su programa de vacunación de acuerdo a las recomendaciones nacionales<sup>12</sup> con una pauta 2 + 1 con dosis a los 2, 4 y 12 meses. Las coberturas de vacunación fueron superiores al 90% en menores de 5 años<sup>13</sup>.

La ENI es una enfermedad de declaración obligatoria (EDO) en la CM desde el año 2007<sup>14</sup>. El objetivo de este estudio es analizar la tendencia de la ENI en el período comprendido entre los años 2008 y 2015, así como la incidencia específica por serotipo.

## Material y métodos

### Definición de caso

Se definió como caso de ENI la enfermedad producida por *Streptococcus pneumoniae*, con aislamiento, detección de ADN o detección de antígeno, en muestras procedentes de sitios normalmente estériles. La forma clínica de presentación de la enfermedad no fue determinante en la definición de caso.

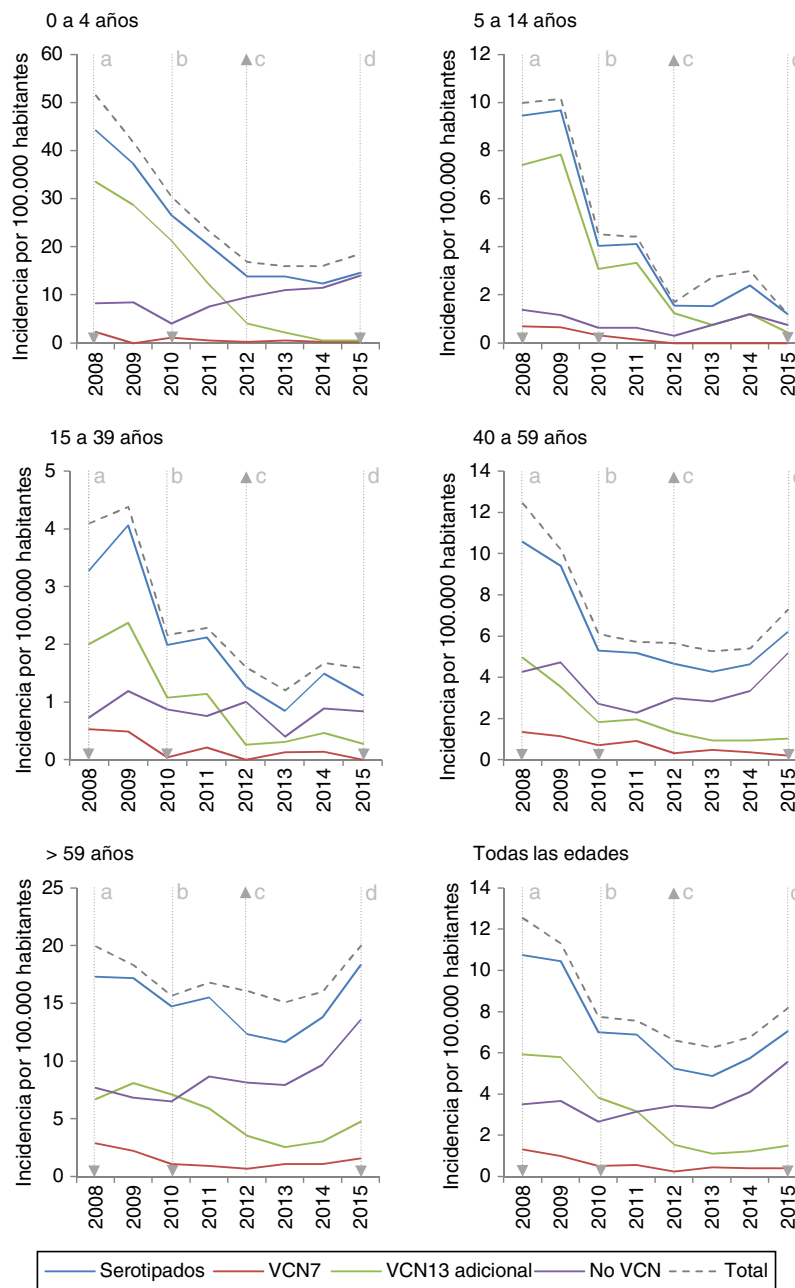
### Ámbito del estudio

El estudio incluyó todos los casos de ENI residentes en la CM notificados al Sistema de Vigilancia de EDO desde el año 2008 hasta el año 2015. La CM es una de las comunidades autónomas más pobladas de España. La Red de Vigilancia Epidemiológica cubre casi 6,5 millones de personas.

### Datos clínicos y de laboratorio

Las cepas son obtenidas de muestras clínicas y aisladas en los laboratorios de microbiología de los hospitales públicos y privados de la CM. Una vez aislada la cepa, se envía al Laboratorio Regional de Salud Pública (LRSP) para la identificación del serotipo mediante el test de aglutinación por látex (Pneumo-látex) y la reacción de Quellung. El LRSP notifica los casos a los Servicios de Salud Pública de Área correspondientes, donde se graban en la base de datos del Sistema de EDO de la región.

Se recogieron datos individualizados mediante un formulario estandarizado de EDO que incluía variables sociodemográficas, datos clínicos y estado vacunal. Los datos clínicos se completaron



**Figura 1.** Incidencia de enfermedad neumocócica invasora causada por serotipos incluidos en las vacunas conjugadas por grupo de edad. Comunidad de Madrid. Años 2008 a 2015. a: introducción de la VCN7; b: cambio de VCN7 a VCN13; c: retirada de la VCN13; d: reintroducción de la VCN13.

consultando la información contenida en la historia clínica electrónica, y en caso de ser necesaria la ampliación de la información, se preguntó a los médicos que atendieron a los pacientes. Los datos de vacunación se extrajeron del Registro de Vacunas de la CM, que contiene información nominal del estado de vacunación de toda la población desde finales de 2004.

#### Análisis de los datos

Se describió la incidencia acumulada anual de la ENI por 100.000 habitantes según el grupo de serotipos estuviese incluido en la VCN7 (VCN7: 4, 6 B, 9 V, 14, 18 C, 19 F y 23 F), en los serotipos adicionales incluidos en la VCN13 (VCN13 adicional: 1, 3, 5, 6 A, 7 F y 19 A) o no estuviesen incluidos en ninguna VCN (no VCN). Asimismo se describió la incidencia anual para cada uno de los serotipos VCN13

adicional. Para ello se tuvieron en cuenta los siguientes grupos de edad: 0 a 4 años, 5 a 14 años, 15 a 39 años, 40 a 59 años y > 59 años.

Se consideró el tiempo de seguimiento en tres períodos, atendiendo a las modificaciones en el programa de inmunización y a la epidemiología de la enfermedad: años 2008 a 2010, años 2011 a 2012 y años 2013 a 2015. Se analizó la evolución de la incidencia mediante el cálculo de razones de incidencia (RI) acumulada y su nivel de significación estadística mediante modelos de regresión de Poisson, comparando las incidencias acumuladas de los períodos 2011-2012 y 2013-2015 con la del período 2008-2010. Este análisis se realizó para los grupos de serotipos anteriormente descritos y para los serotipos individuales VCN13 adicional y no VCN más frecuentes. Para el análisis por serotipos individuales se tuvieron en cuenta grupos de edad más amplios (0 a 4 años, 5 a 59 años y > 59 años).

Las poblaciones utilizadas se obtuvieron del Padrón Continuo del Instituto de Estadística de la CM<sup>15</sup>.

## Resultados

Se registraron 4.307 casos de ENI en la CM en el período estudiado. El 86,6% de los casos (n = 3.730) fueron serotipados.

La incidencia de los serotipos VCN7 disminuye desde el inicio del período, pasando de 1,32 en 2008 a 0,42 en 2015, sobre todo en los grupos de edad de 0 a 4 años y de 5 a 14 años. La incidencia de los serotipos VCN13 adicional disminuye antes de la introducción de la VCN13, pasando de 5,93 en 2008 a 3,82 en 2010, mientras que la incidencia de los serotipos no VCN asciende tras la introducción de la VCN13, pasando de 2,66 en 2010 a 5,56 en 2015, especialmente en los grupos de edad de 0 a 4 años y en mayores de 59 años (fig. 1).

La incidencia de ENI es de 10,52 en el período 2008-2010. La RI muestra una reducción en la incidencia de los períodos posteriores, siendo de 0,67 en el período 2011-2012 ( $z = -9,89$ ;  $p < 0,01$ ) y de la misma magnitud en el período 2013-2015 ( $z = -11,28$ ;  $p < 0,01$ ) (tabla 1).

La incidencia de los serotipos VCN7 se reduce en el período 2011-2012 y se mantiene estable en el período 2013-2015, aunque en el grupo de > 59 años la incidencia aumenta en el período 2013-2015 sin llegar a los valores del 2008-2010. No obstante, las incidencias anuales para el grupo de > 59 años son similares en el año 2008 (19,99) y en el año 2015 (20,01) tras una reducción en los años intermedios (fig. 1).

La incidencia de los serotipos VCN13 adicional se reduce en ambos períodos, especialmente en el grupo de 0 a 4 años. Los serotipos VCN7 y VCN13 adicional suponen el 28% (332 de 1.172) de los casos serotipados en 2013-2015 y su incidencia más baja en el grupo de 0 a 4 años (1,53 casos por 100.000 habitantes) que en el de > 59 años (4,70 casos por 100.000 habitantes).

Se aprecia un aumento en la incidencia de los serotipos no VCN en el período 2013-2015 (RI = 1,32;  $z = 5,30$ ;  $p < 0,01$ ). Este aumento es más marcado en el grupo de 0 a 4 años (RI = 1,79;  $z = 3,97$ ;  $p < 0,01$ ) y en el de > 59 años (RI = 1,48;  $z = 4,98$ ;  $p < 0,01$ ).

Entre los serotipos VCN13 adicional, el 1 es el de mayor incidencia en el período 2008-2010. La incidencia de los serotipos 1, 5, 6A, 7F y 19A se reduce en todos los grupos de edad. Este descenso comienza antes de la sustitución de la VCN7 por la VCN13

**Tabla 1**  
Evolución de la incidencia anual por 100.000 habitantes de enfermedad neumocócica invasora por serotipos según su inclusión en las vacunas conjugadas y grupo de edad. Comunidad de Madrid. Años 2008 a 2015

	Periodo 2008-2010 Casos (incidencia)	Periodo 2011-2012 Casos (incidencia)	Periodo 2013-2015 Casos (incidencia)	2011-2012/2008-2010 RI <sup>a</sup>	2013-2015/2008-2010 RI <sup>a</sup>
<b>0 a 4 años</b>					
Total	434 (40,96)	148 (20,08)	177 (16,92)	0,49	0,41
Serotipados	379 (35,77)	126 (17,10)	145 (13,86)	0,48	0,38
VCN7 <sup>a</sup>	12 (1,13)	3 (0,41)	4 (0,38)	0,36	0,34
VCN13 adicional <sup>b</sup>	294 (27,75)	60 (8,14)	12 (1,15)	0,29	0,04
No VCN <sup>c</sup>	73 (6,89)	63 (8,55)	129 (12,33)	1,24 <sup>NS</sup>	1,79
<b>5 a 14 años</b>					
Total	147 (8,18)	39 (3,07)	46 (2,31)	0,37	0,28
Serotipados	138 (7,68)	36 (2,83)	34 (1,71)	0,37	0,22
VCN7 <sup>a</sup>	10 (0,56)	1 (0,08)	-	0,14 <sup>NS</sup>	0,00 <sup>NA</sup>
VCN13 adicional <sup>b</sup>	109 (6,07)	29 (2,28)	16 (0,8)	0,38	0,13
No VCN <sup>c</sup>	19 (1,06)	6 (0,47)	18 (0,9)	0,45 <sup>NS</sup>	0,85 <sup>NS</sup>
<b>15 a 39 años</b>					
Total	259 (3,56)	91 (1,96)	96 (1,49)	0,55	0,42
Serotipados	227 (3,12)	79 (1,70)	75 (1,17)	0,54	0,37
VCN7 <sup>a</sup>	26 (0,36)	5 (0,11)	6 (0,09)	0,30	0,26
VCN13 adicional <sup>b</sup>	133 (1,83)	33 (0,71)	23 (0,36)	0,39	0,20
No VCN <sup>c</sup>	68 (0,93)	41 (0,88)	46 (0,71)	0,94 <sup>NS</sup>	0,77
<b>40 a 59 años</b>					
Total	502 (9,55)	211 (5,7)	346 (6,01)	0,60	0,63
Serotipados	441 (8,39)	182 (4,92)	293 (5,09)	0,59	0,60
VCN7 <sup>a</sup>	56 (1,07)	23 (0,62)	20 (0,35)	0,58	0,33
VCN13 adicional <sup>b</sup>	180 (3,42)	61 (1,65)	56 (0,97)	0,48	0,28
No VCN <sup>c</sup>	205 (3,90)	98 (2,65)	217 (3,77)	0,68	0,97 <sup>NS</sup>
<b>&gt; 59 años</b>					
Total	669 (17,97)	433 (16,47)	709 (17,09)	0,92 <sup>NS</sup>	0,95 <sup>NS</sup>
Serotipados	611 (16,41)	366 (13,92)	625 (15,06)	0,85	0,89
VCN7 <sup>a</sup>	77 (2,07)	21 (0,80)	52 (1,25)	0,39	0,61
VCN13 adicional <sup>b</sup>	273 (7,33)	124 (4,72)	143 (3,45)	0,64	0,47
No VCN <sup>c</sup>	261 (7,01)	221 (8,40)	430 (10,36)	1,20	1,48
<b>Todas las edades</b>					
Total	2.011 (10,52)	922 (7,10)	1.374 (7,09)	0,67	0,67
Serotipados	1.796 (9,39)	789 (6,07)	1.172 (6,05)	0,65	0,63
VCN7 <sup>a</sup>	181 (0,95)	53 (0,41)	82 (0,42)	0,43	0,45
VCN13 adicional <sup>b</sup>	989 (5,17)	307 (2,36)	250 (1,29)	0,46	0,25
No VCN <sup>c</sup>	626 (3,27)	429 (3,30)	840 (4,33)	1,01 <sup>NS</sup>	1,32

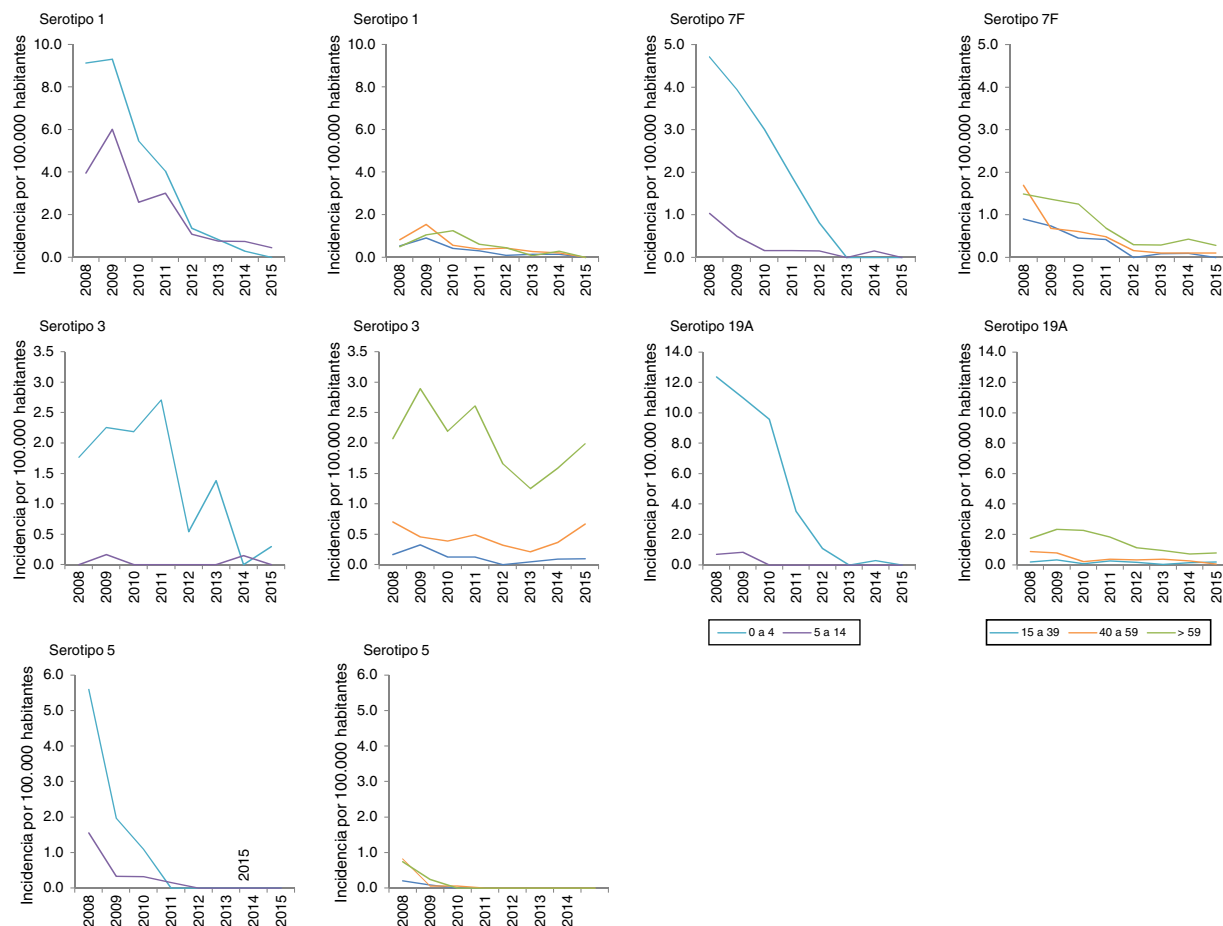
NA: valor p no calculable; NS: cambios estadísticamente no significativos ( $p \geq 0,05$ ); RI: razón de tasas de incidencia; -: sin casos.

<sup>a</sup> Las RI indican cambios estadísticamente significativos ( $p < 0,05$ ) salvo que se indique lo contrario.

<sup>a</sup> Serotipos incluidos en la vacuna neumocócica conjugada 7-valente (4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F y 23F).

<sup>b</sup> Serotipos adicionales a la 7-valente incluidos en la vacuna neumocócica conjugada 13-valente (1, 3, 5, 6A, 7F y 19A).

<sup>c</sup> Serotipos no incluidos en la vacuna neumocócica conjugada 13-valente.



**Figura 2.** Incidencia de enfermedad neumocócica invasora causada por los serotipos adicionales de VCN13 por grupo de edad. Comunidad de Madrid. Años 2008 a 2015.

para los serotipos 5 y 7F. El serotipo 3 presenta una fluctuación anual (fig. 2), con una reducción de su incidencia del 33% (RI = 0,67;  $z = -3,27$ ;  $p < 0,01$ ) en el periodo 2013-2015 (tabla 2). Pese a ello, el serotipo 3 es el segundo con mayor incidencia (1,61 casos por 100.000 habitantes) en el grupo de  $> 59$  años en el período 2013-2015. Entre los serotipos no VCN, el 8 es el de mayor incidencia en el período 2013-2015, siendo más notable en el grupo de  $> 59$  años (1,81 casos por 100.000 habitantes).

La incidencia de casos por serotipos 8, 9N, 10A, 23B, 24F y serogrupo 33 aumenta de manera estadísticamente significativa en el período 2013-2015 en alguno de los grupos de edad (tabla 2).

En el grupo de 0 a 4 años la distribución de los serotipos no VCN es similar en los períodos 2011-2012 y 2013-2015 (fig. 3). Los serotipos de mayor incidencia durante el período 2013-2015 en este grupo de edad fueron: 15B (1,53 casos por 100.000 habitantes), 24F (1,53), 10A (1,05), 23B (1,05) y 22F (0,96). El serotipo 24F y el serogrupo 33 muestran un incremento significativo en este grupo.

Los serotipos no VCN que aumentan su incidencia de forma estadísticamente significativa son, en el grupo de 5 a 59 años, el serotipo 8, y en el grupo de  $> 59$  años, los serotipos 8, 9N, 10A y 23B.

## Discusión

La introducción de vacunas conjugadas ha tenido un gran impacto en la epidemiología de la ENI. La incidencia de los serotipos vacunales ha descendido, mientras que el comportamiento de los serotipos no incluidos en vacunas conjugadas resulta complejo de interpretar.

En menores de 5 años la incidencia de los serotipos incluidos en la VCN13 en el periodo 2013-2015 es similar a la de Inglaterra

y Gales (1,43)<sup>16</sup> e inferior a la Navarra<sup>6,8,17</sup>. Las diferencias con Navarra podrían deberse a que su estudio termina en 2013, sin que aún se haya observado el efecto completo de la VCN13.

El descenso en la incidencia de los serotipos VCN13 adicional comienza antes de la introducción de la vacuna. Esta tendencia podría deberse a la caída hasta su práctica desaparición del serotipo 5 en el año 2009, descrito como serotipo epidémico<sup>18</sup>.

Pese al empleo de la VCN13 en niños, el serotipo 3 continúa siendo frecuente entre pacientes adultos, por lo que la vacunación infantil no parece tener un impacto sobre la ENI causada por el serotipo 3 en el adulto<sup>19</sup>. Este hecho cuestiona la capacidad para generar protección de grupo frente a este serotipo<sup>20</sup>.

Antes de la introducción de la VCN13, el serotipo 19A se convirtió en uno de los principales agentes etiológicos de ENI en menores de 5 años, asociando altas tasas de resistencia antibiótica y gravedad clínica<sup>7</sup>. La introducción de la VCN13 redujo la incidencia de este serotipo hasta su práctica desaparición.

Los descensos en la incidencia de los serotipos cubiertos por las vacunas conjugadas se dan en todos los grupos de edad, incluyendo cohortes que no están inmunizadas, lo que apoya la existencia de protección de grupo<sup>21</sup> para la mayoría de los serotipos.

La incidencia de los serotipos no VCN desciende antes de la introducción de la VCN13 y aumenta tras su introducción. Este incremento podría deberse a los cambios en la colonización nasofaríngea y la ocupación del nicho ecológico que han dejado libres los serotipos incluidos en las vacunas conjugadas<sup>22</sup>.

Cabe destacar el incremento de la ENI asociado al serotipo 8. Este serotipo ha sido el más frecuente en los últimos años en la CM en población adulta. Recientemente se ha descrito un incremento similar en el Reino Unido<sup>23</sup>. En España<sup>24</sup> y en el resto de

**Tabla 2**  
Evolución de enfermedad neumocócica invasora, según período, serotipo y grupo de edad. Comunidad de Madrid. Años 2008 a 2015

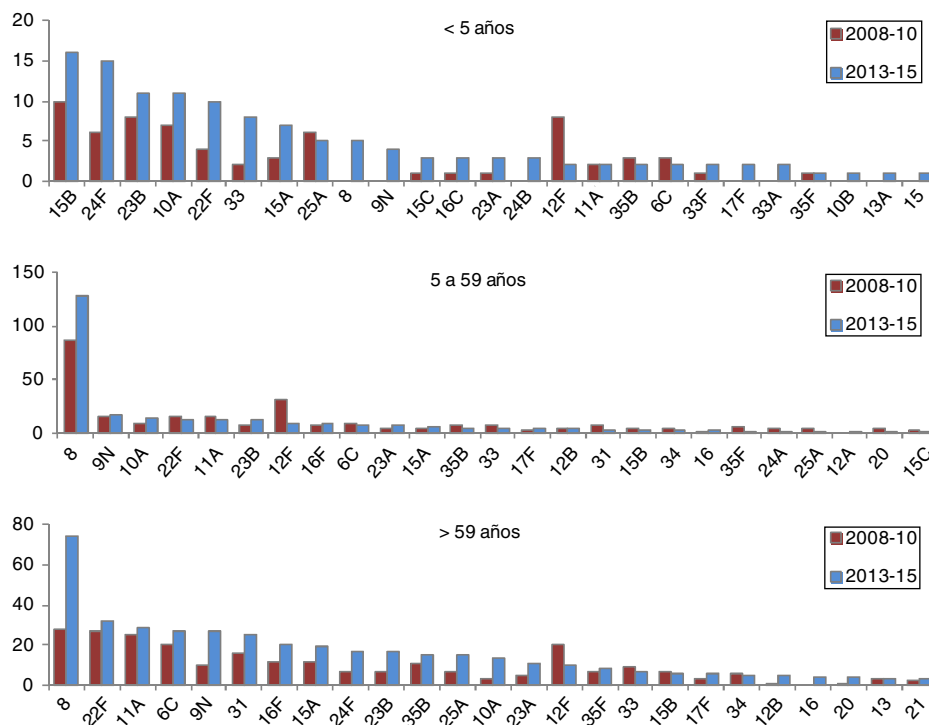
	0 a 4 años				5 a 59 años				> 59 años				Todas las edades			
	Periodo 2008-2010	Periodo 2011-2012	Periodo 2013-2015	2013-2015/ 2008-2010 RI*	Periodo 2008-2010	Periodo 2011-2012	Periodo 2013-2015	2013-2015/ 2008-2010 RI*	Periodo 2008-2010	Periodo 2011-2012	Periodo 2013-2015	2013-2015/ 2008-2010 RI*	Periodo 2008-2010	Periodo 2011-2012	Periodo 2013-2015	2013-2015/ 2008-2010 RI*
	Casos (incidencia)	Casos (incidencia)	Casos (incidencia)		Casos (incidencia)	Casos (incidencia)	Casos (incidencia)		Casos (incidencia)	Casos (incidencia)	Casos (incidencia)		Casos (incidencia)	Casos (incidencia)	Casos (incidencia)	
<i>Serotipos adicionales incluidos en la VCN13</i>																
1	84 (7,93)	20 (2,71)	4 (0,38)	0,05	171 (1,19)	50 (0,52)	28 (0,20)	0,18	35 (0,94)	14 (0,53)	5 (0,12)	0,14	290 (1,52)	84 (0,65)	37 (0,19)	0,13
19A	116 (10,95)	17 (2,31)	1 (0,10)	0,01	57 (0,40)	23 (0,24)	21 (0,15)	0,35	79 (2,12)	39 (1,48)	34 (0,82)	0,39	252 (1,32)	79 (0,61)	56 (0,29)	0,22
3	22 (2,08)	12 (1,63)	6 (0,57)	0,28	43 (0,30)	18 (0,19)	30 (0,21)	0,70 <sup>NS</sup>	89 (2,39)	56 (2,13)	67 (1,61)	0,68	154 (0,81)	86 (0,66)	103 (0,53)	0,66
7F	41 (3,87)	10 (1,36)	-	NA	113 (0,79)	24 (0,25)	11 (0,08)	0,11	51 (1,37)	13 (0,49)	14 (0,34)	0,25	205 (1,07)	47 (0,36)	25 (0,13)	0,12
5	30 (2,83)	-	-	NA	36 (0,25)	1 (0,01)	-	NA	12 (0,32)	-	-	NA	78 (0,41)	1 (0,01)	-	NA
6A	1 (0,09)	17 (2,31)	-	NA	2 (0,01)	23 (0,24)	1 (0,01)	0,27 <sup>NS</sup>	7 (0,19)	39 (1,48)	1 (0,02)	0,13	10 (0,05)	10 (0,08)	2 (0,01)	0,20
<i>Serotipos no incluidos en la VCN13</i>																
8	-	1 (0,14)	5 (0,48)	NA	87 (0,61)	45 (0,47)	127 (0,89)	1,47	28 (0,75)	24 (0,91)	75 (1,81)	2,40	115 (0,60)	70 (0,54)	207 (1,07)	1,77
22F	4 (0,38)	9 (1,22)	10 (0,96)	2,53 <sup>NS</sup>	16 (0,11)	8 (0,08)	12 (0,08)	0,76 <sup>NS</sup>	27 (0,73)	21 (0,80)	33 (0,80)	1,10 <sup>NS</sup>	47 (0,25)	38 (0,29)	55 (0,28)	1,15 <sup>NS</sup>
6C	3 (0,28)	1 (0,14)	2 (0,19)	0,67 <sup>NS</sup>	10 (0,07)	8 (0,08)	7 (0,05)	0,71 <sup>NS</sup>	20 (0,54)	30 (1,14)	27 (0,65)	1,21 <sup>NS</sup>	33 (0,17)	39 (0,30)	36 (0,19)	1,08 <sup>NS</sup>
11A	2 (0,19)	4 (0,54)	2 (0,19)	1,01 <sup>NS</sup>	15 (0,10)	7 (0,07)	12 (0,08)	0,81 <sup>NS</sup>	25 (0,67)	18 (0,68)	28 (0,67)	1,01 <sup>NS</sup>	42 (0,22)	29 (0,22)	42 (0,22)	0,99 <sup>NS</sup>
12F	8 (0,76)	2 (0,27)	2 (0,19)	0,25	32 (0,22)	8 (0,08)	8 (0,06)	0,25	20 (0,54)	5 (0,19)	10 (0,24)	0,45	60 (0,31)	15 (0,12)	20 (0,10)	0,33
9N	-	2 (0,27)	4 (0,38)	NA	15 (0,10)	10 (0,1)	17 (0,12)	1,14 <sup>NS</sup>	10 (0,27)	12 (0,46)	27 (0,65)	2,42	25 (0,13)	24 (0,18)	48 (0,25)	1,89
10A	7 (0,66)	6 (0,81)	11 (1,05)	1,59 <sup>NS</sup>	10 (0,07)	2 (0,02)	14 (0,10)	1,41 <sup>NS</sup>	3 (0,08)	9 (0,34)	13 (0,31)	3,89	20 (0,10)	17 (0,13)	38 (0,20)	1,87
15B	10 (0,94)	6 (0,81)	16 (1,53)	1,62 <sup>NS</sup>	5 (0,03)	5 (0,05)	3 (0,02)	0,61 <sup>NS</sup>	7 (0,19)	11 (0,42)	6 (0,14)	0,77 <sup>NS</sup>	22 (0,12)	22 (0,17)	25 (0,13)	1,12 <sup>NS</sup>
23B	8 (0,76)	6 (0,81)	11 (1,05)	1,39 <sup>NS</sup>	8 (0,06)	3 (0,03)	13 (0,09)	1,64 <sup>NS</sup>	7 (0,19)	5 (0,19)	17 (0,41)	2,18	23 (0,12)	14 (0,11)	41 (0,21)	1,76
15A	3 (0,28)	4 (0,54)	7 (0,67)	2,36 <sup>NS</sup>	5 (0,03)	5 (0,05)	6 (0,04)	1,21 <sup>NS</sup>	12 (0,32)	9 (0,34)	20 (0,48)	1,50 <sup>NS</sup>	20 (0,10)	18 (0,14)	33 (0,17)	1,63 <sup>NS</sup>
31	-	-	-	NA	7 (0,05)	4 (0,04)	3 (0,02)	0,43 <sup>NS</sup>	16 (0,43)	12 (0,46)	25 (0,60)	1,40 <sup>NS</sup>	23 (0,12)	16 (0,12)	28 (0,14)	1,20 <sup>NS</sup>
16F	-	-	3 (0,29)	3,04 <sup>NS</sup>	7 (0,05)	-	9 (0,06)	1,30 <sup>NS</sup>	12 (0,32)	10 (0,38)	20 (0,48)	1,50 <sup>NS</sup>	20 (0,10)	10 (0,08)	32 (0,17)	1,58 <sup>NS</sup>
24F	6 (0,57)	2 (0,27)	16 (1,53)	2,70	4 (0,03)	3 (0,03)	2 (0,01)	0,51 <sup>NS</sup>	7 (0,19)	8 (0,30)	16 (0,39)	2,05 <sup>NS</sup>	17 (0,09)	13 (0,10)	34 (0,18)	1,97
33	2 (0,19)	4 (0,54)	8 (0,76)	4,05	7 (0,05)	3 (0,03)	5 (0,04)	0,72 <sup>NS</sup>	9 (0,24)	3 (0,11)	7 (0,17)	0,70 <sup>NS</sup>	18 (0,09)	10 (0,08)	20 (0,10)	1,10 <sup>NS</sup>
25A	6 (0,57)	3 (0,41)	5 (0,48)	0,84 <sup>NS</sup>	4 (0,03)	1 (0,01)	2 (0,01)	0,51 <sup>NS</sup>	7 (0,19)	6 (0,23)	14 (0,34)	1,79 <sup>NS</sup>	17 (0,09)	10 (0,08)	21 (0,11)	1,22 <sup>NS</sup>
23A	1 (0,09)	-	3 (0,29)	3,04 <sup>NS</sup>	4 (0,03)	4 (0,04)	6 (0,04)	1,52 <sup>NS</sup>	5 (0,13)	4 (0,15)	11 (0,27)	1,97 <sup>NS</sup>	10 (0,05)	8 (0,06)	20 (0,10)	1,97 <sup>NS</sup>
35F	1 (0,09)	1 (0,14)	1 (0,10)	1,01 <sup>NS</sup>	6 (0,04)	5 (0,05)	2 (0,01)	0,34 <sup>NS</sup>	7 (0,19)	3 (0,11)	8 (0,19)	1,03 <sup>NS</sup>	14 (0,07)	9 (0,07)	11 (0,06)	0,77 <sup>NS</sup>

NA: valor p no calculable; NS: cambios estadísticamente no significativos ( $p \geq 0,05$ ); RI: razón de tasas de incidencia (por 100.000 habitantes). -: sin casos;

\* Las RI indican cambios estadísticamente significativos ( $p < 0,05$ ) salvo que se indique lo contrario;

Los serotipos están ordenados por magnitud de la incidencia global.





**Figura 3.** Número de casos de enfermedad neumocócica invasora causados por serotipos no incluidos en la VCN13 según grupo de edad. Comunidad de Madrid. Períodos 2008-2010 y 2013-2015.

Europa<sup>25</sup> empieza a ser un serotipo emergente. Aunque no hay estudios de portadores nasales realizados a nivel nacional, los datos de Cataluña<sup>26</sup> y Murcia<sup>27</sup> muestran una baja prevalencia del serotipo 8, lo que indicaría una alta invasividad.

Durante el periodo comprendido entre julio de 2012 y marzo de 2015 la vacuna estuvo fuera del calendario de vacunaciones sistemáticas de la infancia. La incidencia de ENI en ese periodo se mantuvo baja. Esto podría deberse a que se mantuvo financiada para los grupos de riesgo y siguió recomendándose por los pediatras con acceso a la misma por vía privada para el resto de la población infantil. Por otro lado, es posible que los efectos de las modificaciones del programa de inmunización requieran cierto periodo de latencia antes de repercutir en la epidemiología de la enfermedad.

A pesar de la reducción en la incidencia de ENI, se está produciendo un incremento de los casos ocasionados por serotipos no incluidos en las vacunas conjugadas, especialmente en mayores de 59 años. Este reemplazo que se observó tras la introducción de la VCN7<sup>28,29</sup> se describe en otros trabajos con la VCN13<sup>16,22</sup>. No obstante, la incidencia de la ENI en el año 2015 está por debajo a la incidencia de 2008, por lo que el efecto de reemplazo aún no está establecido en nuestro medio.

Aunque la protección de grupo de la vacuna polisacárida esté en discusión, es posible que esta vacuna influya en la epidemiología de la ENI al inmunizar frente a serotipos contenidos en las vacunas conjugadas. No obstante, los serotipos incluidos en las vacunas conjugadas son más frecuentes en edades infantiles, salvo el serotipo 3, que es más frecuente en mayores de 59 años.

El sistema de vigilancia de ENI se inició en el año 2007 pero en los primeros meses no se recogieron datos y, al ser un año incompleto, se excluyó del estudio. De este modo, la principal fortaleza de este estudio es que el sistema de vigilancia de EDO de la CM recoge datos poblacionales de manera activa y consistente y no ha sufrido cambios relevantes durante el período 2008-2014. Otra fortaleza es la labor desempeñada por los laboratorios en la gestión de las muestras para su serotipado, dado que únicamente se desconocía

el serotipo en el 13,4% de los casos. Nuestro estudio refleja la epidemiología de la ENI en una situación particular y poco común como es la retirada de la vacuna del programa de inmunización infantil con cargo a la administración pública.

Una de las debilidades de este estudio es la carencia de datos previos a la introducción de la VCN7. Con información de ese período se podría estudiar mejor la reducción en la incidencia. Las características de este estudio tampoco permiten conocer si los cambios detectados son debidos a la modificación del programa de inmunización infantil o a otros factores como la tendencia secular de la enfermedad, la presión antibiótica, los cambios en la notificación o cambios debidos al azar<sup>30</sup>. Es posible que alguno de estos factores esté presente en nuestro estudio, ya que la reducción en la incidencia de los casos producidos por serotipos adicionales incluidos en la VCN13 es previa a la introducción de la VCN13.

El lugar de aislamiento de las cepas puede condicionar el serotipado. Las muestras obtenidas de derrame pleural no son detectables por cultivo. En estas situaciones la identificación de serotipo mediante PCR podría constituir una alternativa al cultivo<sup>31</sup> para conocer su serotipo. Muchos de estos casos de derrame pleural con cultivo negativo son causados por el serotipo 1<sup>32</sup>. Además, debido a las enzimas líticas del *S. pneumoniae* (autolisina y neumolisina), algunas cepas pueden perder su viabilidad en pases seriados por cultivo impidiendo llegar a realizar el serotipado<sup>33</sup>. Estas situaciones explican algunas diferencias entre la incidencia de los casos serotipados y los casos totales. No obstante estas discrepancias parecen deberse al azar, al ser su distribución homogénea a durante los años del estudio y entre los grupos de edad.

Como conclusión, el estudio muestra una reducción importante en la incidencia de la ENI producida por serotipos adicionales incluidos en la VCN13 en todos los grupos de edad, lo que apoya la existencia de protección de grupo. Si bien en conjunto la reducción de la incidencia ha sido del 43%, la incidencia de serotipos no incluidos en vacunas conjugadas ha aumentado de manera ininterrumpida, especialmente en menores de 5 años, pero

este aumento todavía no ha compensado la caída de los serotipos vacunales. Los serotipos 8 y 22F suponen el 28,5% de los no incluidos en las vacunas. En el futuro la investigación en vacunas con nuevos serotipos podría aportar un valor importante a las intervenciones en salud pública para controlar la ENI. En todo caso, es imprescindible continuar con los programas de vigilancia activa, epidemiológica y microbiológica para valorar el efecto de la vacunación sobre la incidencia de la enfermedad invasiva<sup>34,35</sup>.

## Financiación

Este trabajo fue parcialmente financiado por SpIDnet (Evaluación del impacto de la vacunación con las vacunas conjugadas en la epidemiología de la enfermedad neumocócica invasiva en Europa), una red financiada por el Centro Europeo para la Prevención y el Control de Enfermedades.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

## Bibliografía

- O'Brien KL, Wolfson LJ, Watt JP, Henkle E, Deloria-Knoll M, McCall N, et al. Burden of disease caused by *Streptococcus pneumoniae* in children younger than 5 years: Global estimates. *Lancet*. 2009;374:893-902. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)61204-6](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(09)61204-6).
- WHO. Pneumococcal vaccines WHO position paper – 2012 - recommendations. *Vaccine*. 2012;30:4717-8. <http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2012.04.093>.
- Feikin DR, Kagucia EW, Loo JD, Link-Gelles R, Puhan MA, Cherian T, et al. Serotype-specific changes in invasive pneumococcal disease after pneumococcal conjugate vaccine introduction: A pooled analysis of multiple surveillance sites. *PLoS Med*. 2013;10:e1001517. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pmed.1001517>.
- Georgalis L, Mozalevskis A, Martínez de Aragón MV, Garrido-Esteba M. Changes in the pneumococcal disease-related hospitalisations in Spain after the replacement of 7-valent by 13-valent conjugate vaccine. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2017;36:575-83. <http://dx.doi.org/10.1007/s10096-016-2834-2>.
- Liyanapathirana V, Nelson EAS, Ang I, Subramanian R, Ma H, Ip M. Emergence of serogroup 15 *Streptococcus pneumoniae* of diverse genetic backgrounds following the introduction of pneumococcal conjugate vaccines in Hong Kong. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2015;81:66-70. <http://dx.doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2014.09.028>.
- Van der Linden M, Falkenhorst G, Perniciaro S, Imöhl M. Effects of infant pneumococcal conjugate vaccination on serotype distribution in invasive pneumococcal disease among children and adults in Germany. *PLoS One*. 2015;10:e0131494. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0131494>.
- González Martínez F, Saavedra Lozano J, Navarro Gómez ML, Santos Sebastián MM, Rodríguez Fernández R, González Sánchez M, et al. Increase in the incidence of invasive pneumococcal disease caused by serotype 19A prior to the implementation of the expanded pneumococcal vaccines. *An Pediatr (Barc)*. 2003 2013;79:288-92. <http://dx.doi.org/10.1016/j.anpedi.2013.02.005>.
- Balsells E, Guillot L, Nair H, Kyaw MH. Serotype distribution of *Streptococcus pneumoniae* causing invasive disease in children in the post-PCV era: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2017;12:e0177113. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0177113>.
- B.O.C.M. de 24 de octubre de 2006. Orden 1869/2006, de 10 de octubre, del Consejero de Sanidad y Consumo, por la que se actualiza el calendario de vacunaciones sistemáticas infantiles de la Comunidad de Madrid. B.O.C.M., núm. 253, pp. 5-6.
- B.O.C.M. de 9 de julio de 2012. Ley 4/2012, de 4 de Jul, de Modificación de la Ley de Presupuestos Generales de la Comunidad de Madrid para el año 2012, y de medidas urgentes de racionalización del gasto público e impulso y agilización de la actividad económica. B.O.C.M., núm. 162, pp. 8-61.
- Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Nota de prensa del Pleno del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud, 14 de enero de 2015. Disponible en: <http://www.msssi.gob.es/gabinete/notasPrensa.do?id=3526>
- B.O.C.M. de 8 de mayo de 2015. Orden 369/2015, de 10 de abril, del Consejero de Sanidad, por la que se da publicidad al Acuerdo adoptado por el Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud, en su reunión de 14 de enero de 2015, sobre el Calendario de Vacunación Infantil del Sistema Nacional de Salud, y se actualiza el Calendario Vacunal Infantil de la Comunidad de Madrid. B.O.C.M., núm. 108, pp. 43-44.
- Fernández Chávez A, Barranco Ordóñez D, Terol Claramonte M, Iniesta Fornies D, Guírola Mayoral M. Evolución de las coberturas por cohorte de nacimiento de la vacuna conjugada frente a neumococo en la Comunidad de Madrid. *Gac Sanit (Espec Congr)*. 2017;31. Disponible en: [http://reunionanualsee.org/2017/documentos/Gaceta\\_Sanitaria.pdf](http://reunionanualsee.org/2017/documentos/Gaceta_Sanitaria.pdf)
- B.O.C.M. de 7 de febrero de 2007. Orden 74/2007, de 22 de enero, del Consejero de Sanidad y Consumo, por la que se modifica la Orden 9/1997, de 15 de enero, para el desarrollo del Decreto 184/1996, de 19 de Dic, en lo que se refiere a las enfermedades de declaración obligatoria, a las situaciones epidémicas y brotes, y al síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) e infección por virus de la inmunodeficiencia humana. B.O.C.M., núm. 32, p. 4.
- Instituto de Estadística de la Comunidad de Madrid. Disponible en: <http://www.madrid.org/iestadis/>
- Waight PA, Andrews NJ, Ladhani SN, Sheppard CL, Slack MPE, Miller E. Effect of the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine on invasive pneumococcal disease in England and Wales 4 years after its introduction: an observational cohort study. *Lancet Infect Dis*. 2015;15:535-43.
- Guevara M, Ezpeleta C, Gil-Setas A, Torroba L, Beristain X, Aguinaga A, et al. Reduced incidence of invasive pneumococcal disease after introduction of the 13-valent conjugate vaccine in Navarre, Spain, 2001-2013. *Vaccine*. 2014;32:2553-62. [http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099\(15\)00028-6](http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(15)00028-6).
- Picazo J, Ruiz-Contreras J, Casado-Flores J, Nogueira S, del Castillo F, Hernández-Sampelayo T, et al. Expansion of serotype coverage in the universal pediatric vaccination calendar: Short-term effects on age- and serotype-dependent incidence of invasive pneumococcal clinical presentations in Madrid, Spain. *Clin Vaccine Immunol CVI*. 2013;20:1524-30. <http://dx.doi.org/10.1128/10.00239-13>.
- Slotved H-C, Dalby T, Hoffmann S. The effect of pneumococcal conjugate vaccines on the incidence of invasive pneumococcal disease caused by ten non-vaccine serotypes in Denmark. *Vaccine*. 2016;34:769-74. <http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2015.12.056>.
- Azzari C, Cortimiglia M, Nieddu F, Moriondo M, Indolfi G, Mattei R, et al. Pneumococcal serotype distribution in adults with invasive disease and in carrier children in Italy: Should we expect herd protection of adults through infants' vaccination? *Hum Vaccines Immunother*. 2016;12:344-50. <http://dx.doi.org/10.1080/21645515.2015>.
- Whitney CG, Farley MM, Hadler J, Harrison LH, Bennett NM, Lynfield R, et al. Decline in invasive pneumococcal disease after the introduction of protein-polysaccharide conjugate vaccine. *N Engl J Med*. 2003;348:1737-46. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa022823>.
- Lindstrand A, Galanis I, Darenberg J, Morfeldt E, Naucler P, Blennow M, et al. Unaltered pneumococcal carriage prevalence due to expansion of non-vaccine types of low invasive potential 8 years after vaccine introduction in Stockholm, Sweden. *Vaccine*. 2016;34:4565-71. <http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2016.07.031>.
- Houseman C, Hughes GJ, Chapman KE, Wilson D, Gorton R. Increased invasive pneumococcal disease, North East England, UK. *Emerg Infect Dis*. 2017;23:122-6. <http://dx.doi.org/10.3201/eid2301.160897>.
- Centro Nacional de Epidemiología, CIBER Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP), Instituto de Salud Carlos III. Resultados de la Vigilancia Epidemiológica de las enfermedades transmisibles. Informe anual 2014. Madrid: CNE; 2016. Disponible en: <http://www.isciii.es/ISCIII/es/contenidos/fd-servicios-cientifico-tecnicos/fd-vigilancias-alertas/fd-enfermedades/pdf.2016/RENAVE.INFORME.ANUAL.2014.pdf>
- European Centre for Disease Prevention and Control. Annual Epidemiological Report 2016 – Invasive pneumococcal disease. Stockholm: ECDC; 2016. Disponible en: <http://ecdc.europa.eu/en/publications-data/invasive-pneumococcal-disease-annual-epidemiological-report-2016-2014-data>
- Hernandez-Bou S, Garcia-Garcia JJ, Gene A, Esteva C, del Amo E, Muñoz-Almagro C. Pneumococcal carriage in children attending a hospital outpatient clinic in the era of pneumococcal conjugate vaccines in Barcelona. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2012;74:258-62. <http://dx.doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2012.07.005>.
- Alfayate-Miguelés S, Ruiz Gómez J, Sanchez-Solis de Querol M, Guerrero Gómez C, Pérez Simón M, Ortiz Romero MM, et al. Antibiotic susceptibility of *Streptococcus pneumoniae* in healthy carrier children in Murcia (Spain). *An Pediatr (Barc)*. 2003 2015;83:183-90. <http://dx.doi.org/10.1016/j.anpedi.2014.10.003>.
- Kaplan SL, Barson WJ, Lin PL, Stovall SH, Bradley JS, Tan TQ, et al. Serotype 19A is the most common serotype causing invasive pneumococcal infections in children. *Pediatrics*. 2010;125:429-36.
- Muñoz-Almagro C, Jordan I, Gene A, Latorre C, Garcia-Garcia JJ, Pallares R. Emergence of invasive pneumococcal disease caused by nonvaccine serotypes in the era of 7-valent conjugate vaccine. *Clin Infect Dis*. 2008;46:174-82.
- Black S. The volatile nature of pneumococcal serotype epidemiology: Potential for misinterpretation. *Pediatr Infect Dis J*. 2010;29:301-3. <http://dx.doi.org/10.1086/524660>.
- Picazo JJ, Contreras JR, Ríos E, Culebras E, Rodríguez-Avial I, Méndez C, et al. Rapid diagnosis of invasive pneumococcal disease in pediatric population. *J Microbiol Methods*. 2013;93:116-20. <http://dx.doi.org/10.1016/j.mimet.2013.03.001>.
- Picazo J, Ruiz-Contreras J, Casado-Flores J, Nogueira S, del Castillo F, Hernández-Sampelayo T, et al. Laboratory-based, 2-year surveillance of pediatric parainfluenza pneumococcal empyema following heptavalent pneumococcal conjugate vaccine universal vaccination in Madrid. *Pediatr Infect Dis J*. 2011;30:471-4. <http://dx.doi.org/10.1097/INF.0b013e31820a418a>.
- Petti CA, Woods CW, Reller LB. *Streptococcus pneumoniae* antigen test using positive blood culture bottles as an alternative method to

- diagnose pneumococcal bacteremia. *J Clin Microbiol.* 2005;43:2510–2, <http://dx.doi.org/10.1128/JCM.43.5.2510-2512.2005>.
34. Rodríguez MAG, González AV, Gavín MAO, Martínez FM, Marín NG, Blázquez BR, et al. Invasive pneumococcal disease: Association between serotype, clinical presentation and lethality. *Vaccine.* 2011;29:5740–6, <http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2011.05.099>.
35. Moraga-Llop FA. Pneumococcal disease and emergence of serotypes in the vaccine era. Transient trends and serotype replacement? *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2009;27:1–4, <http://dx.doi.org/10.1016/j.eimc.2008.09.002>.





Contents lists available at ScienceDirect

## Vaccine

journal homepage: [www.elsevier.com/locate/vaccine](http://www.elsevier.com/locate/vaccine)

## Effectiveness of acellular pertussis vaccine and evolution of pertussis incidence in the community of Madrid from 1998 to 2015

P. Latasa<sup>a,\*</sup>, L. García-Comas<sup>a</sup>, A. Gil de Miguel<sup>b,c</sup>, M.D. Barranco<sup>d</sup>, I. Rodero<sup>a</sup>, J.C. Sanz<sup>e</sup>, M. Ordobás<sup>a</sup>, A. Arce<sup>a</sup>, M. Garrido-Esteba<sup>e</sup>

<sup>a</sup>Subdirectorate of Epidemiology, Health Department of the Community of Madrid, Madrid, Spain

<sup>b</sup>Department of Public Health, University Rey Juan Carlos, Madrid, Spain

<sup>c</sup>Subdirectorate of Promotion, Prevention and Health Education, Health Department of the Community of Madrid, Madrid, Spain

<sup>d</sup>Regional Public Health Laboratory, Health Department of the Community of Madrid, Madrid, Spain

<sup>e</sup>Health Technology Assessment Agency, Carlos III Health Institute, Madrid, Spain

## ARTICLE INFO

## Article history:

Received 16 January 2017

Received in revised form 23 January 2018

Accepted 29 January 2018

Available online xxxx

## Keywords:

*Bordetella Pertussis*

Epidemiology

Pertussis vaccine

Vaccination

## ABSTRACT

**Introduction:** Pertussis is a communicable disease that primarily affects infants. Vaccination has led to an important reduction in the incidence of the disease, however, resurgence of the disease has been observed. This study aimed to analyze the incidence of pertussis and assess the vaccination effectiveness (VE) of different schedules of acellular pertussis vaccination in the community of Madrid.

**Methods:** Pertussis cases notified to the Mandatory Disease Reporting System from 1998 to 2015 were analyzed. Five comparison periods were created: 1998–2001 (reference), 2002–2005, 2006–2009, 2010–2012 and 2013–2015. The incidence ratio (IR) between inter-epidemic periods was analyzed using a Poisson regression. VE was calculated using the screening method. Vaccine status data were collected from the vaccine registry.

**Results:** In total, 3855 cases were notified. Inter-epidemic periods were observed every 3–4 years. The incidence increased (IR: 5.99,  $p < 0.05$ ) in the 2013–2015 period, particularly among infants younger than 1 month (IR: 32.41,  $p < 0.05$ ). Vaccination data were available in 89% of cases. For those receiving the last dose at  $\leq 6$ -month VE was 89.9% (95% confidence interval (CI): 87.3–92.0) after one year of follow-up, and 85.5% (95% CI: 82.4–88.1) after 11 years of follow-up. For those receiving the last dose at 18-months VE decreased from 98.8% (95% CI: 98.3–99.1) to 85.1% (95% CI: 81.9–87.7) in the same period, and for those receiving the last dose at 4-year VE decreased from 99.6% (95% CI: 99.3–99.7) to 79.3% (95% CI: 74.6–83.1).

**Conclusions:** *B. pertussis* is circulating in our population, as shown by the epidemic peaks and increased incidence of pertussis in recent years. VE increased with the number of doses and decreased with the follow-up period. The effect of this and other vaccination strategies must be monitored to control the disease.

© 2018 Elsevier Ltd. All rights reserved.

### 1. Introduction

Pertussis is a highly transmissible bacterial infectious disease caused by *Bordetella pertussis*. Pertussis affects individuals of all ages, although infants younger than 6 months are the most vulnerable age group, with high rates of complications and mortality. Mild symptomatology of prolonged cough commonly occurs in adolescents and adults. Indeed, up to 13–20% of cases

of prolonged cough in adolescents and adults result from infection by *B. pertussis* [1].

The main source of infection for young children are other household members, particularly parents and older siblings [2–7]. Transmission occurs through direct contact with infected persons; their contagiousness is very high, and reported attack rates in unvaccinated children within household contact studies ranged between 58 and 100% [8].

There may be waning of vaccine- and infection-induced immunity [9,10] but vaccination is still the most effective preventive strategy to control pertussis transmission in the population.

Vaccination programs have been introduced worldwide since the 1950s, initially with whole-cell vaccines (diphtheria, tetanus,

\* Corresponding author at: Servicio de Epidemiología, Subdirección de Epidemiología, Dirección General de Salud Pública, Consejería de Sanidad, Comunidad de Madrid, c/ San Martín de Porres, 6-1ª planta, 28035 Madrid, Spain.

E-mail address: [pello.latasa@salud.madrid.org](mailto:pello.latasa@salud.madrid.org) (P. Latasa).

pertussis - DTPw). Subsequently, in the 1990s, many countries began to vaccinate using acellular vaccines (aP), which have a better safety profile. In Spain, the DTPw vaccine was marketed in the 1960s and was administered in 2 annual campaigns to children younger than 1 year. In 1975, the component Pw was introduced in the child vaccination schedule with 3 doses at 3, 5 and 7 months of age. In 1996, the vaccination schedule was changed to 2, 4 and 6 months and a 4th dose was included at 18 months of age. In 1999, the DTPw vaccine was replaced by the DTPa vaccine in the community of Madrid. In 2000, a 5th dose was added at 4 years of age. In 2011, a 6th dose was added at 14 years of age and the type of vaccine was modified, replacing the high-load vaccine with low-load vaccines administered at 4 and 14 years of age. In 2013, the age of vaccination for the 5th dose was changed from 4 to 6 years. The Common Child Vaccination Schedule approved by the Interterritorial Council of the National Health System in March 2013 [11] recommends the administration of DTPa at 2, 4 and 6 months of age, with 2 booster doses at 18 months and 6 years of age [12]. The community of Madrid adopted these recommendations by publishing the child vaccination schedule of the community of Madrid in January 2014 [13].

Pertussis has reemerged in many countries despite the maintenance of high vaccine coverage [1,14–23]. Thus, vaccination may protect against severe forms of the disease, albeit with a more limited effectiveness regarding protection against infection.

The community of Madrid relies on the Epidemiological Surveillance System, which covers its entire population of nearly 6.5 million people, one of the largest populations in the country, to study the distribution and characteristics of the disease. Nearly 20% of pertussis cases notified in Spain from 2007 to 2014 occurred in the community of Madrid [24].

This study aimed to analyze the changes in pertussis incidence from 1998 to 2014 and assess the vaccination effectiveness (VE) of different schedules of aP in the community of Madrid.

## 2. Method

### 2.1. Study population

Cases of pertussis in residents of the community of Madrid that were notified through the Epidemiological Surveillance System from 1998 to 2015 were included. Cases of pertussis in infants with a date of birth from January 2001 to December 2015, and who had been vaccinated with all aP doses, were selected from the notified cases to study VE.

### 2.2. Data collection

Data were collected from the Mandatory Disease Reporting Surveillance System. The definition of a case for epidemiological surveillance purposes is that found in the Epidemiological Surveillance Network of the community of Madrid [25], based on clinical and laboratory criteria. Suspected, probable and confirmed cases with the following definitions were analyzed in this study:

- Suspected: Any case that agrees with the clinical case definition that is not laboratory-confirmed and is not epidemiologically related to a laboratory-confirmed case.
- Probable: A clinically compatible case that meets one of the presumptive diagnostic laboratory criteria.
- Confirmed: Clinically compatible laboratory-confirmed case or epidemiologically related to a laboratory-confirmed case.

Basic data were collected using a standardized form including patient identification and clinical, diagnosis, vaccine and

epidemiological data. Clinical data were revised by consulting data from the Electronic Health Records and asking the respective physicians when necessary. Data on the vaccination status was obtained from the Community of Madrid Vaccination Register, which collects nominal information on the vaccines administered throughout its population, with data available since the end of 2004.

### 2.3. Statistical analysis

The incidence of pertussis cases (cases per 100,000 inhabitants) was analyzed in the period from 1998 to 2015 by age group in years (<1, 1 to 4, 5 to 9, 10 to 14, 15 to 49 and  $\geq 50$  years of age) and months (<1, 1, 2, 3 to 5, 6 to 8 and 9 to 11 months) for the subgroup of infants younger than 1 year.

The years were grouped into 5 periods according to epidemic cycles and changes in the vaccination schedule: 1998–2001, 2002–2005, 2006–2009, 2010–2012 and 2013–2015. The incidence ratios (IRs) of each period were calculated using a Poisson regression.

Cases with complete information on vaccination status were selected to study VE. The doses administered were considered valid if at least 15 days had elapsed from the date of vaccination to the date of onset of symptoms, which is necessary to generate an immune response. VE was calculated using the screening method [26] based on the comparison between the ratio of vaccinated cases and the ratio of the vaccinated population. The approach described by Farrington [27], which adjusts VE to possible confounders using logistic regression models, was used. The model required data on the vaccination coverage of each analysis subgroup. The follow-up period from the vaccination was calculated as the time elapsed between the date of the last dose and the date of onset of symptoms. VE was calculated with a 95% confidence interval (95% CI) for at least 1, 2, 3, 4 and 5 doses, according to the cumulative follow-up period. The short- (1 year) and long-term (12 years) evolution and annual evolution of pertussis were calculated for the recommended vaccination schedule for specific age groups:  $\leq 6$  months ( $\leq 3$  doses), 18 months (4 doses) and  $\geq 4$  years ( $\geq 5$  doses) to reduce the age effect on VE. Statistical significance was set at  $p < 0.05$ . The statistical analysis was performed in STATA v12.

## 3. Results

### 3.1. Incidence

An inter-epidemic period was observed every 3–4 years. At epidemic peaks, the increases in incidence occurred in all age groups, although they were more pronounced in infants younger than 1 year. After a decline in incidence in 2012, a new inter-epidemic period began in the 2013–2015 period (Table 1 and Figs. 1). The highest peaks occurred in 2015 (incidence: 12.41 cases per 100,000 inhabitants), followed by 2011 (6.29 cases per 100,000 inhabitants) and 2014 (5.75 cases per 100,000 inhabitants).

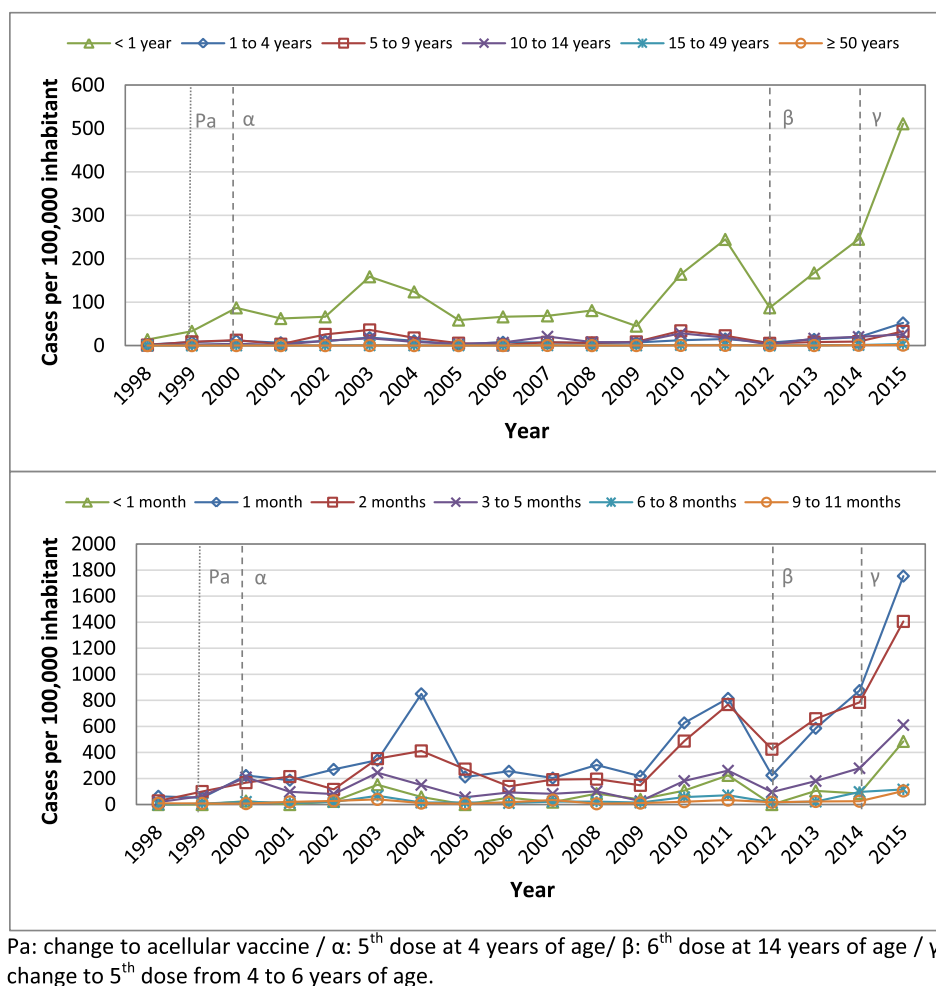
The IRs are outlined in Table 1 using the 1998–2001 inter-epidemic period as the reference. The overall incidence increased 6-fold in the 2013–15 period ( $IR_{2013-15} = 5.99$ ). Although the inter-epidemic period started in 2013, and in previous inter-epidemic periods the rates increased for 1–2 years, the incidence was still increasing in 2015. Incidence rate observed in 2015 was the highest observed since 1998.

The incidence in infants younger than 1 year increased from 50.76 in the 1998–2001 period to 304.93 cases per 100,000 inhabitants in the 2013–2015 period, peaking in the last period. The highest incidence of the 5- to 9-year age group occurred in the

**Table 1**

Cases of pertussis, incidence and incidence ratio (IR) by period in the community of Madrid from 1998 to 2015.

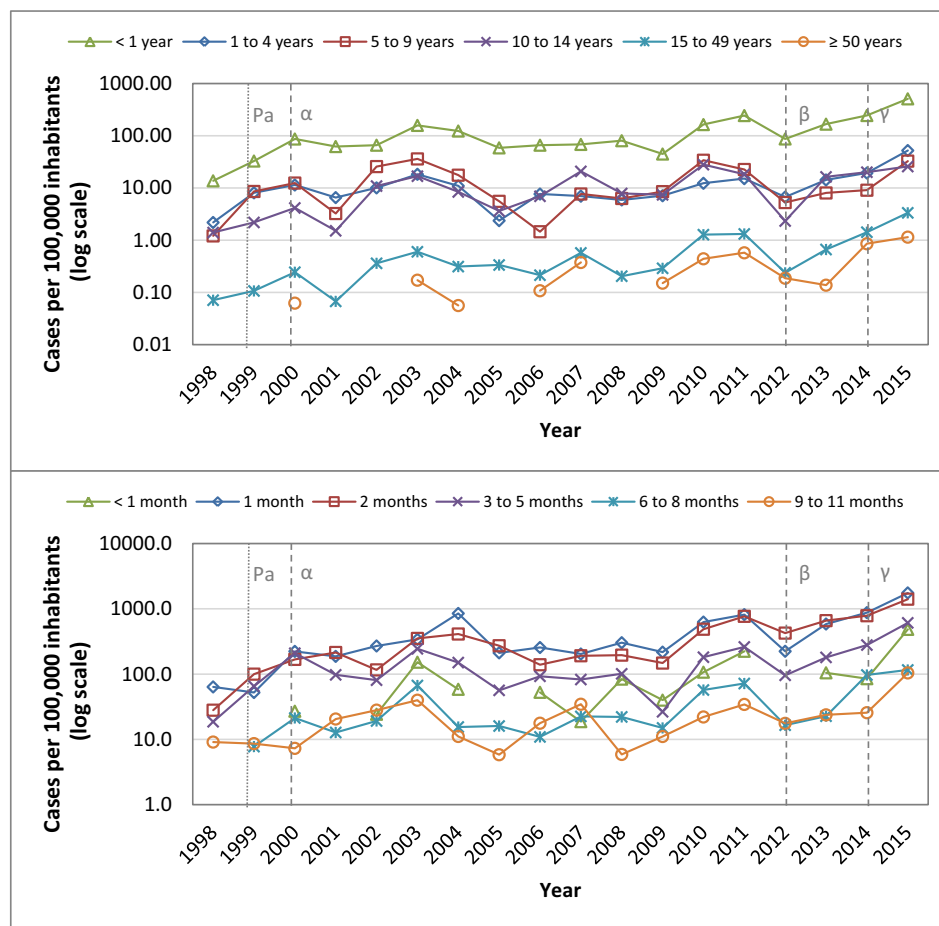
	1998–01	2002–05		2006–09		2010–12		2013–15	
	Cases (incidence)	Cases (incidence)	2002–05/ 1998–2001 IR	Cases (incidence)	2006–2009/ 1998–2001 IR	Cases (incidence)	2010–2012/ 1998–2001 IR	Cases (incidence)	2013–2015/ 1998–2001 IR
<i>Age in months</i>									
<1	1 (6.94)	10 (58.38)	8.41	10 (48.02)	6.92 <sup>NS</sup>	19 (113.53)	16.35	32 (225.02)	32.41
1	19 (132.76)	71 (383.1)	2.89	54 (245.18)	1.85 <sup>NS</sup>	96 (554.3)	4.18	162 (1063.97)	8.01
2	20 (130.42)	60 (284.95)	2.18	40 (168.51)	1.29 <sup>NS</sup>	104 (564.54)	4.33	159 (946.65)	7.26
3–5	49 (99.34)	87 (132.11) <sup>NS</sup>	1.33	53 (74.73)	0.75 <sup>NS</sup>	99 (180.46)	1.82	178 (354.34)	3.57
6–8	6 (10.98)	20 (28.48)	2.59	13 (17.5)	1.59 <sup>NS</sup>	27 (48.56)	4.42	39 (77.14)	7.03
9–11	6 (11.78)	13 (20.15) <sup>NS</sup>	1.71 <sup>NS</sup>	12 (17.29)	1.47 <sup>NS</sup>	13 (24.69)	2.10 <sup>NS</sup>	24 (50.25)	4.26
<i>Age in years</i>									
<1	101 (50.76)	261 (101.43)	2.00	182 (64.73)	1.28 <sup>NS</sup>	358 (166.05)	3.27	594 (304.93)	6.01
1–4	53 (7.08)	94 (10.2)	1.44	76 (6.93)	0.98 <sup>NS</sup>	101 (11.39)	1.61	240 (28.18)	3.98
5–9	62 (6.34)	220 (21.1)	3.33	72 (6.11)	0.96 <sup>NS</sup>	206 (20.49)	3.23	176 (16.71)	2.64
10–14	25 (2.3)	108 (9.93)	4.31	119 (10.73)	4.66	142 (16.07)	6.98	196 (20.83)	9.05
15–49	14 (0.12)	51 (0.4)	3.29	43 (0.32)	2.61	97 (0.95)	7.77	174 (1.8)	14.67
≥50	1 (0.02)	4 (0.06)	3.61 <sup>NS</sup>	12 (0.16)	9.99	25 (0.4)	25.44	48 (0.72)	45.87
Total	256 (1.23)	738 (3.21)	2.61	504 (2.04)	1.66	929 (4.78)	3.88	1428 (7.37)	5.99

IR: incidence ratio/NS: non-significant changes ( $p \geq 0.05$ ) compared to the reference period.**Fig. 1a.** Incidence of pertussis by age group and changes in vaccination schedule in the Community of Madrid, 1998 to 2015.

2002–2005 period. The highest incidences of the other age groups occurred in the 2013–2015 period (Figs. 1 and Table 1).

Similar behavior was observed among infants younger than 1 year, and the population of 1- and 2-month-old infants was the most affected (Figs. 1). The incidence in the 1-month-old popula-

tion increased from 6.94 to 255.02 cases per 100,000 inhabitants and that of the 2-month-old population from 132.76 to 1063.97 cases per 100,000 inhabitants from the 1998–2001 to the 2013–2015 periods. All age groups younger than 1 year had their highest incidence in the 2013–2015 period (Figs. 1 and Table 1).



Pa: change to acellular vaccine / α: 5<sup>th</sup> dose at 4 years of age/ β: 6<sup>th</sup> dose at 14 years of age / γ: change to 5<sup>th</sup> dose from 4 to 6 years of age

Fig. 1b. Incidence of pertussis by age group and changes in vaccination schedule in the Community of Madrid, 1998 to 2015.

3.2. Vaccination effectiveness

The pertussis vaccination coverage in the community of Madrid ranged from 80.5 to 98.7% for primary immunization (3 doses), 74.1–94.9% for the first booster dose (4 doses) and 82.8–98.3% for the second booster dose (5 doses) between study years. In total, 88.7% of cases included data on the vaccination status (2539 cases).

VE increased with the number of doses. The VE was 50.7% with ≥3 doses, 57.7% with ≥4 doses and 79.3% with ≥5 doses, according to the number of doses, for the full follow-up period (12 years). The

VE was 85.5% for ≤6 months, 85.1% for 18 months and 79.3% for ≥4 years, according to the age-recommended vaccination schedule, for the same follow-up period.

The VE decreased with the follow-up period for any number of doses when including cases with longer follow-up periods (from 1 to 12 years). The VE decreased to 44.6% for ≥3 doses, 40.7% for ≥4 doses and 20.4% for ≥5 doses, according to the number of doses. The VE decreased by 5% for ≤6 months, 14% for 18 months and 20% for ≥4 years (Table 2), according to the age-recommended vaccination schedule. Although the decrease in VE was greater in

Table 2 Pertussis vaccine effectiveness by number of doses and schedule according to follow-up period in the community of Madrid.

	<1 year of follow-up			<12 years of follow-up			Dif VE %	Coverage Range	Age in months Md (Range)
	%VE (95% CI)	N	%VC	%VE (95% CI)	N	%VC			
<b>Number of doses</b>									
≥1	84.6 (80.9 to 87.6)	865	85.0	40.4 (29.3 to 49.7)	1765	90.3	-52.3	68.6 to 99.7	36 (2 to 160)
≥2	88.8 (86.0 to 91.1)	577	77.5	46.5 (36.4 to 55.0)	1396	87.8	-47.6	68.6 to 99.6	50 (2 to 160)
≥3	91.6 (89.4 to 93.4)	449	71.0	50.7 (41.3 to 58.6)	1210	85.9	-44.6	68.6 to 98.7	54 (2 to 160)
≥4	97.3 (96.3 to 98.0)	245	46.9	57.7 (49.5 to 64.6)	945	81.9	-40.7	68.6 to 98.3	76 (13 to 160)
≥5	99.6 (99.3 to 99.7)	165	21.2	79.3 (74.6 to 83.1)	527	67.6	-20.4	68.6 to 98.3	99 (13 to 159)
<b>Vaccination schedule</b>									
≤6 months (≤3 doses)	89.9 (87.3 to 92.0)	567	80.8	85.5 (82.4 to 88.1)	808	81.4	-4.9	80.5 to 99.7	6 (2 to 156)
18 months (4 doses)	98.8 (98.3 to 99.1)	210	38.1	85.1 (81.9 to 87.7)	589	71.0	-13.9	74.1 to 94.9	46 (15 to 160)
4 years (≥5 doses)	99.6 (99.3 to 99.7)	165	21.2	79.3 (74.6 to 83.1)	527	67.6	-20.4	68.6 to 98.3	99 (13 to 159)

Dif: difference; Coverage: expressed as%; Md: median; VE: vaccine effectiveness; 95% CI: 95% confidence interval; N: total number of cases;%VC: percentage of vaccinated cases.

the 18-month and  $\geq 4$ -year schedules, the starting effectiveness was also greater. Therefore, the VE at the end of the follow-up was similar in the 3 schedules.

Fig. 2 shows the VE and the number and ratio of cases vaccinated over 12 years of follow-up for age-recommended vaccination schedules.

Vaccination in infants  $\leq 6$  months displayed a stable effectiveness. Most of the vaccinated cases occurred early, before 1 year of follow-up. In the schedule recommended for 18 months of age, most vaccinated cases occurred during the first 3 years of follow-up. In the schedule recommended for schoolchildren  $\geq 4$  years of

age, most vaccinated cases were distributed during the first 7 years of follow-up (Table 2 and Fig. 2).

The vaccinated population  $\leq 6$  months of age had a lower VE at short follow-up periods because they had a high percentage of early-vaccinated cases. More than 70% of those cases occurred within 1 year of follow-up. Most cases occurred before the opportunity to administer the complete primary vaccination. The vaccination schedule recommended for 18 months of age surpasses 90% VE in the first years of follow-up and had a lower percentage of vaccinated cases. The vaccination schedule recommended for 18 months of age had a higher VE.

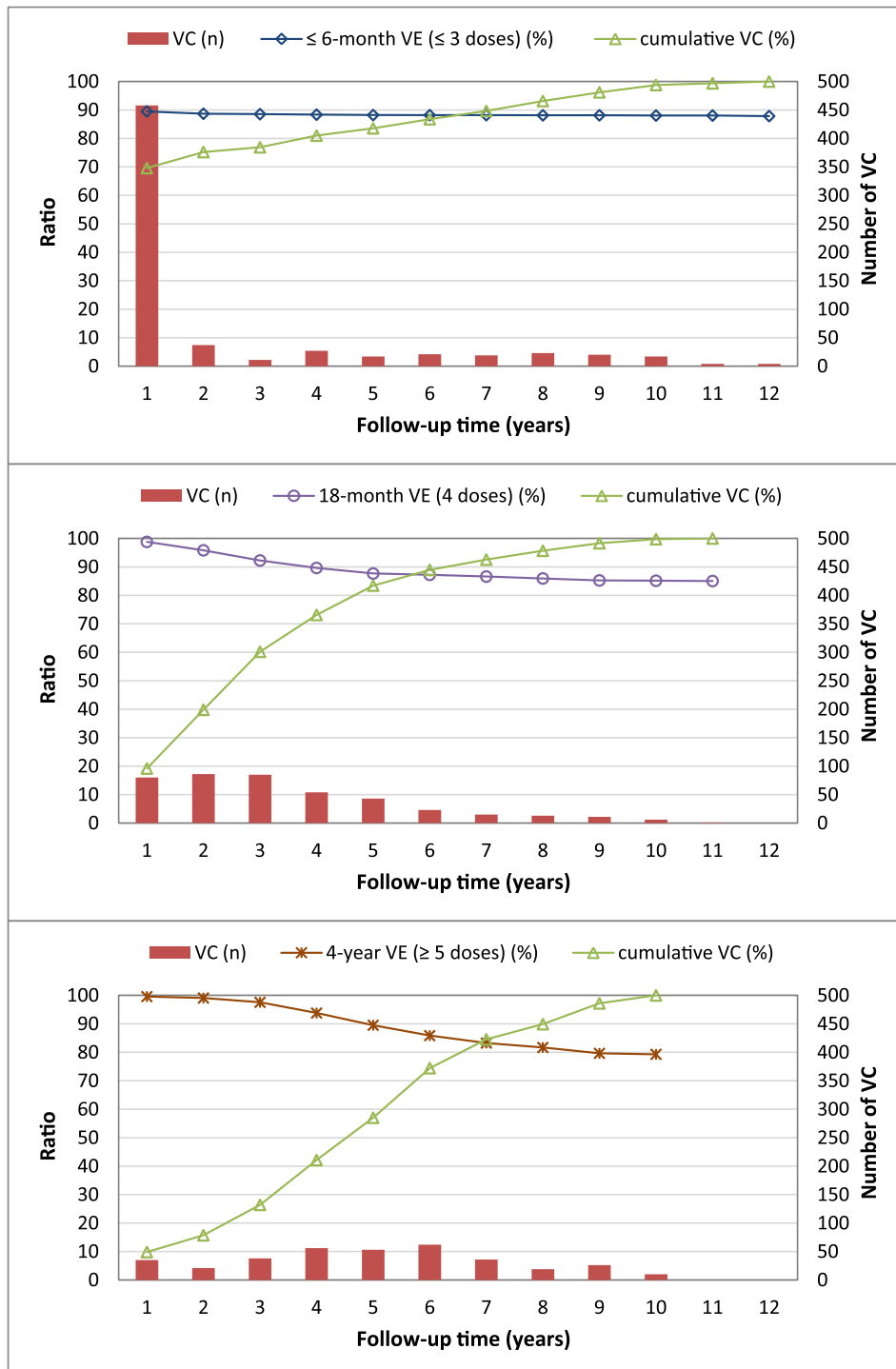


Fig. 2. Vaccinated cases (VC) and vaccine effectiveness (VE) follow-up time and by number of doses in the community of Madrid.



#### 4. Discussion

*B. pertussis* is circulating in our population, as shown by the epidemic peaks every 3–4 years, despite the high pertussis vaccine coverage. This is compatible with a limited VE and may be related to immunity loss over time. VE increased with the number of doses and decreased with time. The vaccination schedule of 3 doses with a booster at 18 months had the best long-term VE.

Our results show an increased pertussis incidence in recent years, that had already been reported in other countries [28]. In Spain, last epidemic period occurred in 2010–2012, with an incidence of 4.34 cases per 100,000 inhabitants [29], similar to the incidence in the community of Madrid in the same period (4.78 cases per 100,000 inhabitants). After the last inter-epidemic period occurred in Spain from 2010 to 2012, the incidence of pertussis began to increase in 2013 and continued showing a growing trend in 2014 and 2015. Notably, the highest incidence peak in the case of the Community of Madrid occurred in 2015. One of the groups most affected by the increase in pertussis incidence is infants younger than 2 months, who are too young to have received their first vaccine doses. In 2014, the state of California recorded a pertussis incidence of 174.6 cases per 100,000 inhabitants in infants younger than 1 year [30], which is lower than the pertussis incidence of 244.9 cases per 100,000 inhabitants recorded in the community of Madrid in the same year and age group.

The effect that the vaccination schedule with 5 and 6 doses at preschool and school age may have on the incidence in infants younger than 1 year is under discussion [20]. Accordingly, introducing the 6th dose in 14-year-old schoolchildren apparently had no effect on the disease incidence among infants younger than 1 year because the incidence increased after adopting this measure, as observed in our study. These results are compatible with those found by Rohani [31].

Our results show that a new epidemic period, larger than the previous, began approximately 4 years after introducing the aP. This phenomenon is similar to those observed in the United States and United Kingdom [32]. Those results are in consonance with those found by Gambhir et al. suggesting that aP efficacy and duration could be lower than wP [33].

The VE of  $\geq 3$  doses and a 12-year follow-up was 50.7% (95% CI: 41.3–58.6%). This figure is compatible with that observed in a paired case-control study conducted in northern California, with a VE of 64.0% (95% CI: 55.5–70.9) for  $\geq 3$  doses [34] when the controls resembled the general population. The cases vaccinated with  $< 3$  doses preclude strictly analyzing the VE because they received doses lower than that recommended in the vaccine package insert; however, the VE gain resulting from applying each new dose can be estimated, as found in other studies [35].

Some studies show immunity loss [22]. Thus, the recommended vaccine schedules must be met, including booster doses, without delays. Most vaccinated cases are infants who have not had time to complete the primary immunization. Higher VE values and fewer vaccinated cases are reported with additional doses. VE decreases with time, thereby suggesting that the vaccine manages to generate immunity temporarily but fails to maintain it. Notwithstanding, these high VE values among vaccinated children older than 1 year are highly relevant in preventing transmission in intra-family settings or other areas of close contacts, in addition to benefiting the individuals themselves. A 34% decrease in VE among adolescents vaccinated with all aP doses was found in another paired case-control study conducted in Washington state [36], corroborating the 40.7% decrease in VE of  $\geq 4$  doses assessed in our study.

The increase in incidence has prompted the development of new diagnostic strategies. Since 2008, the PCR test has been avail-

able to healthcare professionals to confirm the diagnosis of pertussis. The ratio of confirmed cases using this method ranges from 26% in 1998 to 70% in 2015. The increased availability could lead to increased reporting by raising suspected disease awareness among healthcare professionals. However, the effect of the increased use of the test would decrease bias when using case definitions requiring no laboratory confirmation in our study. Changes in the reporting system have also occurred, in addition to diagnostic changes. The automatic identification of cases of Diseases of Compulsory Declaration has been performed since 2010, based on Electronic Health Records using the International Classification of Primary Care codes, thereby ensuring comprehensive reporting. These limitations have been commented on in other studies [37], suggesting that they could have led to disease over-reporting in recent years.

The method used could have created a diagnostic suspicion bias. The suspicion of pertussis decreases with age. The ratio of cases reported by age is similar between the study years and the incidences are similar to those reported for Spain [29] and other countries [30,38] among populations younger than 1 year. Such bias would have no effect on the study of trends or younger populations, although it would affect the detection of older vaccinated cases. Therefore, VE would be overestimated for the 5th (recommended from 4 years of age) and 6th (recommended from 14 years of age) doses due to under-diagnosis of vaccinated cases.

The vaccination coverage in the community of Madrid is relatively high and similar to the coverage of the Spanish territory [29]. Studies show that 93.4 to 94.2% of the population must be immune to *B. pertussis* to interrupt the transmission of pertussis in the community of Madrid [39]. In the best-case scenario, with 97.1% coverage of the first booster dose in 2015 and an 85.1% long-term VE, approximately 82.9% of the population would be immunized, still far from the threshold that would interrupt disease transmission.

New vaccination strategies must be designed, given the difficulty in reaching the immunization threshold that interrupts disease transmission. Two concrete initiatives have been implemented to protect the population in the early stages. The first consists of vaccinating pregnant women, thereby directly protecting through passive transfer of antibodies against pertussis [2]. The second, called the cocoon approach, involves vaccinating the parents, caretakers and other close contacts of infants, thereby indirectly protecting children from transmission by preventing the disease among close contacts [2].

Vaccination during pregnancy is the main strategy because of its effectiveness, safety and logistic advantages over the cocoon strategy [40]. People in close contact with infants  $< 6$  months should be vaccinated if vaccination during pregnancy is not feasible [40,41]. Since December 2015, the community of Madrid has included this evidence in its pertussis vaccination policy, recommending vaccination to pregnant women [42].

It is not known with certainty what type of contact between two individuals is sufficient for transmission of a pathogen [43]. Therefore, the surveillance of this disease must be approached using new tools to improve the epidemiological knowledge of the disease. Sentinel surveillance would be a possibility, with physicians highly motivated and aware of the need to diagnose and report cases in all age groups; this would also allow a more exhaustive identification of the sources of infection in a higher number of cases.

The effect of this and other strategies adopted in our midst must be assessed, in addition to adapting the Surveillance System to the challenges pertussis poses, estimating its burden at all ages and identifying the transmission chains towards controlling the disease and reducing its incidence.

## Conflicts of interest

None

## References

- [1] Cherry JD. Epidemic pertussis in 2012—the resurgence of a vaccine-preventable disease. *N Engl J Med* 2012;367(9):785–7.
- [2] Marti M. Pertussis vaccines: WHO position paper, August 2015—Recommendations. *Vaccine* 2015(Nov 9).
- [3] Jardine A, Conaty SJ, Lowbridge C, Staff M, Vally H. Who gives pertussis to infants? Source of infection for laboratory confirmed cases less than 12 months of age during an epidemic, Sydney, 2009. *Commun Dis Intell Q Rep* 2010;34(2):116–21.
- [4] Baptista PN, Magalhães VS, Rodrigues LC. The role of adults in household outbreaks of pertussis. *Int J Infect Dis IJID Off Publ Int Soc Infect Dis* 2010;14(2):e111–4.
- [5] Wendelboe AM, Hudgens MG, Poole C, Van Rie A. Estimating the role of casual contact from the community in transmission of *Bordetella pertussis* to young infants. *Emerg Themes Epidemiol* 2007;4:15.
- [6] Bisgard KM, Pascual FB, Ehresmann KR, Miller CA, Cianfrini C, Jennings CE, et al. Infant pertussis: who was the source? *Pediatr Infect Dis J* 2004;23(11):985–9.
- [7] Skoff TH, Kenyon C, Cocoros N, Liko J, Miller L, Kudish K, et al. Sources of infant pertussis infection in the United States. *Pediatrics* 2015;136(4):635–41.
- [8] Trainor EA, Nicholson TL, Merkel TJ. *Bordetella pertussis* transmission. *Pathog Dis*; 2015 Nov;73(8). Available from: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4626651/>> [cited 2018 Jan 16].
- [9] Wendelboe AM, Van Rie A, Salmaso S, Englund JA. Duration of immunity against pertussis after natural infection or vaccination. *Pediatr Infect Dis J* 2005;24(5 Suppl):S58–61.
- [10] Klein NP, Bartlett J, Rowhani-Rahbar A, Fireman B, Baxter R. Waning protection after fifth dose of acellular pertussis vaccine in children. *N Engl J Med* 2012;367(11):1012–9.
- [11] Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Nota de prensa del Pleno del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud, 14 de enero de; 2015. Available from: <<http://www.msssi.gob.es/gabinete/notasPrensa.do?id=3526>>.
- [12] Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad CI del SN de S. Calendario común de vacunación infantil; 2013. Available from: <<http://www.msssi.gob.es/ciudadanos/proteccionSalud/vacunaciones/docs/CalendarioVacunacionmar2013.pdf>>.
- [13] B.O.C.M. Núm. 310. ORDEN 1118/2013, de 27 de diciembre, de la Consejería de Sanidad de la Comunidad de Madrid, por la que se acuerda publicar el calendario común de vacunación infantil en la Comunidad de Madrid; 2013. Available from: <[http://w3.bocm.es/boletin/CM\\_Orden\\_BOCM/2013/12/31/BOCM-20131231-5.PDF](http://w3.bocm.es/boletin/CM_Orden_BOCM/2013/12/31/BOCM-20131231-5.PDF)>.
- [14] Manzanares S, Lafuente S, Martí M, Simon P, Gorrindo P, Caylà JA. Incidence of whooping cough in the city of Barcelona between 1999 and 2011. *Enfermedades Infecc Microbiol Clínica*. 2013;31(3):156–8.
- [15] Wiese-Posselt M, Hellenbrand W. Changes to the varicella and pertussis immunisation schedule in Germany 2009: background, rationale and implementation. *Euro Surveill Bull Eur Sur Mal Transm Eur Commun Dis Bull* 2010;15(16).
- [16] de Greeff SC, Mooi FR, Schellekens JFP, de Melker HE. Impact of acellular pertussis preschool booster vaccination on disease burden of pertussis in The Netherlands. *Pediatr Infect Dis J* 2008 Mar;27(3):218–23.
- [17] Public Health England HPA. Pertussis: guidelines for public health management; 2012. Available from: <<https://www.gov.uk/government/publications/pertussis-guidelines-for-public-health-management>> [cited 2015 Dec 1].
- [18] Moerman L, Leventhal A, Slater PE, Anis E, Yishai R, Marva E. The re-emergence of pertussis in Israel. *Isr Med Assoc J IMAJ* 2006;8(5):308–11.
- [19] Skowronski DM, De Serres G, MacDonald D, Wu W, Shaw C, Macnabb J, et al. The changing age and seasonal profile of pertussis in Canada. *J Infect Dis* 2002;185(10):1448–53.
- [20] Lavine JS, Bjørnstad ON, de Blasio BF, Storsaeter J. Short-lived immunity against pertussis, age-specific routes of transmission, and the utility of a teenage booster vaccine. *Vaccine* 2012;30(3):544–51.
- [21] Grgic-Vitek M, Klavs I, Kraigher A. Re-emergence of pertussis in Slovenia: time to change immunization policy. *Vaccine* 2008;26(15):1874–8.
- [22] van der Maas NAT, Mooi FR, de Greeff SC, Berbers GAM, Spaendonck MAEC, de Melker HE. Pertussis in the Netherlands, is the current vaccination strategy sufficient to reduce disease burden in young infants? *Vaccine* 2013;31(41):4541–7.
- [23] Grant CC, Reid S. Pertussis continues to put New Zealand's immunisation strategy to the test. *N Z Med J* 2010;123(1313):46–61.
- [24] de Epidemiología Servicio. Morbilidad por enfermedades de declaración obligatoria, año 2012. *Bol Epidemiológico Comunidad Madr*. 2013;19(11):3–67.
- [25] Instituto de Salud Pública, Consejería de Sanidad y Consumo. Documentos Técnicos de Salud Pública no 69. Manual de Notificación. Sistema de Enfermedades de Declaración Obligatoria; 2006. Available from: <<http://www.madrid.org/cs/Satellite?blobcol=urldata&blobheader=application/pdf&blobkey=id&blobtable=MungoBlobs&blobwhere=1202740885300&ssbinary=true>>.
- [26] Orenstein WA, Bernier RH, Dondero TJ, Hinman AR, Marks JS, Bart KJ, et al. Field evaluation of vaccine efficacy. *Bull World Health Organ*. 1985;63(6):1055–68.
- [27] Farrington CP. Estimation of vaccine effectiveness using the screening method. *Int J Epidemiol* 1993;22(4):742–6.
- [28] Amirthalingam G, Gupta S, Campbell H. Pertussis immunisation and control in England and Wales, 1957 to 2012: a historical review. *Euro Surveill Bull Eur Sur Mal Transm Eur Commun Dis Bull* 2013;18(38).
- [29] Sizaire V, Garrido-Esteva M, Masa-Calles J, Martínez de Aragón MV. Increase of pertussis incidence in 2010 to 2012 after 12 years of low circulation in Spain. *Euro Surveill Bull Eur Sur Mal Transm Eur Commun Dis Bull* 2014;19(32).
- [30] Pertussis Epidemic—California, 2014. *Ann Emerg Med* 2015; 65(5):568–70.
- [31] Rohani P, Zhong X, King AA. Contact network structure explains the changing epidemiology of pertussis. *Science* 2010;330(6006):982–5.
- [32] Althouse BM, Scarpino SV. Asymptomatic transmission and the resurgence of *Bordetella pertussis*. *BMC Med* 2015;13:146.
- [33] Gambhir M, Clark TA, Cauchemez S, Tartof SY, Swerdlow DL, Ferguson NM. A change in vaccine efficacy and duration of protection explains recent rises in pertussis incidence in the United States. *PLOS Comput Biol* 2015;11(4):e1004138.
- [34] Baxter R, Bartlett J, Rowhani-Rahbar A, Fireman B, Klein NP. Effectiveness of pertussis vaccines for adolescents and adults: case-control study. *BMJ* 2013;347:f4249.
- [35] Juretzko P, von Kries R, Herrmann M, Wirsing von König CH, Weil J, Giani G. Effectiveness of acellular pertussis vaccine assessed by hospital-based active surveillance in Germany. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am* 2002;35(2):162–7.
- [36] Acosta AM, DeBolt C, Tasslimi A, Lewis M, Stewart LK, Misegades LK, et al. Tdap vaccine effectiveness in adolescents during the 2012 Washington State pertussis epidemic. *Pediatrics* 2015 Jun;135(6):981–9.
- [37] Chiappini E, Stival A, Galli L, de Martino M. Pertussis re-emergence in the post-vaccination era. *BMC Infect Dis* 2013 Mar;26(13):151.
- [38] Public Health England HPA. Whooping cough (pertussis) statistics; 2014. Available from: <<https://www.gov.uk/government/publications/whooping-cough-pertussis-statistics>> [cited 2015 Dec 2].
- [39] Anderson RM, May RM. *Infectious Diseases of Humans: Dynamics and Control*. OUP Oxford; 1992. p. 772.
- [40] Forsyth K, Plotkin S, Tan T, Wirsing von König CH. Strategies to decrease pertussis transmission to infants. *Pediatrics* 2015 Jun;135(6):e1475–82.
- [41] Centro Nacional de Epidemiología I de SCI. Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica. Protocolos de enfermedades de declaración obligatoria. Madrid; 2013.
- [42] Comunidad de Madrid, Consejería de Sanidad, Dirección General de Salud Pública. Instrucción de la Dirección General de Salud Pública sobre vacunación frente a la tosferina; 2015. Available from: <<http://www.ampap.es/wp-content/uploads/2015/12/instruccion-DGSP-tosferina-embarazadas.pdf>>.
- [43] Kretzschmar M, Mikołajczyk RT. Contact Profiles in Eight European Countries and Implications for Modelling the Spread of Airborne Infectious Diseases. *PLoS ONE*; 2009 Jun 17;4(6). Available from: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2691957/>> [cited 2018 Jan 16].



Original

## Impacto de la vacuna triple vírica sobre la incidencia de la parotiditis en la Comunidad de Madrid y evaluación de la efectividad de la cepa Jeryl-Lynn entre 1998 y 2016

Pello Latasa<sup>a,\*</sup>, María Ordoñas<sup>a</sup>, Macarena Garrido-Esteba<sup>b</sup>, Juan Carlos Sanz<sup>c</sup>, Angel Gil de Miguel<sup>d</sup> y Luis García-Comas<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Subdirección General de Epidemiología, Dirección General de Salud Pública de la Comunidad de Madrid, Madrid, España

<sup>b</sup> Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, Instituto de Salud Carlos III, Madrid, España

<sup>c</sup> Laboratorio Regional de Salud Pública, Dirección General de Salud Pública de la Comunidad de Madrid, Madrid, España

<sup>d</sup> Departamento de Salud Pública, Universidad Rey Juan Carlos, Madrid, España

### INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

#### Historia del artículo:

Recibido el 12 de septiembre de 2018

Aceptado el 10 de enero de 2019

On-line el xxx

#### Palabras clave:

Paperas

Vacuna contra el

sarampión-parotiditis-rubéola

Epidemiología

Efectividad

Vigilancia en salud pública

### RESUMEN

**Introducción y objetivo:** La parotiditis se caracteriza por la inflamación de la glándula parótida y fiebre, y es prevenible mediante vacunación con triple vírica (TV). El objetivo es evaluar el impacto y la efectividad vacunal (EV).

**Material y métodos:** Se seleccionaron los casos notificados al Sistema de Enfermedades de Declaración Obligatoria entre 1998 y 2016. La EV se calculó en cohortes vacunadas con 2 dosis de Jeryl-Lynn, y el impacto comparando las incidencias por edad y por cohortes Rubini (1995-1998) y Jeryl-Lynn (1999-2002) en los periodos 1998-2004, 2005-2009 y 2010-2015. Las estimaciones por grupo de edad y período se compararon con las del período anterior y las estimaciones por cohortes se compararon entre sí dentro de cada período mediante razones de incidencia (RI) empleando modelos de Poisson. La EV se estimó empleando el método de cribado mediante modelos de regresión logística.

**Resultados:** Se notificaron 13.816 casos. La incidencia en 2005-2009 fue superior a la de 1998-2004 (RI: 1,46; IC 95%: 1,40-1,53), y en 2010-2015 se mantuvo estable (RI: 0,99; IC 95%: 0,95-1,03). La incidencia anual media de las cohortes Rubini fue de 69,43 casos por 100.000 habitantes y la de las cohortes Jeryl-Lynn de 32,24. La RI fue de 0,25 (IC 95%: 0,22-0,29), 0,55 (IC 95%: 0,49-0,61) y 0,88 (IC 95%: 0,76-1,00) para cada periodo, respectivamente. Se incluyeron 2.574 casos en el estudio de EV. La EV disminuyó con el tiempo al alcanzar valores no significativos tras 7 años de seguimiento (EV: 55%; IC 95%: 82 a -12%).

**Conclusiones:** El comportamiento de la parotiditis se caracteriza por presentar fluctuaciones, cambios en la presentación etaria y una disminución de la EV.

© 2019 Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

## Impact of the MMR vaccine on the incidence of mumps in the Community of Madrid and evaluation of the effectiveness of the Jeryl-Lynn strain. Years 1998-2016

### ABSTRACT

**Introduction:** Mumps is characterised by parotid inflammation and fever and is preventable by vaccination with MMR vaccine. The objective of the study is to assess the impact and effectiveness of the vaccine.

**Material and methods:** Cases notified to the Notifiable Disease System between 1998 and 2016 were used for the study. The vaccine effectiveness (VE) was calculated in cohorts vaccinated with two doses of Jeryl-Lynn, and the impact was calculated by comparing incidences by age and by Rubini (1995-1998) and Jeryl-Lynn (1999-2002) cohorts during the periods 1998-2004, 2005-2009 and 2010-2015.

#### Keywords:

Mumps

Measles-mumps-rubella vaccine

Epidemiology

Effectiveness

Public health surveillance

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [latasa@salud.madrid.org](mailto:latasa@salud.madrid.org) (P. Latasa).

<https://doi.org/10.1016/j.medcli.2019.01.012>

0025-7753/© 2019 Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.



The incidences for age group and period were compared with the previous period and the incidences for cohorts were compared within a period with incidence ratios (IR) using Poisson models. The VE was estimated using the screening method using logistic regression models.

**Results:** 13,816 cases were reported. The incidence in 2005-2009 was higher than in 1998-2004 (IR: 1.46, 95% CI: 1.40-1.53), and it remained stable in 2010-2015 (IR: 0.99, 95% CI: 0.95-1.03). The average incidence rate of the Rubini cohort was 69.43 and the Jeryl-Lynn cohort was 32.24. The IR was 0.25 (95% CI: 0.22-0.29), 0.55 (95% CI: 0.49-0.61) and 0.88 (95% CI: 0.76-1.00) for each period respectively. 2,574 cases were included in the VE study. EV decreased over time reaching not significant values after seven years of follow-up (VE: 55%, 95% CI: 82 to -12%).

**Conclusions:** Parotiditis behavior is characterised by fluctuations, changes in presentation and a decrease in VE.

© 2019 Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

## Introducción

La parotiditis es una enfermedad vírica aguda caracterizada por la inflamación de las glándulas parótidas y la aparición de fiebre. Aproximadamente la mitad de las infecciones son asintomáticas. La enfermedad puede producir complicaciones, siendo las principales la orquitis (10-20%), la meningitis (5-10%) y la encefalitis (< 1%)<sup>1</sup>.

La morbilidad ocasionada por esta enfermedad puede ser prevenida mediante la administración de la vacuna triple vírica (TV) que incluye un componente frente al virus de la parotiditis. La vacuna TV se incluyó en el calendario de vacunación infantil en España en el año 1981 con una pauta de 2 dosis a los 15 meses y 11 años de edad<sup>2</sup>. En 1996 se realizó un estudio de seroprevalencia en España que mostró un descenso de la prevalencia de anticuerpos antes de los 11 años de edad. Como consecuencia a ese hallazgo en 1999 se actualizó la pauta de vacunación adelantando la edad de administración de la segunda dosis de los 11 años a una edad comprendida entre los 4 y los 6 años<sup>3</sup>. Estas recomendaciones se introdujeron en los calendarios vacunales infantiles de la Comunidad de Madrid (CM). En el primer calendario (Orden 577/1994, de 29 junio) se incluyó una dosis de TV a los 15 meses y una dosis de rubéola a los 11 años, que en 1996 pasó a ser de TV. En 1999 la edad de administración de la segunda dosis se adelantó de los 11 a los 4 años manteniéndose la dosis de los 11 hasta el año 2004<sup>4</sup>.

La vacuna TV redujo drásticamente la incidencia de parotiditis en España hasta valores por debajo de los 20 casos por 100.000 habitantes y año. Las primeras vacunas frente a parotiditis se desarrollaron en los años sesenta utilizando las cepas Jeryl-Lynn y Urabe<sup>5</sup>. En 1992 se retiró la cepa Urabe por su asociación con efectos adversos y se fue incorporando la cepa Rubini. Entre 1993 y 1999 la cepa Rubini se administró de forma variable junto con la cepa Jeryl-Lynn en la mayor parte del territorio español<sup>6</sup>. En la CM la cepa Rubini se administró entre el 1 de noviembre de 1996 y el 30 de abril de 1999 (tabla 1). El estudio de los brotes de parotiditis que se dieron entre población vacunada de varias de las comunidades puso en evidencia la baja efectividad de la cepa Rubini. A partir de 1999 la cepa vacunal utilizada en España fue la cepa Jeryl-Lynn. En el momento actual la vacuna TV contiene la cepa Jeryl-Lynn o la cepa RIT 4385, derivada de la anterior, como componente frente al virus de la parotiditis<sup>6</sup>.

La parotiditis es una Enfermedad de Declaración Obligatoria (EDO) en España. A pesar de las elevadas coberturas de los programas de vacunación se observan picos epidémicos periódicos debido a la acumulación de personas susceptibles en la población<sup>6</sup>. Desde los años 90 se han descrito 4 ondas epidémicas en España. La onda iniciada en 2010 alcanzó su pico máximo en 2013, siendo la más alta desde 1996<sup>7,8</sup>. Teniendo en cuenta que la mayor parte de los casos estaban vacunados con la vacuna TV que contiene la cepa Jeryl-Lynn o derivada de esta, esta situación es compatible con una baja efectividad debida al posible escape antigénico del virus de la parotiditis frente los anticuerpos producidos por esta cepa<sup>9</sup>.

**Tabla 1**

Cepa de vacunación administrada en la Comunidad de Madrid según cohorte de nacimiento

Pre vacunal	Jeryl-Lynn	Rubini	Jeryl-Lynn
...	1989	1995	1999
1985	1990	1996	2000
1986	1991	1997	2001
1987	1992	1998	2002
1988	1993		2003
	1994		2004
			2005
			2006
			2007
			2008
			2009
			2010
			2011
			2012
			2013
			2014
			2015
			2016

El objetivo de este estudio es valorar el impacto de la vacunación con la TV sobre la incidencia de la parotiditis en la CM y la efectividad de la cepa Jeryl-Lynn frente al virus de la parotiditis.

## Material y métodos

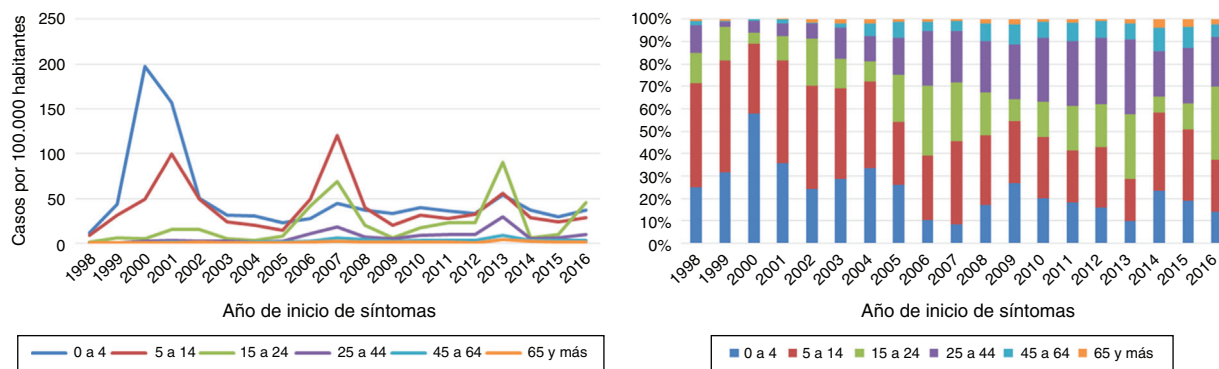
### Selección de casos

Para evaluar el impacto se incluyeron todos los casos (sospechosos, probables y confirmados) de parotiditis residentes en la CM notificados al Sistema de EDO desde el año 1998 hasta el año 2016. La definición de caso se basó en los criterios clínicos, epidemiológicos y de laboratorio establecidos por la Red de Vigilancia Epidemiológica. Para el presente estudio se consideró como caso de parotiditis a aquellos pacientes con inflamación aguda de la parótida u otras glándulas salivares, sensible al tacto y autolimitada, de más de 2 días de duración, sin otras causas aparentes.

Para la estimación de la efectividad vacunal (EV) se seleccionaron los casos pertenecientes a las cohortes vacunadas con Jeryl-Lynn, con 2 dosis de vacunación documentada con TV y tiempo transcurrido desde la vacunación y el inicio de los síntomas superior a 15 días. Se excluyeron los casos vacunados con anterioridad al año 2004.

### Fuente de información y variables

El sistema de EDO recoge datos demográficos (sexo, edad, lugar de nacimiento y lugar de residencia), datos clínicos (fecha de inicio de los síntomas y manifestaciones clínicas), de diagnóstico (clínico, serológico o microbiológico), de la situación de vacunación (estado



**Figura 1.** Incidencia de parotiditis (casos por 100.000 habitantes) y distribución porcentual de los casos por grupo de edad. Sistema de Enfermedades de Declaración Obligatoria. Comunidad de Madrid. Años 1998-2016.

vacunal, número de dosis y fecha de la última dosis) y datos epidemiológicos (asociación a otros casos y colectivos). Se calculó el tiempo de seguimiento desde la vacunación como el tiempo transcurrido entre la fecha de la última dosis y la fecha de inicio de los síntomas. Se calculó la EV con su intervalo de confianza al 95% (IC 95%) para al menos 2 dosis de TV, según el tiempo de seguimiento acumulado. El registro de vacunación de la CM recoge información nominal sobre las vacunas administradas desde el año 2004 y permite conocer la cobertura de vacunación anual. Las poblaciones utilizadas proceden del Padrón Continuo del Instituto de Estadística de la CM.

### Análisis de los datos

Se ha estimado la incidencia anual de parotiditis (número de casos por 100.000 habitantes) total, por grupos de edad y de cohorte de nacimiento. Los grupos de edad considerados fueron 0-4 años, 5-14 años, 15-24 años, 45-64 años y >64 años. Las cohortes de nacimiento se agruparon según la cepa frente al virus de la parotiditis recomendada: Rubini (1995-1998) y Jeryl-Lynn (1999-2002).

Para analizar la evolución de la incidencia se ha dividido el período de estudio teniendo en cuenta las ondas epidémicas detectadas, y se ha calculado la incidencia anual media total y por grupos de edad y de cohortes de cada período. La incidencia por grupos de edad se estimó para los períodos 1998-2004, 2005-2009 y 2010-2015 y la incidencia por grupos de cohortes para los mismos períodos excluyendo los años 1998 y 1999, con el fin de igualar la oportunidad de vacunación con una dosis en ambos grupos. Las estimaciones de cada grupo de edad y período se compararon con las del período anterior, mientras que las estimaciones por cohortes se realizaron comparando la cohorte Jeryl-Lynn con la Rubini dentro de cada período. Estas comparaciones se expresaron mediante razones de incidencia (RI) calculadas con

modelos de regresión de Poisson, con un nivel de confianza del 95%.

La EV se ha estimado mediante el método de cribado que compara la proporción de casos vacunados con la proporción de la población vacunada<sup>10</sup>. Se utilizó el método descrito por Farrington que permite ajustar la EV por factores de confusión usando modelos de regresión logística<sup>11</sup>. Se ha ajustado el modelo por la edad de los casos al inicio de los síntomas. La EV se calculó como  $(1-OR) \times 100$  con su IC 95%.

Los análisis estadísticos se realizaron con STATA versión 12.

### Resultados

#### Incidencia anual total y por grupos de edad

Entre 1998 y 2016 se notificaron 13.816 casos de parotiditis. Se observaron 3 picos epidémicos en los años 2001, 2007 y 2013. El grupo de edad de mayor incidencia fue diferente en cada pico, teniendo mayor incidencia el grupo de 0-4 años en 2001, el grupo de 5-14 en 2007 y el grupo de 15-24 en el 2013 (fig. 1).

#### Incidencia anual media por períodos

En los períodos 1998-2004 y 2010-2015 la mayor incidencia anual media se observó en el grupo de 0-4 años de edad, mientras que en el período 2005-2009 el grupo de mayor incidencia fue el de 5-14 años (tabla 2). La incidencia del período 2005-2009 fue superior a la del período previo (RI: 1,46; IC 95%: 1,40-1,53), mientras que la del período 2010-2015 se mantuvo estable (RI: 0,99; IC 95%: 0,95-1,03) (tabla 2).

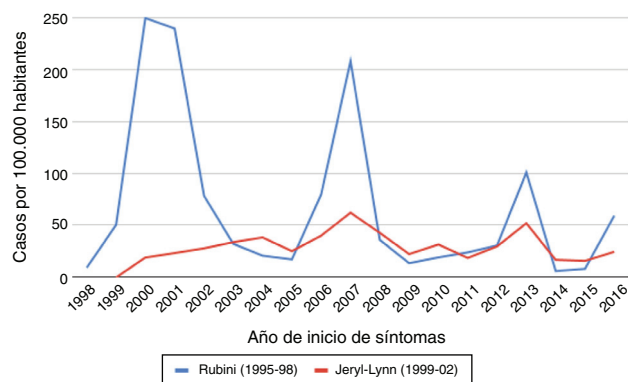
**Tabla 2**

Casos e incidencia anual media de parotiditis (casos por 100.000 habitantes) por grupo de edad y período

Grupo de edad	Casos (incidencia anual media)			RI (IC 95%)	
	1998-2004	2005-2009	2010-2015	05-09/98-04	10-15/05-09
0-4	1.301 (72,08)	562 (33,06)	816 (37,98)	0,46 (0,42-0,51)	1,15 (1,03-1,28)
5-14	1.451 (39,76)	1.373 (48,48)	1.290 (33,22)	1,22 (1,13-1,31)	0,69 (0,64-0,74)
15-24	403 (7,44)	1.004 (28,87)	1.069 (28,23)	3,88 (3,45-4,35)	0,98 (0,9-1,07)
25-44	235 (1,82)	955 (8,65)	1.525 (11,66)	4,75 (4,12-5,48)	1,35 (1,24-1,46)
45-64	55 (0,64)	238 (3,28)	412 (4,18)	5,13 (3,83-6,88)	1,27 (1,09-1,49)
65 y más	25 (0,46)	58 (1,32)	107 (1,76)	2,89 (1,81-4,62)	1,33 (0,97-1,84)
Total	3.553 (9,28)	4.201 (13,57)	5.219 (13,44)	1,46 (1,4-1,53)	0,99 (0,95-1,03)

Sistema de Enfermedades de Declaración Obligatoria. Comunidad de Madrid. Años 1998-2015.

IC 95%: intervalo de confianza al 95%; RI: razón de incidencias.



**Figura 2.** Incidencia de parotiditis (casos por 100.000 habitantes) por cohorte de nacimiento. Sistema de Enfermedades de Declaración Obligatoria. Comunidad de Madrid. Años 1998-2016.

*Incidencia por cohortes de nacimiento*

La incidencia anual media de las cohortes Rubini (1995-1998) fue de 69,43 casos por 100.000 habitantes (2.580 casos) y la de las cohortes Jeryl-Lynn (1999-2002) fue de 32,24 (1.246 casos). La incidencia anual de ambos grupos se muestra en la [figura 2](#).

La incidencia anual media en las cohortes Jeryl-Lynn (1999-2002) es menor en todos los períodos. La diferencia es máxima en el primer período y va disminuyendo hasta resultar no significativa en el último período ([tabla 3](#)).

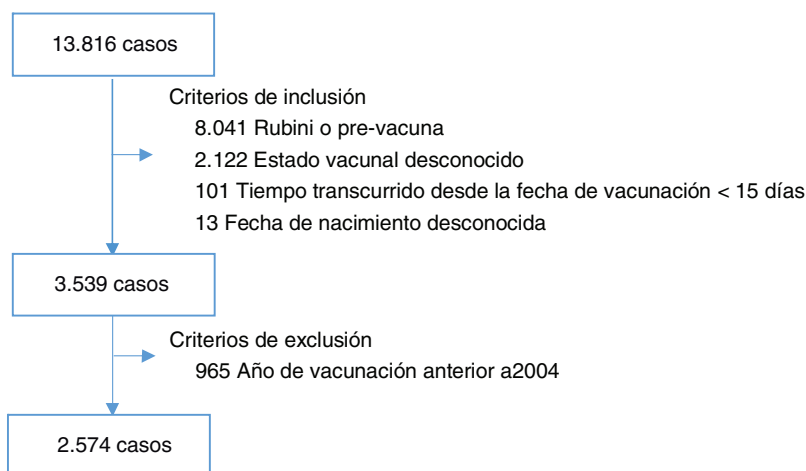
*Efectividad de la vacunación*

De los 13.816 casos notificados se incluyeron 2.574 en el estudio de EV ([fig. 3](#)). La cobertura de vacunación osciló en un rango del 60 al 88% en los casos y del 83 al 99% en la población general.

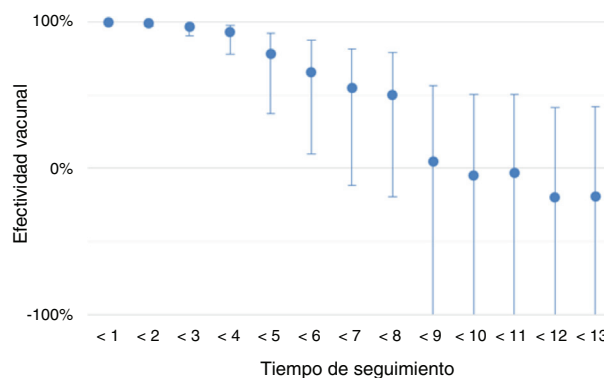
**Tabla 3**  
Casos e incidencia anual media de parotiditis (casos por 100.000 habitantes) por cohortes de nacimiento y período

Cohorte de nacimiento	Casos (incidencia anual media)		
	2000-2004	2005-2009	2010-2015
Rubini (1995-1998)	1.201 (119,74)	777 (70,54)	432 (31,43)
Jeryl-Lynn (1999-2002)	289 (30,17)	462 (38,47)	403 (27,51)
	RI (IC 95%)		
Jeryl-Lynn/Rubini	0,25 (0,22-0,29)	0,55 (0,49-0,61)	0,88 (0,76-1,00)

Sistema de Enfermedades de Declaración Obligatoria. Comunidad de Madrid. Años 1998-2015.  
IC 95%: intervalo de confianza al 95%; RI: razón de incidencias.



**Figura 3.** Selección de la población a estudio. Sistema de Enfermedades de Declaración Obligatoria. Comunidad de Madrid. Años 1998-2016.



**Figura 4.** Efectividad de 2 dosis de TV con la cepa Jeryl-Lynn frente a parotiditis según el tiempo de seguimiento, ajustada por edad. Sistema de Enfermedades de Declaración Obligatoria. Comunidad de Madrid. Años 2004-2015.

Durante el primer año de seguimiento la EV es del 100% y disminuye con el tiempo de seguimiento hasta que el límite inferior del intervalo de confianza rebasa el valor nulo tras 7 años de seguimiento (EV: 55%; IC 95%: 82 a -12%) ([fig. 4](#)).

**Discusión**

El componente frente a la parotiditis de la vacuna TV ofrece una protección limitada frente a la enfermedad. Los ciclos epidémicos no se interrumpen y afectan a grupos etarios cada vez mayores tal y como se observa en estudios realizados en otras poblaciones con elevadas coberturas de vacunación<sup>12,13</sup>.

Las cohortes Rubini (1995-1998) tuvieron una mayor incidencia de parotiditis durante las ondas epidémicas. En los últimos años del período de estudio el nivel de endemia basal fue mayor en las cohortes Jeryl-Lynn (1999-2002). Esto podría ser debido a que las

cohortes Rubini son más susceptibles y la inmunización natural durante las ondas epidémicas alcanza cotas más elevadas, disminuyendo más rápidamente la bolsa de susceptibles. Esto también explicaría que el impacto en la reducción de la incidencia sea mayor en los 2 primeros períodos mientras que no muestra diferencias en el último. Sin embargo, esta reducción del impacto también podría ser secundaria a las campañas de recaptura que se realizaron en las cohortes Rubini para la administración de una dosis adicional de TV con la cepa Jeryl-Lynn.

Una de las limitaciones del presente estudio es la dificultad para clasificar la cepa de vacunación en la comparación de cohortes. A mediados del año 1999 se produjo el cambio de cepa, por lo que las personas nacidas en 1998 habrían recibido la primera dosis de Jeryl-Lynn siendo considerados como Rubini. Esto conllevaría a una infraestimación del impacto. Otra posible limitación podría darse al analizar la evolución de la EV. Con el tiempo de seguimiento se reduce la población a estudio y las estimaciones resultan menos estables. Como principales fortalezas cabe destacar el tamaño de la población estudia y la utilización de diferentes métodos lo que permite sumar las fortalezas de distintos diseños. Asimismo, los resultados hallados son coherentes entre sí, y con los aportados por diferentes estudios.

La vacuna ofrece una elevada protección tras los primeros años de vacunación que va disminuyendo hasta desaparecer a partir de los 7 años de seguimiento. En nuestro entorno la vacuna ha mostrado su efectividad para prevenir casos en situación de brote, no obstante, esa protección podría empezar a reducirse de forma temprana. En Navarra se encontró un resultado similar al obtenido en este estudio con una reducción de la inmunidad transcurridos 3 años de seguimiento tras la administración de la vacuna<sup>14</sup>.

Las razones para la aparición de casos y brotes de parotiditis en poblaciones con muy alta cobertura aún no está bien entendida<sup>15</sup>. La infección asintomática juega un papel importante en la epidemiología de la enfermedad. Por un lado, dificulta el control de la transmisión, pero por otro potencia el efecto de la vacuna al actuar como una dosis de recuerdo<sup>16</sup>. La inmunidad previa frente a la enfermedad, ya sea vacunal o natural, no garantiza una protección definitiva frente a la reinfección<sup>6</sup>. Las ondas epidémicas podrían estar ocasionadas por cepas virales genéticamente diferentes a las incluidas en la vacuna, lo que podría ocasionar un escape antigénico de las cepas circulantes<sup>17</sup>. Se han propuesto diversas opciones para mejorar el control de la enfermedad, como el desarrollo de vacunas a partir de nuevas cepas o la administración de una dosis adicional de vacuna en situaciones de brote, pero ambas presentan limitaciones importantes<sup>12</sup>.

La Advisory Committee on Immunization Practices ha revisado recientemente la indicación de administrar una tercera dosis. La recomendación se restringe a los grupos con mayor riesgo de contraer paperas en situación de brote<sup>18</sup>. La indicación de una tercera dosis podría ser valorada en aquellos contactos en el contexto de un brote que no tengan 2 dosis documentadas con la cepa Jeryl-Lynn o derivada: contactos con 2 dosis de TV en los que: a) al menos una dosis sea de Rubini; b) la primera dosis fue administrada antes de los 12 meses de edad o c) la dosis de recuerdo fuese administrada en un intervalo inferior a 4 semanas de una dosis previa<sup>6</sup>.

En conclusión, el comportamiento epidemiológico actual de la parotiditis se caracteriza por un aumento periódico de la incidencia, cambios en el patrón de presentación etario y una disminución de la inmunidad vacunal en personas que han recibido 2 dosis. El control de esta enfermedad requiere plantear nuevos estudios que aclaren el papel del escape antigénico de las cepas circulantes y la necesidad de desarrollar nuevas cepas más efectivas, así como el efecto de la administración de una tercera dosis para mitigar el fallo secundario de las vacunas actuales. La vigilancia epidemiológica de esta enfermedad permitirá evaluar el impacto de las medidas que se vayan adoptando.

## Financiación

No se ha recibido financiación para la realización del presente estudio.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## Bibliografía

- Rubin S, Eckhaus M, Rennick LJ, Bamford CGG, Duprex WP. Molecular biology, pathogenesis and pathology of mumps virus. *J Pathol*. 2015;235:242–52. <http://dx.doi.org/10.1002/path.4445>.
- González-Escalada A, García-García L, Viguera-Ester P, Marín-García P, García J, Gil-de-Miguel A, et al. Seroprevalence of antibodies against measles, rubella, mumps, varicella-zoster, and B. Pertussis in young adults of Madrid, Spain. *Hum Vaccines Immunother*. 2013;9:1918–25. <http://dx.doi.org/10.4161/hv.25127>.
- Ponencia de Programas y Registro de Vacunaciones, Comisión de Salud Pública del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud. Revisión del Calendario de Vacunación. Madrid: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad; 2016. [consultado 10 Sep 2018]. Disponible en: [https://www.msbs.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/docs/Revision\\_CalendarioVacunacion.pdf](https://www.msbs.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/docs/Revision_CalendarioVacunacion.pdf).
- Plan de eliminación del sarampión, rubéola y síndrome de rubéola congénita en la Comunidad de Madrid. Madrid: Consejería de Sanidad; 2013. Documentos Técnicos de Salud Pública n°D134. [consultado 10 Sep 2018]. Disponible en: <http://www.madrid.org/bvirtual/BVCM017438.pdf>.
- Kaslow RA, Stanberry LR, Le Duc JW. *Viral Infections of Humans: Epidemiology and Control*. 5th ed. New York: Springer US; 2014. <http://dx.doi.org/10.1007/978-1-4899-7448-8>.
- Centro Nacional de Epidemiología, Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica. Protocolos de la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica. Madrid: Instituto de Salud Carlos III; 2013. [consultado 10 Sep 2018]. Disponible en: <http://www.isciii.es/ISCIII/es/contenidos/fd-servicios-cientifico-tecnicos/fd-vigilancias-alertas/fd-procedimientos/PROTOSCOLOS.RENAVE-ciber.pdf>.
- Centro Nacional de Epidemiología, CIBER Epidemiología y Salud Pública. Situación de la Parotiditis en España, 1982–2016. Madrid: Instituto de Salud Carlos III; 2017. [consultado 10 Sep 2018]. Disponible en: <http://www.isciii.es/ISCIII/es/contenidos/fd-servicios-cientifico-tecnicos/fd-vigilancias-alertas/fd-enfermedades/fd-enfermedades-prevenibles-vacunacion/pdf.2017/Situacion.Parotiditis.ES.1982.2016.pdf>.
- Centro Nacional de Epidemiología, CIBER Epidemiología y Salud Pública. Resultados de la Vigilancia Epidemiológica de las enfermedades transmisibles. Informe anual 2014. Madrid: Instituto de Salud Carlos III; 2016. [consultado 10 Sep 2018]. Disponible en: <http://www.isciii.es/ISCIII/es/contenidos/fd-servicios-cientifico-tecnicos/fd-vigilancias-alertas/fd-enfermedades/pdf.2016/RENAVE.INFORME.ANUAL.2014.pdf>.
- Rubin SA, Link MA, Sauder CJ, Zhang C, Ngo L, Rima BK, et al. Recent Mumps Outbreaks in Vaccinated Populations: No Evidence of Immune Escape. *J Virol*. 2012;86:615–20. <http://dx.doi.org/10.1128/JVI.06125-11>.
- Orenstein WA, Bernier RH, Dondero TJ, Hinman AR, Marks JS, Bart KJ, et al. Field evaluation of vaccine efficacy. *Bull World Health Organ*. 1985;63:1055–68. [consultado 10 Sep 2018]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3879673>.
- Farrington CP. Estimation of vaccine effectiveness using the screening method. *Int J Epidemiol*. 1993;22:742–6. [consultado 10 Sep 2018]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8225751>.
- Cardemil CV, Dahl RM, James L, Wannemuehler K, Gary HE, Shah M, et al. Effectiveness of a Third Dose of MMR Vaccine for Mumps Outbreak Control. *N Engl J Med*. 2017;377:947–56. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1703309>.
- Ma R, Lu L, Zhou T, Pan J, Chen M, Pang X. Mumps disease in Beijing in the era of two-dose vaccination policy, 2005–2016. *Vaccine*. 2018;36:2589–95. <http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2018.03.074>.
- Castilla J, García Cenoz M, Arriazu M, Fernández-Alonso M, Martínez-Artola V, Etxeberria J, et al. Effectiveness of Jeryl Lynn-containing vaccine in Spanish children. *Vaccine*. 2009;27:2089–93. <http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2009.02.001>.
- Principi N, Esposito S. Mumps outbreaks: A problem in need of solutions. *J Infect*. 2018;76:503–6. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jinf.2018.03.002>.
- Hviid A, Rubin S, Muhlemann K. Mumps. *Lancet*. 2008;371:932–44. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(08\)60419-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(08)60419-5).
- Cheek JE, Baron R, Atlas H, Wilson DL, Crider RD Jr. Mumps outbreak in a highly vaccinated school population. Evidence for large-scale vaccination failure. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 1995;149:774–8. [consultado 10 Sep 2018]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7795768>.
- Marin M, Marlow M, Moore KL, Patel M. Recommendation of the Advisory Committee on Immunization Practices for Use of a Third Dose of Mumps Virus-Containing Vaccine in Persons at Increased Risk for Mumps During an Outbreak. *MMWR*. 2018;67:33–8. [consultado 10 Sep 2018]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/67/wr/mm6701a7.htm>.