



2º ESTUDIO DE
SEROPREVALENCIA
EN ESPAÑA **SEPTIEMBRE 2020**

CONTACTO

Ministerio de Sanidad
Paseo del Prado, 18-20
28071 Madrid, España
<https://www.mscbs.gob.es>

DISEÑO Y MAQUETACIÓN

Rubén Martín Bravo (TRAGSATEC)

EDICIÓN

Laura Molinera Gómez (TRAGSATEC)

CRÉDITOS FOTOGRÁFICOS

Adobe Stock

**Centers for Disease Control and Prevention
Public Health Image Library-CDC PHIL (EE.UU.)**

Shutterstock

Unsplash

EDITA

© **Ministerio de Sanidad, 2021**
Centro de Publicaciones

NIPO en papel:

133-21-113-6

NIPO en línea:

133-21-114-1

Depósito Legal:

M-32849-2021

<https://cpage.mpr.gob.es/>

2º ESTUDIO DE
SEROPREVALENCIA
EN ESPAÑA **SEPTIEMBRE 2020**



CONTENIDO

PRESENTACIÓN	7
AUTORES Y COLABORADORES	8
CENTROS DE SALUD QUE HAN COLABORADO EN EL TRABAJO DE CAMPO	10
ACRÓNIMOS UTILIZADOS	11
1. INTRODUCCIÓN	13
2. DISEÑO Y REALIZACIÓN DEL TRABAJO	17
2.1. OBJETIVOS	17
2.2. MATERIAL Y MÉTODOS	18
3. RESULTADOS Y DISCUSIÓN	29
3.1. DESCRIPCIÓN DE LA MUESTRA Y DE LAS VARIABLES ESTUDIADAS	29
3.2. VACUNACIÓN SEGÚN LAS CARTILLAS RECOGIDAS	40
 3.3. SARAMPIÓN	43
 3.4. RUBEOLA	57
 3.5. PAROTIDITIS	67
 3.6. POLIOMIELITIS	79
 3.7. DIFTERIA	89
 3.8. TÉTANOS	99
 3.9. TOSFERINA	109
 3.10. VARICELA	119
 3.11. ENFERMEDAD MENINGOCÓCICA INVASIVA POR SEROGRUPO C	129
 3.12. HEPATITIS A	141
 3.13. HEPATITIS B Y HEPATITIS D	153
 3.14. HEPATITIS C	167
 3.15. HEPATITIS E	179
 3.16. INFECCIÓN POR VIH	185
4. CONCLUSIONES	195
ANEXO I. CUESTIONARIO	199



PRESENTACIÓN

LOS PROGRAMAS DE VACUNACIÓN forman parte habitual de la programación de salud pública incorporada en los sistemas sanitarios consolidados, donde su continuidad está asegurada.

En España, los programas de vacunación están bien considerados por parte de los sanitarios y de la población general, lo que se refleja en las buenas coberturas de vacunación, sobre todo en la población infantil. Esto es diferente en otros países de nuestro entorno, donde el cuestionamiento de la vacunación está haciendo que enfermedades casi olvidadas estén volviendo a surgir y sean causa de una importante carga de enfermedad. Por ello, desde la Organización Mundial de la Salud se consideró la reticencia o duda a la vacunación como una de las 10 amenazas a la salud mundial durante 2019. Por ejemplo, el sarampión, una de las enfermedades inmunoprevenibles que cuenta con vacunas altamente efectivas, registró un aumento del 30% de los casos registrados a nivel mundial y, aunque las causas de este aumento son diversas, una de las más importantes está relacionada con las dudas de la población a la utilidad de la vacunación.

La representación esquemática de los programas de vacunación es el calendario de vacunación, que ha cambiado de forma importante en los últimos años, completándose y homogeneizándose en España hasta el actual *Calendario Común de Vacunación a lo Largo de Toda la Vida*, acordado en el Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud. Este calendario incorpora, desde el año 2019, las recomendaciones de vacunación en la edad adulta y mayor además de las infantiles, que eran las únicas que tradicionalmente aparecían esquematizadas. La vacunación en estas etapas de la vida es igualmente importante para disfrutar de una vida libre de enfermedades inmunoprevenibles.

Por lo tanto, el calendario de vacunación es una herramienta de salud pública viva, en continua actualización, que sufre modificaciones

como consecuencia del avance de la ciencia y de la elaboración de evaluaciones continuas y aumento del conocimiento sobre mejores estrategias de vacunación. En España se realiza anualmente una evaluación de la epidemiología de las enfermedades inmunoprevenibles y de las coberturas de vacunación, que ayudan a conocer el funcionamiento de los programas de vacunación. Además, las revisiones técnicas de la evidencia proporcionan el apoyo fundamental para la toma de decisiones sobre los programas de vacunación.

Estudios como el de seroprevalencia que se presenta en este documento, complementan la evaluación continua y aportan conocimiento sobre la situación real de la inmunidad humoral de la población frente a estas enfermedades inmunoprevenibles. Estos estudios deberían hacerse con cierta regularidad, con la finalidad de ayudar, de una manera más certera, en la toma de decisiones, que algunas veces se realiza con estos mismos estudios realizados en países de nuestro entorno.

El *2º Estudio de Seroprevalencia en España* se ha realizado tras el llevado a cabo en 1996, más de 20 años después. Es un estudio independiente y realizado con rigor científico. Por esta razón, contribuye de manera muy importante al conocimiento de la situación inmune de la población general frente a las enfermedades inmunoprevenibles y también frente a otras enfermedades que se han incluido por su importancia para la salud pública. Adicionalmente, este estudio incorpora el estudio de la prevalencia de inmunidad adquirida de manera natural por otros agentes infecciosos de importancia para la salud pública.

Los resultados de este estudio se publican en un momento trastocado por la actual pandemia por COVID-19. Pero sin duda, estudios como este ayudan en la toma de decisiones sobre las estrategias más adecuadas a aplicar para contribuir a mejorar la salud de la población. ///



Pilar
Aparicio
Azcárraga
Directora General
de Salud Pública

AUTORES Y COLABORADORES

Dirección y coordinación del 2º Estudio de Seroprevalencia en España¹

Análisis** y elaboración del informe

Grupo de trabajo asesor del 2º Estudio de Seroprevalencia en España

Trabajo de Laboratorio.
Grupo de trabajo del Centro Nacional de Microbiología (CNM)³

Trabajo de campo del 2º Estudio de Seroprevalencia en España, grabación de datos y análisis estadísticos

Centro Nacional de Epidemiología⁴

Aurora Limia Sánchez

Aurora Limia Sánchez¹
Carmen Olmedo Lucerón¹

Colaboradoras: **Julia del Amo Valero²**
Laura Sánchez-Cambronero Cejudo¹
Marta Soler Soneira¹
Elena Cantero Gudino^{1*}

Luis García Comas

(Comunidad de Madrid)

Ismael Huerta González

(Comunidad Autónoma del Principado de Asturias)

Alberto Malvar Pintos

(Comunidad Autónoma de Galicia)

José María Arteagoitia Axpe

(Comunidad Autónoma de País Vasco)

Fernando de Ory Manchón

(CNM)³

Josefa Masa Calles y Noemí López Perea

(CNE)⁴

Julio Vázquez Moreno

(coordinador del grupo de trabajo del CNM)

Fernando de Ory Manchón

(responsable técnico [RT] de los análisis de rubeola, sarampión, parotiditis, poliomieltis, difteria, tétanos, tosferina y varicela)

Ana María Avellón Calvo

(RT de los análisis de virus de la hepatitis A, B, C, D y E)

Raquel Abad Torreblanca

(RT de los análisis de meningococo)

María Teresa Pérez Olmeda

(RT de los análisis de VIH)

Giovanni Fedele

(gestión de muestras)

Colaboradores: **José Alcamí Pertejo**

(VIH)

Aurora Fernández García

(sarampión y rubeola)

María Cabrerizo Sanz

(poliovirus)

Demométrica Investigación de Mercados y Opinión Pública, SL

Coordinación desde el CNE: **Josefa Masa Calles**

Colaboradoras: **Asunción Díaz Franco**

Carmen Varela Martínez

Rosa Cano Portero

¹ Área de Programas de Vacunación. Subdirección General de Promoción de la Salud y Vigilancia en Salud Pública. Dirección General de Salud Pública, Calidad e Innovación. Ministerio de Sanidad.

² Plan Nacional sobre el SIDA. Dirección General de Salud Pública, Calidad e Innovación. Ministerio de Sanidad.

³ Centro Nacional de Microbiología. CIBERESP. Instituto de Salud Carlos III. Ministerio de Ciencia e Innovación.

⁴ Centro Nacional de Epidemiología. CIBERESP. Instituto de Salud Carlos III. Ministerio de Ciencia e Innovación.

* Asistencia Técnica TRAGSATEC en el Ministerio de Sanidad.

** El análisis de la seroprevalencia frente a hepatitis C fue elaborado por Alicia Estirado Gómez, Soledad Justo Gil, Aurora Limia Sánchez, Ana María Avellón Calvo, Iria Rodríguez Cobo, Anaceli Arce Arnóez y Julia del Amo. Está disponible en:

https://www.msbs.gob.es/ciudadanos/enfLesiones/enfTransmisibles/sida/docs/INFORME_INFECTIION_VHC_ESPANA2019.pdf





Virtudes Gallardo García
(Comunidad Autónoma de Andalucía)

Juan Pablo Alonso Pérez de Ágreda
(Comunidad Autónoma de Aragón)

Ismael Huerta González
(Comunidad Autónoma del Principado de Asturias)

Antonia Galmés Truyols
(Comunidad Autónoma de las Illes Balears)

Eduardo García-Ramos Alonso
(Comunidad Autónoma de Canarias)

Manuel Galán Cuesta
(Comunidad Autónoma de Cantabria)

Cristina Ruiz Sopeña
(Comunidad de Castilla y León)

Gonzalo Gutiérrez Ávila y Bibiana Puente Rodríguez
(Comunidad Autónoma de Castilla-La Mancha)

Mireia Jané Checa y Ana Martínez Mateo
(Comunidad Autónoma de Cataluña)

José Antonio Lluch Rodrigo
(Comunitat Valenciana)

Julián Mauro Ramos Aceitero
(Comunidad Autónoma de Extremadura)

Alberto Malvar Pintos
(Comunidad Autónoma de Galicia)

Luis García Comas
(Comunidad de Madrid)

Ana García Fulgueiras
(Comunidad Autónoma de la Región de Murcia)

Aurelio Barricarte Gurrea y Manuel García Cenoz
(Comunidad Foral de Navarra)

José María Arteagotia Axpe
(Comunidad Autónoma de País Vasco)

Eva Martínez Ochoa
(Comunidad Autónoma de La Rioja)

Francisco Javier Carrillo de Albornoz Piquer
(Ciudad Autónoma de Ceuta)

Daniel Castrillejo Pérez
(Ciudad Autónoma de Melilla)

Araceli Arce Arnáez y María Vicenta Labrador Cañadas

Purificación Higuera Jorna	M^a Concepción Perea Fernández
Desirée Dafouz Bustos	Milagros Muñoz Chimeno
María Ángeles Murillo Sáenz	Juan Camacho Padilla
Pilar Balfagón Sierra	Jesús de La Fuente Lobo
Maira Alejandra García Lugo	Teodora Minguito Lucía
Noelia Rodríguez Reyes	Álvaro Rodríguez Recio
José Luis Muñoz Sánchez	Ana Amalia Molina Marín
Teresa del Peso Pimentel	Bárbara López Uceda
Carmen Navarro Rivas	Elena Martín García

A todos los responsables de los Centros de Salud colaboradores
(ver listado en página 8)

Grupo de trabajo de las Comunidades Autónomas del 2º Estudio de Seroprevalencia en España

Agradecimientos:

Colaboración en el diseño del estudio

Trabajo de laboratorio en CNM

Trabajo de campo

CENTROS DE SALUD

QUE HAN COLABORADO EN EL TRABAJO DE CAMPO

ANDALUCÍA	Alto Andarax, Aracena, Baeza, Calañas, Campiña Norte, Carlinda UGC, Castel de Ferro, Colmenar, Écija “Virgen del Valle”, El Cachorro, El Greco, Estepa Norte UGC, Gonzalo de Bilbao, Huerta de la Reina, La Cañada, La Carlota, Las Albarizas, Las Cabezas de San Juan, Las Flores, Lepe, Linares B “Los Marqueses”, Los Montecillos, Mancha Real, Martos, Mentidero, Montealegre, Motril Centro, Nueva Málaga, Palma del Río, Puerto Real, Purullena, Roquetas Sur, Rota, San Jerónimo, San Roque, Sanlúcar B Alto, Tabernas, Torrequebrada, Virgen del Mar.
ARAGÓN	Almudévar, Arrabal, Independencia, Sagasta-Ruiseñores, Santa Isabel, Villamayor.
ASTURIAS	Carbayedo, La Arena, La Argañosa-S C-R, Nava-Bimenes-Cabranes, Villaviciosa.
BALEARES	Aragó, Camp Redó, Felanitx, Torrent de Sant Miquel, Tramuntana.
CANARIAS	Alcaravaneras, Anaga, Arona Costa II, Barrio Atlántico, El Rosario, Gáldar, La Matanza de Acentejo, La Orotava-Dehesa, Ofra-Delicias, Telde-San Gregorio.
CANTABRIA	Centro, El Astillero, Polanco.
CASTILLA-LA MANCHA	Cabanillas del Campo, Ciudad Real 3, El Casar, Madrigueras, Puertollano I, Tarancón, Valmojado, Villaluenga de la Sagra, Villarrobledo, Zona 4-Residencia.
CASTILLA Y LEÓN	Benavente Norte, Centro-Gamazo, LeónII-La Palomera, Melgar de Fernamental, Paredes de nava, Periurbana Norte, Piedrahíta, Ponferrada IV, Roa de Duero, San Agustín, San Pablo, Sancti-Spíritus-Canalejas.
CATALUÑA	Alt Mogent, Badalona-6 (Llefià), Barbera del Vallès, Barcelona-10K, Barcelona-10J, Barcelona-2A, Barcelona-3E, Barcelona-5B, Barcelona-6º, Begues. Pou Torre, Besalu, Cardedeu, Cerdanyola-2, Cervera, Granollers-1 Oeste, La Garriga, L´Hospí. Llobregat-1, Mataró-1 (La Riera), Palau-Solità i Plegamans, Plà D´Urgell, Premià de Mar, Ripollet-1, Sabadell-3B (Nord), Sabadell-6 (Creu de Barberà), Sant Boi-4, Sarria de Ter, Sitges, St Boi de Llobregat, Sta Coloma de Farners, Sta Coloma-1, Suria, Tarragona-2.
COMUNIDAD VALENCIANA	Alberic, Alboraya, Elx Altavix, Aspe, Benidorm Les Foietes, Benifaio, Burjassot 2, Cabo Las Huertas, CAP Gran Vía, CAP Plaza Segovia, Gil y Morte, Guardamar del Segura, La Fábrica (Alcoi), La Pobra Llarga, Malva-Rosa, Nazaret, Nules, Quart de Poblet, S. Vicente del Raspeig I, Segorbe, Soneja, Torrent 2, Vall D´Uixo 1.
EXTREMADURA	Almendralejo-San José, Badajoz-Ciudad Jardín, Jaraíz de la Vera, Pueblo Nuevo del Guadiana, Santa Marta.
GALICIA	A doblada, A parda, Ames, A Baña, Conxo, Elviña-Mesoiro, Guitiriz, Monforte de Lemos, Mos, Muros, O Castrillón, O Porriño, Salvaterra de Miño.
MADRID	Acacias, Alameda de Osuna, Alpes, Aquitania, Aravaca, Cortes, Doctor Cirajas, El Bercial, Entrevías, Felipe II, General Fanjúl, Guayaba, La Veredilla, Las Américas, Las Rozas, Los Rosales, Manual Merino, Martínez de la Riva, Monóvar, Ntra. Sra. del Pilar, Pinto, San Martín de la Vega, Sánchez Morate, Torrelaguna, Universidad, Valleaguado, Vicálvaro-Villablanca, Vicente Muzas, Villanueva de la Cañada, Villarejo de Salvanes.
MURCIA	Alcantarilla-Casco, Cartagena-San Antón, Molina Norte, Murcia-Espinardo, Murcia-Puente Tocinos, Santomera, Torres de Cotillas.
NAVARRA	Ansoain, Artajona, Ensanche II.
PAÍS VASCO	Arrigorriaga, Barak-S. Vicente, Intxaurrondo, La Peña-Zamakola, Pasaia-Lezo, Pasaia-San Pedro, Santutxu-Borrueta-M.Moro, Tolosa, Zalla.
LA RIOJA	Logroño-R Paterna, Navarrete.
CEUTA	Zona I Centro-Ceuta.
MELILLA	Zona Oeste-Melilla.

ACRÓNIMOS UTILIZADOS

Antígeno de superficie del VHB	AgHBs
Anticuerpos frente al antígeno core del VHB	Anti-HBc
Anticuerpos frente al antígeno de superficie del VHB	Anti-HBs
Comunidades autónomas y ciudades de Ceuta y Melilla	CCAA
Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud	CISNS
Centro Nacional de Epidemiología	CNE
Centro Nacional de Microbiología	CNM
Vacuna frente a difteria, tétanos y tosferina acelular con baja carga antigénica	dTpa
Centro Europeo para la Prevención y el Control de Enfermedades (<i>European Centre For Disease Prevention and Control</i>)	ECDC
Enfermedad/es de declaración obligatoria	EDO
Agencia Europea de Medicamentos (European Medicines Agency)	EMA
Enfermedad meningocócica invasora o invasiva	EMI
Enfermedad neumocócica invasora o invasiva	ENI
Estudio de seroprevalencia	ESP
Hepatitis A	HA
Hepatitis B	HB
<i>Haemophilus influenzae</i> tipo b	Hib
Intervalo de confianza 95 %	IC o IC95 %
Instituto Nacional de Estadística	INE
Instituto de Salud Carlos III	ISCIII
Vacuna meningocócica conjugada frente a serogrupo C	MenC
Media geométrica de títulos de anticuerpos	MGT
Ministerio de Sanidad	MS
Organización Mundial de la Salud	OMS
Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica	RENAVE
Toxina <i>pertussis</i>	TP
Vacuna triple vírica (frente a sarampión, rubeola y parotiditis)	TV
Unidad de cuidados intensivos	UCI
Unión Europea	UE
Vacuna neumocócica conjugada	VNC
Vacuna neumocócica conjugada de 13 serotipos	VNC13
Virus de la hepatitis B	VHB
Vacuna de poliovirus inactivada	VPI





INTRODUCCIÓN

LOS PROGRAMAS DE VACUNACIÓN SON UNA DE LAS MEDIDAS DE SALUD PÚBLICA que más impacto ha tenido en la disminución de la carga de enfermedad, mortalidad y los costes asociados de un gran número de enfermedades transmisibles.

La vacunación ha conseguido grandes hitos en el control, eliminación y erradicación de algunas enfermedades. El último caso de viruela en el mundo ocurrió en 1977 y se consideró erradicada en 1980, la poliomielitis ha conseguido eliminarse de la mayor parte del mundo y se persigue el objetivo de la erradicación, así como la eliminación del sarampión y la rubeola. Además, el control de enfermedades transmisibles, como la tosferina, el tétanos, la difteria, la parotiditis, la enfermedad meningocócica por serogrupo C y neumocócica, la hepatitis o la fiebre amarilla, ha evitado millones de muertes en el mundo¹.

El éxito de la vacunación se debe al uso de productos muy efectivos y seguros y también al buen funcionamiento de los sistemas de vigilancia y la realización de estudios epidemiológicos, que permiten evaluar los programas y adaptar la política de vacunación cuando se considera necesario.

Por eso, además de la importancia de establecer programas de vacunación universal que aumenten la protección de la salud en la población, es necesario establecer de forma paralela mecanismos de evaluación para asegurar una adaptación permanente a la realidad de cada contexto^{2,3}. La Organización Mundial de la Salud (OMS) recomienda disponer de mecanismos continuos de evaluación del estado inmunitario mediante registros de vacunación o estudios serológicos⁴.

Los estudios o encuestas de seroprevalencia son una herramienta de evaluación que ofrece información precisa de la frecuencia, distribución y dinámica de las enfermedades transmisibles. Se trata de estudios transversales en muestras representativas de la población, en las que se determina, mediante obtención de una muestra de sangre, la prevalencia de marcadores de infección y de protección inmunitaria. Son especialmente útiles para conocer el estado inmunitario en las enfermedades inmunoprevenibles y en otras cuyo sistema de vigilancia no es muy fiable o están modificando su epidemiología, de ahí la importancia de repetirlos periódicamente para poder detectar cambios⁵.



INTRODUCCIÓN

Estos estudios son una herramienta potente para la evaluación y posterior ajuste de los programas de vacunación, ya que permiten identificar los grupos de población más susceptibles y adelantarse a escenarios epidemiológicos futuros.

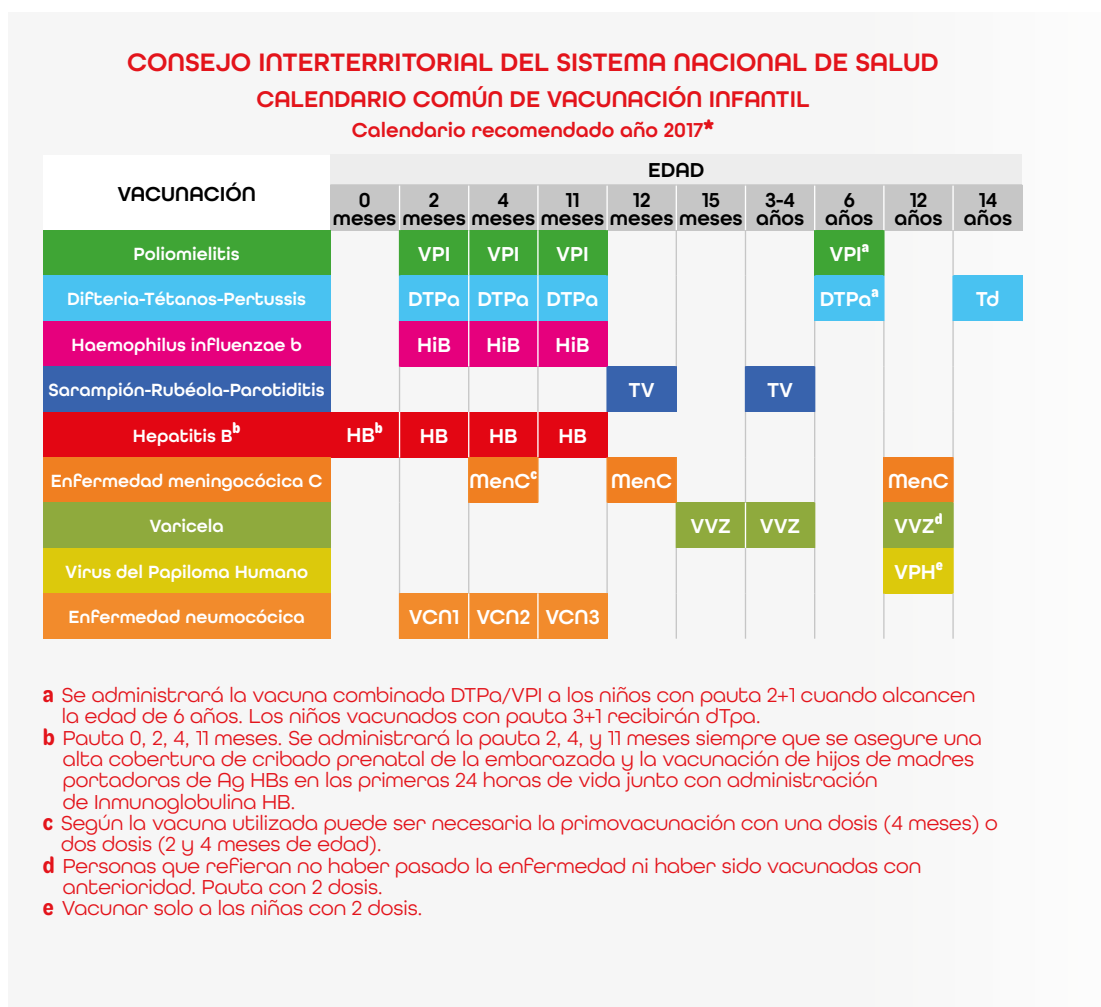
El primer estudio de seroprevalencia en España se realizó en el año 1996 y los resultados del mismo demostraron la correlación entre los niveles serológicos encontrados y las coberturas de vacunación. Sus resultados permitieron realizar ajustes en los programas de vacunación, como adelantar la segunda dosis de la vacunación con triple vírica a los 3-4 años y sustituir las dosis de recuerdo de tétanos por Td⁶. Otros estudios que se han realizado con ámbito en algunas comunidades autónomas (CCAA) son: en Madrid en 1988, 1993-1994, 1999- 2000, 2008-2009 y 2014-2015^{7,8,9,10} en Cataluña en 1999¹¹, en Asturias en 2009 (no publicado), en País Vasco en 2009¹² y en Galicia en 2001 y 2013^{13,14}.

Han pasado más de 20 años desde el primer estudio realizado en todo el país y en este periodo de tiempo se han introducido nuevas vacunas y varias modificaciones en el calendario de vacunación^{15,16}. Este *2º Estudio de Seroprevalencia en España* tiene especial relevancia al ofrecer información sobre el impacto de estos programas a lo largo del tiempo y la realidad de las enfermedades incluidas. Los resultados podrán ser de utilidad en la toma de decisiones sobre el calendario de vacunación en España y la adaptación de las políticas de prevención y control de las enfermedades estudiadas.

La **FIGURA 1** muestra el calendario de vacunación infantil aprobado por el Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud (CISNS) para el año 2017¹⁷, año en el que recogieron el mayor número de las muestras para el presente estudio. Actualmente, y desde el año 2019, se dispone de un calendario de vacunación a lo largo de toda la vida¹⁸ y de calendarios para grupos de riesgo¹⁹. ///

FIGURA 1.1

Calendario común de vacunación infantil acordado por el Consejo Interterritorial del SNS para el año 2017.





BIBLIOGRAFÍA

1. Ten years in public health, 2007–2017: report by Dr Margaret Chan, Director-General, World Health Organization. Geneva: World Health Organization; 2017. Disponible en: <https://www.who.int/publications/10-year-review/en/> [Consultado el 17/05/2020].
2. World Health Organization, Global Vaccine Action Plan 2011–2020. Geneva, 2012. Disponible en: https://www.who.int/immunization/global_vaccine_action_plan/GVAP_doc_2011_2020/en/ [Consultado el 17/05/2020].
3. Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones. Comisión de Salud Pública del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud. Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad. 2011. Criterios de evaluación para fundamentar modificaciones en el Programa de Vacunación en España. Disponible en: https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/docs/Criterios_ProgramaVacunas.pdf [Consultado el 17/05/2020].
4. Assessment report of the Global Vaccine Action Plan. Strategic Advisory Group of Experts on Immunization. 2018. Geneva: World Health Organization; 2018 (WHO/IVB/18.11). Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. Disponible en: https://www.who.int/immunization/global_vaccine_action_plan/SAGE_GVAP_Assessment_Report_2018_EN.pdf?ua=1 [Consultado el 17/05/2020].
5. Wilson SE, Deeks SL, Hachette TF, Crowcroft NS. The role of seroepidemiology in the comprehensive surveillance of vaccine-preventable diseases. *CMAJ* 2012; 184(1): E70–E76.
6. Amela Heras C, Pachón del Amo I. Estudio seroepidemiológico: situación de las enfermedades vacunables en España, año 1996. Instituto de Salud Carlos III. Disponible en https://www.isciii.es/QueHacemos/Servicios/VigilanciaSaludPublicaRENAVE/EnfermedadesTransmisibles/Documents/archivos%20A-Z/Estudios%20seroepidemiológicos/Estudio%20Seroepidemiologico%20Enf%20Vacunales%20en%20España%20_1996.pdf [consultado el 17/05/2020].
7. Encuesta de serovigilancia de la Comunidad de Madrid. Consejería de Sanidad. Dirección General de Atención Primaria. Madrid. 1988.
8. II Encuesta de Serovigilancia de la Comunidad de Madrid. Documento Técnico de Salud Pública nº 29. Comunidad de Madrid. 1995.
9. III Encuesta de Serovigilancia de la Comunidad de Madrid. Boletín Epidemiológico de la Comunidad de Madrid. 2002; 8(5). Disponible en: <http://www.madrid.org/bvirtual/BVCM009611.pdf> [Consultado el 17/05/2020].
10. García Comas L, Ordobás M, Sanz JC, Ramos B, García J, Cevallos C, Verdejo J, Barranco D, Astray J, Echevarría JM, Ortiz M, del Amo J, Moreno S. IV Encuesta de serovigilancia de la Comunidad de Madrid. Consejería de Sanidad. Dirección General de Atención Primaria. Documento Técnico de Salud Pública. Madrid 2015. Disponible en: <http://www.madrid.org/bvirtual/BVCM017741.pdf> [Consultado el 17/05/2020].
11. Salleras L, Domínguez A, Bruguera M, Plans P, Costa J. Declining prevalence of hepatitis B virus infection in Catalonia (Spain) 12 years after the introduction of universal vaccination. *Vaccine*. 2007; 25: 8726–8731.
12. Gobierno Vasco. I Encuesta de seroprevalencia de la Comunidad Autónoma del País Vasco. Departamento de Sanidad y Consumo. 2011. Disponible en: http://www.euskadi.eus/contenidos/informacion/publicaciones_departamento/es_def/adjuntos/salud_publica/seroprevalencia.pdf [Consultado el 17/05/2020].
13. Enquisa Galega de Seroprevalencia 2001. Boletín Epidemiológico de Galicia. 2002; XV(6). Disponible en: https://www.sergas.es/Saude-publica/Documents/515/Beg2002_Vol15_06.pdf [Consultado el 17/05/2020].
14. Enquisa Galega de Seroprevalencia 2013. Boletín Epidemiológico de Galicia. 2014; XXVI (4). Disponible en: https://www.sergas.es/Saude-publica/Documents/857/BEG_XXVI_4_290914.pdf [Consultado el 17/05/2020].
15. Limia A, Olmedo C, Soler M, Cantero E, Sánchez-Cambronero L. Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones y evolución del calendario de vacunación en España. *Rev Esp Salud Pública* 2020; 94: e1-15.
16. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social. Histórico de calendarios de vacunación. Consultado el: 17/07/2019. Disponible en: <https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/HistoricoCalendarios.htm> [Consultado el 17/05/2020].
17. Ministerio de Sanidad. Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud. Calendario común de vacunación infantil. Calendario recomendado año 2017. Disponible en: <https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/docs/CalendarioVacunacion2017.pdf> [Consultado el 17/05/2020].
18. Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud. Calendario de vacunación a lo largo de toda la vida para 2020. Disponible en: https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/docs/CalendarioVacunacion_Todalavida.pdf [Consultado el 17/05/2020].
19. Ministerio de Sanidad. Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud. Calendario de vacunación en grupos de riesgo. Disponible en: https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/Calendario_Todalavida.htm [Consultado el 17/05/2020].





DISEÑO Y REALIZACIÓN DEL ESTUDIO

2.1. OBJETIVOS

2.1.1 OBJETIVO GENERAL

ESTIMAR LA PREVALENCIA DE ANTICUERPOS DE LAS PATOLOGÍAS INCLUIDAS EN EL estudio en la población de 2 a 80 años residente en España.

Las patologías incluidas en el estudio son: poliomielitis, difteria, tétanos, tosferina, sarampión, rubeola, parotiditis, varicela, enfermedad meningocócica invasora por serogrupo C, hepatitis A, hepatitis B, hepatitis C, hepatitis E e infección por virus de la inmunodeficiencia humana (VIH).

2.1.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Conocer el estado inmunitario por grupos de edad y sexo de las siguientes enfermedades incluidas en los programas de vacunación sistemática: poliomielitis, difteria, tétanos, tosferina, sarampión, rubeola, parotiditis, varicela, enfermedad meningocócica invasora por serogrupo C y hepatitis B.
- Conocer las coberturas de vacunación por grupos de edad en personas nacidas a partir de 1985 (poliomielitis, difteria, tétanos, tosferina, sarampión, rubeola, parotiditis, varicela, enfermedad meningocócica invasora por serogrupo C y hepatitis B) e identificar los grupos de edad en los que la cobertura alcanzada sea baja.
- Estimar la prevalencia de infección por microorganismos de interés para salud pública que se incluyen en el estudio (virus de la hepatitis A, virus de la hepatitis C, virus de la hepatitis E, hepatitis B, hepatitis D y VIH) por grupos de edad.
- Estimar los cambios ocurridos en el tiempo en la prevalencia de las enfermedades que fueron estudiadas en la anterior encuesta de seroprevalencia (poliomielitis, difteria, tétanos, sarampión, rubeola, parotiditis, varicela, hepatitis A y hepatitis B).

- Investigar los factores asociados al estado inmunitario frente a cada una de las enfermedades estudiadas.
- Crear una colección de muestras de suero para posterior investigación de enfermedades transmisibles de interés para salud pública.

2.2. MATERIAL Y MÉTODOS

El 2º estudio de seroprevalencia en España es un **estudio descriptivo transversal**, con un diseño similar al estudio de 1996 con el fin de que los resultados puedan ser comparables.

2.2.1. DISEÑO DE LA MUESTRA

2.2.1.1. SUJETOS DE ESTUDIO Y MARCO DEL MUESTREO

La **población objeto** está formada por las personas de 2 a 80 años residentes en España.

Atendiendo a la metodología utilizada en 1996, el **marco de muestreo** se estableció inicialmente como el conjunto de personas residentes en el territorio español que acuden a centros de extracción de atención primaria del Sistema Nacional de Salud entre mayo de 2017 y mayo de 2018.

Se tuvieron en cuenta las siguientes premisas:

- La obtención de una muestra de sangre es una intervención mal aceptada por la población general y la realización del muestreo en los propios centros permite disminuir la tasa de rechazo a participar, sin perder representatividad.
- Una gran parte de las analíticas que se realizan en los centros de salud están asociadas a actividades preventivas o a controles periódicos de seguimiento, en el caso de personas mayores, por ejemplo, y seguimiento de factores de riesgo de enfermedades crónicas (hipercolesterolemia, etc.), pero no directamente con la presencia de una patología^{1,2}.
- No hay evidencia que demuestre una prevalencia adquirida por vacunación sistemática distinta entre las personas que acuden a un centro de extracción y las que no^{3,4}.
- Las variables investigadas (existencia o no de anticuerpos) son independientes de las patologías que puedan presentar las personas que acuden a los centros de extracción, salvo en el caso de presencia de alguna patología o tratamiento de tipo inmunosupresor, -enfermedad de Hodgkin, linfoma, leucemia, mieloma múltiple o cualquier otro cáncer del sistema linfoide o reticular, linfadenopatía angioinmunooblástica, inmunodeficiencia congénita, síndrome nefrótico activo y tratamiento inmunodepresor y/o con corticoides (durante más de 14 días en dosis mayores de 2 mg/kg de peso o dosis mayores de 20 mg/día de prednisona o equivalente)- que suponen un **criterio de exclusión** para la participación en el estudio.

Por lo tanto, se asumió la no existencia de asociación entre la utilización de los servicios de extracción de sangre y las variables de interés incluidas en el estudio, por lo que el marco se extendió a la población que pudiera ser usuaria de estos servicios, es decir, a la población con cobertura sanitaria pública. Para controlar este supuesto, el cuestionario recogió información sobre utilización de servicios sanitarios (**ANEXO I**).

La experiencia del primer estudio nacional de 1996 y de los recientes estudios realizados en algunas CCAA aconsejó revisar el marco de muestreo. En estos estudios anteriores se encontró dificultad para conseguir tamaños muestrales mínimos en algunos grupos de menores de edad y en adultos. Por esta razón, en la definición del marco poblacional del *2º Estudio de Seroprevalencia* se propuso un sistema mixto basado en:

- Conjunto de personas residentes en el territorio español que acudieran a centros de extracción públicos en el periodo de referencia del trabajo de campo
- En función de la demanda atendida en el periodo de referencia (por grupo de edad y sexo) se completó la muestra prevista mediante selección aleatoria a partir de tarjeta sanitaria y cita en los centros de extracción.

2.2.1.2. TIPO DE MUESTREO Y TAMAÑO DE LA MUESTRA

Se realizó un **muestreo** por conglomerados bietápico con estratificación de las unidades de primera etapa. Las unidades muestrales estuvieron determinadas por los centros de extracción (unidades de primera etapa) y los individuos que acudieron a los mismos (unidades de segunda etapa o elementos muestrales).

La **estratificación** se llevó a cabo según zona geográfica (CCAA) y hábitat (en función del tamaño poblacional).

El **tamaño muestral teórico** asignado para cada enfermedad estudiada y grupo de edad se muestra en la **TABLA 2.1**, siendo el tamaño muestral total de 10.000 personas.

		Grupo de edad										TOTAL	
		2-5	6-9	10-14	15-19	20-29	30-39	40-49	50-59	60-69	70-80		
Antígenos	Difteria	600	600	600	600	600	600	600	600	600	600	600	6.000
	Tétanos	600	600	600	600	600	600	600	600	600	600	600	6.000
	Tosferina	600	600	600	600	600	600	600	600	600	600	600	6.000
	Poliovirus 1, 3	600	600	600	600	600	600	600	-	-	-	-	4.200
	Sarampión	600	600	600	600	600	600	600	-	-	-	-	4.200
	Rubeola	600	600	600	600	600	600	600	-	-	-	-	4.200
	Parotiditis	600	600	600	600	600	600	600	-	-	-	-	4.200
	Varicela	600	600	600	600	600	600	-	-	-	-	-	3.600
	Meningococo C	600	600	600	600	600	-	-	-	-	-	-	3.000
	Hepatitis A	600	600	600	600	600	600	600	600	-	-	-	4.800
	Hepatitis B	600	600	600	600	600	600	600	600	600	600	600	6.000
	Hepatitis C	600	-	600	-	1.200	1.200	1.400	1.400	1.400	1.400	1.000	8.800
	Hepatitis E	600	600	600	600	600	600	600	600	600	600	600	6.000
	VIH	600	-	600	-	1.200	1.200	1.400	1.400	1.400	1.400	1.000	8.800
	TOTAL	600	600	600	600	1.200	1.200	1.400	1.400	1.400	1.400	1.000	10.000

TABLA 2.1.

Muestra teórica por enfermedad y grupo de edad.

Como principales estimaciones para el cálculo del tamaño muestral se tuvieron en cuenta las prevalencias de protección y de enfermedad observadas en estudios anteriores y las necesidades de desagregación de resultados y de tratamiento de la información. En general, se consideraron grupos de edades quinquenales hasta los 20 años y decenales a partir de esa edad. La distribución muestral por grupo de edad partió de una

2.

DISEÑO Y REALIZACIÓN DEL ESTUDIO

asignación mínima de 600 personas por grupo quinquenal o decenal de edad hasta los 80 años, de forma independiente. Partiendo de este tamaño muestral, en cada grupo de edad se realizó asignación igual por sexo.

Para decidir los grupos de edad en los que estudiar las enfermedades seleccionadas se tuvo en cuenta la edad en la que se alcanza el máximo de prevalencia a partir de la cual no se observan cambios significativos a nivel poblacional.

La diferente tasa de respuesta esperada entre hombres y mujeres y las diferentes tasas de frecuentación de los centros aconsejaban fijar tamaños por sexo en cada grupo de edad para evitar desviaciones muestrales no deseadas. De esta manera se garantizó la misma fiabilidad de las estimaciones en cada grupo de edad tanto para hombres como para mujeres, aunque obviamente dependería de la variabilidad de la protección inmunitaria y los porcentajes de infección según sexo.

Con estas estimaciones, los tamaños muestrales calculados garantizaron un error de muestreo relativo inferior al 10% en las estimaciones en el supuesto de máxima variabilidad (prevalencia o porcentajes de infección cercanos al 50%), con un efecto del diseño entre 1,3 y 1,5 y un nivel de confianza del 95%. También garantizaron contar con coeficientes de variación inferiores al 100%, con un nivel de confianza del 95%, en las estimaciones de porcentajes de infección o ausencia de protección inmunitaria inferiores al 2% (enfermedades con baja prevalencia de infección o con una alta protección inmunitaria).

Una vez definida la asignación muestral por grupo de edad y sexo, el diseño muestral se dirigió a optimizar la relación entre el número de unidades de primera etapa (zonas básicas de salud [ZBS]/centros de extracción) y el número de elementos muestrales por zona básica. A partir de una asignación de muestreo constante que pudo variar entre 1 y 2 casos por centro en cada grupo de edad y sexo, se fijó una muestra de 220 unidades primarias con una media de 46 casos por unidad. Se realizó afijación proporcional de población inmigrante y asignación proporcional por hábitat en cada una de las CCAA (**TABLA 2.2**) en cinco estratos:

- a) Menos de 10.000 habitantes.
- b) 10.000 a 50.000 habitantes.
- c) 50.000 a 100.000 habitantes.
- d) 100.000 a 500.000 habitantes (más capitales de provincia).
- e) Capitales de provincia.

La selección de las unidades de primera etapa (ZBS/centros) se realizó con probabilidad proporcional al tamaño. La selección de las personas a entrevistar en cada centro (unidades de segunda etapa o elementos de la muestra) se realizó mediante muestreo aleatorio de forma independiente para cada grupo de edad. Los grupos de edad se completaron mediante captación y selección aleatoria de personas a partir de la base de datos de tarjeta sanitaria (muestreo aleatorio simple entre la población adscrita a las zonas básicas independientes para cada centro de extracción). Se citó por contacto telefónico a las personas en el centro de extracción para el trabajo de campo.

TABLA 2.2.

Distribución de la muestra teórica por CCAA según asignación proporcional.

		nº participantes	nº de centros
CCAA	Andalucía	1.790	39
	Aragón	285	6
	Asturias	226	5
	Baleares	236	5
	Canarias	450	10
	Cantabria	127	3
	Castilla-La Mancha	442	10
	Castilla y León	533	12
	Cataluña	1.609	35
	Comunidad Valenciana	1.074	23
	Extremadura	236	5
	Galicia	588	13
	Madrid	1.383	30
	Murcia	312	7
	Navarra	137	3
	País Vasco	469	10
	La Rioja	68	2
	Ceuta	18	1
	Melilla	18	1
TOTAL	10.000	220	

2.2.2. TRABAJO DE CAMPO

El trabajo de campo propiamente dicho lo realizó una empresa externa. Esta fase incluyó la captación de los participantes, la recogida de información mediante un cuestionario y el almacenamiento y traslado al laboratorio de una muestra de sangre para realizar una serie de pruebas de detección de anticuerpos, antígenos y/o complejos inmunológicos.

2.2.2.1. SELECCIÓN DE PARTICIPANTES Y VARIABLES INCLUIDAS EN EL ESTUDIO

Las personas participantes en el estudio se seleccionaron por entrevistadores específicamente entrenados, que informaron y resolvieron las dudas existentes.

Cada persona que aceptó participar en el estudio respondió a las preguntas de una entrevista con ordenador (con una duración aproximada de 10 minutos). En el caso de menores de edad, la entrevista se realizó a la madre, padre o tutor. Para ello, se utilizó un cuestionario específicamente diseñado con preguntas sobre factores de riesgo, datos sobre vacunación y variables de identificación (**ANEXO I**). En el cuestionario se recogieron datos de identificación de los participantes (incluyendo su lugar de origen), variables socioeconómicas (según Clasificación Nacional de Ocupaciones de 2011⁵) y laborales (según la propuesta de la Sociedad Española de Epidemiología de clase social abreviada basada en la ocupación laboral⁶), variables relacionadas con el estado de vacunación (en las personas nacidas a partir de 1985), antecedentes de enfermedades o exposiciones de interés y variables relacionadas con el conocimiento sobre problemas de salud y medidas preventivas, en concreto sobre vacunación, infección por hepatitis E, hepatitis C y VIH⁷.

Además del cuestionario, se entregó un tubo previamente identificado para recoger la sangre adicional que se extraería por parte del personal sanitario del centro de extracción.

2.

DISEÑO Y
REALIZACIÓN
DEL ESTUDIO

2.2.2.2. ACTIVIDADES

Las actividades que incluyó el trabajo de campo propiamente dicho fueron las siguientes:

- *Adquisición y preparación del material necesario:* material para la extracción y conservación de las muestras de suero, hojas de registro, incidencia, recogida de datos, sobres, cartelería...
- *Selección y formación de los entrevistadores.*
- *Obtención de los datos necesarios para la preparación de la muestra.*
- *Contacto con las estructuras organizativas responsables de la asistencia sanitaria en atención primaria y reunión con las personas referentes y los responsables de los centros seleccionados.* En estas reuniones se explicó el objetivo de la encuesta y la colaboración requerida y se difundió el protocolo del estudio y el calendario previsto.
- *Captación de los participantes y realización de entrevistas,* cumplimentando las hojas de registro y de incidencias.
- *Recogida, procesamiento y traslado de las muestras.*
- *Devolución de resultados:* como excepción y elemento motivador para la captación de los participantes, se ha llevado a cabo la devolución de los resultados al médico asignado a los participantes, para que la persona pudiera beneficiarse de alguna vacunación, intervención médica o pruebas adicionales, en los siguientes casos: menores de 30 años que no tuvieran inmunidad adecuada frente a sarampión, rubeola, poliomielitis o tétanos, y en personas de 12-39 años de edad que no tuvieran inmunidad frente a varicela. Además, se han comunicado los resultados en los casos de personas de cualquier grupo de edad en las que se mostró infección por el virus de hepatitis C, B, D o el virus de la inmunodeficiencia humana.
- *Codificación de los cuestionarios y anonimización de cuestionarios y muestras.*

2.2.3. PROCESAMIENTO DE SUEROS Y TÉCNICAS DE LABORATORIO

El personal de enfermería de los centros de extracción realizó la extracción de la muestra de sangre en el tubo facilitado para el estudio (9 cc en niños mayores de 10 años y adultos y 5 cc en niños de 2 a 10 años).

Las muestras se identificaron debidamente, se centrifugaron, se almacenaron en las condiciones requeridas y se enviaron semanalmente al Centro Nacional de Microbiología del Instituto de Salud Carlos III (CNM-ISCIII). En el CNM-ISCIII se separó el suero y se alícuotó en función de las determinaciones serológicas a realizar. El sedimento restante se descartó apropiadamente, no reservando ningún material a excepción del suero.

Las técnicas de laboratorio utilizadas para la realización de las determinaciones serológicas se resumen en la **TABLA 2.3**. Los ensayos utilizados para la determinación de anticuerpos frente a sarampión, rubeola, parotiditis, difteria, tétanos, tosferina, varicela y hepatitis C (anticuerpos totales) están acreditados por ENAC de acuerdo con la norma ISO15189.

TABLA 2.3.

Técnicas de laboratorio utilizadas y resultados posibles según la enfermedad.

	Determinación	Técnica	Nombre comercial	Tipo de variable	Valores posibles
Sarampión	IgG específica*	ELISA indirecto	Enzygnost Measles IgG Siemens Healthcare	Cualitativa	Positivo/Negativo/Indeterminado
				Cuantitativa	150 - 25.000 mUI/ml
	Anticuerpos totales	Neutralización	Desarrollado en CNM	Cualitativa	Positivo/Negativo
Rubeola	IgG específica*	ELISA indirecto	Enzygnost Rubella IgG Siemens Healthcare	Cualitativa	Positivo/Negativo/Indeterminado
				Cuantitativa	4 - 320 UI/ml
Parotiditis	IgG específica*	ELISA indirecto	Enzygnost Mumps IgG Siemens Healthcare	Cualitativa	Positivo/Negativo/Indeterminado
				Cuantitativa	230 - 20.000 UI/ml
Poliovirus 1 y 3	Anticuerpos totales	Neutralización	Desarrollado en CNM	Cualitativa	Positivo/Negativo
				Cuantitativa	1:2 - 1:4.096
Difteria	IgG específica	ELISA indirecto	Diphtheria IgG SERION ELISA classic	Cualitativa	Positivo/Negativo
				Cuantitativa	0,01 - 2 UI/ml
Tétanos	IgG específica*	ELISA indirecto	Tetanus IgG SERION ELISA classic	Cualitativa	Positivo/Negativo
				Cuantitativa	0,01 - 5 UI/ml
Tosferina	IgG específica*	ELISA indirecto	Bordetella pertussis toxin IgG SERION ELISA classic	Cualitativa	Positivo/Negativo/Indeterminado
				Cuantitativa	5 - 600 UI/ml
Varicela	IgG específica*	ELISA indirecto	Enzygnost Varicella Zoster Virus IgG Siemens Healthcare	Cualitativa	Positivo/Negativo/Indeterminado
				Cuantitativa	50 - 6.400 mUI/ml
Meningococo C	Anticuerpos con Actividad Bactericida Frente a Neisseria meningitidis de serogrupo C	Ensayo de Actividad Bactericida con complemento exógeno de conejo	Desarrollado en CNM	Cualitativa	Título protector/Título no protector
				Cuantitativa	1:8 - 1:4.096
Hepatitis A	Anticuerpos totales	IQL tipo sandwich	LIAISON® Anti-HAV (Diasorin)	Cualitativa	Positivo/Negativo/Indeterminado
	IgM	IQL de captura	LIAISON® HAV IgM (Diasorin)	Cualitativa	Positivo/Negativo/Indeterminado
Hepatitis B	Anti-HBc total	IQL competitivo	LIAISON® Anti-HBc (Diasorin)	Cualitativa	Positivo/Negativo/Indeterminado
	Anti-HBs	IQL directo tipo sandwich	Liaison® Anti-HBs (Diasorin)	Cuantitativa	3 - 1.000 mUI/ml
	AgHBs	IQL directo tipo sandwich	Liaison® XL Murex HBsAg Quant (Diasorin)	Cualitativa	Reactivo/No reactivo/Indeterminado
				Cuantitativa	0,02 - ≥0,05
	ADN	PCR anidada región HBsAg/pol	Desarrollado en CNM	Cualitativa. Sensibilidad estimada: 200 UI/ml	Positivo/Negativo
	Genotipo	Secuenciación de casos positivos	Desarrollado en CNM	Cualitativa. Sensibilidad estimada: 200 UI/ml	Genotipos A-H/genotipo no concluyente
Hepatitis D	Anti-VHD total	IQL indirecto	Liaison® XL (Diasorin)	Cualitativa	Positivo/Negativo
Hepatitis C	Anticuerpos totales	Enzimoimmunoensayo en microplaca (automatizado)	Murex anti HCV v4.0 (DIASORIN)	Cualitativa	Positivo/Negativo/Indeterminado
	ARN	PCR anidada región 5'NC	Desarrollado en CNM	Cualitativa. Sensibilidad estimada: 1.000 UI/ml	Positivo/Negativo/Indeterminado
	Genotipo	Amplificación región NS5B y secuenciación de los positivos	Desarrollado en CNM	Cualitativa. Sensibilidad estimada: 10.000 UI/ml	Genotipos 1-6
	Prueba confirmatoria de anticuerpos totales	immunoblot	HCV Blot 3.0 (MP) (DIASORIN)	Cualitativa	Positivo/Negativo/Indeterminado
Hepatitis E	Anticuerpos totales	Enzimoimmunoensayo en microplaca (automatizado)	HEPATITIS HEV IgG, ELISA DK.029.01.3 (ANTES DS-EIA-ANTI HEV G) (MASTER LABOR)	Cualitativa	Positivo/Negativo/Indeterminado
	Prueba confirmatoria de anticuerpos totales	immunoblot	MIKROGEN HEV BLOT (DIASORIN)	Cualitativa	Positivo/Negativo/Indeterminado
VIH	Anticuerpos totales	ELISA	HIV Combi PT Elecsys, Roche y Geenius HIV 1/2. Biorad para Confirmación	Cualitativa	Positivo/Negativo/Indeterminado

* Ensayo acreditado por ENAC de acuerdo con la norma ISO 15189.

2.2.4. ANÁLISIS DE DATOS

En la fase descriptiva, algunas variables fueron recodificadas y simplificadas, como en el caso del país de origen, las categorías de clase social propuestas por la Sociedad Española de Epidemiología⁶, que se simplificaron en tres: categoría favorecida (I y II de las siete originales), media (III y IV) y desfavorecida (V, VI y VII).

Se ha realizado descripción y análisis de las principales variables recogidas en el cuestionario: sociodemográficas, referentes a antecedentes de enfermedad y vacunación y relativas a conocimientos/actitudes acerca de la vacunación y sobre prevención y transmisión del VIH, utilizándose en cada caso medias, porcentajes y números absolutos, e intervalos de confianza en el análisis inferencial.

También se ha realizado la descripción de las vacunas administradas según las cartillas de vacunación recogidas, en función del grupo de edad y número de dosis recibidas, y la descripción y análisis de factores de riesgo en las enfermedades para las que se recogió esta información.

Igualmente, para cada enfermedad incluida en el estudio se ha realizado una descripción de la infección mediante la prevalencia de anticuerpos o seroprevalencia, estimada por la proporción de personas estudiadas que presentan anticuerpos específicos en el momento de la extracción de sangre.

En el análisis descriptivo y el cálculo de las prevalencias se han aplicado los factores de expansión habituales en el muestreo estratificado. En el proceso de estimación se han aplicado factores de ponderación por sexo y edad, ya que la asignación muestral por grupo de edad, al igual que algunas CCAA, fue no proporcional. En todos los casos se calcularon los correspondientes intervalos de confianza al 95%. Para su cálculo se han utilizado técnicas de *bootstrapping*⁸.

El concepto de **población inmune** hace referencia a la determinación de anticuerpos realizada en cada enfermedad, mientras que el concepto de susceptibilidad empleado en este estudio hace referencia a la población que carece de inmunidad humoral adquirida (natural o tras vacunación) a una enfermedad infecciosa. Los estudios sobre el nivel de anticuerpos protectores y la susceptibilidad a la infección, apoyan que, en la mayoría de los casos, el nivel de anticuerpos detectado con las técnicas de laboratorio empleadas se corresponde con dicha protección. Por ello, se denomina **susceptibles** a aquellos sujetos que no presentan anticuerpos o que no llegan al punto de corte considerado.

Para el cálculo de la población susceptible (habitantes) se utilizó la población del padrón continuo, a 1 de enero de 2017, obtenida del Instituto Nacional de Estadística (**TABLA 2.4**).

Se incluyó un análisis de la media geométrica del título de anticuerpos (MGT) para las enfermedades que se consideró necesario.

Asimismo, en sarampión, rubeola, difteria, tétanos y parotiditis aquellas enfermedades en que era de especial interés este análisis, se relacionó la seroprevalencia y/o los MGT, según el caso, con las dosis recibidas de vacuna (según los calendarios de vacunación registrados). En este caso los resultados obtenidos no se han ponderado, ya que la muestra de calendarios recogidos es muy pequeña en comparación con la muestra total. También se relacionó la seroprevalencia y/o los MGT con los antecedentes de

TABLA 2.4

Población en España por grupo de edad y sexo (INE, a 1 de enero de 2017).

		Hombres	Mujeres	TOTAL
Grupo de edad	2-5	908.772	857.881	1.766.653
	6-9	1.010.062	952.015	1.962.077
	10-14	1.222.729	1.161.484	2.384.213
	15-19	1.139.763	1.076.033	2.215.796
	20-24	1.193.483	1.149.462	2.342.945
	25-29	1.344.119	1.339.301	2.683.420
	30-39	3.413.057	3.354.786	6.767.843
	40-49	3.909.195	3.804.992	7.714.187
	50-59	3.292.500	3.367.446	6.659.946
	60-69	2.392.000	2.592.625	4.984.625
	70-74	941.295	1.100.398	2.041.693
	75-80	780.382	1.027.446	1.807.828
	TOTAL	21.547.357	21.783.869	43.331.226

enfermedad y vacunación respondidos por los participantes en el cuestionario cuando se consideró de interés.

2.2.5. COORDINACIÓN Y GESTIÓN DEL ESTUDIO

El 2º *Estudio de Seroprevalencia en España* se ha gestionado y coordinado desde la Subdirección de Promoción de la Salud y Vigilancia en Salud Pública del Ministerio de Sanidad.

Este estudio cuenta con el conocimiento y aprobación de todos los Directores Generales de Salud Pública de las CCAA. Se formó un grupo de trabajo técnico con un representante de cada una de las CCAA, con el objetivo de colaborar en la coordinación del trabajo de campo a nivel territorial, contactando con las estructuras organizativas responsables de la asistencia sanitaria en atención primaria y facilitar los datos necesarios para el adecuado análisis y comunicación de los resultados.

Además, un grupo de trabajo asesor, con expertos del ISCIII (CNM y CNE) y de las CCAA con experiencia en estudios de seroprevalencia similares, ha colaborado en el diseño del estudio y en la fase de análisis de los resultados.

2.2.6. LIMITACIONES

La limitación fundamental del estudio viene determinada por su diseño. El reclutamiento de los participantes de las colas de extracción de los centros de atención primaria del SNS podría estar seleccionando a un tipo de población de una clase social predominante. Sin embargo, se ha considerado que hay un mayor nivel de utilización de la atención primaria por la población general, mientras que los centros de especialidades y hospitales pueden presentar asociaciones significativas con algunas variables a medir y presentar sesgos de estimaciones en algunos grupos de edad difíciles de cuantificar⁹. Además, la utilización de un modelo de muestreo mixto, citando a participantes por tarjeta sanitaria de manera aleatoria, puede ayudar a paliar un posible sesgo.

Podría considerarse que utilizan más los servicios de extracción las personas enfermas. Sin embargo, como se indica anteriormente, una gran parte de las analíticas realizadas en los centros de atención primaria están asociadas a actividades preventivas y controles periódicos de salud y no parecen tener una relación con la situación inmune frente a las variables estudiadas. Además, en el caso de las enfermedades

inmunoprevenibles, a pesar de realizarse recomendaciones de vacunación en personas con enfermedades crónicas, no se observa que estas personas estén mejor vacunadas frente a las enfermedades incluidas en el calendario sistemático de vacunaciones que la población general¹⁰. En el resto de enfermedades no inmunoprevenibles, al incluirse en el cuestionario una pregunta que explora el motivo de acudir a la extracción, se busca una posible relación entre la enfermedad a estudiar y los motivos para la extracción.

En relación con la muestra, la mayor limitación se ha producido en la obtención de las cartillas de vacunación, ya que al abarcar la población diana un amplio intervalo de edad (2-30 años), se obtuvo una baja tasa de respuesta, sobre todo en las personas de mayor edad, debido al mayor tiempo transcurrido desde que recibieron las vacunas infantiles.

2.2.7. ASPECTOS ÉTICOS

Los entrevistadores informaron y resolvieron las dudas existentes y todas las personas reclutadas firmaron un consentimiento informado de participación.

El protocolo del estudio fue evaluado por el Comité de Ética de la Investigación del Instituto de Salud Carlos III, que lo aprobó en marzo de 2017. El estudio se puso en conocimiento de la Fiscalía de la Comunidad Autónoma de Madrid en abril de 2017, tal y como se especifica en el artículo 20, apartado 2c, de la *Ley de Investigación Biomédica, Ley 14/2007, de 3 de julio* (B.O.E. núm. 159), por el que se establecen los requisitos para la realización de investigación biomédica con muestras biológicas procedentes de menores de edad.

La empresa externa contratada para la realización del trabajo de campo se encargó de garantizar la confidencialidad del manejo y tratamiento de datos y el transporte de muestras en condiciones de seguridad, tal y como establecía el pliego de prescripciones técnicas del contrato.

Los sueros sobrantes tras la realización de las pruebas analíticas correspondientes se almacenaron en una colección en el CNM-ISCI, previo consentimiento de los participantes. Las muestras de los participantes que no dieron el consentimiento para su conservación se destruyeron apropiadamente. ///



BIBLIOGRAFÍA

1. de Gracia Gomis MC, Pérez Royo A, Hernández Aguado I, Berbegal J, Arrese R. Análisis de la demanda de pruebas de laboratorio desde atención primaria en un área de salud. *Aten Primaria* 1999; 23(1): 26-31.
2. Alonso C, Simón J, Fernández G, Rivera J. Actitud de los médicos de atención primaria en el seguimiento de las dislipemias. *Aten Primaria* 2004; 33(6): 320-325.
3. Kelly H, Riddell MA, Gidding HF, Nolan T, Gilbert GL. A random cluster survey and a convenience sample give comparable estimates of immunity to vaccine preventable diseases in children of school age in Victoria, Australia. *Vaccine* 2002; 20(25-26): 3130-3136.
4. Osborne K, Gay N, Hesketh L, Morgan-Capner P, Miller E. Ten years of serological surveillance in England and Wales: methods, results, implications and action. *Int J Epidemiol.* 2000; 29(2):362-368.
5. Clasificación Nacional de Ocupaciones 2011 (CNO2011). Disponible en: https://www.ine.es/daco/daco42/clasificaciones/cno11_notas.pdf [Consultado el 17/05/2020].
6. Grupo de trabajo de la Sociedad Española de Epidemiología y de la Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria. Una propuesta de medida de la clase social. *Atención Primaria* 2000; 25 (5): 350-363.
7. Limia A, Labrador MV, de Ory F, Sánchez-Cambroner L, Rodríguez I, Cantero E, Vázquez J, Arce A. Metodología del 2º estudio de seroprevalencia en España. *Rev Esp Salud Pública* 2019; 93: e201904021.
8. Henderson AR. The bootstrap: a technique for data-driven statistics. Using computer-intensive analyses to explore experimental data. *Clin Chim Acta.* 2005 Sep; 359(1-2):1-26.
9. Cano MD, Castell MV, Queipo R, Martín S, Mateo C, Otero Á. Utilización de servicios de atención primaria, atención especializada y consumo de medicamentos por la población de 65 años y más en la Comunidad de Madrid. *Rev Esp Salud Pública* 2016; 26; 90: e1-e11.
10. Pandolfi E, Carloni E, Marino MG, Ciofi degli Atti ML *et al.* Immunization coverage and timeliness of vaccination in Italian children with chronic diseases. *Vaccine* 2012; 30(34):5172-8.





RESULTADOS Y DISCUSIÓN

3.1. DESCRIPCIÓN DE LA MUESTRA Y DE LAS VARIABLES ESTUDIADAS

3.1.1. PARTICIPANTES Y MUESTRAS DE SUERO ESTUDIADAS

SE CONTACTÓ CON 19.591 PERSONAS, 5.051 EN LA COLA DE EXTRACCIÓN Y 14.540 por vía telefónica a partir de la base de datos de tarjeta sanitaria. La tasa de respuesta en la cola de extracción fue del 85,2% y por vía telefónica del 40,7%. Por lo tanto, la tasa de respuesta global fue del 52,2%, mayor en mujeres (54,9%) que en hombres (49,5%). La mayor tasa de respuesta se obtuvo en el grupo de edad entre 30 y 49 años (62,5%).

Se realizaron un total de 10.223 extracciones y se recopilaron 10.073 cuestionarios. En 150 participantes se obtuvo la muestra de sangre, pero no se rellenó el cuestionario. Por tanto, hubo 150 participantes que sólo contribuyeron al estudio con muestra de sangre, pero sin cuestionario.

La muestra final de extracciones y personas participantes se desglosa en las **TABLAS 3.1.1, 3.1.2, 3.1.3 y 3.1.4.**

Entre un 1-2% de los sueros obtenidos (dependiendo de cada enfermedad) no se pudieron analizar en el laboratorio. Estas pérdidas se han debido a la obtención insuficiente de muestra de sangre para la realización de todas las pruebas o a su recepción en condiciones inadecuadas. En la **TABLA 3.1.5** se presenta el número de sueros analizados por grupos de edad y por enfermedad.

3.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

TABLA 3.1.1

Número de muestras de suero recogidas, por enfermedades y grupos de edad.

		Grupo de edad										TOTAL
		2-5	6-9	10-14	15-19	20-29	30-39	40-49	50-59	60-69	70-80	
Enfermedades	Difteria	539	657	669	620	581	607	679	694	660	533	6.239
	Tétanos	539	657	669	620	581	607	679	694	660	533	6.239
	Tosferina	539	657	669	620	581	607	679	694	660	533	6.239
	Poliovirus 1, 3	539	657	669	620	581	607	679	-	-	-	4.352
	Sarampión	539	657	669	620	581	607	679	-	-	-	4.352
	Rubeola	539	657	669	620	581	607	679	-	-	-	4.352
	Parotiditis	539	657	669	620	581	607	679	-	-	-	4.352
	Varicela	539	657	669	620	581	607	-	-	-	-	3.673
	Meningitis C	539	657	669	620	581	-	-	-	-	-	3.066
	Hepatitis A	539	657	669	620	581	607	679	694	-	-	5.046
	Hepatitis B	539	657	669	620	581	607	679	694	660	533	6.239
	Hepatitis C	271	332	356	318	1.214	1.212	1.438	1.429	1.438	1.007	9.015
	Hepatitis E	539	657	669	620	581	607	679	694	660	533	6.239
	VIH	271	332	356	318	1.214	1.212	1.438	1.429	1.438	1.007	9.015

TABLA 3.1.2

Número de muestras de suero recogidas, por sexo y grupo de edad.

	Grupo de edad	Hombres	Mujeres	Muestra Total
		2-5	272	267
6-9	329	328	657	
10-14	324	345	669	
15-19	304	316	620	
20-29	554	660	1.214	
30-39	561	651	1.212	
40-49	675	763	1.438	
50-59	706	723	1.429	
60-69	702	736	1.438	
70-80	504	503	1.007	
TOTAL		4.931	5.292	10.223

TABLA 3.1.3

Número de personas y de centros participantes por CCAA.

	CCAA	Nº participantes	Nº de centros
		Andalucía	1.820
Aragón	289	6	
Asturias	239	5	
Baleares	207	5	
Canarias	456	10	
Cantabria	143	3	
Castilla-La Mancha	584	12	
Castilla y León	482	10	
Cataluña	1.358	33	
C. Valenciana	1.140	23	
Extremadura	239	5	
Galicia	643	13	
Madrid	1.458	30	
Murcia	319	7	
Navarra	157	3	
País Vasco	491	9	
La Rioja	119	2	
Ceuta	47	1	
Melilla	32	1	
TOTAL		10.223	217

TABLA 3.1.4

Número de participantes por tamaño de población (habitantes) y grupos de edad.

		Tamaño de población					TOTAL
		<10.000	10.000-50.000	50.000-100.000	100.000-500.000*	>500.000	
Grupo de edad	2-5	133	135	63	143	65	539
	6-9	144	178	62	166	107	657
	10-14	149	167	80	171	102	669
	15-19	114	176	63	171	96	620
	20-29	222	285	157	262	288	1.214
	30-39	232	290	160	320	210	1.212
	40-49	282	403	175	362	216	1.438
	50-59	312	380	174	362	201	1.429
	60-69	296	390	178	346	228	1.438
	70-80	200	243	156	237	171	1.007
TOTAL		2.084	2.647	1.268	2.540	1.684	10.223

* Incluidas capitales de provincia.

TABLA 3.1.5

Número de muestras de suero analizadas por grupo de edad y enfermedad.

		Grupo de edad										
		2-5	6-9	10-14	15-19	20-29	30-39	40-49	50-59	60-69	70-80	TOTAL
Enfermedades	Difteria	536	642	661	616	576	602	676	679	645	510	6.143
	Tétanos	536	642	661	616	576	602	676	679	645	510	6.143
	Tosferina	536	642	661	616	576	602	676	679	645	510	6.143
	Poliovirus 1, 3	532	638	656	609	571	595	671	-	-	-	4.272
	Sarampión	535	642	661	616	576	602	676	-	-	-	4.308
	Rubeola	535	642	661	616	576	602	676	-	-	-	4.308
	Parotiditis	535	642	660	616	576	602	675	-	-	-	4.306
	Varicela	535	642	661	616	576	602	-	-	-	-	3.632
	Meningitis C	532	641	660	615	577	-	-	-	-	-	3.025
	Hepatitis A	473	617	654	613	578	602	673	686	-	-	4.896
	Hepatitis B	473	617	654	613	578	602	673	686	646	514	6.056
	Hepatitis C	474	301	341	312	1.207	1.202	1.432	1.417	1.426	991	9.103
	Hepatitis E	510	628	657	615	577	600	673	687	649	516	6.112
	VIH	262	311	345	312	1.194	1.196	1.425	1.418	1.432	991	8.886
TOTAL		536	642	661	616	1.194	1.202	1.432	1.418	1.432	991	10.124

CARACTERIZACIÓN DE LA NO RESPUESTA

En total se obtuvieron 9.368 negativas a participar en el estudio, 748 en la cola de extracción y 8.620 en la captación telefónica tras la selección aleatoria. Por tanto, las negativas corresponden en su mayoría a personas citadas por teléfono ad hoc para el estudio de seroprevalencia (92%), mientras que en los centros de extracción se obtuvo sólo un 8% de negativas a participar. El 53,6% eran hombres y el 59,1% eran mayores de 70 años.

El principal motivo para no participar fue la falta de tiempo (34,3%) y la falta de interés (27,9%). El temor a la extracción es relevante y supone el 20,1%. La falta de tiempo y de interés es más elevada entre los hombres (36,4% y 29% respectivamente) y el temor a la extracción es mayor en mujeres (23%). El porcentaje de negativas fue superior en los centros de las capitales de provincia, 35,7% frente al 17,5% en las poblaciones menores de 10.000 habitantes.

La tasa de respuesta fue mayor en personas con estudios primarios o inferiores (66,9%) que en aquellas con estudios medios (53,2%) y universitarios (50,8%) y en personas que habían nacido fuera de España (75,1%) que en las nacidas en España (51,3%).

Finalmente, se excluyeron 285 participantes. Las razones principales de exclusión fueron padecer en el momento de la extracción alguna condición que provocaba inmunodepresión (59,2%) y no entender el idioma, y por tanto, las implicaciones del estudio (40,4%).

3.1.2. VARIABLES RECOGIDAS EN EL CUESTIONARIO

3.1.2.1. SEXO Y GRUPOS DE EDAD

En total se recogieron 10.073 cuestionarios. En el caso de aquellos participantes entre 2 y 16 años de edad contestaban sus padres o tutores.

El 49,7% fueron hombres y el 50,3% mujeres (TABLA 3.1.6).

TABLA 3.1.6

Número de cuestionarios analizados, por CCAA, sexo, grupo de edad y país de nacimiento.

	nº	Sexo		Grupo de edad										País nacimiento	
		H	M	2-5	6-9	10-14	15-19	20-29	30-39	40-49	50-59	60-69	70-80	España	Otro
Andalucía	1.785	847	938	106	126	103	103	20	220	261	268	254	163	1.731	54
Aragón	287	113	174	12	24	27	19	12	31	32	32	37	33	280	7
Asturias	237	102	135	8	19	22	16	7	27	33	31	37	19	216	21
Baleares	206	97	109	6	18	21	17	26	19	26	28	30	26	201	5
Canarias	446	213	233	19	25	32	30	4	50	64	73	67	37	422	24
Cantabria	140	291	293	28	40	50	31	24	61	82	93	94	57	570	14
C. La Mancha	477	65	75	9	9	10	3	26	14	19	23	26	16	136	4
Castilla y León	584	233	244	28	37	33	32	110	44	75	69	67	45	466	11
Cataluña	1.334	693	641	47	44	46	68	53	201	213	190	141	153	1.173	161
C. Valenciana	1.126	543	583	59	68	74	65	9	122	171	142	200	118	1073	53
Extremadura	238	108	130	15	19	15	16	30	25	26	35	40	25	230	8
Galicia	638	276	362	41	44	49	44	117	78	89	91	89	47	596	42
Madrid	1.443	742	701	82	99	110	83	19	181	159	159	178	152	1.363	80
Murcia	312	150	162	15	23	16	21	1	34	45	47	47	31	280	32
Navarra	153	75	78	12	12	14	14	23	19	21	19	25	9	139	14
País Vasco	486	241	245	35	29	29	32	6	47	75	79	67	44	468	18
La Rioja	118	57	61	6	10	7	12	3	13	15	14	17	13	118	0
Ceuta	42	18	24	3	3	5	4	1	3	4	7	7	2	40	2
Melilla	21	11	10	2	1	1	1	1	1	6	3	3	2	17	4
TOTAL	10.073	4.875	5.198	533	650	664	611	589	1.190	1.416	1.403	1.426	992	9.519	554

3.1.2.2. VARIABLES DEMOGRÁFICAS Y SOCIOECONÓMICAS

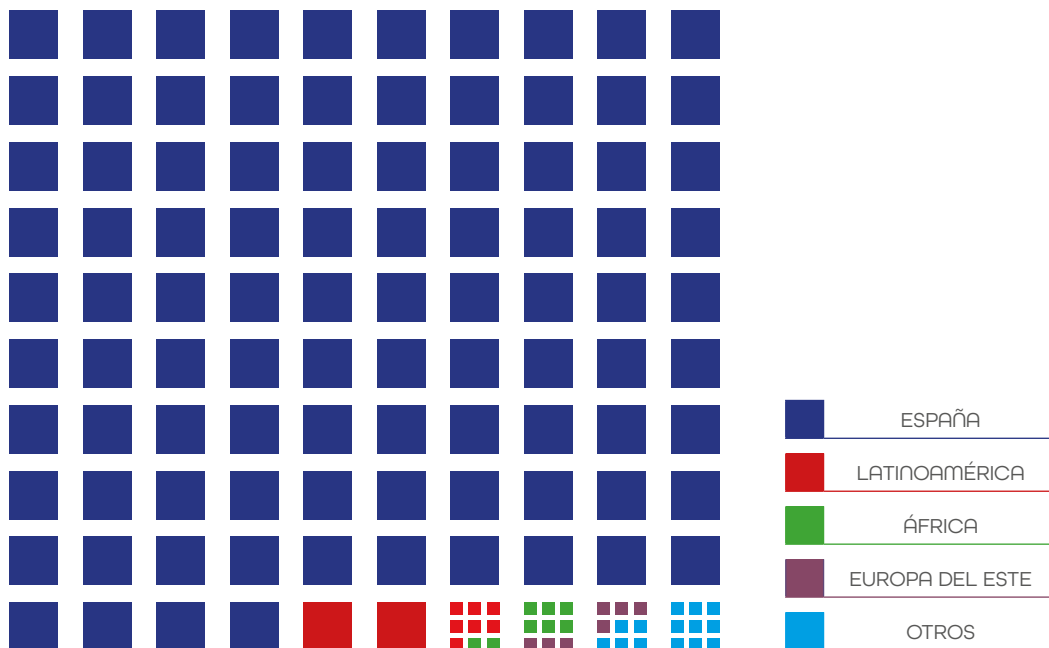
En el 94% de las personas estudiadas figuraba España como país de nacimiento y en el 6% otro país, caracterizado en el estudio como "país de nacimiento extranjero" (GRÁFICA 3.1.1). La mayoría de los nacidos en otros países procedía de América del Sur (3%), Europa del Este (0,8%) y África (0,7%).

Las personas participantes en el estudio habitaban en viviendas entre 80 y 100 m² (31,5%) y el 63,3% de los mayores de 15 años tenían hijos/as (el 72,5% tenían 2 o más hijos/as).

En relación a los estudios, el 38,7% tenía estudios de primer grado o inferiores y un 39,3% de segundo grado y el 97,6% de los menores de 6 años estaban escolarizados o acudían a guardería.

GRÁFICA 3.1.1

Procedencia de las personas participantes en el estudio.

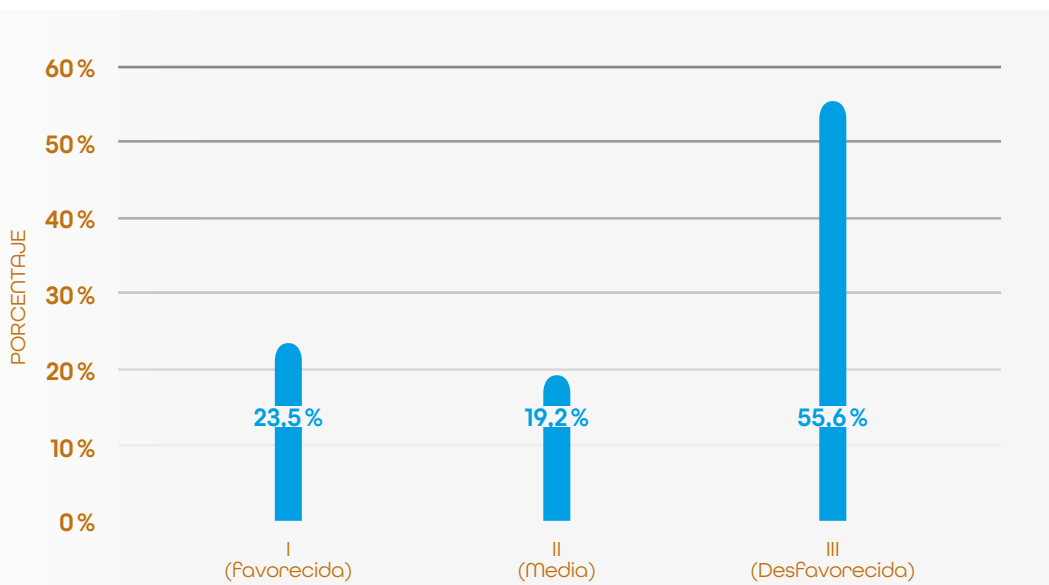


En cuanto a la situación laboral, el 22,5% de los encuestados eran estudiantes (más del 97% de los menores de 20 años eran estudiantes) y el 15,8% jubilado/a o pensionista, el 10,1% estaba en paro y un alto porcentaje (31,1%) se incluyó en la categoría “otros”. El 14,3% restante estaban trabajando con distinto nivel de responsabilidad (las categorías de clasificación fueron: sin asalariados, con asalariados >10, con asalariados <10, gerente de empresa >20 asalariados, gerente de empresa <10 asalariados, capataz-supervisor-encargado, ama de casa).

Las personas participantes se han agrupado en tres categorías de clase social en función de la ocupación. El 55,6% se clasificó como perteneciente a una clase social desfavorecida (66% en mayores de 70 años y 68,7% en inmigrantes) frente al 23,5% de clase favorecida y el 19,2% de clase media (GRÁFICA 3.1.2). Estos datos son similares a los disponibles en el INE para la población general en España, donde el 56,4% de la población se clasificaría como de clase desfavorecida, el 24,3% de clase media y 18,6% de clase favorecida. Las categorías de clase social se agrupan como se han considerado en este estudio¹.

GRÁFICA 3.1.2

Proporción de las personas participantes en el estudio según la clase social.



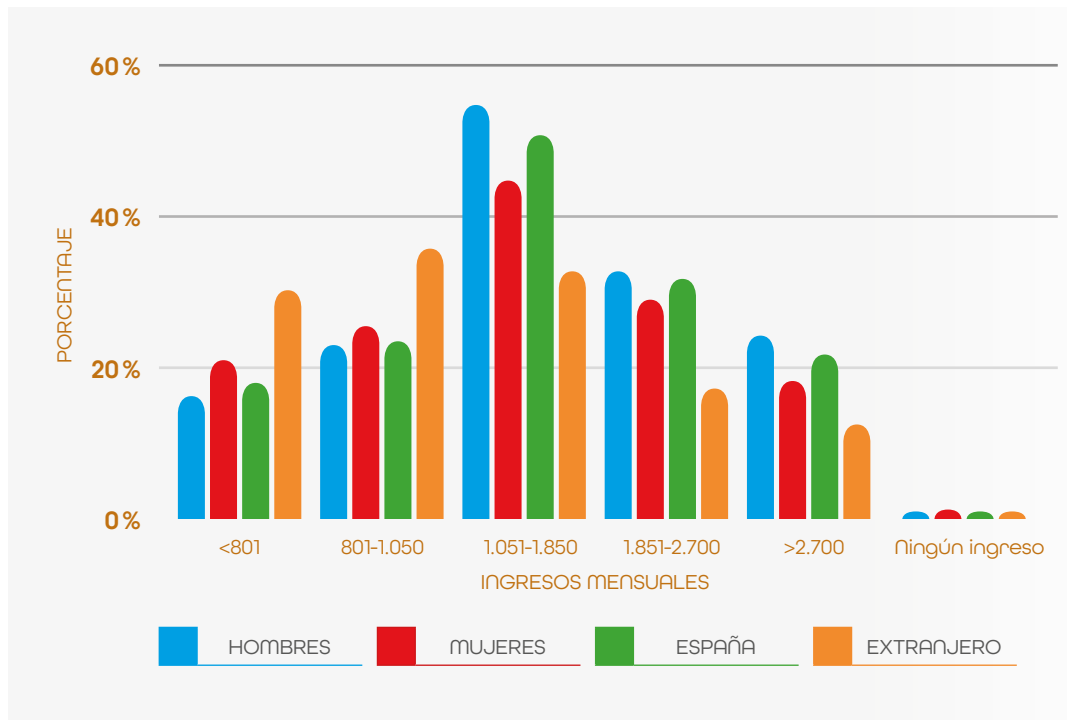
3.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Se preguntó a las personas encuestadas sobre su nivel de renta (en los menores respondía el padre, madre, tutor legal o acompañante). El 27,5% de las personas no consignaron este dato en el cuestionario. Destacan las cifras más altas de mujeres con ingresos menores a 1.050 euros, relación que se invierte cuando los ingresos son superiores, siendo mayores en hombres. De manera similar ocurre al comprar extranjeros frente a nacidos en España (GRÁFICA 3.1.3).

TABLA 3.1.3

Ingresos mensuales (€) de las personas participantes en el estudio según sexo y país de nacimiento.



3.1.2.3. ANTECEDENTES Y EXPOSICIONES DE INTERÉS

Teniendo en cuenta el marco de muestreo, se han caracterizado las variables relacionadas con la utilización de los servicios sanitarios sin identificarse asociación con las variables del estudio, ya que en el 56,1% de los cuestionarios realizados el participante indicó que había acudido a realizarse la extracción al centro de salud citado por el estudio, mientras que un 25% se realizaron el análisis como preoperatorio de una cirugía. El resto de motivos (signos o síntomas inespecíficos, control de patología crónica, etc.) tuvieron una frecuencia inferior al 4%.

El 54,6% de los participantes no había acudido a la consulta en las anteriores 4 semanas (60,3% de hombres frente al 49% de mujeres).

A) Exposiciones de interés

En relación a exposiciones de interés, el 55,4% de las personas participantes tenían factores de riesgo de transmisión hemática (39,4% pruebas diagnósticas o tratamientos invasivos, 6,9% transfusiones, 0,3% hemofilia, 0,7% diálisis, 27,5% acupuntura, tatuajes o infiltraciones). Se describen con más detalle en cada una de las enfermedades que se pueden transmitir por esta vía.

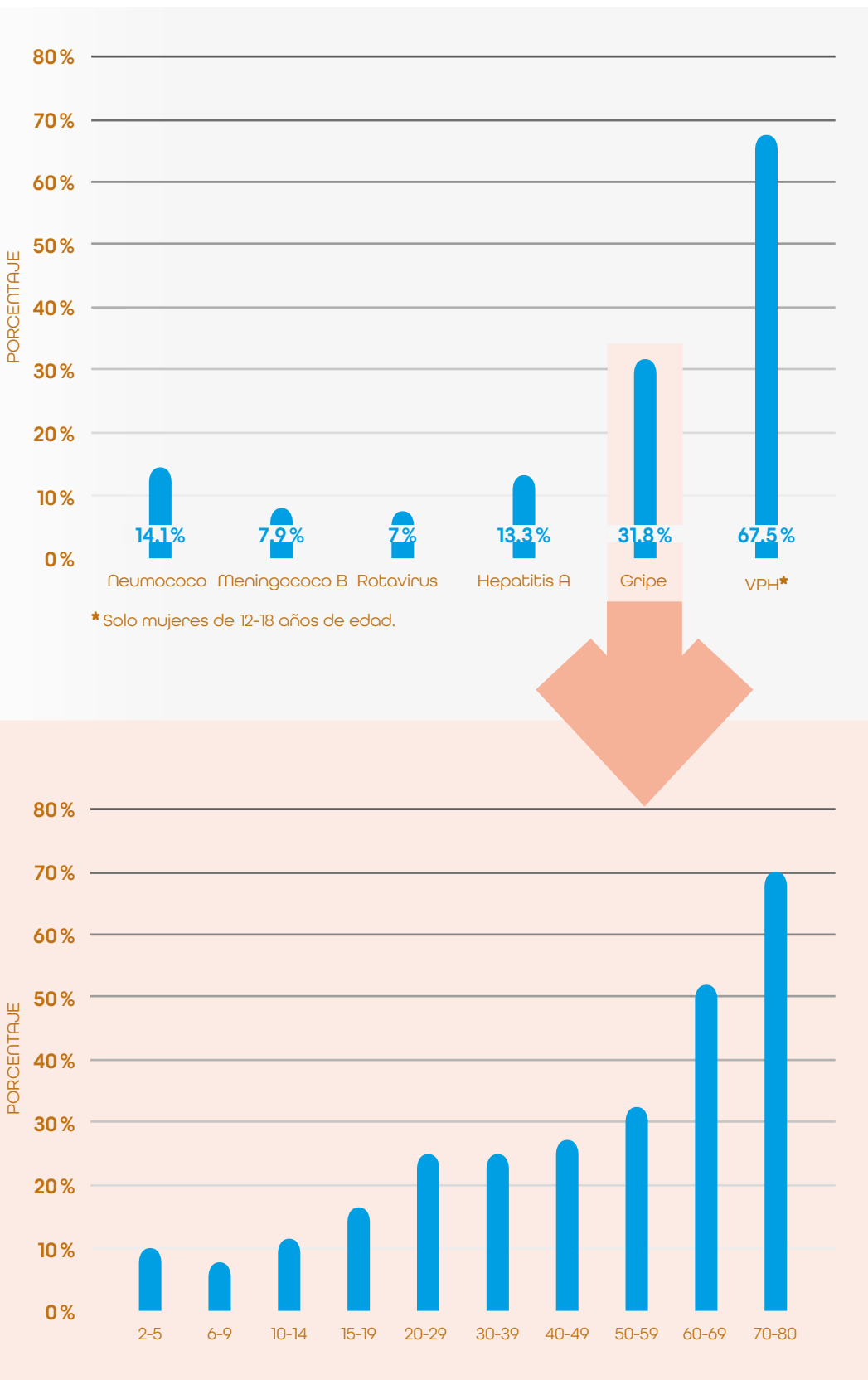
Con respecto al recuerdo de antecedentes de vacunación frente a neumococo, meningococo B, rotavirus, hepatitis A, gripe los resultados se presentan en la **GRÁFICA 3.1.4**. Con respecto a la vacunación de VPH, que sólo se preguntó a mujeres de 12 a 18 años, la proporción obtenida fue del 67,5%.



RESULTADOS
Y DISCUSIÓN

GRÁFICA 3.1.4

Recuerdo de antecedentes de vacunación en las personas participantes en el estudio



3.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

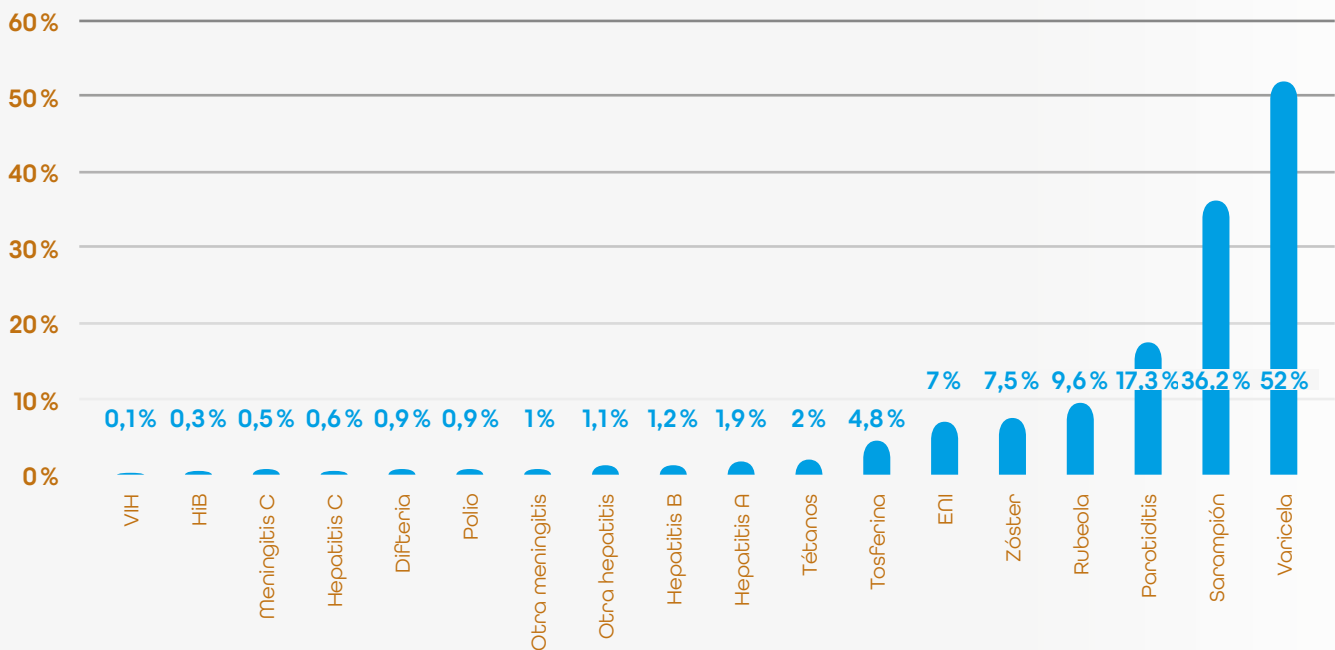
GRÁFICA 3.1.5

Porcentaje de participantes en el estudio que recuerdan antecedente de enfermedades.

B) Antecedentes de vacunación y enfermedad

Las principales enfermedades que las personas participantes en el estudio recuerdan haber padecido son la varicela (52%; herpes zóster 7,5%), el sarampión (36,2%) y la parotiditis (17,3%) (GRÁFICA 3.1.5). Estas cifras se corresponden con la epidemiología y el calendario de vacunación de estas enfermedades en cada grupo de edad. Hay que destacar un 1,3% de los menores de 20 años indican antecedentes de poliomielitis (4 en el grupo de 2-5 años, 9 de 6-9 años, 8 de 10-14 años, 10 casos entre 15-20 años), superior al 0,9% de promedio, y que no es real porque durante los años de vida de estas personas no circulaba poliovirus en España. También el 2,7% de las personas nacidas fuera de España referían hepatitis B.

La relación entre el recuerdo de los antecedentes de vacunación y de enfermedad y los resultados de la seroprevalencia se describe en cada una de las enfermedades.



3.1.2.4. CONOCIMIENTOS DE PROBLEMAS DE SALUD Y ACTIVIDADES PREVENTIVAS. ENFERMEDADES PREVENIBLES POR VACUNACIÓN Y VACUNAS

Se exploraron los conocimientos y la opinión de los participantes sobre vacunas y enfermedades prevenibles por vacunación y, además, sobre la situación del VIH, su transmisión y medidas para su prevención. A continuación, se describe el primer punto sobre vacunas y vacunación. La descripción de las respuestas en relación al VIH se incluye en el apartado correspondiente a VIH (APARTADO 3.16).

Como se ha mencionado con anterioridad, 10.073 personas entre 2 y 80 años contestaron a las preguntas del cuestionario sobre vacunas y la prevención de enfermedades inmunoprevenibles (entre 2 y 16 años contestaron sus padres, madres o tutores acompañantes).

Cabe destacar que los grupos de edad entre 15 y 29 años muestran respuestas más favorables a la vacunación y un mayor conocimiento de las medidas preventivas que los grupos de mayor edad. En función del sexo, sólo se encontraron diferencias significativas en las preguntas referentes a la vacuna frente a VPH.

Los resultados más destacados figuran a continuación (TABLA 3.1.1):

- El 94,5% (IC95% 94,1-95,9) de las personas encuestadas opina que *las vacunas son eficaces* en la prevención de enfermedades transmisibles, 96,3% (IC95% 94,9-97,9) de 20-29 años y 89,8% (IC95% 87,9-91,7) de 70-80 años.
- El 88,4% (IC95% 87,8-89) piensa que son *productos seguros* y eficaces aunque en raras ocasiones pueden producir reacciones de tipo local; 92,7% (IC95% 90,6-94,8) en el grupo de edad de 15-19 años.
- El 73,3% (IC95% 72,4-74,2) cree que *las personas adultas deben vacunarse*, el 67,2% (IC95% 64,8-69,6) en el grupo de edad de 60 y 70 años. El 88,1% (IC95% 81,5-82,9) cree que deben de estar correctamente vacunados frente al *tétanos* y el 82,2% (IC95% 81,5-82,9) que los mayores deben vacunarse anualmente frente a la *gripe*, 75,4% (IC95% 73,2-77,6) en el grupo de 60-70 años.
- Sólo el 53% (IC95% 52-54) de los sujetos participantes cree que reciben *información suficiente sobre vacunas* por parte del personal de *medicina y enfermería*. Los más mayores (70-80 años) se consideran mejor informados (63% [IC95% 60-66]) que los adultos entre 20 y 29 años (46,2% [IC95% 42,3-50,3]). El 42,7% (IC95% 41,7-43,7) cree que reciben suficiente información sobre este tema de la *Administración Sanitaria* (considerándose peor informados el grupo de 15-29 años (36,1% [IC95% 33,4-38,8])).
- El 78,2% de las personas mayores de 16 años (IC95% 77,4-79) considera importante vacunar a las niñas frente al *virus del papiloma humano* (VPH). Destaca la diferencia significativa entre el 74,7% (IC95% 73,5-75,9) de hombres que la consideran importante frente al 81,6% (IC95% 80,5-82,7) de mujeres. Los grupos de edad más jóvenes tienen un mayor conocimiento y valoración de esta vacuna frente a los más mayores: 85,4% (IC95% 82,6-88,2) en el grupo de 15-19 años frente a 62,6% (IC95% 59,6-65,6) en el grupo de 70-80 años.
- El 8,4% de los participantes tiene *hijas en edad de ser vacunadas de VPH*. De ellos, el 68,4% indica que han vacunado a su/s hija/s. Es destacable que, aunque las personas nacidas fuera de España consideran importante que se vacune a su/s hija/s frente al VPH, solo un 62,8% (IC95% 58,8-66,8) refiere haberlas vacunado frente al 69,1% (IC95% 68,8-70) de las personas nacidas en España, siendo esta diferencia estadísticamente significativa.
- La fuente de información más consultada por los participantes en el estudio cuando tienen dudas sobre vacunas es el personal médico y de enfermería en un 64,6% (79% en el grupo de mayor edad), seguido de internet en un 18,9%. Internet es una fuente más consultada por los hombres (21,9%) que por las mujeres (15,9%) y también por el grupo de jóvenes entre 20 y 29 años (34%). ///

3.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

TABLA 3.1.1

Porcentaje de respuestas afirmativas (IC95%) a las preguntas del cuestionario sobre vacunas (n=10.073), por sexo, país de nacimiento y grupos de edad.

a) Por sexo y país de nacimiento						
	TOTAL	Sexo		País nacimiento		
		H	M	España	Otro	
Pregunta sobre vacunas	Son fármacos eficaces para prevención de muchas enfermedades infecciosas	94,5 (94,1-94,9)	94,8 (94,2-95,4)	94,3 (93,7-94,9)	94,6 (94,1-95,1)	93,3 (91,2-95,4)
	Son seguras y eficaces y rara vez producen reacciones, sobre todo locales	88,4 (87,8-89,0)	88,2 (87,3-89,1)	88,7 (87,8-89,6)	88,5 (87,9-89,1)	88,2 (85,5-90,9)
	Los adultos sanos tienen que vacunarse	73,3 (72,4-74,2)	73,7 (72,5-74,9)	72,9 (71,7-74,1)	72,9 (72,0-73,8)	78,5 (75,1-81,9)
	Los adultos deben estar correctamente vacunados frente a tétanos	88,1 (87,5-88,7)	88,6 (87,7-89,5)	87,5 (86,6-88,4)	88,1 (87,4-88,8)	88 (85,3-90,7)
	Es importante que los mayores se vacunen cada año de la gripe	82,2 (81,5-82,9)	82,7 (81,6-83,8)	81,7 (80,6-82,8)	82,2 (81,4-83,0)	81,8 (78,6-85,0)
	Recibe información suficiente sobre vacunación por parte del personal sanitario	53 (52,0-54,0)	53,2 (51,8-54,6)	52,8 (51,4-54,2)	53 (52,0-54,0)	53,5 (49,3-57,7)
	Recibe información suficiente sobre vacunación de la Administración	42,7 (41,7-43,7)	42,4 (41,0-43,8)	42,9 (41,6-44,2)	42,4 (41,4-43,4)	46,6 (42,4-50,8)
	Es importante que las niñas adolescentes se vacunen frente a VPH	78,2 (77,4-79,0)	74,7 (73,5-75,9)	81,6 (80,5-82,7)	78,1 (77,3-78,9)	78,4 (75,0-81,8)
	Su hija se ha vacunado frente a VPH (hijas de 12 a 18 años)	68,4 (67,5-69,3)	62,7 (61,3-64,1)	74,6 (73,4-75,8)	69,1 (68,2-70,0)	62,8 (58,8-66,8)

b) Por grupos de edad										
	TOTAL	País nacimiento								
		15-19	20-24	25-29	30-39	40-49	50-59	60-69	70-80	
Pregunta sobre vacunas	Son fármacos eficaces para prevención de muchas enfermedades infecciosas	94,5 (94,1-94,9)	95,7 (94,1-97,3)	96,3 (94,8-97,8)	96,4 (94,9-97,9)	94,7 (93,4-96,0)	95,9 (94,9-96,9)	95,4 (94,3-96,5)	92,6 (91,2-94,0)	89,8 (87,9-91,7)
	Son seguras y eficaces y rara vez producen reacciones, sobre todo locales	88,4 (87,8-89,0)	92,7 (90,6-94,8)	89,9 (87,5-92,3)	87,6 (85,0-90,2)	89,3 (87,5-91,1)	89,2 (87,6-90,8)	90 (88,4-91,6)	86,6 (84,8-88,4)	82,8 (80,5-85,1)
	Los adultos sanos tienen que vacunarse	73,3 (72,4-74,2)	78,3 (75,0-81,6)	83,5 (80,5-86,5)	78,4 (75,1-81,7)	76,8 (74,4-79,2)	73,9 (71,6-76,2)	67,9 (65,5-70,3)	67,2 (64,8-69,6)	71 (68,2-73,8)
	Los adultos deben estar correctamente vacunados frente a tétanos	88,1 (87,5-88,7)	92,7 (90,6-94,8)	93,6 (91,6-95,6)	90,1 (87,7-92,5)	88,5 (86,7-90,3)	89,7 (88,1-91,3)	87,1 (85,3-88,9)	86,3 (84,5-88,1)	81,3 (78,9-83,7)
	Es importante que los mayores se vacunen cada año de la gripe	82,2 (81,5-82,9)	84,6 (81,7-87,5)	86,7 (84,0-89,4)	83 (80,0-86,0)	83,1 (81,0-85,2)	84,8 (82,9-86,7)	81,2 (79,2-83,2)	75,4 (73,2-77,6)	81,6 (79,2-84,0)
	Recibe información suficiente sobre vacunación por parte del personal sanitario	53 (52,0-54,0)	54,5 (50,6-58,4)	46,7 (42,7-50,7)	45,8 (41,8-49,8)	46,6 (43,8-49,4)	51,6 (49,0-54,2)	55,9 (53,3-58,5)	58,3 (55,7-60,9)	63 (60,0-66,0)
	Recibe información suficiente sobre vacunación de la Administración	42,7 (41,7-43,7)	41,9 (38,0-45,8)	39,4 (35,5-43,3)	39,1 (35,2-43,0)	36,1 (33,4-38,8)	42 (39,4-44,6)	46,1 (43,5-48,7)	46 (43,4-48,6)	50,2 (47,1-53,3)
	Es importante que las niñas adolescentes se vacunen frente a VPH	78,2 (77,4-79,0)	85,4 (82,6-88,2)	83,1 (80,1-86,1)	80,8 (77,6-84,0)	82,2 (80,0-84,4)	81,7 (79,7-83,7)	79,1 (77,0-81,2)	71,7 (69,4-74,0)	62,6 (59,6-65,6)
	Su hija se ha vacunado frente a VPH (hijas de 12 a 18 años)	68,4 (67,5-69,3)	-	-	-	69,9 (67,3-72,5)	66,8 (64,3-69,3)	72,2 (69,9-74,5)	63 (60,5-65,5)	50 (46,9-53,1)



BIBLIOGRAFÍA

1. Instituto Nacional de Estadística. Población por sexo, clase social y cobertura sanitaria. Disponible en: <https://www.ine.es/jaxi/Tabla.htm?path=/t15/p419/p03/a2003/10/&file=03182.px&L=0> [consultado el 17/05/2020].

3.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

3.2. VACUNACIÓN SEGÚN LAS CARTILLAS RECOGIDAS

Se solicitó la cartilla de vacunación a todos los participantes entre los 2 y los 30 años de edad. Entre un 19,9% y un 46,8% de los participantes, según grupo de edad, envió su cartilla de vacunación. Se obtuvo una menor proporción de cartillas de los grupos de edad a partir de los 20 años (TABLA 3.2.1).

Tabla 3.2.1

Cartillas de vacunación obtenidas y coberturas de vacunación por tipo y dosis de vacunas y por grupos de edad/cohortes de nacimiento.

		Cohorte de nacimiento												
		2-5 años 2012-2015		6-9 años 2008-2011		10-14 años 2003-2007		15-19 años 1998-2002		20-24 años 1993-1997		25-30 años 1987-1992		
		n	% (IC)	n	% (IC)	n	% (IC)	n	% (IC)	n	% (IC)	n	% (IC)	
Vacuna	POLIO	3 dosis	4	1,8	7	2,7	6	1,8	2	1,0	1	0,9	1	0,8
		4 dosis	229	96,4 (93,9-98,5)	250	95,7 (93,0-98,0)	292	93,3 (90,4-96,2)	165	78,1 (72,4-83,8)	17	14,0 (8,2-20,6)	6	5,1 (1,7-9,3)
		≥5 dosis	2	0,6	4	1,6	13	4	34	16,2	92	76,6	98	83,3
	DTP	3 dosis	2	0,6	4	1,6	2	0,4	2	1	1	0,9	0	0
		4 dosis	214	90,4 (86,6-94,2)	73	28 (22,7-33,7)	30	9,8 (6,6-13,3)	6	2,9 (1,0-5,3)	3	2,7 (0,2-6,0)	2	1,6 (0,0-4,1)
		≥5 dosis	16	6,6 (3,6-10,0)	180	68,6 (62,9-73,9)	243	77,8 (73,3-82,3)	52	24,8 (19,6-30,5)	27	22,6 (15,1-30,1)	22	18,6 (11,8-26,2)
		≥6 dosis	1	1,6	4	1,6	36	11,5	145	68,6	84	69,5	80	68,3
	TRIPLE VÍRICA	≥1 dosis	76	32,3	17	6,5	15	4,9	4	1,9	10	8,1	18	15,4
		≥2 dosis	157	66,5 (60,2-72,4)	241	91,9 (88,1-95,3)	285	91,1 (87,9-94,3)	198	93,8 (90,0-96,6)	98	81,5 (74,0-88,1)	92	78,0 (70,4-85,6)
	HEPATITIS B	1 dosis	1	0,6	1	0,5	0	0	6	2,9	3	2,7	2	1,6
		2 dosis	2	0,6	0	0	2	0,4	4	1,9	6	4,9	0	0
		≥3 dosis	207	87,4 (83,2-91,6)	229	87,6 (83,8-91,8)	307	98,2 (96,6-99,5)	188	89,0 (84,7-93,3)	97	81,0 (74,3-87,7)	95	80,6 (73,0-87,4)
	Hib	1 dosis	1	0,6	0	0	0	0	7	3,3	18	14,9	9	7,5
		2 dosis	3	1,2	0	0	1	0,4	3	1,4	4	3,2	0	0
		3 dosis	7	3,0	8	3,2	8	2,7	17	8,1	13	10,9	2	1,6
≥4 dosis		225	95,2 (92,2-97,7)	251	95,7 (93,0-98,0)	302	96,4 (94,2-98,3)	178	84,3 (79,6-89,0)	39	32,6 (25,1-40,9)	3	2,4 (0,0-5,8)	
MENINGOCOCO C	1 dosis	4	1,8	2	0,5	5	1,8	52	24,8	83	68,9	77	65,2	
	2 dosis	65	27,5	8	3,2	10	3,1	15	7,1	15	12,6	4	3,6	
	≥3 dosis	163	68,9 (63,0-74,8)	247	94,1 (91,4-96,8)	181	57,8 (52,4-63,2)	40	19,0 (13,8-25,1)	1	0,9 (0,1-2,6)	0	0	
NEUMOCOCO	1 dosis	2	0,6	3	1,1	11	3,6	12	5,7	0	0	1	0,8	
	≥2 dosis	10	4,2	3	1,1	29	9,4	11	5,2	1	0,9	1	0,8	
	≥3 dosis	191	80,7 (75,2-85,8)	197	75,1 (69,4-80,4)	153	48,9 (43,1-54,0)	20	9,6 (5,8-13,9)	0	0	0	0	
VARICELA	≥1 dosis	76	32,3	73	28	46	14,7	25	11,9	14	11,7	1	0,8	
	≥2 dosis	61	25,7 (20,2-31,2)	69	26,5 (21,2-31,5)	76	24,4 (19,6-29,2)	35	16,7 (12,0-21,9)	1	0,9 (0,1-2,6)	2	1,6 (0,0-4,1)	
VPH*	1 dosis	-	-	-	-	16	5,3	8	3,8	1	0,9	1	0,8	
	≥2 dosis	-	-	-	-	46	14,2 (10,7-18,4)	79	35,9 (29,3-42,5)	31	25,8 (18,3-33,3)	3	2,4 (0,0-5,8)	
TOTAL muestra		539		657		669		620		603		611		
TOTAL** Cartillas obtenidas		237	44,0	262	39,9	313	46,8	211	34,0	120	19,9	118	19,3	

* Sólo mujeres.

** 1.261 cartillas recogidas.



Según las cartillas obtenidas, las coberturas de vacunación frente a poliomielitis y DTP/ DTPa son muy altas en todos los grupos de edad. La gran mayoría de las personas recibieron al menos una dosis de triple vírica, pero la vacunación con dos dosis no llega al 95% en los grupos de 6-9 y 10-14 años y es más baja en 20-24 y 25-30 años. Las coberturas de vacunación frente a VPH en mujeres son más bajas de lo habitualmente notificado para esos grupos de edad.

Se consideraron “correctamente vacunadas” las personas que habían recibido las dosis correspondientes para su edad según el calendario de vacunación vigente (TABLA 3.2.2). Por ejemplo, en el grupo de edad de 2-5 años (cohorte 2012-2015) si han recibido al menos tres dosis de DTPa, tres dosis de VPI, tres dosis de HB, tres dosis de Hib, una dosis de triple vírica, y 2 dosis de MenC. En los grupos a partir de los 10 años de edad se han considerado dos posibilidades para comprobar si se observaban diferencia en los resultados.

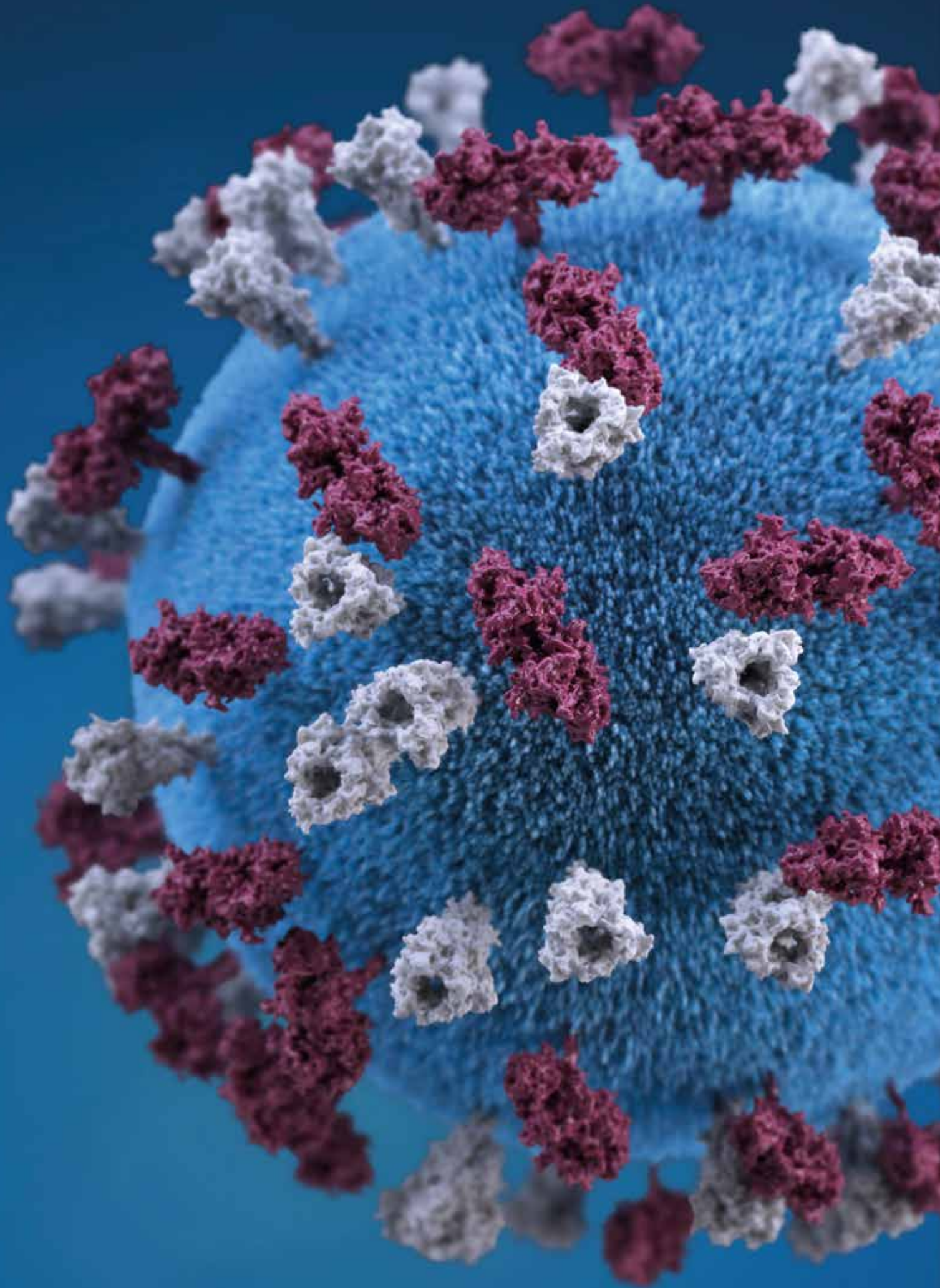
TABLA 3.2.2

Personas correctamente vacunadas según las dosis de vacunas recibidas y documentadas en las cartillas de vacunación, por grupos de edad/cohortes de nacimiento.

		Correctamente vacunados	%	ICI	ICS
Grupos de edad/Cohortes	2-5 años 2012-2015	3 dosis VHB + ≥3 dosis polio + ≥3 dosis DTP* + ≥3 dosis Hib + 1 dosis TV + 2 dosis meningococo C	95,8	92,83	98,73
	6-9 años 2008-2011	3 dosis VHB+ ≥3 dosis polio + ≥3 dosis DTP* + ≥3 dosis Hib + 2 dosis TV + 2 dosis meningococo C	91,4	88,08	94,45
	10-14 años 2003-2007	3 dosis VHB + ≥3 dosis polio + ≥3 dosis DTP* + ≥3 dosis Hib + 2 dosis TV	93,3	89,78	96,22
		3 dosis VHB + “3+1” dosis polio + “3+1” dosis DTP + ≥3 dosis Hib + 2 dosis TV	86,2	81,73	90,67
	15-19 años 1998-2002	3 dosis VHB + ≥3 dosis polio + ≥3 dosis DTP* + ≥3 dosis Hib + 2 dosis TV	90,0	85,78	93,84
		3 dosis VHB + “3+1” dosis polio + “3+1” dosis DTP* + ≥3 dosis Hib + 2 dosis TV	89,7	85,29	94,11
	20-24 años 1993-1997	≥3 dosis polio + ≥3 dosis DTP* + 1 dosis TV	96,8	92,63	100
		≥3 dosis polio + “3+1” dosis DTP + 2 dosis TV	96,6	92,1	100
	25-30 años 1987-1992	≥3 dosis polio + ≥3 dosis DTP* + 1 dosis TV	94,9	90,68	99,15
		≥3 dosis polio + “3+1” dosis DTP + 2 dosis TV	94,1	89,25	97,98

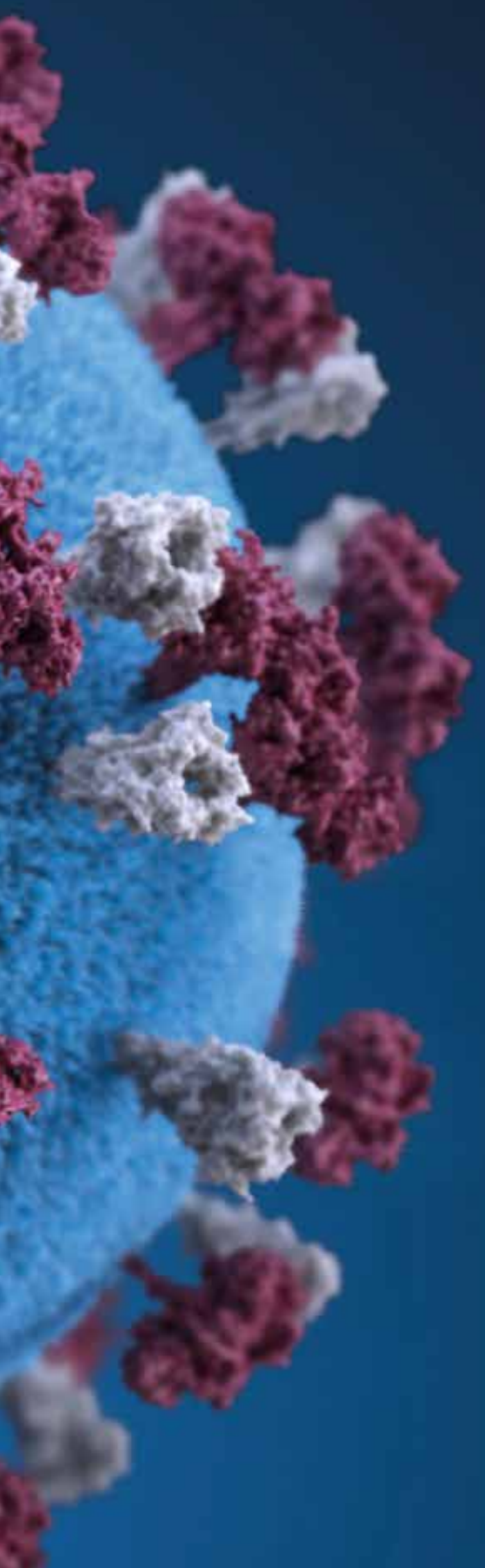
* En cualquiera de sus presentaciones (alta o baja carga de difteria y tosferina).

En general, se observa que las coberturas de vacunación documentadas en las cartillas recibidas son altas y coherentes con los calendarios vigentes según los grupos de edad. ///





SARAMPIÓN





SARAMPIÓN

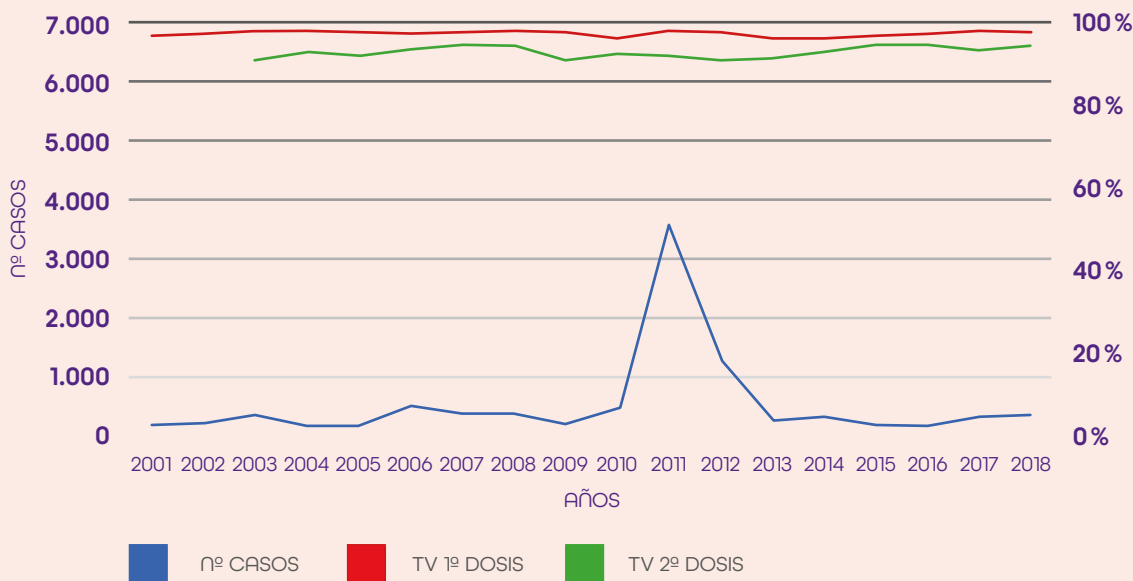
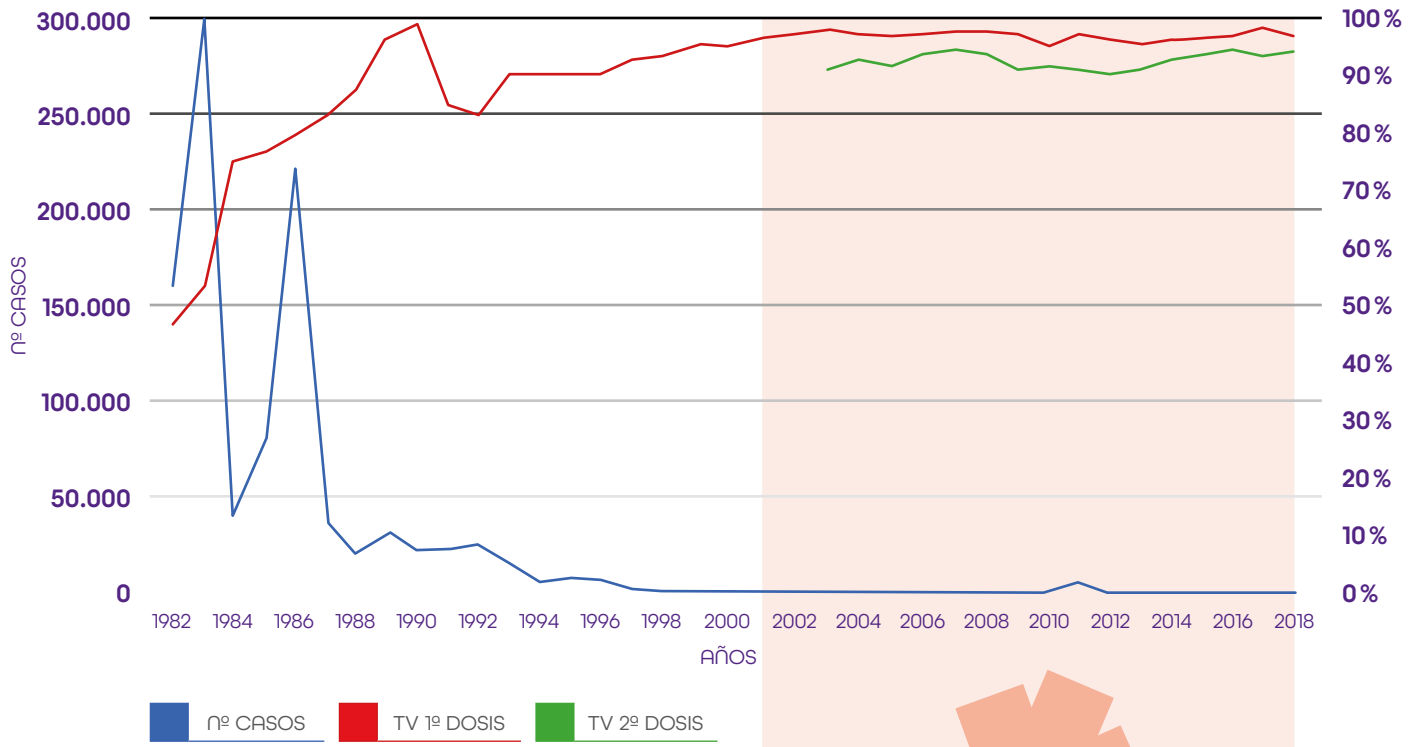
INTRODUCCIÓN

EL SARAMPIÓN CONSTITUYE un importante problema de Salud Pública. Es una de las enfermedades infecciosas más transmisibles que continúa ocasionando una elevada mortalidad en el mundo a pesar de ser inmunoprevenible¹. Está causada por un virus del género *Morbillivirus*, familia *Paramyxoviridae*². La transmisión se produce por diseminación mediante gotas respiratorias o suspendidas en el aire o por contacto directo con las secreciones nasales o faríngeas de personas infectadas³. Las personas infectadas son contagiosas desde 4 días antes hasta 4 días después del inicio de síntomas¹. Desde la OMS se coordina el plan estratégico para la eliminación del sarampión y la rubeola⁴. España está considerada como un país en estado de eliminación de sarampión desde 2016⁵. El Plan de Eliminación del sarampión y la rubeola está actualmente en fase de actualización.

La medida más eficaz para eliminar el sarampión y la rubeola es la vacunación⁶. En España, se comenzó la vacunación sistemática frente a sarampión en 1978, con la administración de una dosis a los 9 meses de edad. En 1981 se sustituyó la vacuna de sarampión por la vacuna triple vírica (TV), frente a sarampión, rubeola y parotiditis, a los 15 meses^{6,7}. La segunda dosis de TV comenzó a administrarse a los 11 años de edad en diferente momento en las CCAA tras el traspaso de competencias en Salud Pública. En el año 1994 se había introducido esta segunda dosis de TV a los 11 años en 12 CCAA⁶. El primer calendario de vacunación del CISNS, acordado para el año 1996, incluía la primera dosis de TV a los 12-15 meses y la segunda dosis a los 11-13 años de edad⁶. En el año 1999, se adelantó la segunda dosis a los 3-6 años de edad tras los resultados del estudio seroepidemiológico realizado en España en el año 1996, que mostró una disminución en la seroprotección frente al sarampión en el grupo de 6 a 9 años de edad^{6,8}. Desde el año 2012, se recomienda la administración de la primera dosis a los 12 meses y la segunda a los 3-4 años de edad, recomendación que permanece vigente en el actual calendario a lo largo de toda la vida^{9,10}. Además, se recomienda la captación y vacunación de otros grupos de población susceptibles^{11,12}.

En general, las coberturas de vacunación con TV aumentaron de forma lenta y paulatina desde su incorporación en el calendario sistemático en 1981, alcanzando el 80% en el año 1987. Con el establecimiento del *Plan de eliminación del sarampión en España* en el año 2000¹³, se fijó el objetivo de alcanzar coberturas de vacunación del 95% con ambas dosis en las CCAA y a nivel estatal. Las coberturas con la primera dosis son superiores al 95% desde el año 2000⁶ y con la segunda dosis se mantienen entre el 90-95% desde el año 2005 (datos disponibles en el Ministerio de Sanidad)¹⁴. En el año 2018 se registró una cobertura de vacunación con una dosis de TV del 97,9% (cohorte nacida en 2016) y del 94,5% con al menos 2 dosis (cohorte 2013)¹⁵.

En los primeros años tras la incorporación de la vacuna TV en el calendario de vacunación infantil, el sarampión seguía siendo una enfermedad frecuente (592 casos/100.000 habitantes en 1983). A medida que se consolidó el programa de vacunación, la incidencia descendió rápidamente. Desde 1999 la incidencia de sarampión se mantiene por debajo de 1 caso/100.000 habitantes, excepto en el periodo epidémico de 2011-2012 (**GRÁFICA 3.3.1**). En el año 2018, se notificaron 216 casos de sarampión, incidencia de 0,46/100.000 habitantes.



GRÁFICA 3.3.1

Sarampión: casos anuales (nº) y coberturas de vacunación (%). España, 1982-2018.

TV: Vacuna triple vírica, frente a sarampión, rubeola y parotiditis.

FUENTE: Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica (RENAVE), CNE-ISCIII y Ministerio de Sanidad.

TÉCNICAS DE LABORATORIO

1. DETERMINACIÓN DE IGG ESPECÍFICA. Se midió la presencia y título de anticuerpos IgG en muestras de suero correspondientes a siete grupos de edad, entre 2 y 49 años de edad.

- **Técnica:** **ELISA indirecto comercial** (*Enzygnost Measles IgG, Siemens Healthcare, Marburg, Alemania*), realizado en Procesador BEP®III (Siemens). Las muestras con valores de absorbancia entre 0,1 y 0,2 (rango indeterminado) se reensayan, y se considera definitivo el resultado obtenido en la confirmación. Se obtienen



SARAMPIÓN

resultados cuantitativos expresados en mUI/ml. El valor de corte del ensayo es 150 mUI/ml. Ensayo acreditado por ENAC de acuerdo con la norma ISO 15189.

- Interpretación de resultados: Cualitativa/Cuantitativa.
 - Resultado POSITIVO, si >300 mUI/ml.
 - Resultado NEGATIVO, si <150 mUI/ml.
 - Resultado INDETERMINADO, si 150-300 mUI/ml.

2. DETERMINACIÓN DE ANTICUERPOS TOTALES NEUTRALIZANTES. Se realizó esta prueba en las muestras con resultado indeterminado confirmado en la prueba de determinación de IgG específica.

- Técnica: **neutralización** en microplaca.
- Procedimiento: 25 μ l de diluciones (dilución inicial 1/2) de las muestras a ensayar, previamente inactivadas por calor (56°C, 30 min), se mezclan con igual volumen de una preparación de virus sarampión (cepa Schwartz, NIBSC 62/648), crecida en Vero/h-SLAM, que contiene 100 DICT50 (dosis infectivas de cultivo de tejidos al 50 %). La mezcla se incuba 2 horas a temperatura ambiente. A continuación, se añaden 100 μ l de una suspensión de células Vero/h-SLAM, a una concentración de 250.000 células/ml. Se sella la placa y se incuba durante 7 días a 37°C. La muestra se considera positiva si muestra neutralización del efecto citopático del virus a dilución $\geq 1/2$.
- Interpretación de resultados: Cualitativa.
 - Resultado POSITIVO: Presencia de anticuerpos neutralizantes a título $\geq 1/2$.
 - Resultado NEGATIVO: Ausencia de anticuerpos neutralizantes a título $<1/2$.

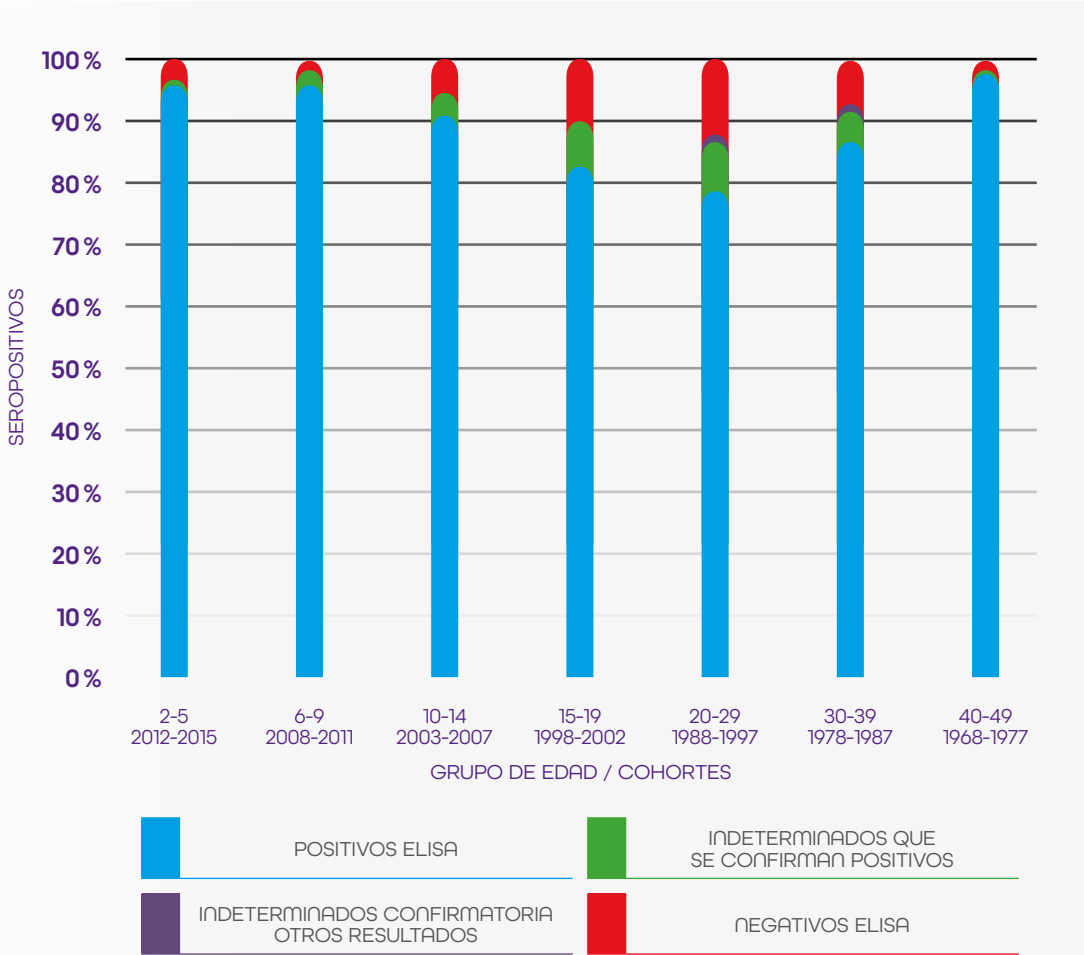
RESULTADOS

Se estudiaron un total de 4.308 muestras. En la **GRÁFICA 3.3.2** se muestran los resultados ponderados por grupos de edad. Atendiendo a los resultados de detección de anticuerpos IgG por ELISA, se observa un mayor porcentaje de resultados indeterminados y negativos en las cohortes nacidas entre 1987 y 2002, sobre todo en las nacidas entre 1988 y 1997 (grupo de edad 20-29 años). Sin embargo, la mayor parte de resultados indeterminados mediante ELISA (el 96,2%), fueron positivos al realizar la prueba confirmatoria por neutralización (**GRÁFICA 3.3.2**). Por lo tanto, se consideraron resultados positivos totales (**RESTO DE GRÁFICAS**) los positivos mediante ELISA más aquellos indeterminados que resultaron positivos por neutralización. Finalmente, se observa un descenso paulatino de la seroprotección a partir de los 10 años de edad, por debajo del 95% entre 15 y 39 años, siendo menor en el grupo de edad 20-29 años, cohortes nacidas en 1988-1997 (**GRÁFICA 3.3.3**).

Igualmente, se observa que el valor de la media geométrica del título de anticuerpos (MGT) decae con la edad, especialmente en los grupos de edad entre 10 y 29 años hasta un mínimo de 817,02 mUI/ml, y luego ascienden de manera exponencial hasta 4.539,70 mUI/ml en el grupo de edad entre 40-49 años (**GRÁFICA 3.3.3**).

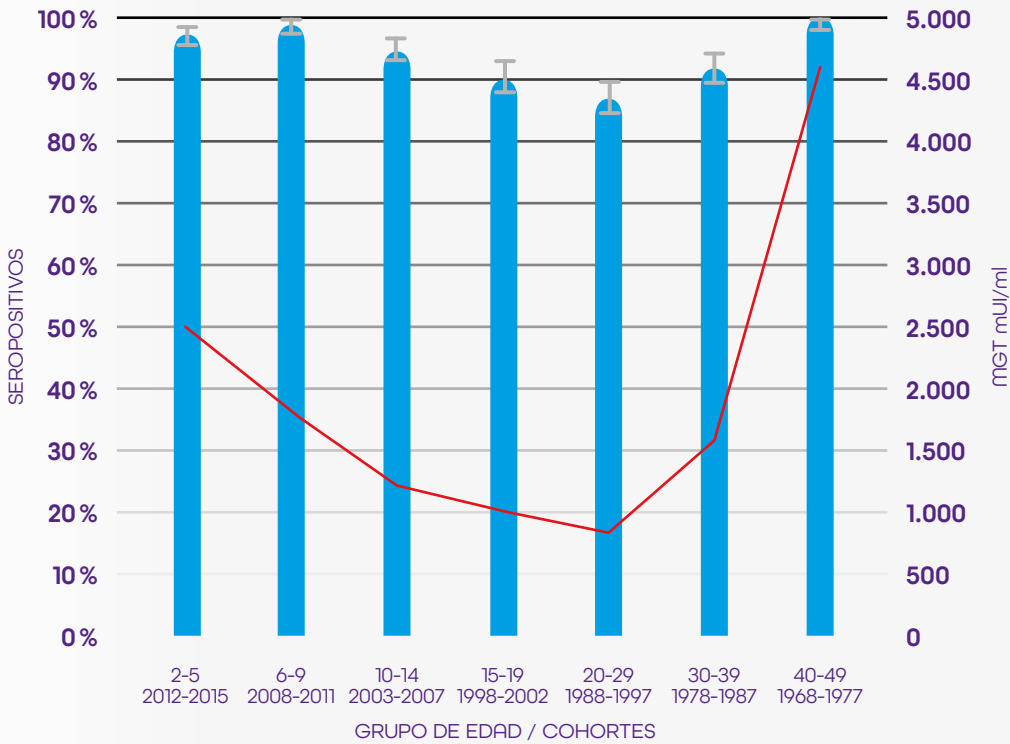
GRÁFICA 3.3.2

Población con anticuerpos frente a sarampión por grupo de edad/cohortes de nacimiento, según técnica utilizada.



GRÁFICA 3.3.3

Población con anticuerpos frente a sarampión por grupo de edad/cohortes de nacimiento.



% SEROP.	97,02	98,43	94,53	90,20	86,93	91,54	98,38
IC95% LS	98,33	99,36	96,20	92,64	89,37	93,71	99,27
IC95% LI	95,52	97,34	92,86	87,92	84,31	89,19	97,49
MGT	2.442,43	1.788,36	1.173,30	976,39	817,02	1.510,98	4.539,70

MGT: media geométrica del título de anticuerpos.

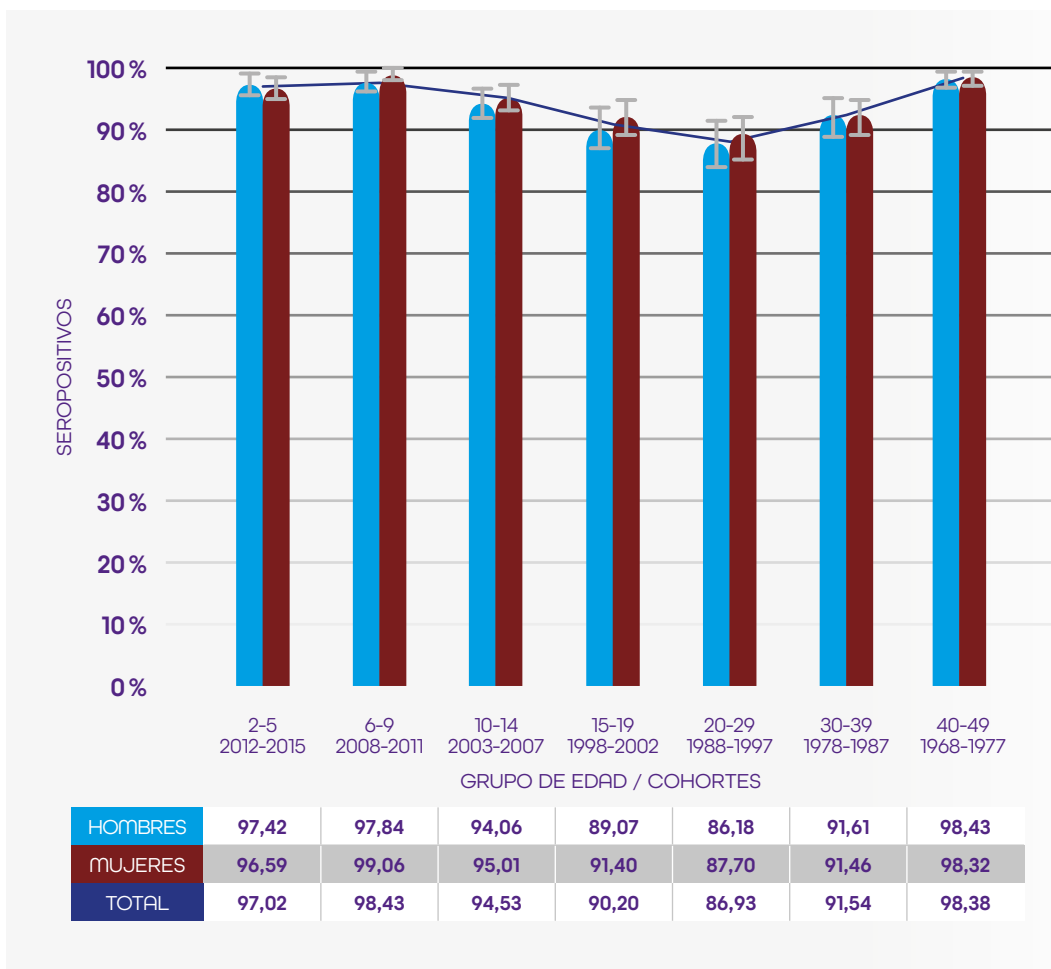
3.3.

SARAMPIÓN

GRÁFICA 3.3.4

Población con anticuerpos frente a sarampión por sexo y grupo de edad/cohorte.

No se han observado diferencias en la prevalencia de protección entre hombres y mujeres en cada grupo de edad (**GRÁFICA 3.3.4**).



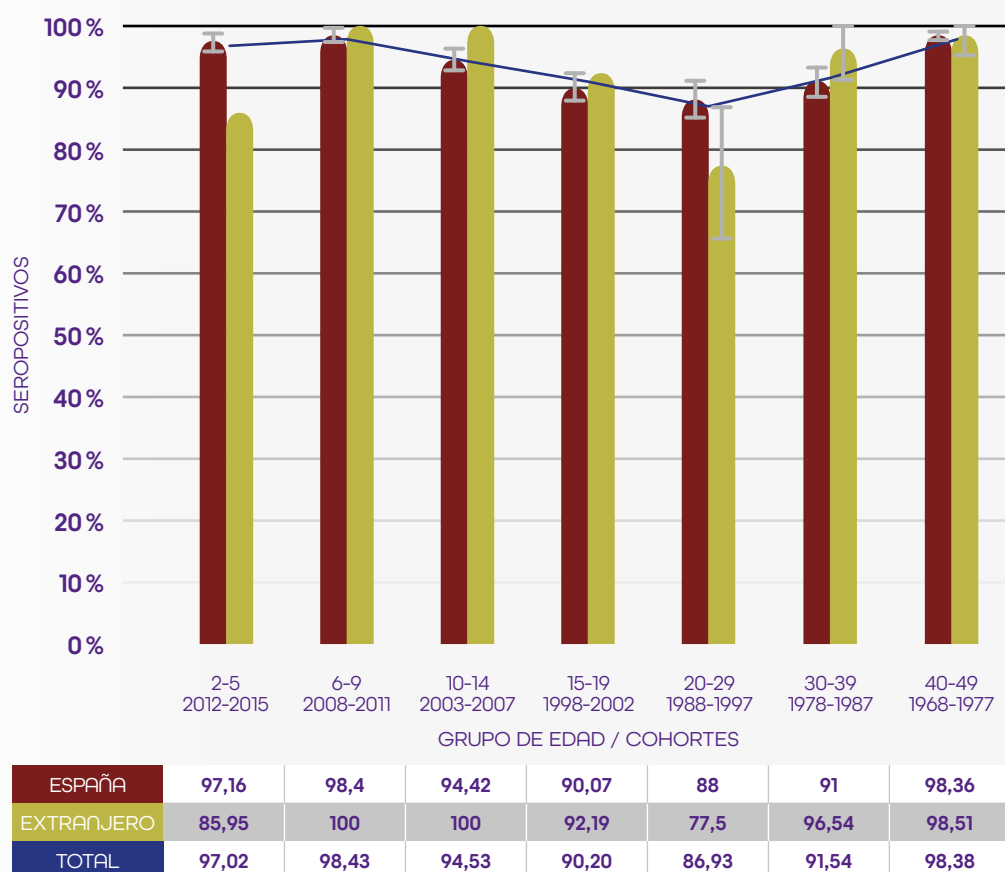
Por país de nacimiento, teniendo en cuenta las personas nacidas en España frente a las nacidas fuera de España, las mayores diferencias, aunque no significativas, se observan en el grupo de edad donde el porcentaje de seropositivos es menor (cohorte de nacidos entre 1988 y 1997). Hay que tener en cuenta la pequeña proporción de personas procedentes de otros países en la muestra (6%) que, al desagregar por grupos de edad (en menores de 20 años el pequeño número de casos impide calcular el IC), y puede producir que pequeñas variaciones se interpreten erróneamente (**GRÁFICA 3.3.5**).

Con respecto al recuerdo de haber padecido la enfermedad en el pasado, se observa que la seroprevalencia es más elevada y estadísticamente significativa entre los encuestados que contestaron que sí habían padecido la enfermedad (**TABLA 3.3.1**).

Los resultados de seroprevalencia en función de las dosis de vacuna TV recibidas según las cartillas de vacunación recogidas muestran que $\geq 95\%$ de las personas menores de 14 años que recibieron 2 dosis están seroprotegidas frente al sarampión, observándose una caída en los grupos de edad de 15-19 años y sobre todo en 20-24 años (**TABLA 3.3.2**).

GRÁFICA 3.3.5

Población con anticuerpos frente a sarampión por país de nacimiento* y grupo de edad/cohortes.



* En los grupos de edad de extranjeros entre 2 y 19 años no se calcula el IC debido al bajo número de casos.

TABLA 3.3.1

Población con anticuerpos frente a sarampión en función del recuerdo de antecedente de la enfermedad.

Recuerdo de antecedente de sarampión	Sí (n=1.071)	Prevalencia de anticuerpos frente a sarampión		
		%	LI 95 %	LS 95 %
Recuerdo de antecedente de sarampión	SÍ (n=1.071)	96,6	96	97,2
	NO (n=2.751)	92,5	91,8	93,2

TABLA 3.3.2

Personas con anticuerpos por grupos de edad/cohortes de nacimiento, según la vacunación documentada*.

Dosis vacuna		Grupos de edad/cohortes de nacimiento											
		2-5 años 2012-2015		6-9 años 2008-2011		10-14 años 2003-2007		15-19 años 1998-2002		20-24 años 1993-1997		25-30 años 1987-1992	
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Dosis vacuna	1 dosis	75	98,7	17	94,4	13	92,8	2	50	4	66,7	5	100
	≥ 2 dosis	164	98,2	246	98,4	269	95,1	174	89,7	45	77,6	40	93,1

* Sin ponderación.

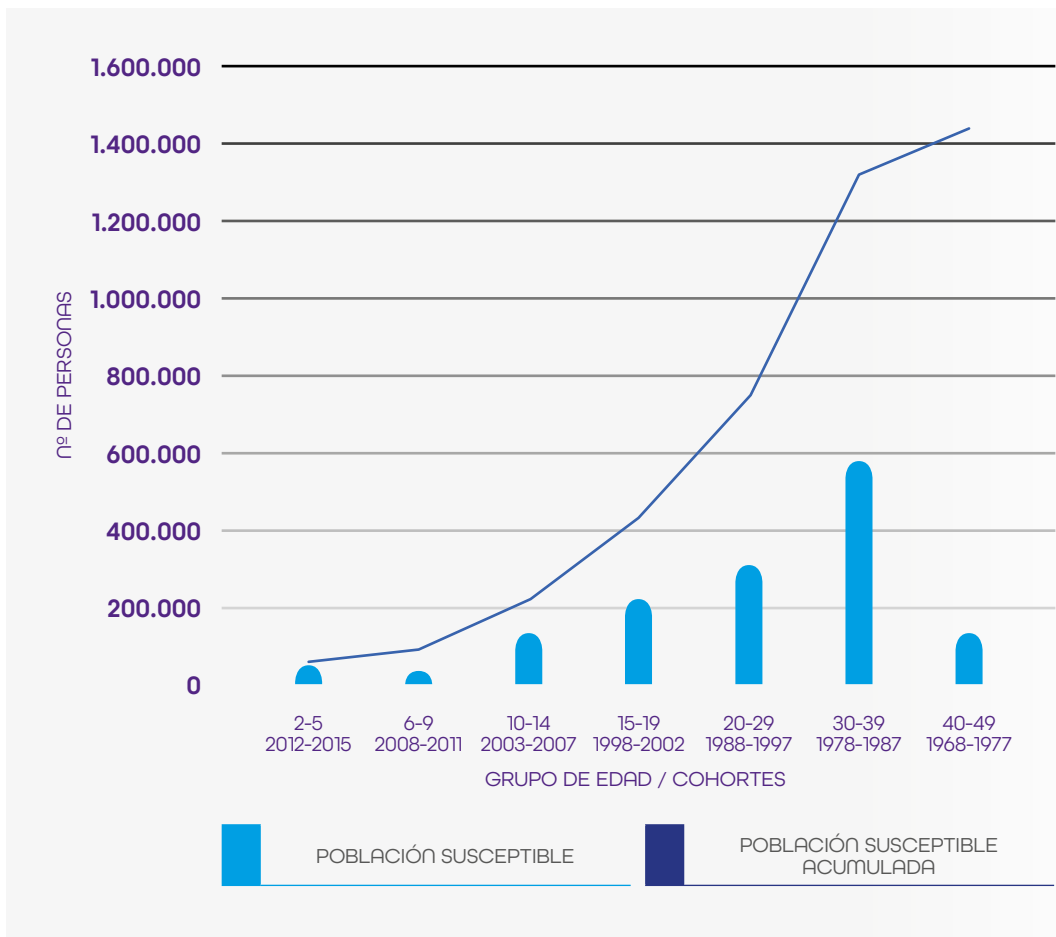
En la población entre 2 y 49 años se estima un total de 1.434.768 personas susceptibles, con el mayor número de personas entre los 15 y los 39 años, nacidas en 1978-2002 (GRÁFICA 3.3.6).

3.3.

SARAMPIÓN

GRÁFICA 3.3.6

Población susceptible a sarampión por grupo de edad / cohortes de nacimiento y población susceptible acumulada.



En la **GRÁFICA 3.3.7** se muestra la comparación de los resultados del presente estudio (muestra tomada en 2017-2018) con el realizado en 1996 (entre 2-39 años). En el estudio de 1996 no se realizó el ensayo de neutralización, por lo que se muestran los resultados obtenidos por ELISA en ambos estudios y por ELISA más el ensayo de neutralización en el estudio actual. Se observa una mejora de la seroprevalencia en el grupo de edad de 6-9 años, con un descenso en el resto de los grupos de edad, excepto en 40-49 años, que es similar a la observada en 1996 en los grupos entre 20 y 39 años de edad.

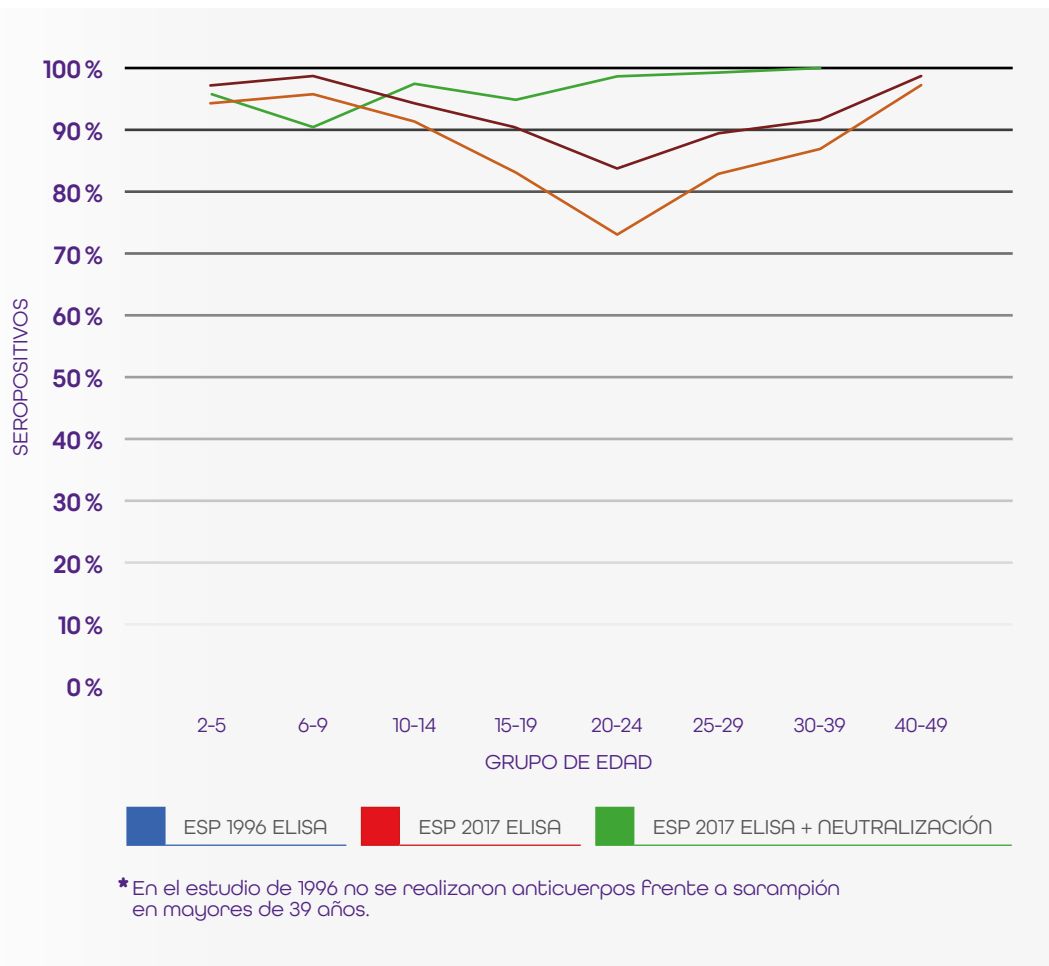
DISCUSIÓN

En la situación actual de ausencia de circulación de virus del sarampión en España, se observa un descenso de la población con títulos de anticuerpos considerados protectores a medida que pasa el tiempo desde la vacunación. Cuando el título de anticuerpos detectado por la técnica ELISA cae por debajo del umbral de positividad y se obtienen resultados indeterminados, la mayoría de las muestras analizadas muestran que los anticuerpos son capaces de neutralizar el virus, por lo que se han considerado positivos.

Los resultados obtenidos en este estudio muestran que las personas nacidas antes de 1977 se encuentran protegidas frente al sarampión, probablemente por haber padecido la enfermedad. Esto es coherente con lo observado en el estudio de seroprevalencia que se realizó en España con muestras obtenidas en el año 1996, cuando se observó que la población nacida antes de 1976 tenía una seroprotección superior al 98% y la nacida antes de 1972 superior al 99,5%⁸. En el actual estudio se observa seroprotección del 98,4% (IC95% 99,3%-97,5%) en la población del grupo de edad de 40-49 años, junto con un aumento de la proporción de susceptibles en los grupos de edad anteriores, alcanzando el mínimo en el grupo de 20-24 años de edad, que a

GRÁFICA 3.3.7

Población con anticuerpos frente a sarampión por grupos de edad en España. Comparación de los resultados obtenidos en 1996 y 2017-2018.



su vez coincide con el mínimo alcanzado en las MGT, mientras que en los grupos de mayor edad se observa un aumento de las mismas, reflejando que la protección de una mayor proporción de personas (sobre todo a partir de los 40 años) se debe, en parte, a haber padecido la infección natural¹⁶. Los resultados también son coherentes con lo observado en los estudios realizados en Madrid¹⁷, País Vasco¹⁸ y Asturias¹⁹, en los que ya se apreciaba una pequeña caída en la protección de las mismas cohortes de nacimiento. En un estudio reciente realizado en Galicia con una colección de sueros disponibles en el laboratorio de microbiología en las que figuraba la solicitud de anticuerpos frente al sarampión entre los años 2008 y 2018, la prevalencia de anticuerpos más baja (76 %) se encontró en el grupo de personas nacidas entre 1990 y 1999²⁰.

Los resultados obtenidos pueden indicar la pérdida de títulos de anticuerpos con el tiempo en las personas vacunadas en ausencia de contacto con el virus, consecuencia del aumento de las coberturas de vacunación desde la introducción de la vacuna TV en 1981 y su mantenimiento desde el año 2000^{21,22,23}. Esto también se ha observado en otros países de nuestro entorno, como en Portugal en el estudio realizado en 2013, donde la pérdida de anticuerpos que fue atribuida a la pérdida de inmunidad y la menor cobertura de vacunación en estas cohortes²⁴. En una revisión de estudios de seroprevalencia llevados a cabo entre 1998 y 2014, que fue publicada en el año 2016, se identificaron a los adultos jóvenes con edades comprendidas entre los 15 y los 30 años como grupo de mayor riesgo de infección²⁵. En la encuesta de seroprevalencia de Francia de 2008-2010, a pesar de la diferente situación de coberturas de vacunación, también la población menor de 30 años figuraba como la peor protegida frente a sarampión y con mayor riesgo de brotes²⁶.



SARAMPIÓN

Además, según el análisis de las cartillas de vacunación recopiladas, en el grupo de 20-24 años el 98,2% (IC95% 91,5%-100%) de las personas está vacunado con una o más dosis, mientras que con dos o más dosis solo está vacunado el 90% (IC95% 83,3%-95,8%). En el grupo de 25-30 años, el 97,6% (IC95% 90,8%-100%) está vacunado con una o más dosis y el 82,3% (IC95% 75,5%-89,1%) con dos o más dosis. La posible pérdida de la inmunidad con el tiempo añadida a menores coberturas de vacunación con dos dosis en los grupos de edad entre 20 y 29 años, pueden explicar la menor protección en estas cohortes.

Por otro lado, la vacuna frente al sarampión, al ser atenuada, produce respuesta inmune tanto humoral como respuesta celular. Sin embargo, la respuesta celular no se mide en los estudios de seroprevalencia²⁷ y aún no está claro el papel que este tipo de inmunidad puede desempeñar ante el contacto con el virus^{28,29}.

Los resultados de este estudio también están en consonancia con los datos de la RENAVE relacionados con el sarampión, que muestran un mayor número de casos en las personas nacidas en España entre 1970 y 2000, la mayoría de ellos sin documentación

BIBLIOGRAFÍA

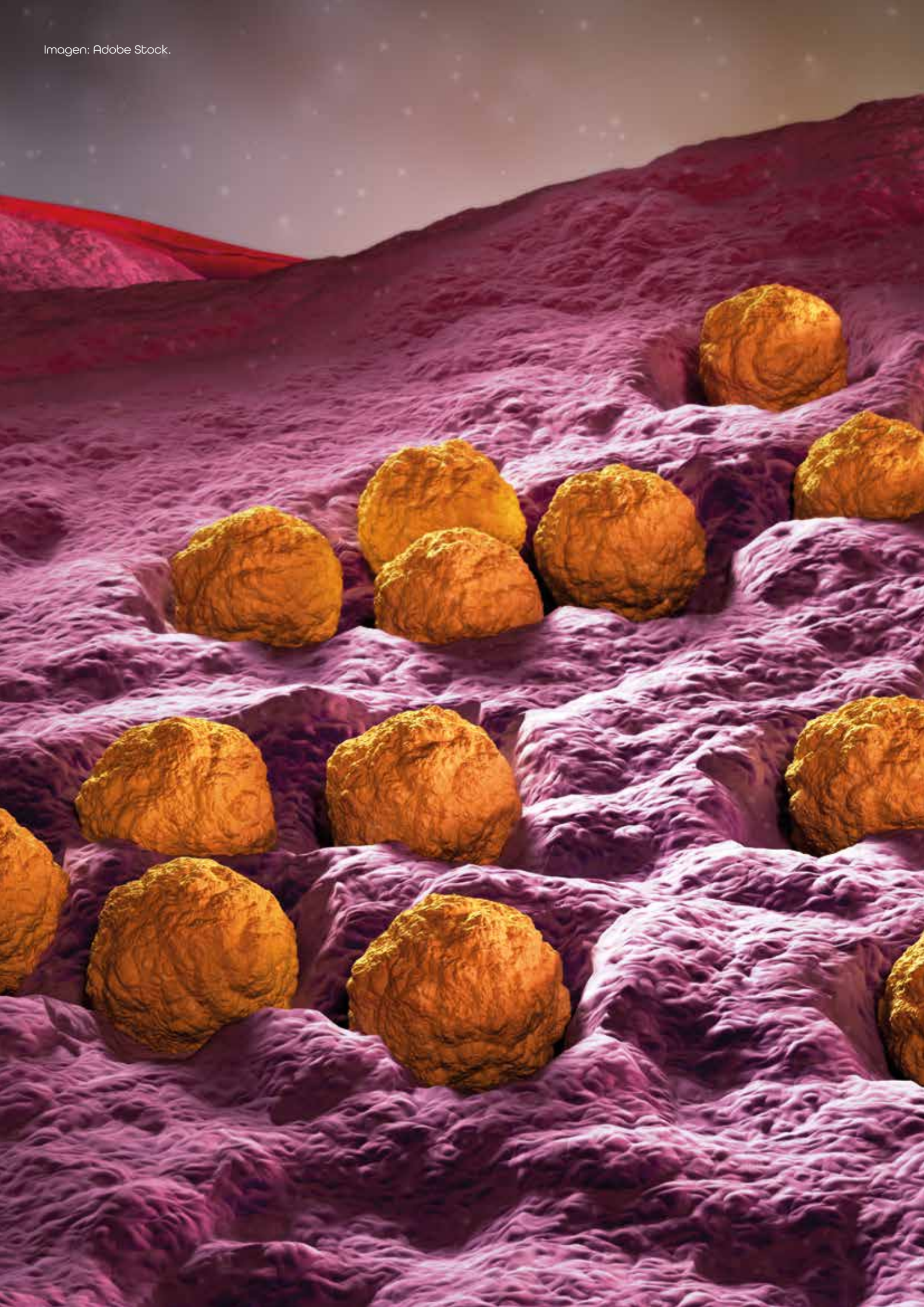
1. World Health Organization. Measles. Disponible en: <http://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/measles> [consultado el 17/05/2020].
2. Strebel PM, Papania MJ, Parker, Fiebelkorn A, Halsey NA. Measles vaccines. En: Vaccines. Plotkin S, Orenstein W, Offit P edit. Sixth Edition. Elsevier Saunders, 2013.
3. Centro Nacional de Epidemiología. Instituto de Salud Carlos III. Protocolos de la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica. Madrid, junio de 2015. Disponible en: http://www.isciii.es/ISCIII/es/contenidos/fd-servicios-cientifico-tecnicos/fd-vigilancias-alertas/PROTOCOLOS_RENAVE.pdf [consultado el 17/05/2020].
4. World Health Organization. Global measles and rubella strategic plan: 2012-2020. 2012. Disponible en: https://reliefweb.int/sites/reliefweb.int/files/resources/Measles_Rubella_StrategicPlan_2012_2020.pdf [consultado el 17/05/2020].
5. World Health Organization. Regional Committee for Europe. Sixth Meeting of the European Regional Verification Commission for Measles and Rubella Elimination, 15-17 June 2017 Bucharest, Romania, Copenhagen, Denmark. Disponible en: http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0019/348013/6th-RVC-final-for-web-posting.pdf [consultado el 17/05/2020].
6. Limia Sánchez A, Molina Olivás M. Programa y coberturas de vacunación frente a sarampión y rubeola en España. Retos para alcanzar su eliminación. Rev Esp Salud Pública 2015; 89: 375-364.
7. Pachón del Amo I. Historia del programa de vacunación en España. En: Amela C. Epidemiología de las enfermedades incluidas en un programa de vacunación. Monografía de la Sociedad Española de Epidemiología. 2004. Disponible en: http://www.seepidemiologia.es/documents/dummy/monografia1_vacunas.pdf [consultado el 17/05/2020].
8. Amela Heras C, Pachón del Amo I. Estudio seroepidemiológico: situación de las enfermedades vacunables en España, año 1996. Instituto de Salud Carlos III. Disponible en https://www.isciii.es/QueHacemos/Servicios/VigilanciaSaludPublicaRENAVE/EnfermedadesTransmisibles/Documents/archivos%20A-Z/Estudios%20seroepidemiologicos/Estudio%20Seroepidemiologico%20Enf%20Vacunales%20en%20Espana%20_1996.pdf [consultado el 17/05/2020].
9. Ministerio de Sanidad. Calendario de vacunación. Disponible en: <http://www.msbs.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/CalendarioVacunacion.htm> [consultado el 17/05/2020].
10. Limia A, Olmedo C, Soler M, Cantero E, Sánchez-Cambronero L. Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones y evolución del calendario de vacunación en España. Rev Esp Salud Pública 2020; 94: e1-15.
11. Grupo de trabajo vacunación en población adulta y grupos de riesgo de la Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones. Comisión de Salud Pública del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud. Vacunación en población adulta. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social. Septiembre 2018. Disponible en: <http://www.msbs.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/recoVacunasAdultos.htm> [consultado el 17/05/2020].
12. Centro Nacional de Epidemiología. ISCIII. Informe anual del Plan de Eliminación del Sarampión, Rubeola y Síndrome de Rubeola Congénita en España, 2012. http://www.isciii.es/ISCIII/es/contenidos/fd-servicios-cientifico-tecnicos/fd-vigilancias-alertas/fd-enfermedades/fd-enfermedades-prevenibles-vacunacion/Informe-Sarampion_Rubeola-y-SRC_Espana-2012.pdf [consultado el 17/05/2020].
13. Instituto de Salud Carlos III. Plan de eliminación del sarampión en España. Año 2000. Disponible en: https://repisalud.isciii.es/bitstream/20.500.12105/4937/1/Plandeeliminaci%c3%b3ndel_%202000.pdf [consultado el 17/05/2020].
14. Ministerio de Sanidad. Coberturas de vacunación. Disponible en: <https://www.msbs.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/coberturas.htm> [consultado el 17/05/2020].
15. Ministerio de Sanidad. Coberturas de vacunación. Disponible en: <https://www.msbs.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/coberturas.htm> [consultado el 17/05/2020].
16. Anichini G, Gandolfo C, Fabrizi S, Miceli GB, Terrosi C et al. Seroprevalence to Measles Virus after Vaccination or Natural Infection in an Adult Population, in Italy. Vaccines (Basel). 2020; 8(1). pii: E66.
17. García Comas L, Ordobás M, Sanz JC, Ramos B, García J et al. IV Encuesta de serovigilancia de la Comunidad de Madrid. Consejería de Sanidad. Dirección General de Atención Primaria. Documento Técnico de Salud Pública. Madrid 2015. Disponible en: http://www.madrid.org/cs/Satellite?blobcol=urldata&blobheader=application%2Fpdf&blobheadername1=Content-disposition&blobheadername2=cadena&blobheadervalue1=filename%3DIVSEROVI_Documento+t%C3%A9cnico_revisi%C3%B3n+final+22_05_2015.
18. Arteagoitia J, García M, Sáez I et al. I Encuesta de seroprevalencia de la Comunidad autónoma del País Vasco. Servicio Central de Publicaciones del Gobierno Vasco. Vitoria 2011. Disponible en: http://www.euskadi.eus/contenidos/informacion/publicaciones_departamento/es_def/adjuntos/salud_publica/seroprevalencia.pdf [consultado el 17/05/2020].

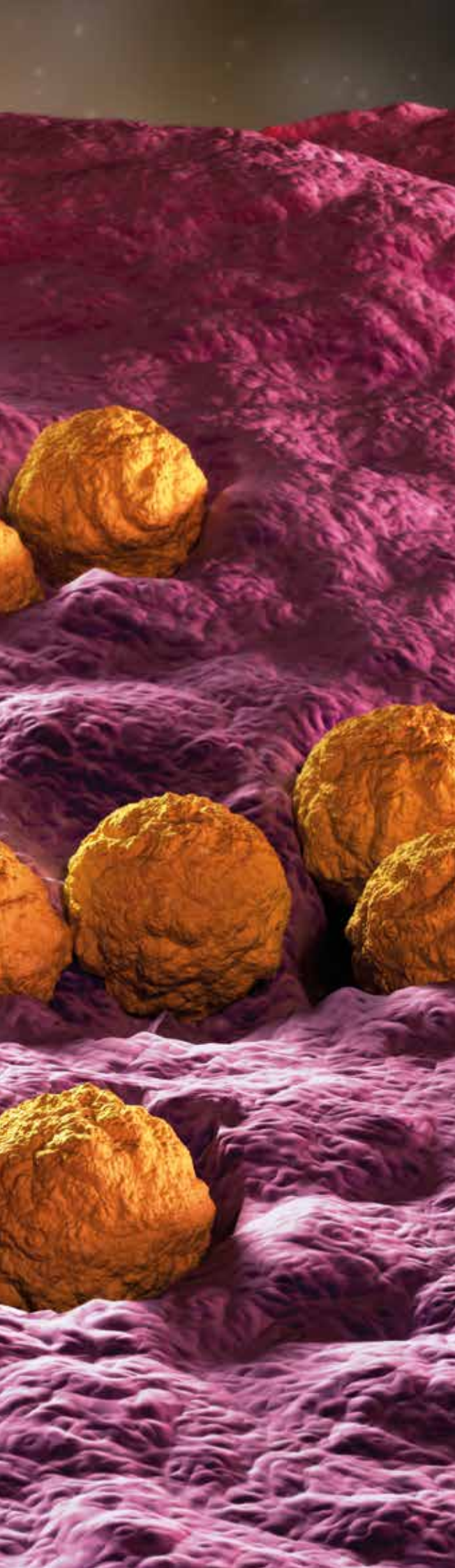


SARAMPIÓN

19. Encuesta de Seroprevalencia de Asturias. 2009. Datos sin publicar.
20. Costa-Alcalde J, Trastoy R, Barbeito G, Cruz D, Mejuto B, Aguilera A. Seroprevalence of antibodies against measles virus in Galicia: trends during the last ten years depending on age and sex. *Rev Esp Quimioter Advances* access: doi:10.37201/req/108.2019.
21. Mossong J, Muller CP. Modelling measles re-emergence as a result of waning of immunity in vaccinated populations. *Vaccine* 2003; 21: 4597-4603.
22. Kontio M, Jokinen S, Paunio M, Peltola H, Davidkin I. Waning antibody levels and avidity: implications for MMR vaccine-induced protection. *J Infect Dis* 2012; 206: 1542-1548.
23. Bitzegeio J, Majowicz S, Matysiak-Klose D, Sagebiel D, Werber D. Estimating age-specific vaccine effectiveness using data from a large measles outbreak in Berlin, Germany, 2014/15: evidence for waning immunity. *Euro Surveill* 2019; 24 (17).
24. Enquisa Galega de Seroprevalencia 2013. *Boletín Epidemiolóxico de Galicia*. 2014; XXVI (4). Disponible en: https://www.sergas.es/Saude-publica/Documents/857/BEG_XXVI_4_290914.pdf [Consultado el 17/05/2020].
25. Dimech W, Mulders MN. A 16-year review of seroprevalence studies on measles and rubella. *Vaccine* 2016; 34: 4110-4118.
26. Lepoutre A, Antona D, Fonteneau L, Halftermeyer-Zhou F, Baudon C et al. Séroprévalence des maladies à prévention vaccinale et de cinq autres maladies infectieuses en France. Résultats de deux enquêtes nationales 2008-2010. *Bull Epidémiol Hebd* 2013; 41-42: 526-534.
27. Bolotin S, Lim G, Dang V, Crowcroft N, Gubbay J et al. The utility of measles and rubella IgM serology in an elimination setting, Ontario, Canada, 2009-2014. *PLoS One* 2017; 12: e0181172.
28. Griffin DE. The immune response in measles: virus control, clearance and protective immunity. *Viruses* 2016; 8: 282.
29. Haralambieva IH, Kennedy RB, Ovsyannikova IG, Schaid DJ, Poland GA. Current perspectives in assessing humoral immunity after measles vaccination. *Expert Rev Vaccines* 2019; 18: 75-87.
30. Centro Nacional de Epidemiología. Plan Nacional de Eliminación del Sarampión y de la Rubeola. Informe anual 2018. Disponible en: https://www.isciii.es/QueHacemos/Servicios/VigilanciaSaludPublicaRENAVE/EnfermedadesTransmisibles/Documents/archivos%20A-Z/Sarampión/Informe%20anual%20del%20Plan%20Nacional%20de%20Eliminación%20del%20Sarampión%20y%20de%20la%20Rubeola.%20España,%202018_publicado_V2.pdf [consultado el 17/05/2020].
31. Grupo de trabajo de la Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones. Revisión del Calendario de Vacunación. Comisión de Salud Pública del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Marzo 2016. Disponible en: https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/docs/Revision_CalendarVacunacion.pdf [consultado el 17/05/2020].







3.4.

RUBEOLA

3.4.

RUBEOLA

INTRODUCCIÓN

La rubeola es una enfermedad exantemática causada por un virus del género *Rubivirus*, familia *Togaviridae*¹. Suele producir una enfermedad de limitada importancia, sin embargo, la infección congénita por el virus de la rubeola puede causar efectos teratogénicos, pudiendo ocasionar desde aborto espontáneo o muerte fetal al síndrome de rubeola congénita (SRC)^{2,3}. La transmisión del virus de la rubeola se produce por diseminación mediante gotas respiratorias o suspendidas en el aire o por contacto directo con las secreciones nasales o faríngeas de personas infectadas⁴. La infección es asintomática o subclínica en más del 50% de los casos, pero las personas infectadas pueden transmitir el virus. Las mujeres embarazadas que se infectan durante el primer trimestre tienen un 90% de probabilidad de transmitir el virus al feto, probabilidad que se va reduciendo conforme avanza la gestación⁵. La OMS coordina programas estratégicos para la eliminación del sarampión y la rubeola⁶. España está considerada como un país en estado de eliminación de rubeola desde 2015⁷. El *Plan de Eliminación del sarampión y la rubeola* está actualmente en fase de actualización.

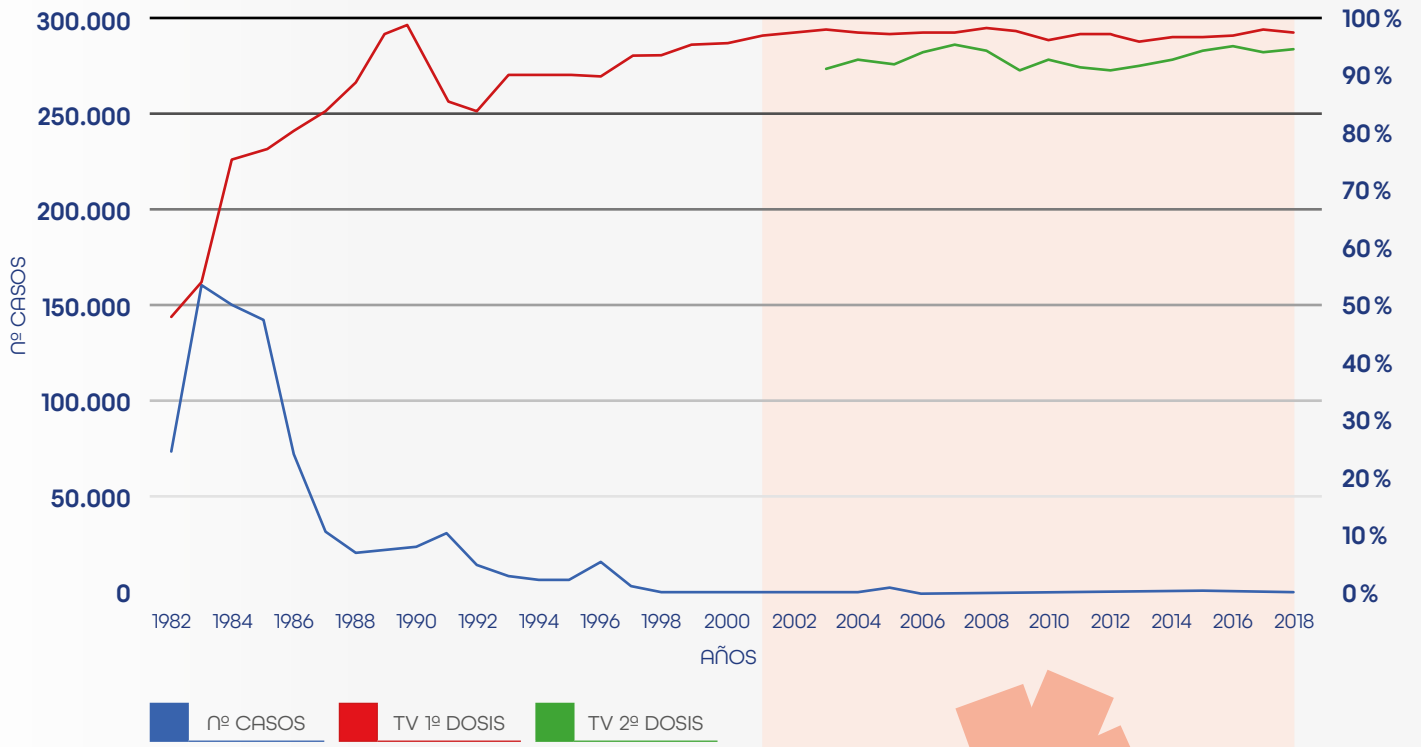
En el año 1978 se comenzó a vacunar a las niñas de 11 años con vacuna frente a rubeola. En 1981, se incluyó en el calendario la vacuna triple vírica (TV), frente a sarampión, rubeola y parotiditis, con una dosis a los 15 meses^{8,9}. Desde la introducción de la segunda dosis de TV a los niños y las niñas de 11 años de edad, el programa de vacunación frente a rubeola es idéntico al de sarampión (**VER APARTADO DE SARAPIÓN**). En embarazadas se recomienda el cribado prenatal de infección por rubeola mediante detección de IgG en aquellas gestantes que no tengan documentación de haber recibido al menos una dosis de vacuna con anterioridad y vacunación tras el parto en caso de ser susceptibles¹⁰. Desde el año 2000 las coberturas alcanzadas con la primera dosis de TV son superiores al 95%, y en el año 2018 se observó una cobertura de vacunación con una dosis de TV del 97,1% (**GRÁFICA 3.4.1**).

Durante los primeros años tras la incorporación de la vacuna TV en el calendario de vacunación infantil la rubeola seguía siendo una enfermedad frecuente (423 casos/100.000 habitantes en 1983). La incidencia cayó rápidamente a medida que se fue consolidando el programa de vacunación. La incidencia anual de rubeola es inferior a 1 caso/millón desde el año 1999. Desde el año 2013, se han confirmado un total de 14 casos (entre 1 y 5 casos al año) con incidencia anual siempre inferior a 0,1 caso/millón. Las altas coberturas de vacunación han conseguido que la rubeola congénita sea una entidad rara en España. Los últimos casos de SRC notificados se han diagnosticado en hijos de mujeres nacidas fuera de España¹¹ que no estaban vacunadas frente a rubeola.

TÉCNICAS DE LABORATORIO

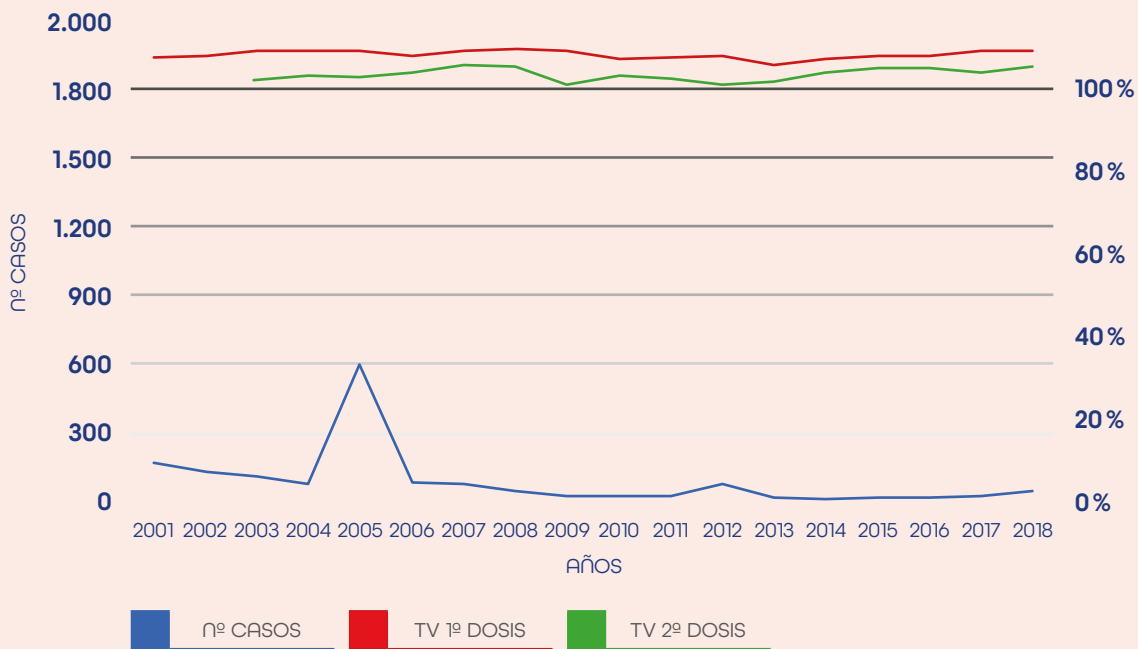
Se midió la presencia y título de anticuerpos frente a rubeola mediante determinación de IgG específica:

- **Técnica:** **ELISA indirecto** de origen comercial (*Enzygnost Rubella IgG, Siemens Healthcare*, Marburg, Alemania), realizado en Procesador BEP[®]III (Siemens). Las muestras con valores de absorbancia entre 0,1 y 0,2 (rango indeterminado) se reensayan, considerándose como definitivo el resultado obtenido en la confirmación. Se obtienen resultados cuantitativos expresados en UI/ml. El valor de corte del ensayo es 4 UI/ml. Este ensayo está acreditado por ENAC de acuerdo con la norma ISO 15189.



GRÁFICA 3.4.1

Rubeola: casos anuales (nº) y coberturas de vacunación (%). España, 1982-2018.



FUENTE: Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica (RENAVE), CNE-ISCIII y Ministerio de Sanidad.

● Interpretación de resultados: Cualitativa/Cuantitativa.

□ Resultado POSITIVO, si el resultado es >6 UI/ml.

○ Resultado NEGATIVO, si el resultado es <4 UI/ml.

○ Resultado INDETERMINADO, si el resultado está entre 4-6 UI/ml.

3.4.

RUBEOLA

RESULTADOS

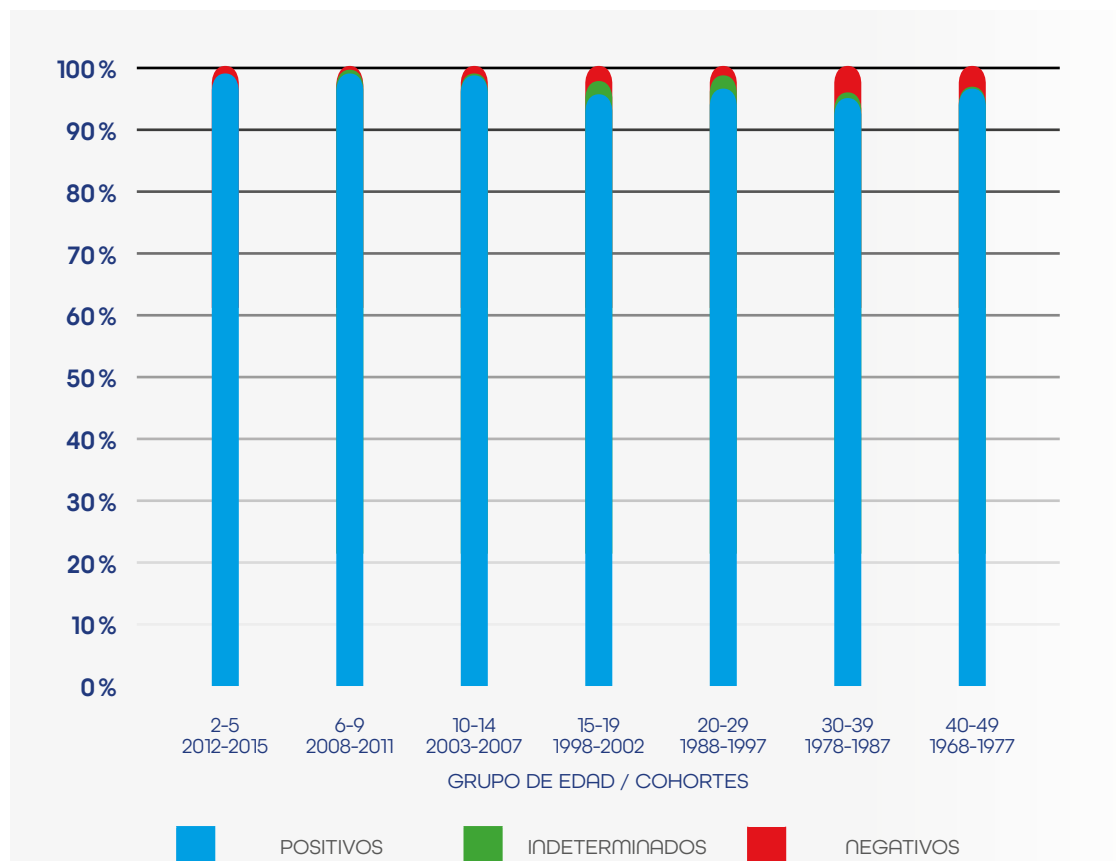
Se estudiaron un total de 4.308 muestras entre 2 y 49 años de edad. El 96,8% presentaban anticuerpos IgG >6UI/ml frente al virus de la rubeola, un 2,32% no presentaron anticuerpos (título <4UI/ml) y en el 0,9% restante se obtuvo un resultado indeterminado (4-6UI/ml). En la **GRÁFICA 3.4.2** se muestra la distribución de resultados, por grupo de edad, observándose que la pequeña proporción de resultados indeterminados se obtuvieron sobre todo en las cohortes nacidas entre 1993 y 2002.

La seroprevalencia de anticuerpos IgG frente a rubeola es superior al 95% en todos los grupos de edad. La seroprevalencia más baja se observa en el grupo de edad 15-19 años, correspondiente a las personas nacidas entre 1998 y 2002 (**GRÁFICA 3.4.3**). También la media geométrica de los títulos de anticuerpos alcanza el mínimo en las personas de 15-19 años, si bien el título de anticuerpos medio es muy superior al nivel de protección (>6 UI/ml) en todos los grupos de edad (**GRÁFICA 3.4.3**). La seroprevalencia en mujeres es superior al 97% en las nacidas a partir del año 1998, aunque las diferencias sólo son significativas en el grupo de edad entre 30-39 años.

Al analizar por sexo, se observa que a partir de los 15 años la seroprevalencia es mayor en las mujeres. Esta diferencia es significativa en los grupos de edad de 30-39 años (97,8% [IC95%: 96,1%-99,3%] en mujeres frente al 92,7% [IC95%: 89,4%-95,6%] en hombres) y de 40-49 años (98,6% [IC95%: 97,2%-99,7%] en mujeres frente al 94,9% [IC95%: 92,2%-97,1%] en hombres) (**GRÁFICA 3.4.4**). Además, las mujeres nacidas en España presentan una seroprevalencia por encima del 97% en todos los grupos de edad (**GRÁFICA 3.4.5**). También se observa una menor seroprotección en hombres, sobre todo los nacidos en España entre 1998 y 2002, aunque con una seroprevalencia del 93,8%. Sin embargo, dado el pequeño número de muestras en personas nacidas fuera de España no se puede realizar una interpretación adecuada de este grupo de población.

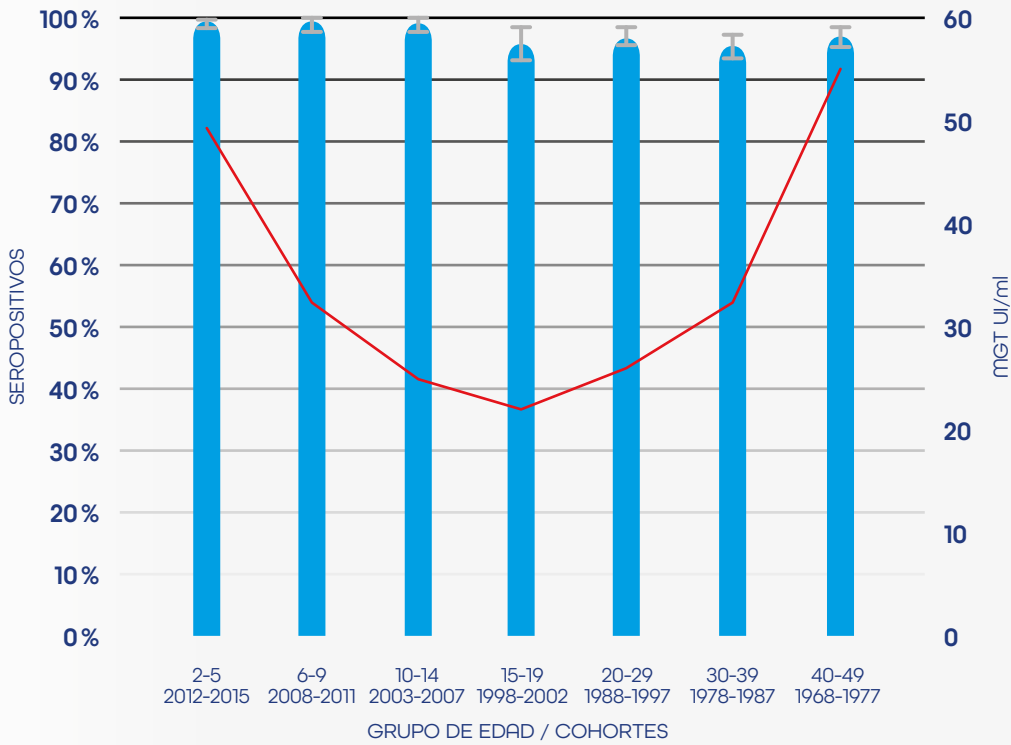
GRÁFICA 3.4.2

Población con anticuerpos frente a rubeola por grupos de edad/cohortes de nacimiento, según resultado de laboratorio.



GRÁFICA 3.4.3

Población con anticuerpos frente a rubeola por grupos de edad/cohortes de nacimiento.

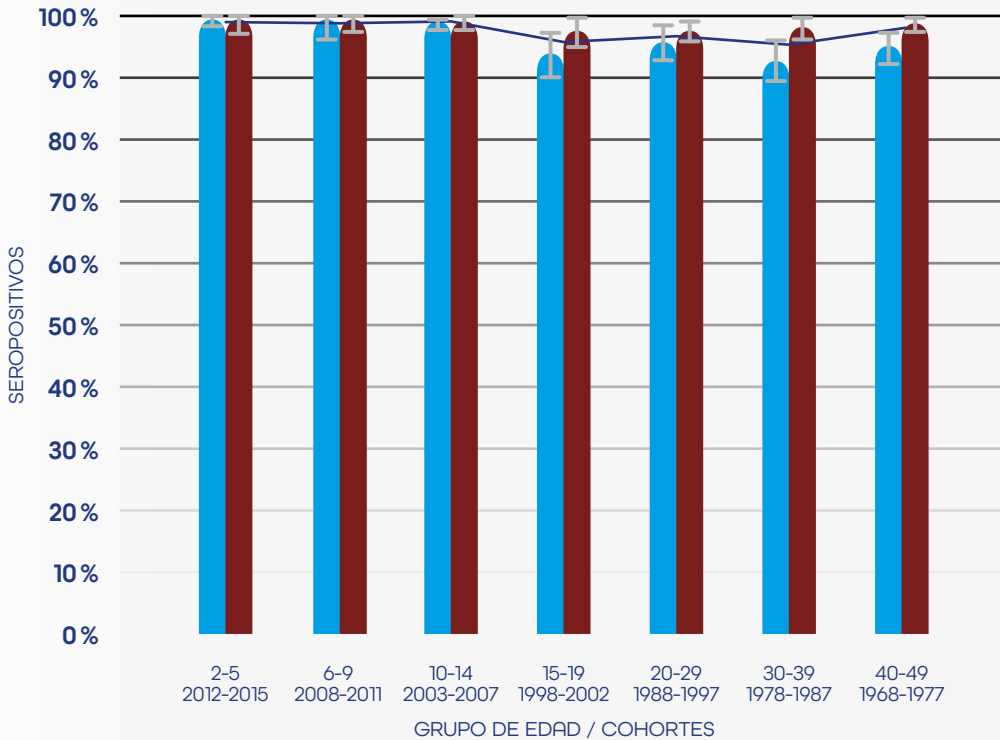


% SEROP.	99,07	99,06	98,93	95,69	96,66	95,26	96,77
IC95% LS	99,82	100	99,80	97,93	98,05	96,76	97,95
IC95% LI	98,14	97,47	97,77	93,13	95,27	93,43	95,44
MGT	49,05	32,27	24,70	22,05	25,71	32,16	54,60

MGT: media geométrica del título de anticuerpos.

GRÁFICA 3.4.4

Población con anticuerpos frente a rubeola por sexo y grupos de edad/cohortes de nacimiento



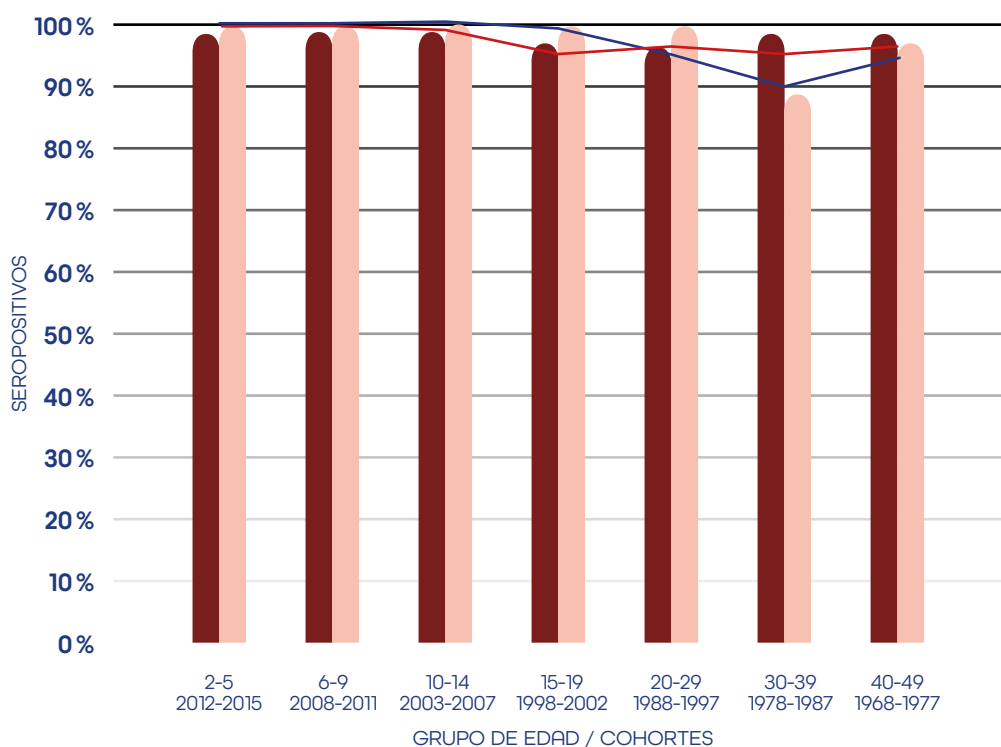
HOMBRES	99,26	98,77	98,75	94,04	95,73	92,70	94,98
MUJERES	98,86	99,37	99,12	97,45	97,60	97,87	98,60
TOTAL	99,07	99,06	98,93	95,69	96,66	95,26	96,77

3.4.

RUBEOLA

GRÁFICA 3.4.5

Población de mujeres y población total con anticuerpos frente a rubeola por país de nacimiento y grupos de edad/cohortes de nacimiento.



	2-5 2012-2015	6-9 2008-2011	10-14 2003-2007	15-19 1998-2002	20-29 1988-1997	30-39 1978-1987	40-49 1968-1977
MUJERES ESPAÑA	98,85	99,36	99,1	97,24	97,3	98,97	98,76
MUJERES EXTRANJERO	100	100	100	100	100	88,89	97,14
TOTAL ESPAÑA	99,06	99,04	98,91	95,42	96,74	95,83	96,94
TOTAL EXTRANJERO	100	100	100	100	95,91	89,95	95,09

No se encontraron diferencias significativas en los resultados de seroprevalencia en función del recuerdo de haber padecido la enfermedad.

Los resultados de seroprevalencia en función de las dosis de vacuna recibidas, según las cartillas de vacunación recogidas, muestran que una muy alta proporción de las personas de todos los grupos de edad que han recibido dos dosis de vacuna TV presentan seroprotección (TABLA 3.4.1).

TABLA 3.4.1

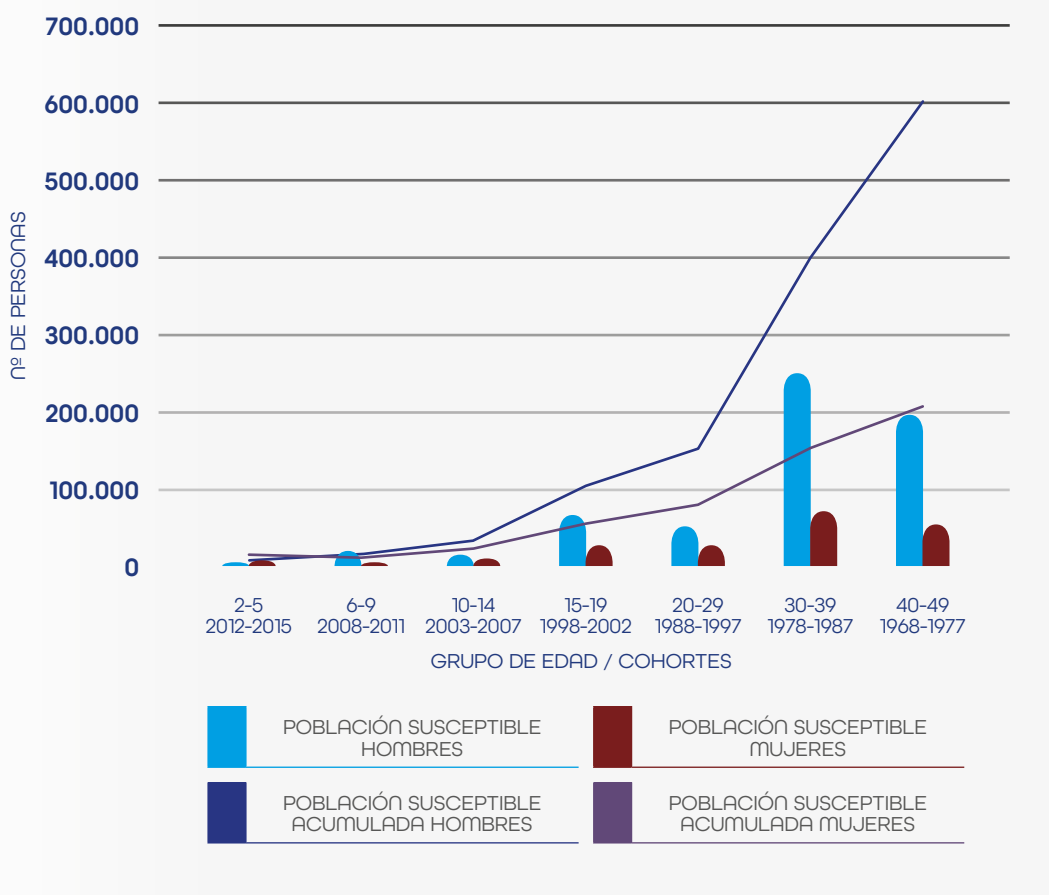
Población con anticuerpos frente a rubeola por grupos de edad/cohortes de nacimiento, según la vacunación documentada.

	Grupos de edad/cohortes de nacimiento											
	2-5 años 2012-2015		6-9 años 2008-2011		10-14 años 2003-2007		15-19 años 1998-2002		20-24 años 1993-1997		25-30 años 1987-1992	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Dosis vacuna \geq 2 dosis	166	99,4	248	99,2	282	99,6	188	96,9	57	98,3	43	100

La población susceptible y susceptible acumulada en la población española es muy baja en todos los grupos de edad, y se estima que el mayor número de susceptibles se acumula en las cohortes entre 30 y 50 años (nacidos a partir de 1978) donde la pirámide poblacional es más ancha. Aun así, se estima que el número total de mujeres susceptibles a rubeola nacidas entre 1977 y 2012 es de 205.751 y cerca de 100.000 en las nacidas entre 1978 y 1987 (GRÁFICA 3.4.6).

GRÁFICA 3.4.6

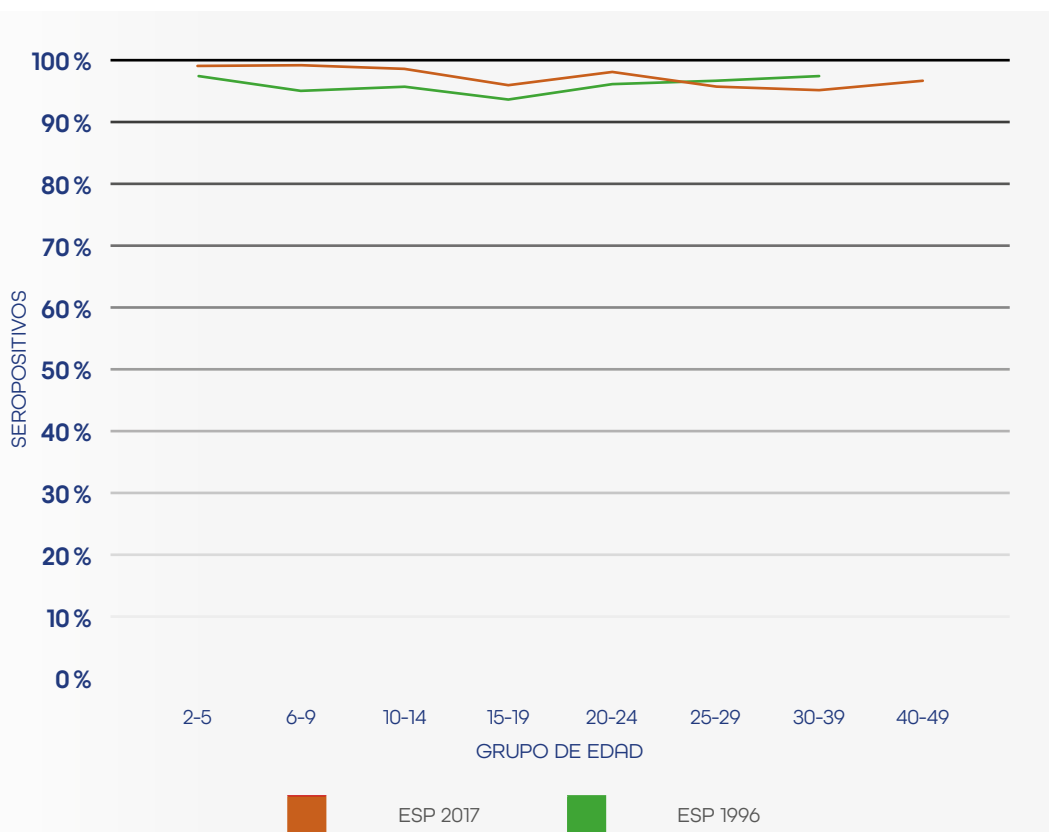
Población susceptible a rubeola por grupos de edad/cohortes de nacimiento y sexo.



Al comparar los resultados de los dos estudios de seroprevalencia realizados en España (1996 y 2017-2018), es llamativa la coincidencia de ambas gráficas, si bien la seroprevalencia es ligeramente más alta en el estudio actual (GRÁFICA 3.4.7).

GRÁFICA 3.4.7

Población con anticuerpos frente a sarampión por sexo y grupo de edad/cohorte.



3.4.

RUBEOLA

DISCUSIÓN

Los resultados de este estudio reflejan altos niveles de inmunidad de la población frente al virus de la rubeola, superior al 95% en todos los grupos de edad. La diferencia observada entre hombres y mujeres en los grupos de edad 25-29, 30-39 y 40-49 años refleja en parte la historia de la vacunación en España, ya que se vacunaba solo a las niñas a los 11 años de edad desde 1978 hasta comienzo de vacunación con triple vírica a los 15 meses en 1981, lo que corresponde a las cohortes nacidas entre 1967 y 1980 (puede variar ligeramente en diferentes CCAA). Además, se han podido administrar dosis adicionales de TV en la etapa preconcepcional o tras el parto en algunas mujeres. Los resultados son compatibles con las coberturas de vacunación sistemática, mostrando el mantenimiento de la inmunidad conferida por la vacunación, aunque esta se haya realizado en la infancia.

En este estudio no se observa la imagen en “U” que se observaba al presentar la seroprevalencia por grupos de edad en el estudio de seroprevalencia de 1996¹² y en los realizados en Madrid¹³ y País Vasco¹⁴. En estos estudios se observaba menor seroprotección en las mujeres inmigrantes en edad fértil (cohortes de nacimiento entre 1978-2000) y los hombres en Madrid; mujeres nacidas entre 1988 y 1992 (20-24 años en el momento del estudio) en País Vasco; y hombres nacidos entre 1967 y 1983 a nivel nacional. Al igual que en Madrid, parece observarse que las mujeres inmigrantes nacidas entre 1978 y 1987 tienen una protección menor que el resto de cohortes. Sin embargo, hay que tener en cuenta que el número de mujeres inmigrantes en esta cohorte es muy pequeño en el estudio actual.

Se observa un descenso en las MGT con la edad, pero se mantiene por encima del umbral de seroprotección, lo cual parece indicar inmunidad duradera. Esto también se ha observado en otros estudios¹⁵.

En el estudio realizado en Portugal en 2015-2016 se obtienen resultados parecidos, aunque la seroprevalencia es superior en nuestro estudio¹⁶. Los resultados también son coherentes con los obtenidos en países de nuestro entorno con programas de vacunación similares al nuestro¹⁷.

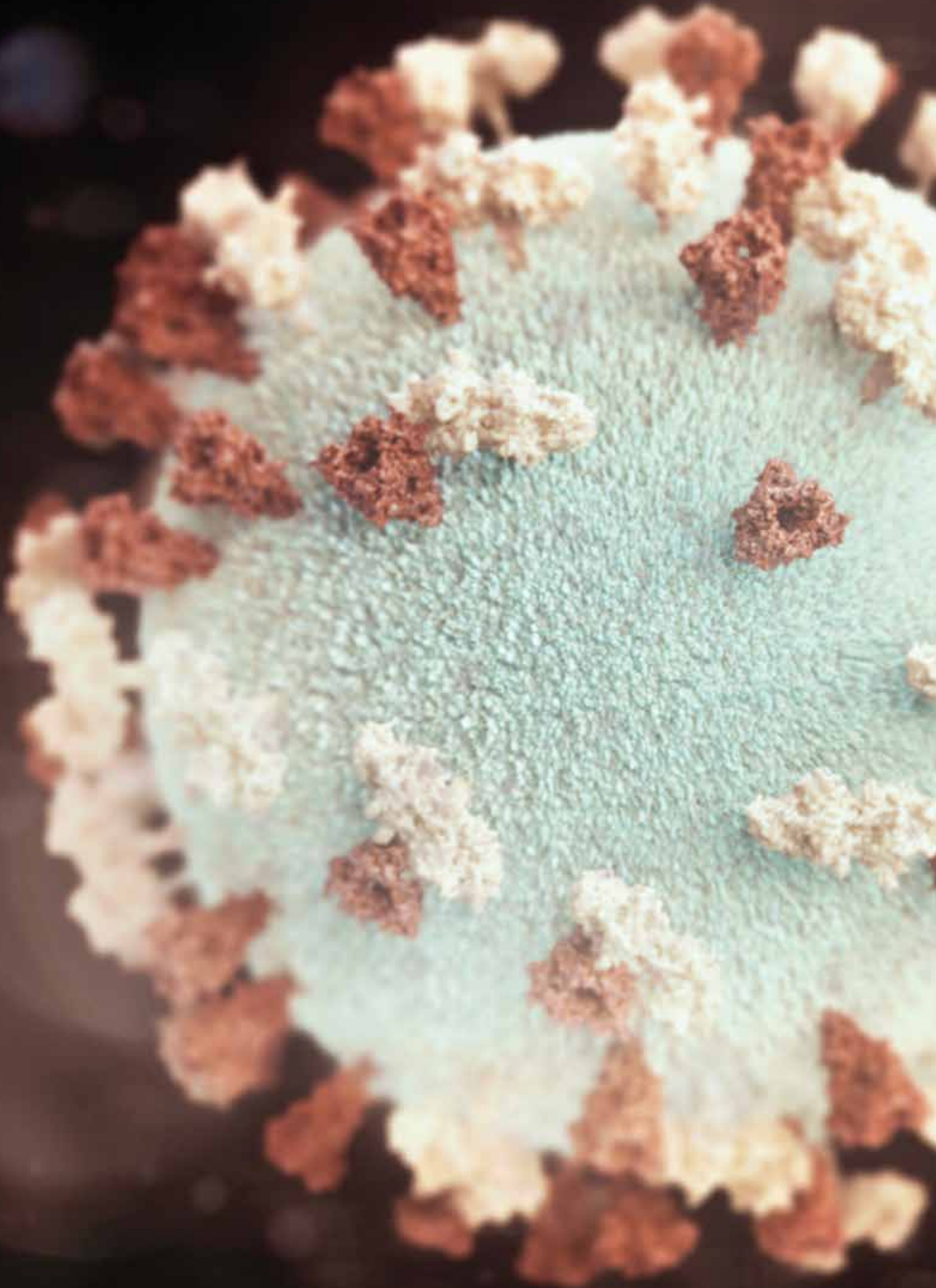
Finalmente, se observa una seroprevalencia ligeramente superior en este estudio con respecto a los obtenidos en 1996, en todos los grupos de edad (superiores al 95%) y sobre todo en las mujeres nacidas en España (superiores al 97% en mayores de 15 años). Por lo tanto, se cumple el objetivo de eliminación de la OMS de mantener la inmunidad en la población por encima del 95%. ///

BIBLIOGRAFÍA

1. Plotkin SA, Reef SE. Rubella vaccine. En: Vaccines. Plotkin S, Orenstein W, Offit P edit. Sixth Edition. Elsevier Saunders, 2013.
2. World Health Organization. Measles. Disponible en: <http://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/measles> [consultado el 17/05/2020].
3. Heymann DL. El control de las enfermedades transmisibles. 19ª ed. APHA/OPS; 2011.
4. Centro Nacional de Epidemiología. Instituto de Salud Carlos III. Protocolos de la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica. Madrid, junio de 2015. Disponible en: http://www.isciii.es/contenidos/fd-servicios-cientifico-tecnicos/fd-vigilancias-alertas/PROTOCOLOS_RENAVE.pdf [consultado el 17/05/2020].
5. World Health Organization. Rubella, key facts. Disponible en: <http://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/rubella> [consultado el 17/05/2020].
6. World Health Organization. Global measles and rubella strategic plan: 2012-2020. 2012. Disponible en: https://reliefweb.int/sites/reliefweb.int/files/resources/Measles_Rubella_StrategicPlan_2012_2020.pdf [consultado el 17/05/2020].
7. World Health Organization. Regional Committee for Europe. Fifth Meeting of the European Regional Verification Commission for Measles and Rubella Elimination, 24-26 October 2016, Copenhagen, Denmark. Disponible en: http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0005/330917/5th-RVC-meeting-report.pdf?ua=1 [consultado el 17/05/2020].
8. Limia Sánchez A, Molina Olivás M. Programa y coberturas de vacunación frente a sarampión y rubeola en España. Retos para alcanzar su eliminación. Rev Esp Salud Pública 2015; 89: 375-364.
9. Pachón del Amo I. Historia del programa de vacunación en España. En: Amela C. Epidemiología de las enfermedades incluidas en un programa de vacunación. Monografía de la Sociedad Española de Epidemiología. 2004. Disponible en: http://www.seepidemiologia.es/documents/dummy/monografia1_vacunas.pdf [consultado el 17/05/2020].
10. Grupo de trabajo vacunación en población adulta y grupos de riesgo de la Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones. Vacunación en grupos de riesgo de todas las edades y en determinadas situaciones. Comisión de Salud Pública del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social. Julio 2018. Disponible en: https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/VacGruposRiesgo/docs/VacGruposRiesgo_todas_las_edades.pdf [consultado el 17/05/2020].
11. Seppälä EM, López-Perea N, Torres de Mier MV, Echevarría JE, Fernández-García A et al. Last cases of rubella and congenital rubella syndrome in Spain, 1997-2016: The success of a vaccination program. Vaccine 2019; 37: 169-175.
12. Amela Heras C, Pachón del Amo I. Estudio seroepidemiológico: situación de las enfermedades vacunables en España, año 1996. Instituto de Salud Carlos III. Disponible en https://www.isciii.es/QueHacemos/Servicios/VigilanciaSaludPublicaRENAVE/EnfermedadesTransmisibles/Documents/archivos%20A-Z/Estudios%20seroepidemiológicos/Estudio%20Seroepidemiologico%20Enf%20Vacunales%20en%20España%20_1996.pdf [consultado el 17/05/2020].
13. García Comas L, Ordobás M, Sanz JC, Ramos B, García J et al. IV Encuesta de serovigilancia de la Comunidad de Madrid. Consejería de Sanidad. Dirección General de Atención Primaria. Documento Técnico de Salud Pública. Madrid 2015. Disponible en: <https://www.comunidad.madrid/publicacion/ref/17741> [consultado el 17/05/2020].
14. Arteagoitia J, García M, Sáez I et al. I Encuesta de seroprevalencia de la Comunidad autónoma del País Vasco. Servicio Central de Publicaciones del Gobierno Vasco. Vitoria 2011. Disponible en: http://www.euskadi.eus/contenidos/informacion/publicaciones_departamento/es_def/adjuntos/salud_publica/seroprevalencia.pdf [consultado el 17/05/2020].
15. Kremer JR, Schneider F, Muller CP. Waning antibodies in measles and rubella vaccines: a longitudinal study. Vaccine 2006; 24: 2594-2601.
16. Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge. Inquérito Serológico Nacional 2015-2016: Doenças Evitáveis por Vacinação. Lisboa: INSA IP; 2017. Disponible en: http://repositorio.insa.pt/bitstream/10400.18/5401/1/INSA_ISN-2015-2016-DEV_web.pdf [consultado el 17/05/2020].
17. Nardone A, Tischer A, Andrews N, Backhouse J, Theeten H et al. Comparison of rubella seroepidemiology in 17 countries: progress towards international disease control targets. Bull World Health Organ 2008; 86: 118-125.



RUBEOLA





3.5.

PAROTIDITIS

3.5.

PAROTIDITIS

INTRODUCCIÓN

Enfermedad aguda causada por el virus de la parotiditis, de la familia *Paramyxoviridae*, género *Rubulavirus*. La enfermedad se caracteriza por fiebre, inflamación y dolor de una o más glándulas salivales, habitualmente las parótidas. En poblaciones no vacunadas, alrededor de un tercio de las personas expuestas sufren una infección inaparente o subclínica. La complicación más frecuente en pospúberes es la orquitis, generalmente unilateral, que ocurre en un 20-30% de las parotiditis en hombres y la ooforitis que aparece en un 5% de mujeres. Ambas complicaciones rara vez producen esterilidad. La pancreatitis y la meningitis también son complicaciones menos frecuentes¹.

La presentación de la parotiditis es estacional, con la aparición de casos principalmente en invierno y primavera. El porcentaje de casos aumenta con la edad, siendo el grupo de adolescentes y adultos jóvenes el más afectado. Se considera que la infección natural, tanto después de infecciones clínicas como subclínicas, confiere inmunidad de larga duración².

La vacuna frente a la parotiditis se produce a partir de cepas del virus atenuado. En España se han utilizado vacunas con diferentes cepas, algunas con poca efectividad, como el caso de la cepa Rubini, utilizada junto con la Jeryl Lynn de forma desigual en las Comunidades Autónomas. Desde 1999, tras demostrar la falta de efectividad de la cepa Rubini, sólo se utiliza la vacuna con la cepa Jeryl Lynn, administrándose en la TV junto con las vacunas frente al sarampión y la rubeola¹. Se administran dos dosis a los 12 meses y 3-4 años. La introducción y utilización la triple vírica se explica más extensamente en el apartado de sarampión³.

Los títulos de anticuerpos que se producen después de la vacunación son más bajos que los que produce la infección natural². Se estima que la efectividad de la vacuna es del 88% (IC95% 66-95%)^{4,5}, con dos dosis y en nuestro contexto de un 83% (IC95% 54-94%)^{5,6}. Además, se ha descrito la pérdida de inmunidad adquirida tras la vacunación con el paso del tiempo⁷, por lo que las altas coberturas de vacunación no son capaces de prevenir los brotes ni las ondas epidémicas periódicas, manteniéndose ciclos cada 2 a 5 años⁸.

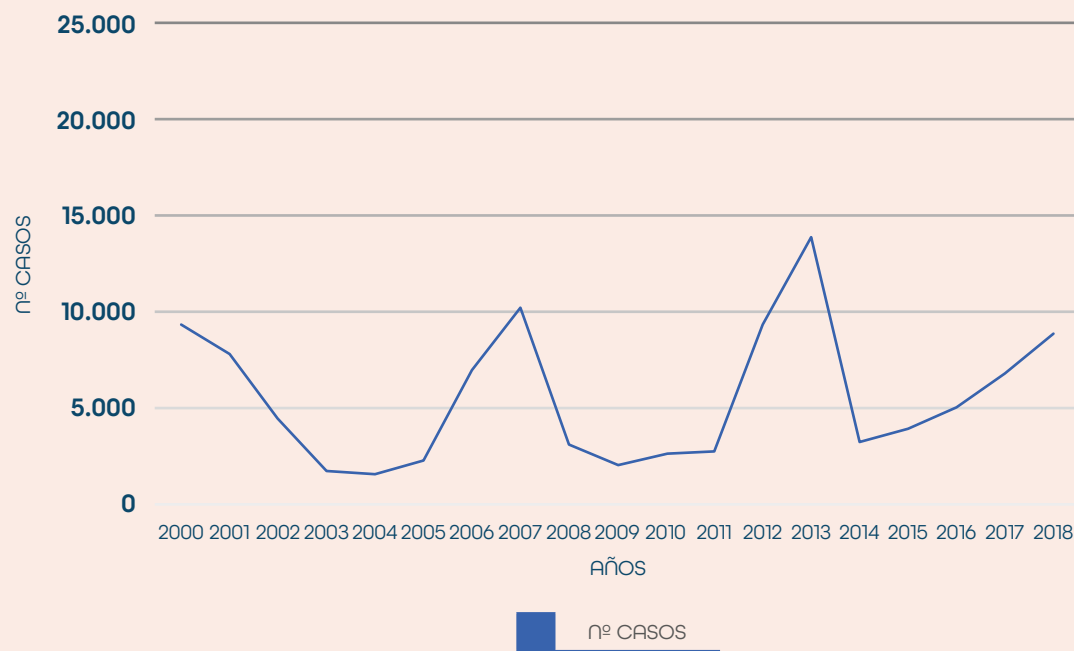
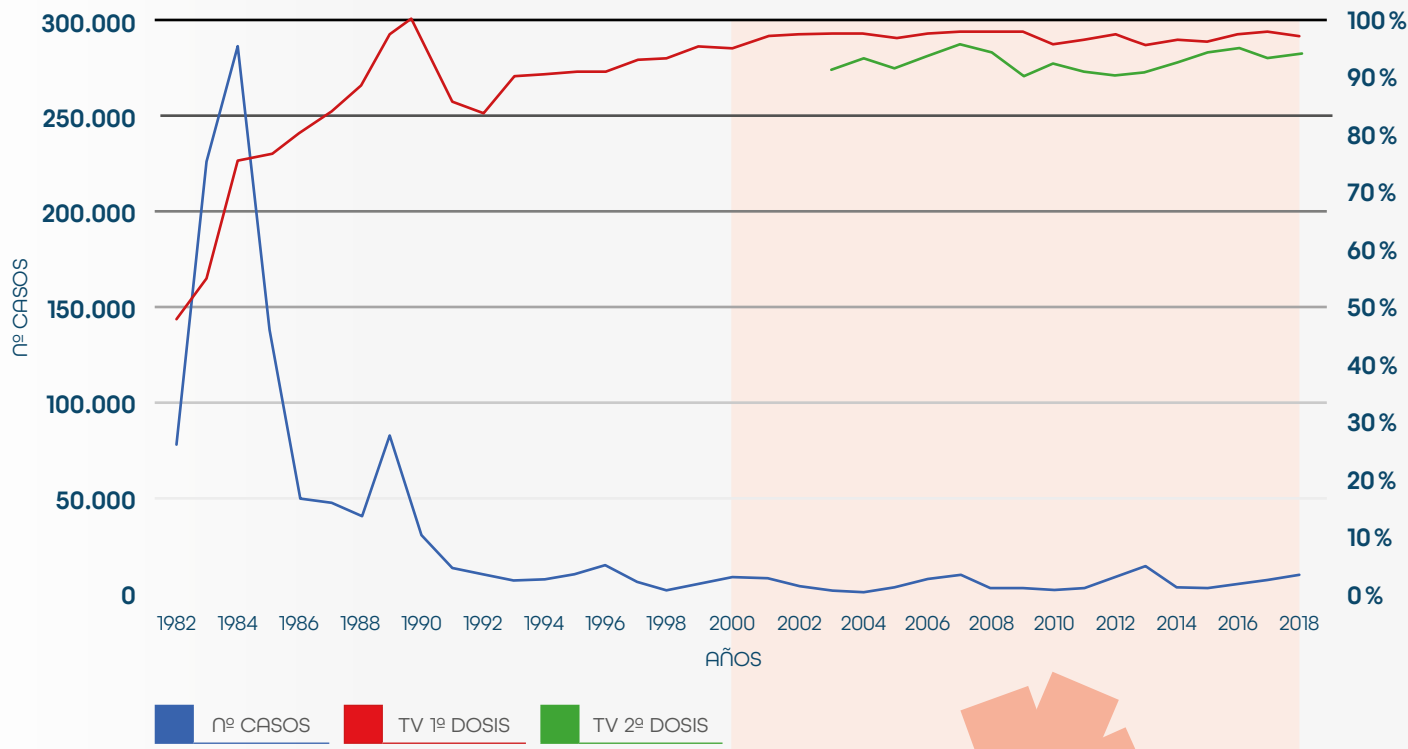
La notificación de casos de parotiditis se realiza en España desde 1982. La introducción de la vacuna TV en el calendario de vacunación infantil redujo drásticamente la incidencia de la enfermedad. A mediados de la década de los 90 la parotiditis recuperó su presentación cíclica y desde entonces se han producido varias ondas epidémicas que afectan sobre todo a los adolescentes y adultos jóvenes.

La vacunación sistemática frente a parotiditis, con coberturas de vacunación superiores al 95% desde la década de los 90 (**GRÁFICA 3.5.1**)^{9,10}, ha reducido las complicaciones y la gravedad de la parotiditis.

TÉCNICAS DE LABORATORIO

Se midió la presencia y título de anticuerpos IgG específicos frente a parotiditis:

- **Técnica:** **ELISA indirecto** de origen comercial (*Enzygnost Mumps IgG, Siemens Healthcare*), realizado en Procesador BEP[®]III. Las muestras con valores de absorbancia entre 0,1 y 0,2 (rango indeterminado) se reensayan, considerándose como definitivo el resultado obtenido en la confirmación. Se obtienen resultados cuantitativos expresados en títulos de UI/ml. El valor de corte del ensayo es 230 UI/ml. Este ensayo está acreditado por ENAC de acuerdo con la norma ISO 15189.



GRÁFICA 3.5.1

Parotiditis: casos anuales (nº) y coberturas de vacunación (%). España, 1982-2018.

FUENTE: Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica (RENAVE), CNE-ISCIII y Ministerio de Sanidad.

- Interpretación de resultados: Cualitativa/Cuantitativa.
 - Resultado POSITIVO, si el resultado es >500 UI/ml.
 - Resultado NEGATIVO, si el resultado es <230 UI/ml.
 - Resultado INDETERMINADO, si el resultado está entre 230-500 UI/ml.

3.5.

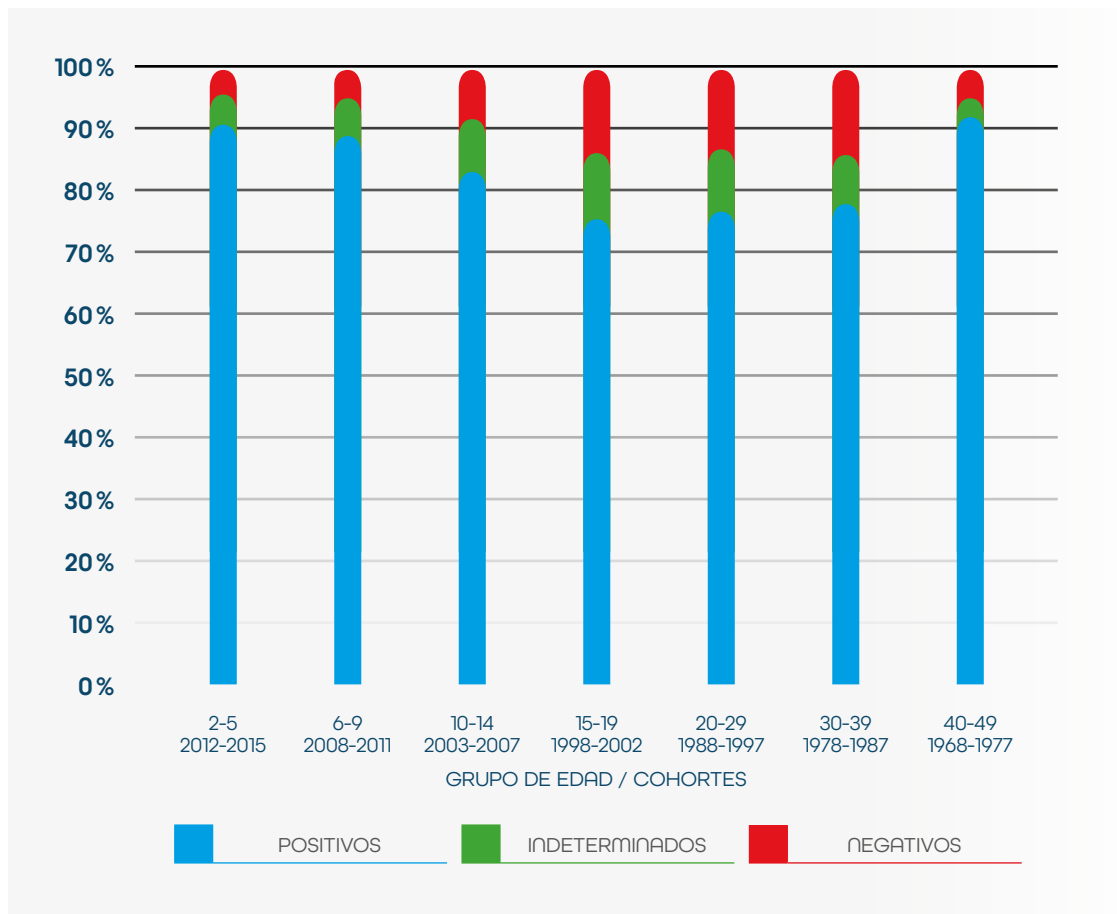
PAROTIDITIS

RESULTADOS

En estudiaron 4.308 muestras de suero de personas entre 2 y 49 años de edad. La prevalencia de anticuerpos frente a parotiditis por grupos de edad según el resultado obtenido (positivo/negativo/indeterminado), muestra un aumento de resultados negativos e indeterminados a medida que aumenta el tiempo desde la vacunación (**GRÁFICA 3.5.2**). La protección frente a parotiditis es mayor en los menores de 10 años, mientras que entre los 15 y los 39 años la prevalencia de protección (títulos >500 UI/ml) está entre el 75% y el 80% (**GRÁFICA 3.5.3**). Las MGTs por grupos de edad dibujan una curva con un valle en los grupos de edad con la seroprevalencia menor (15-19 años y 20-29 años), aunque con una media por encima del umbral de positividad. Los nacidos antes de 1978 presentan seroprevalencia por encima del 90%.

GRÁFICA 3.5.2

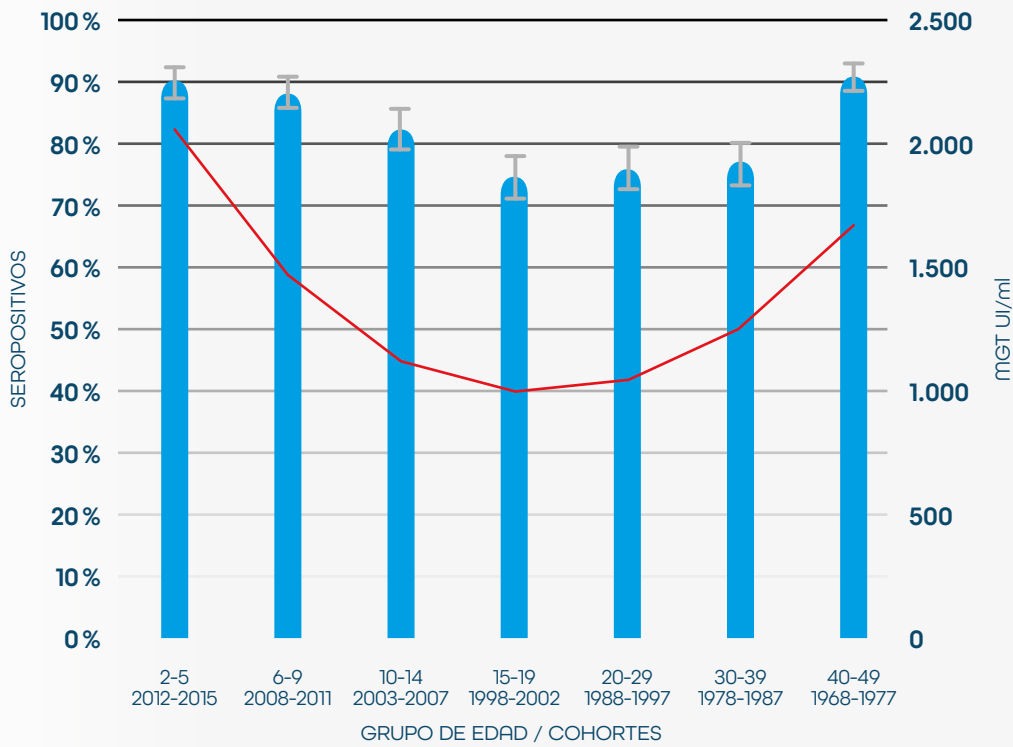
Población con anticuerpos frente a parotiditis por grupos de edad/cohortes de nacimiento, según resultado de laboratorio.



Aunque se observa una prevalencia de protección más alta en mujeres en casi todos los grupos de edad, se solapan los intervalos de confianza, por lo que la diferencia no es significativa (**GRÁFICA 3.5.4**).

GRÁFICA 3.5.3

Población con anticuerpos frente a parotiditis por grupos de edad/cohortes de nacimiento.

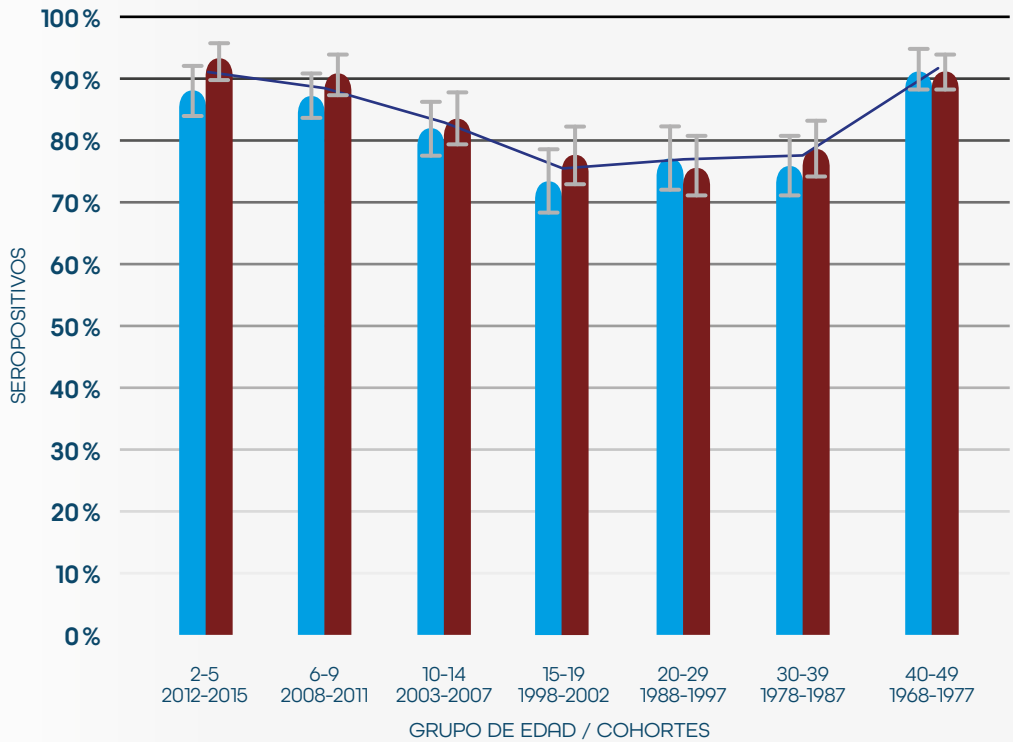


% SEROP.	90,63	88,91	83,01	75,54	76,54	77,46	91,41
IC95% LS	92,89	91,26	85,91	78,82	80,04	80,82	93,35
IC95% LI	87,99	86,40	79,80	71,60	73,21	73,76	89,32
MGT	2.061,20	1.463,40	1.117,76	983,77	1.031,25	1.239,88	1.664,90

MGT: media geométrica del título de anticuerpos.

GRÁFICA 3.5.4

Población con anticuerpos frente a parotiditis por sexo y grupos de edad/cohortes de nacimiento.



HOMBRES	88,24	87,35	82,19	73,51	77,29	76,28	91,51
MUJERES	93,18	90,57	83,87	77,71	75,76	78,66	91,32
TOTAL	90,63	88,91	83,01	75,54	76,54	77,46	91,41

3.5.

PAROTIDITIS

No se observan diferencias en el análisis por país de nacimiento. Además, el número de personas nacidas fuera de España en la muestra es pequeño en algunos grupos de edad, lo que dificulta el análisis.

Al relacionar los resultados de seroprevalencia en función del recuerdo de haber padecido la enfermedad en el pasado, se observa que las personas que recuerdan haberla padecido presentan una prevalencia de protección más elevada, y que esta diferencia es estadísticamente significativa con respecto a los que no recuerdan haberla padecido (TABLA 3.5.1).

TABLA 3.5.1

Población con anticuerpos frente a parotiditis en función del recuerdo de antecedente de enfermedad.

		% positivos		
		%	LI 95 %	LS 95 %
Recuerdo de antecedente de parotiditis	SÍ (n=504)	88,1	86,5	89,7
	NO (n=3.401)	82,1	81,2	83

Los resultados de la seroprevalencia en función de las dosis de vacuna recibidas según las cartillas de vacunación recogidas, reflejan también la disminución de la seropositividad con la edad aunque se hayan recibido dos dosis. La proporción más baja de seropositividad se observa en el grupo de 20-24 años y vuelve a aumentar en el grupo 25-30 años (TABLA 3.5.2).

TABLA 3.5.2

Personas con anticuerpos frente a parotiditis por grupos de edad/cohortes de nacimiento según la vacunación documentada.

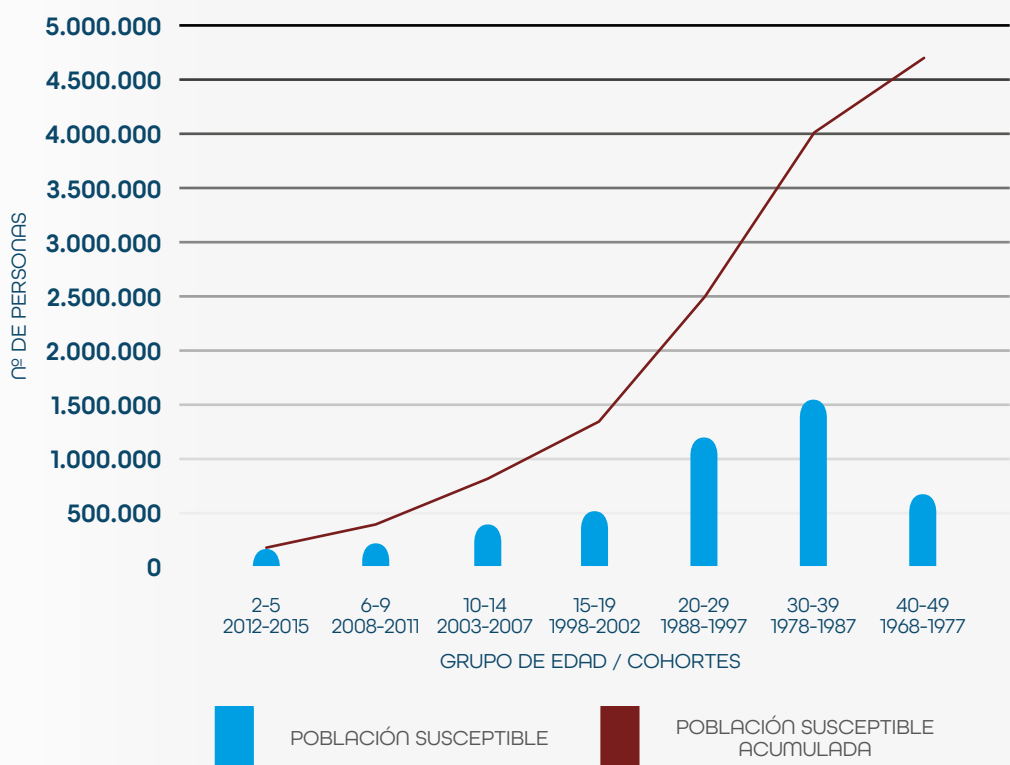
	Grupos de edad/cohortes de nacimiento											
	2-5 años 2012-2015		6-9 años 2008-2011		10-14 años 2003-2007		15-19 años 1998-2002		20-24 años 1993-1997		25-30 años 1987-1992	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Dosis vacuna ≥ 2 dosis	161	96,4	220	88	236	83,4	160	82,5	41	70,7	39	90,7

La población susceptible a parotiditis (títulos de anticuerpos <500 UI/ml) se estima que es de casi 5 millones de personas menores de 50 años, siendo los grupos 20-29 años y de 30-39 años de edad los que cuentan con más personas susceptibles (GRÁFICA 3.5.5).

En la GRÁFICA 3.5.6 se muestra la comparación de los resultados obtenidos en este estudio con los obtenidos en el estudio de 1996, por grupos de edad. Se observa que los resultados de seroprevalencia en 2017-2018 son más elevados en menores de 10 años, mientras que son inferiores en el resto de los grupos de edad estudiados.

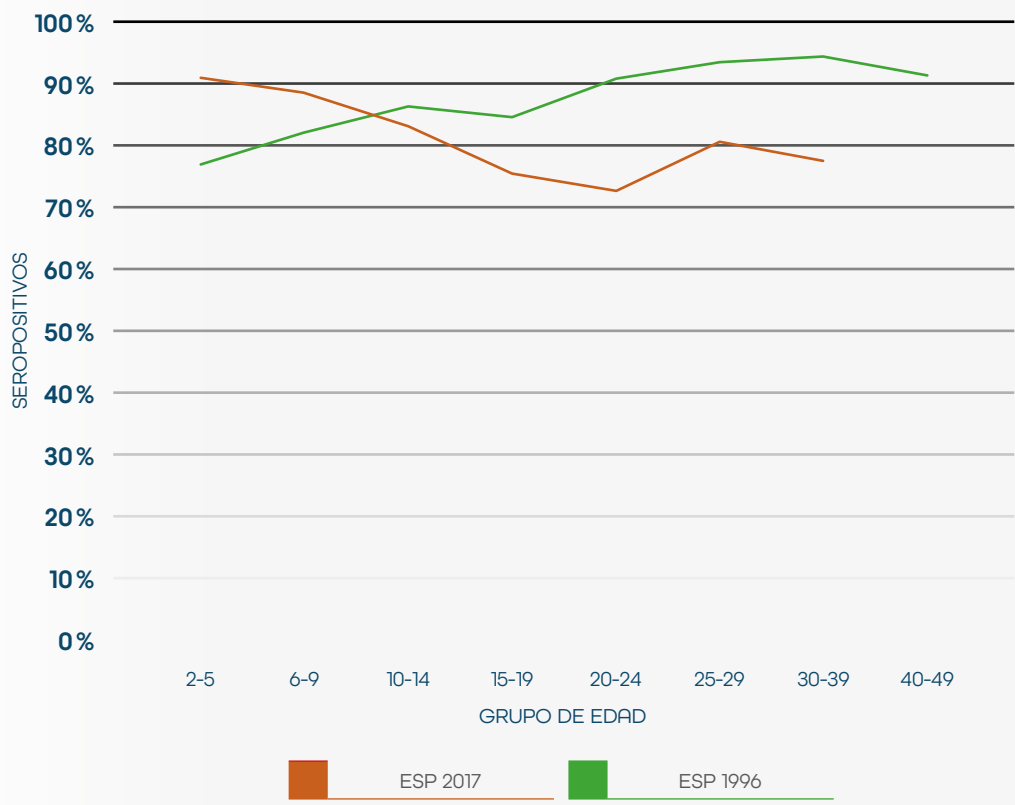
GRÁFICA 3.5.6

Población susceptible a parotiditis por grupos de edad/ cohortes de nacimiento.



GRÁFICA 3.5.7

Población con anticuerpos frente a parotiditis por grupos de edad en España. Comparación de los resultados obtenidos en 1996 y 2017-2018.



3.5.

PAROTIDITIS

DISCUSIÓN

La seroprevalencia de anticuerpos protectores frente a la parotiditis es superior al 80% hasta los 14 años, momento en que la inmunidad empieza a decaer, alcanzando el mínimo en el grupo de 15-19 años. Entre los 15-39 años la protección es siempre inferior al 80% y solo para el grupo de 40-49 años (nacidos antes de 1978) la seroprevalencia está por encima del 90%. Esto refleja, por una parte, la pérdida de inmunidad con el paso del tiempo desde la vacunación y, por otra, la persistencia de la inmunidad natural en las cohortes nacidas antes de 1978, como se observa en otros estudios¹¹ y en otras encuestas realizadas en otras comunidades autónomas^{12,13,14}. En 1996, se observaba una situación distinta; con alta seroprevalencia en jóvenes, posiblemente debido a la inmunidad natural adquirida en un momento en el que todavía la cobertura de vacunación con dos dosis de TV no era alta, y también alta seroprevalencia en adultos y mayores, que habían adquirido la enfermedad en un momento de mayor circulación del virus¹⁵.

Aunque las coberturas de vacunación son iguales a sarampión y rubeola, al administrarse las vacunas combinadas en la triple vírica, la inmunidad adquirida frente a parotiditis permanece menos tiempo. Esta situación también se ha observado en otros países con la aparición de brotes de parotiditis en personas jóvenes vacunadas con dos dosis de TV^{7,16,17}. Esta pérdida de inmunidad con el tiempo ha llevado a hacer extensible la necesidad de vacunar con una tercera dosis a los individuos jóvenes susceptibles en caso de brote^{16,18,19}.

Resultados similares se observan en estudios de seroprevalencia de países de nuestro entorno. En el estudio realizado en Portugal, la seroprevalencia media fue de 90,3% con los porcentajes más bajos en el grupo entre 2 y 4 años (75,9%) y en el grupo entre 15-19 años (78,6%). La información de este último grupo se puede correlacionar con nuestro estudio y atribuirse a la pérdida de inmunidad.

También ha de tenerse en cuenta la utilización de la cepa Rubini en España en los años 90, que mostró baja efectividad^{20,21} y, aunque se rescataron y vacunaron algunas cohortes que recibieron esa cepa, esta medida no fue generalizada. En otros países también se han observado brotes de parotiditis en lugares donde se había vacunado con la cepa Rubini^{22,23}.

En general, la tasa de seroconversión con vacuna Jeryl Lynn se encuentra en torno al 80%, mientras que la cepa Rubini induce seroconversión en el 60%^{6,24}. Por tanto, el uso de la cepa Rubini podría estar influyendo en la epidemiología de la parotiditis en España junto con la mencionada pérdida de inmunidad con el paso del tiempo²⁵. ///

BIBLIOGRAFÍA

1. Centro Nacional de Epidemiología. Instituto de Salud Carlos III. Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica. Protocolos de la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica. Madrid, 2013. Disponible en: https://www.isciii.es/QueHacemos/Servicios/VigilanciaSaludPublicaRENAVE/EnfermedadesTransmisibles/Documents/PROTOCOLOS/PROTOCOLOS%20EN%20BLOQUE/PROTOCOLOS_RENAVE-ciber.pdf [Consultado el 05/05/2020].
2. Rubin SA and Plotkin SA. Mumps Vaccine. En: Vaccines. Plotkin S, Orenstein W, Offit P edit. Sixth Edition. Elsevier Saunders, 2013.
3. Grupo de trabajo vacunación en población adulta y grupos de riesgo de la Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones. Comisión de Salud Pública del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud. Vacunación en población adulta. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social. Septiembre 2018. Disponible en: <http://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/recoVacunasAdultos.htm> [consultado el 17/05/2020].
4. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Mumps. Epidemiology and Prevention of Vaccine-Preventable Diseases. The Pink Book: Course Textbook - 13th Edition Second Printing (2015). Disponible en: <https://www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/mumps.html> [consultado el 19/03/2019].
5. Cohen C, White JM, Savage EJ et al. Vaccine effectiveness estimates, 2004-2005 mumps outbreak, England. *Emerg Infect Dis* 2007; 13(1): 12-17.
6. Castilla J, García Cenoz M, Arriazu M, Fernández-Alonso M, Martínez-Artola V, Etxeberria J, Irisarri F, Barricarte A. Effectiveness of Jeryl Lynn-containing vaccine in Spanish children. *Vaccine* 2009; 27(15): 2089-2093.
7. Lewnard JA, Grad YH. Vaccine waning and mumps re-emergence in the United States. *Sci Transl Med* 2018; 10(433): eaao5945.
8. Eriksen J, Davidkin I, Kafatos G, Andrews N, Barbara C et al. Seroepidemiology of mumps in Europe (1996-2008): Why do outbreaks occur in highly vaccinated populations? *Epidemiol Infect* 2013; 141(3): 651-666.
9. Centro Nacional de Epidemiología. ISCIII. Enfermedades de Declaración Obligatoria. Casos y tasas de incidencia anuales por Comunidades Autónomas. Año 2018 https://www.isciii.es/QueHacemos/Servicios/VigilanciaSaludPublicaRENAVE/EnfermedadesTransmisibles/Documents/INFORMES/INFORMES%20RENAVE/RENAVE_cierre_EDO_2018.pdf [consultado el 12/03/2020].
10. Centro Nacional de Epidemiología. CIBERESP. Instituto de Salud Carlos III. Situación de la Parotiditis en España, 1982 - 2016. Disponible en: http://www.isciii.es/ISCIII/es/contenidos/fd-servicios-cientifico-tecnicos/fd-vigilancias-alertas/fd-enfermedades/pdf_2018/Situacion_de_la_Parotiditis_en_Espana_1982_2016.pdf
11. Kennedy R, Ovsyannikova I, Thomas A, Larrabee BR, Rubin S et al. Differential durability of immune response to measles and mumps following MMW vaccination. *Vaccine* 2019; 37(13): 1775-1784.
12. García Comas L, Ordobás M, Sanz JC, Ramos B, García J et al. IV Encuesta de serovigilancia de la Comunidad de Madrid. Consejería de Sanidad. Dirección General de Atención Primaria. Documento Técnico de Salud Pública. Madrid 2015. Disponible en: http://www.madrid.org/cs/Satellite?blobcol=urldata&blobheader=application%2Fpdf&blobheadername1=Content-disposition&blobheadername2=cadena&blobheadervalue1=filename%3DIVSEROVI_Documento+ +%C3%A9cnico_revisi%C3%B3n+final+22_05_2015.pdf&blobheadervalue2=language%3Des%26site%3DPortalSalud&blobkey=id&blobtable=MungoBlobs&blobwhere=1352874902909&ssbinary=true [consultado el 19/03/2019].
13. Arteagoitia J, García M, Sáez I et al. I Encuesta de seroprevalencia de la Comunidad autónoma del País Vasco. Servicio Central de Publicaciones del Gobierno Vasco. Vitoria 2011. Disponible en: http://www.euskadi.eus/contenidos/informacion/publicaciones_departamento/es_def/adjuntos/salud_publica/seroprevalencia.pdf [consultado el 19 de marzo de 2019].
14. Encuesta de Seroprevalencia de Asturias. 2009. Datos sin publicar.
15. Amela Heras C, Pachón del Amo I. Estudio seroepidemiológico: situación de las enfermedades vacunables en España, año 1996. Instituto de Salud Carlos III. Disponible en https://www.isciii.es/QueHacemos/Servicios/VigilanciaSaludPublicaRENAVE/EnfermedadesTransmisibles/Documents/archivos%20A-Z/Estudios%20seroepidemiologicos/Estudio%20Seroepidemiologico%20Enf%20Vacunales%20en%20España%20_1996.pdf [consultado el 17/05/2020].
16. Vygen S, Fischer A, Meurice L, Mouchetrou Njoya I, Gregoris M et al. Waning immunity against mumps in vaccinated young adults, France 2013. *Euro Surveill* 2016; 21(10): 30156.
17. Takla A, Böhmer MM, Klinc C, Kurz N, Schaffer A et al. Outbreak-related mumps vaccine effectiveness among a cohort of children and of young adults in Germany 2011. *Hum Vaccin Immunother* 2014; 10(1): 140-145.
18. Kaajik P, Wijmenga-Monsuur A, van Houten M, Veldhuijzen IK, Ten Hulscher HI et al. A third dose of measles-mumps-rubella vaccine to improve immunity against mumps in young adults. *J Infect Dis* 2019; pii: jiz188.
19. Cardemil CV, Dahl RM, James L, Wannemuehler K, Gary HE et al. Effectiveness of a Third Dose of MMR

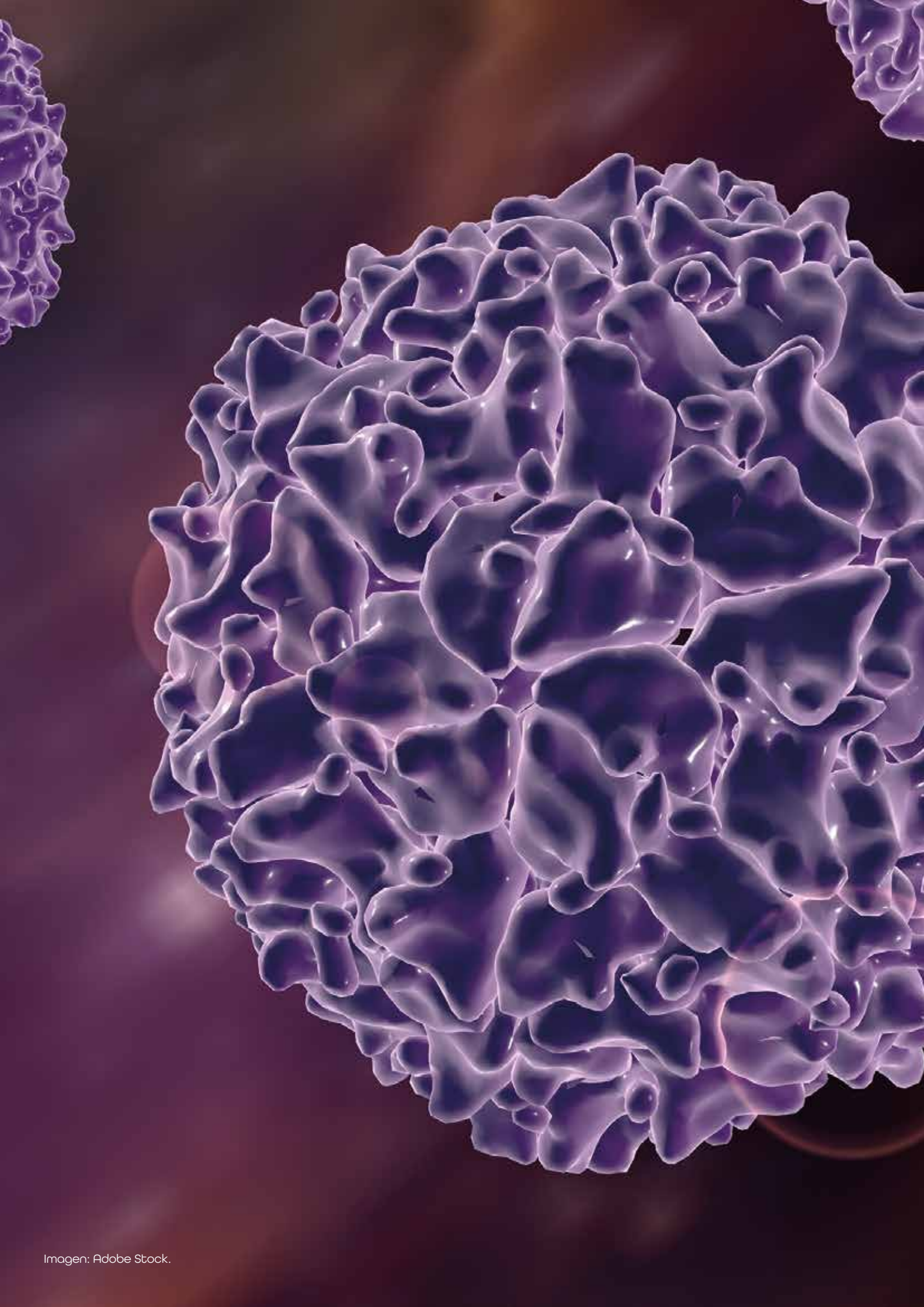




PAROTIDITIS

- Vaccine for Mumps Outbreak Control. *N Engl J Med* 2017; 377(10): 947-956.
20. Pons C, Pelayo T, Pachon I et al. Two outbreaks of mumps in children vaccinated with the Rubini strain in Spain indicate low vaccine efficacy. *Euro Surveill* 2000; 5: 80-84.
 21. Amela C, Pachón I, de Ory F. Evaluation of the measles, mumps and rubella immunisation programme in Spain by using a sero-epidemiological survey. *Eur J Epidemiol* 2003; 18: 71-79.
 22. Germann D, Ströhle A, Eggenberger K, Steiner CA, Matter L. An outbreak of mumps in a population partially vaccinated with the Rubini strain. *Scand J Infect Dis* 1996; 28(3):235-238.
 23. Chamot E, Toscani L, Egger P, Germann D, Bourquin C. Estimation of the efficacy of three strains of mumps vaccines during an epidemic of mumps in the Geneva canton (Switzerland). *Rev Epidemiol Sante Publique* 1998; 46(2):100-107.
 24. Ong G, Goh KT, Ma S, Chew SK. Comparative efficacy of Rubini, Jeryl-Lynn and Urabe mumps vaccine in an Asian population. *J Infect* 2005; 51(4):294-298.
 25. Cardeñosa N, Domínguez A, Camps N, Martínez A, Torner N. Non-preventable mumps outbreaks in schoolchildren in Catalonia. *Scand J Infect Dis* 2006; 38(8): 671-674.







POLIOMIELITIS



INTRODUCCIÓN

La poliomielitis paralítica es una enfermedad causada por la invasión del sistema nervioso central por poliovirus. Los poliovirus pertenecen a la familia *Enteroviridae* y género *Enterovirus*. Hay tres serotipos de poliovirus en función de sus propiedades antigénicas: 1, 2 y 3^{1,2}.

El 90% de las infecciones son asintomáticas, un 4-8% presentan inicialmente síntomas leves, un 1% desarrolla encefalitis y en una de cada 200 infecciones persiste una parálisis residual, generalmente de miembros inferiores. Entre un 5%-10% de los casos con parálisis fallecen por la afectación de los músculos respiratorios^{1,2}.

Los poliovirus son altamente transmisibles de persona a persona, principalmente por la vía fecal-oral. Se multiplican en el aparato digestivo y se diseminan a los ganglios regionales y, en la menor parte de los casos, invaden el sistema nervioso³. El periodo de incubación promedio es de 7 a 10 días⁴. La mayoría de las infecciones por poliovirus se solían producir en menores de 5 años, pero las personas susceptibles de más edad tienen más probabilidad de sufrir una poliomielitis paralítica². La forma paralítica no tiene cura, pero se puede prevenir por vacunación y confiere protección de por vida³.

En 1988, la OMS propuso conseguir la erradicación mundial de la poliomielitis antes del año 2000³. Aunque aún no se ha logrado, los avances han sido considerables. El poliovirus tipo 2 se erradicó en 1999 y el tipo 3 en octubre de 2019 (último caso notificado en Nigeria en noviembre de 2012)⁵.

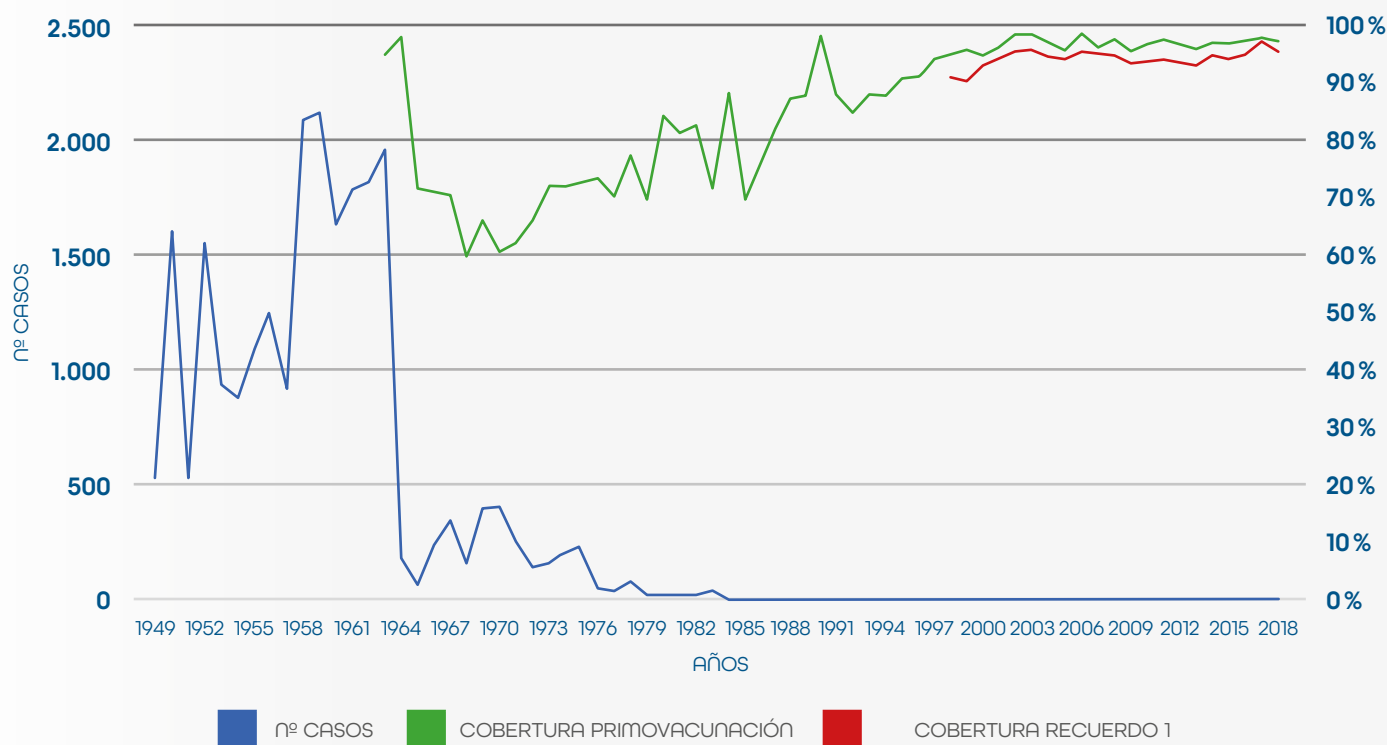
En España se introdujo la vacunación sistemática frente a poliomielitis en 1964, primero con vacuna atenuada oral (VPO). En 2004, se sustituyó la VPO por vacuna inactivada (VPI). Hasta el año 2016, se administraban 3 dosis de primovacuna a los 2, 4 y 6 meses de edad y una dosis de recuerdo a los 18 meses. Desde entonces, se administran tres dosis a los 2, 4 y 11 meses de edad. Los niños y niñas que reciban esta pauta, recibirán a los 6 años una dosis de recuerdo de VPI⁶. Las coberturas alcanzadas con estos programas de vacunación en la primovacuna han sido superiores al 75% desde la implantación del primer calendario de vacunación y superiores al 95% desde el año 2000 (97,4% en el año 2018)⁷.

El último caso de poliomielitis en España por virus salvaje autóctono ocurrió en el año 1988. En 1998 se aprobó el Plan de actuaciones necesarias para la consecución del Certificado de Erradicación de la Poliomielitis en España⁸ y, tras la certificación de la Región Europea de la OMS como libre de poliomielitis en 2002, se han elaborado sucesivos planes de acción (en 2007, 2011 y 2016⁹), para mantener esta situación.

TÉCNICAS DE LABORATORIO

Se midió la presencia de anticuerpos neutralizantes frente a poliovirus 1 y 3:

- Técnica: neutralización en microplaca.
 - Procedimiento: 25 µl de diluciones dobles (dilución inicial 1/2) de las muestras a ensayar, previamente inactivadas por calor (56°C, 30 min), se mezclan con igual volumen de preparaciones de virus polio 1 y 3 aislados en España, que contienen 100 DICT50 (dosis infectivas de cultivos de tejidos al 50%). La mezcla se incuba



FUENTE: Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica (RENAVE), CNE-ISCIII y Ministerio de Sanidad.

GRÁFICA 3.6.1

Poliomielitis: casos anuales (nº) y coberturas de vacunación (%). España, 1949-2018.

2 h a temperatura ambiente, seguida de 18 horas a 4°C. A continuación, se añaden 100 µl de una suspensión de células RD (rabdomyosarcoma humano), a una concentración de 250.000 células/ml. Se sella la placa y se incuba durante 72 horas a 37°C. El título de la muestra frente a cada virus se establece como la dilución más alta que muestra neutralización del poder citopático del virus. Las muestras con resultado $\leq 1/2$ se reensayan, considerándose como definitivo el resultado obtenido en la repetición.

- Interpretación de resultados: Cualitativa/Cuantitativa.
 - Resultado POSITIVO (título, rango 1/2–1/4096): Presencia de anticuerpos neutralizantes, indicando inmunidad.
 - Resultado NEGATIVO (<1/2): Ausencia de anticuerpos neutralizantes.

RESULTADOS

Se estudiaron 4.308 muestras de suero de personas entre 2 y 49 años de edad, distribuidas en 7 grupos de edad. La prevalencia de anticuerpos neutralizantes frente a poliovirus 1 es superior al 94% en todos los grupos de edad y frente a poliovirus 3 es superior al 91,5% en todos los grupos de edad, excepto en el grupo de 15 a 19 años, que presenta una protección del 88,1% (GRÁFICA 3.6.2). No se observan diferencias al desagregar por sexo (GRÁFICA 3.6.3).

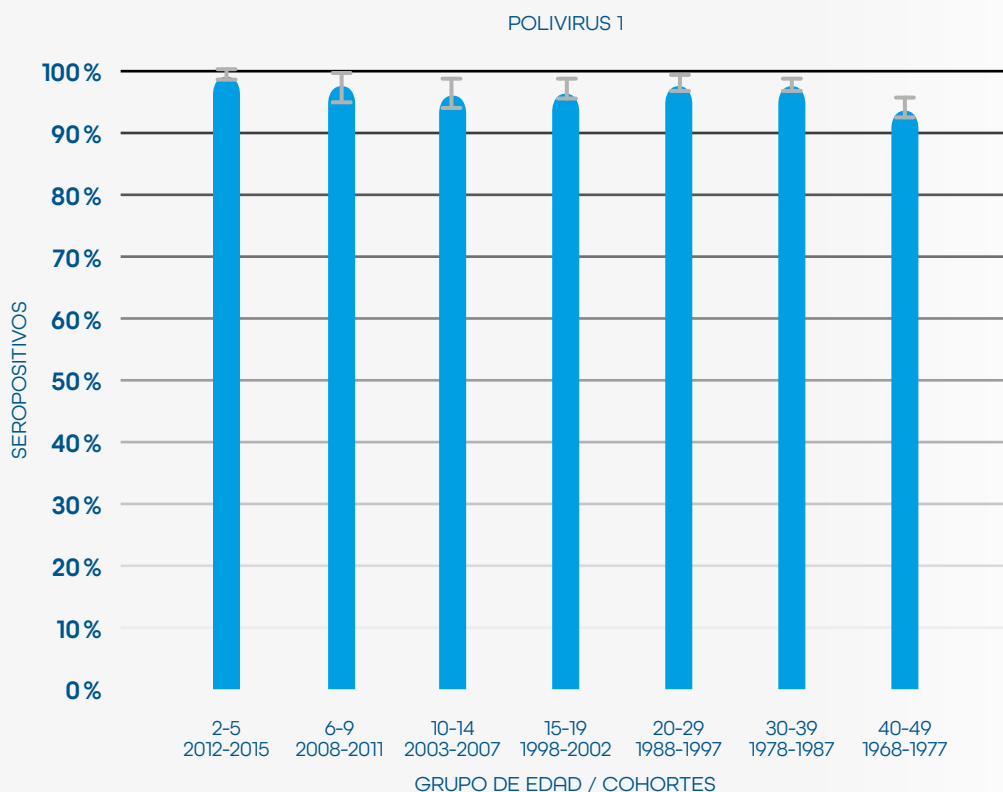
No se observan diferencias significativas en la seroprevalencia entre las personas nacidas en España o fuera de España.

3.6.

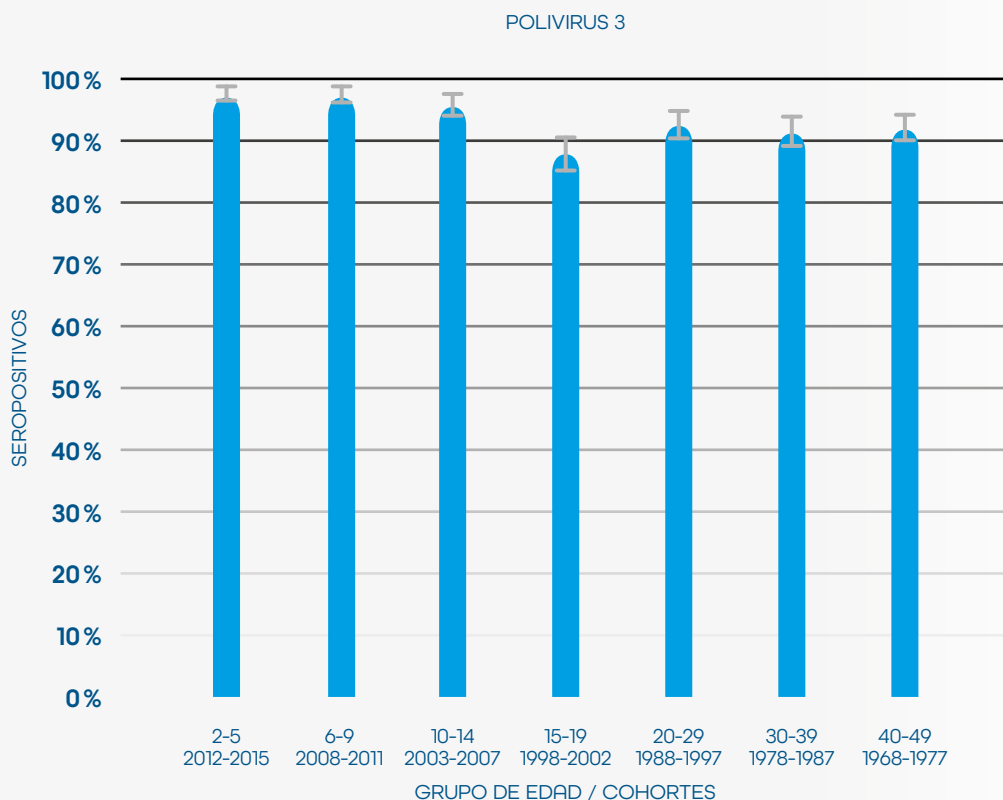
POLIOMIELITIS

GRÁFICA 3.6.2

Población con anticuerpos frente a poliovirus 1 y 3 por grupos de edad/cohortes de nacimiento.



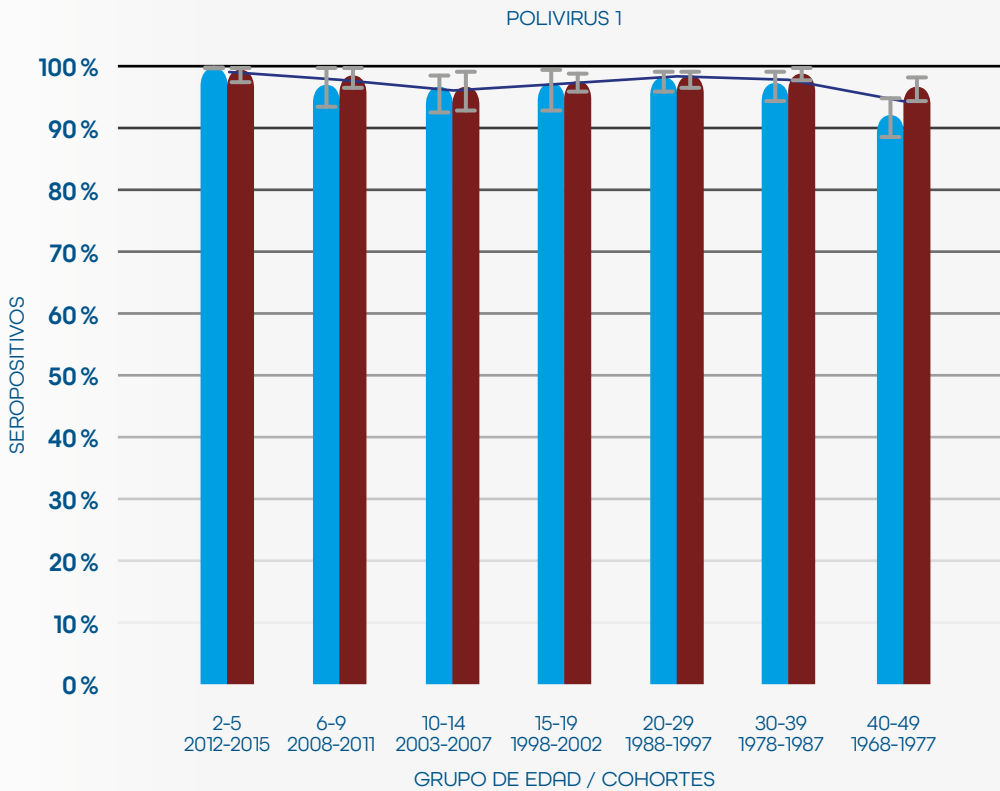
% SEROP.	99,63	98,26	96,5	97,34	98,19	98,23	94,47
IC95% LS	100	99,86	98,55	98,65	99,24	99,07	95,96
IC95% LI	99,24	95,7	94,45	96,03	97,14	97,22	92,83



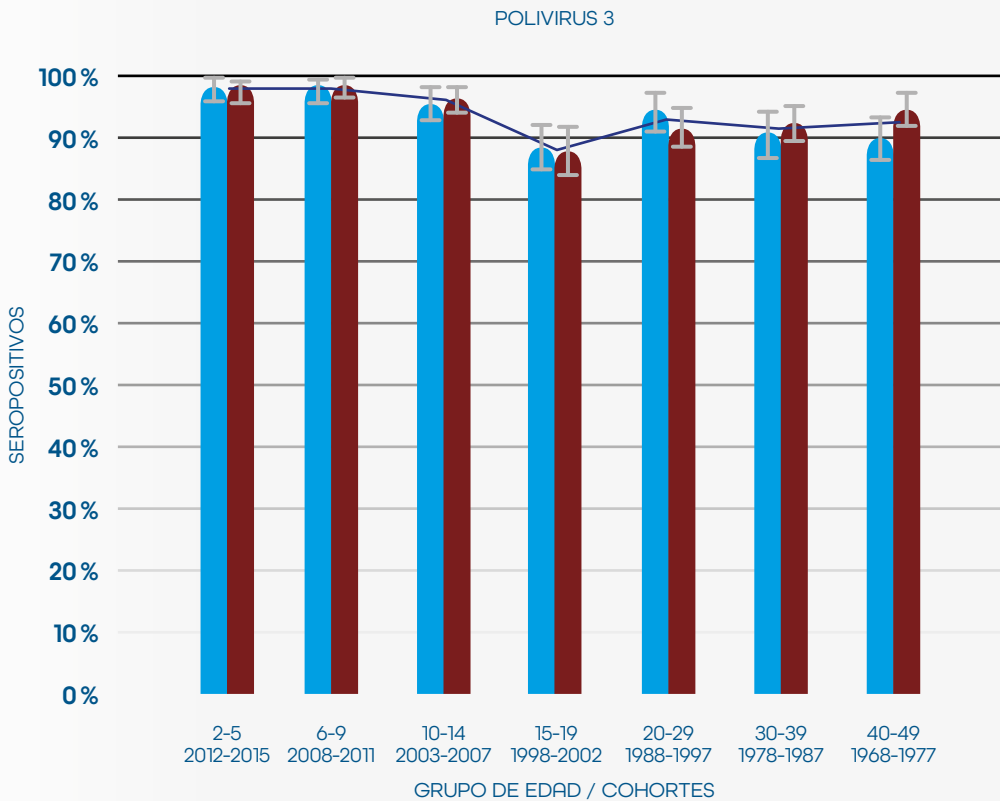
% SEROP.	97,93	97,95	96,01	88,01	92,91	91,50	92,22
IC95% LS	99,06	99,05	97,48	90,64	94,84	93,69	94,16
IC95% LI	96,61	96,54	94,33	85,54	90,63	89,48	90,43

GRÁFICA 3.6.3

Población con anticuerpos frente a poliovirus 1 y 3 por grupos de edad/cohortes de nacimiento y sexo.



HOMBRES	100	97,52	96,54	96,66	98,04	97,40	92,11
MUJERES	99,23	99,05	96,45	98,06	98,33	99,08	96,89
TOTAL	99,63	98,26	96,50	97,34	98,19	98,23	94,47



HOMBRES	98,15	97,52	95,60	88,26	94,25	90,71	89,87
MUJERES	97,69	98,42	96,44	87,74	91,54	92,31	94,63
TOTAL	97,93	97,95	96,01	88,01	92,91	91,50	92,22



POLIOMIELITIS

Al relacionar los resultados de seroprevalencia de anticuerpos con las dosis de vacuna recibidas según las cartillas de vacunación obtenidas, se observa alta prevalencia de anticuerpos neutralizantes en las personas que recibieron 3 o más dosis de vacunación frente a la poliomielitis (TABLA 3.6.1).

TABLA 3.6.1

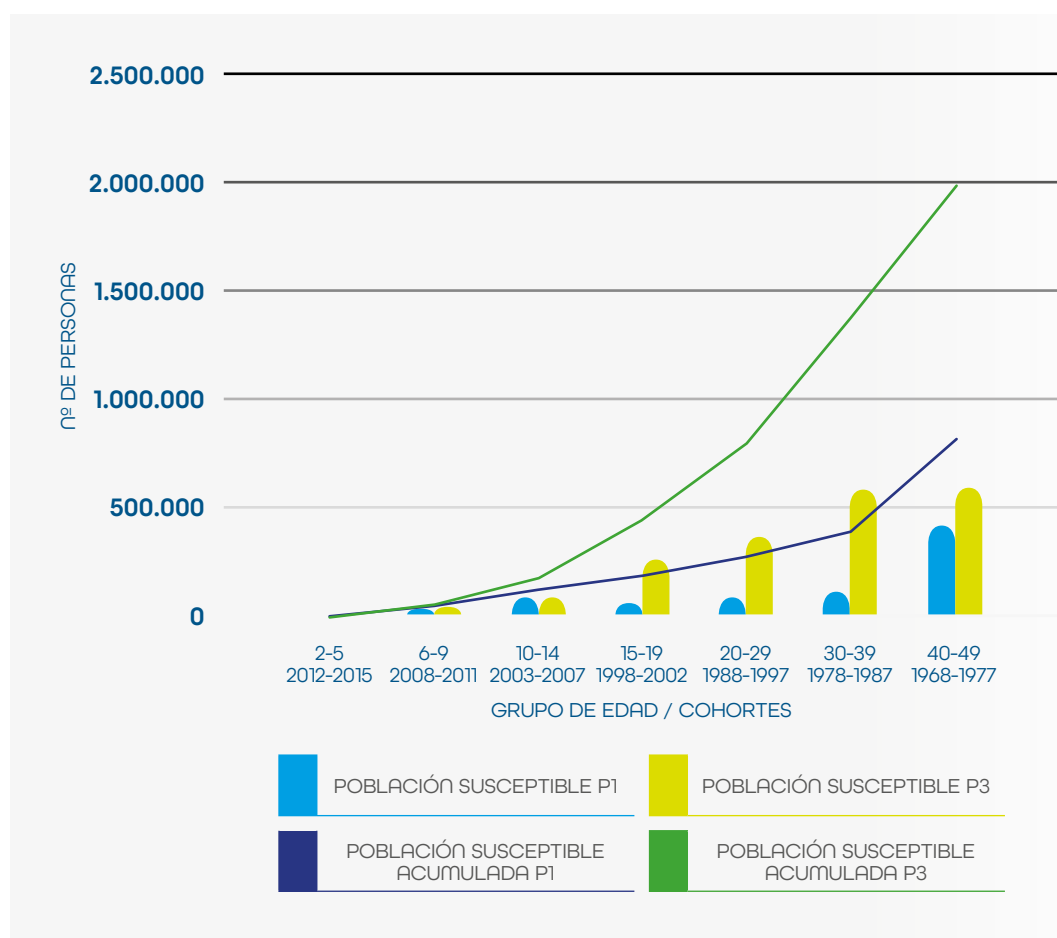
Población con anticuerpos frente a poliovirus 1 y 3 por grupos de edad/cohortes de nacimiento según vacunación documentada.

		Grupos de edad/cohortes de nacimiento											
		2-5 años 2012-2015		6-9 años 2008-2011		10-14 años 2003-2007		15-19 años 1998-2002		20-24 años 1993-1997		25-30 años 1987-1992	
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Dosis vacuna	Poliovirus 1 ≥ 3 dosis	240	98,8	264	97,8	289	96	189	96,4	62	98,4	46	97,9
	Poliovirus 3 ≥ 3 dosis	233	95,9	263	97,4	286	95	177	90,3	60	95,2	43	91,5

La población susceptible a poliovirus 1 (medida por no tener anticuerpos en sangre) entre los 2 y 49 años de edad está alrededor de las 800.000 personas, siendo mayor el número en el grupo de edad 40-49 años. El número de susceptibles a poliovirus 3 es mayor, ascendiendo a 2 millones de personas (GRÁFICA 3.6.4).

GRÁFICA 3.6.4

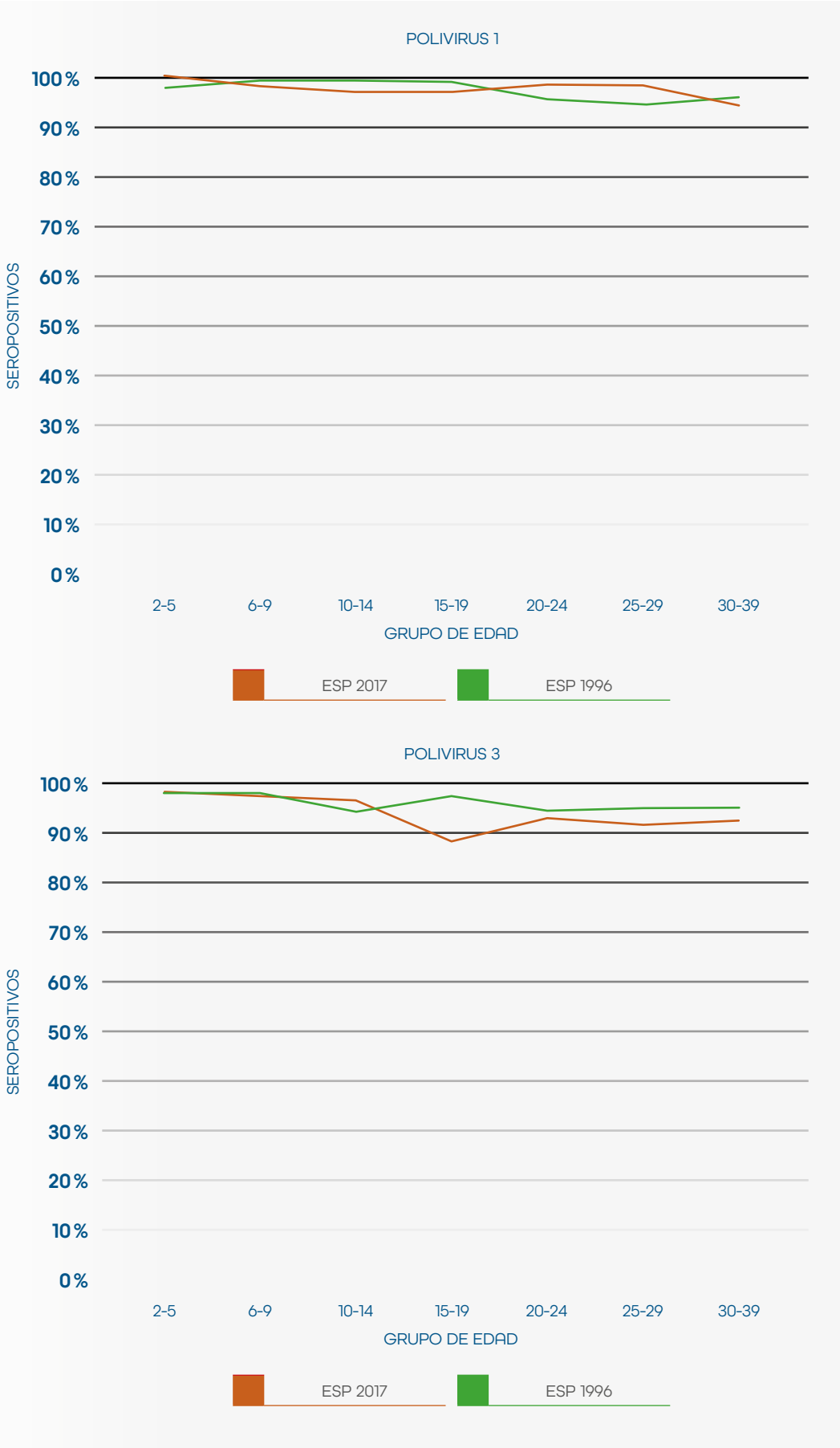
Población susceptible frente a poliovirus 1 (P1) y poliovirus 3 (P3) por grupos de edad/cohortes de nacimiento.



Comparando los resultados con los obtenidos en el estudio realizado en España en 1996, no se observan diferencias importantes en la prevalencia de anticuerpos por grupos de edad frente a ambos poliovirus, aunque se puede observar una pequeña disminución de la protección en el grupo entre 15 y 19 años frente a poliovirus 3 que no se observaba en 1996 (GRÁFICA 3.6.5).

GRÁFICA 3.6.5

Población con anticuerpos frente a poliovirus 1 y 3 por grupos de edad en España. Comparación de los resultados obtenidos en 1996 y 2017-2018.



DISCUSIÓN

La prevalencia de anticuerpos neutralizantes frente a ambos poliovirus 1 y 3 supera el 90% en todos los grupos de edad, excepto en las personas nacidas entre 1998 y 2002, en las que se observa una seroprevalencia del 87% frente a poliovirus 3. No se pudo investigar la seroprevalencia a poliovirus 2, ya que los planes de contención de poliovirus obligaron a destruir cualquier cepa de poliovirus tipo 2 o material posiblemente contaminado con anterioridad a la fecha de realización de este estudio. Al no disponer de esta cepa en el laboratorio no ha sido posible realizar el ensayo de neutralización frente a este poliovirus.

La seroprevalencia global obtenida es coherente con los estudios de seroprevalencia realizados en País Vasco y Madrid, en los que se obtuvieron seroprevalencias muy elevadas, sin observarse disminución con la edad^{10,11}. También son consistentes con los obtenidos en países que introdujeron la vacunación sistemática en la infancia y en los que no hay casos en la actualidad¹². En Portugal, se observó una prevalencia baja frente a poliovirus 1 en el grupo de edad de 2-5 años (76,1% en Portugal frente a porcentajes superiores al 95% en España) y en los nacidos a partir de 2006 (89,4%); además, la prevalencia de anticuerpos en general fue más alta frente a poliovirus 3 que frente a poliovirus 1¹³. Sin embargo, al igual que en España, en otros países europeos se encontraron seroprevalencias ligeramente superiores en poliovirus 1 que en poliovirus 3^{14,15}.

En España se inició la vacunación sistemática en la infancia en 1964 por lo que todas las cohortes incluidas en este estudio han sido objeto de vacunación. El perfil de anticuerpos específicos por grupo de edad es muy alto y, además, no se observan diferencias importantes entre grupos, excepto en los resultados para el grupo de edad de 15-19 años frente a poliovirus 3. En un contexto de no circulación del virus, se podría suponer una pérdida de anticuerpos conferidos por la vacunación (respuesta más persistente con VPO que con VPI¹⁶); sin embargo, no explicaría los resultados en el grupo de 15-19 años, que estarían primovacunados con VPO (VPI se introdujo en 2004). Algunas cohortes de este grupo recibieron como dosis de recuerdo VPI y no recibieron la segunda dosis de recuerdo en la edad escolar (dosis a los 4-6 años, que se suprimió al introducir VPI). Podría ser que la prevalencia de anticuerpos conferida por la VPO frente a poliovirus tipo 3 fuera disminuyendo con el tiempo en mayor proporción que frente al tipo 1. En todo caso, la prevalencia de anticuerpos en este grupo de edad es superior al 85%, y por tanto supera el umbral necesario para interrumpir la transmisión de poliovirus¹⁷.

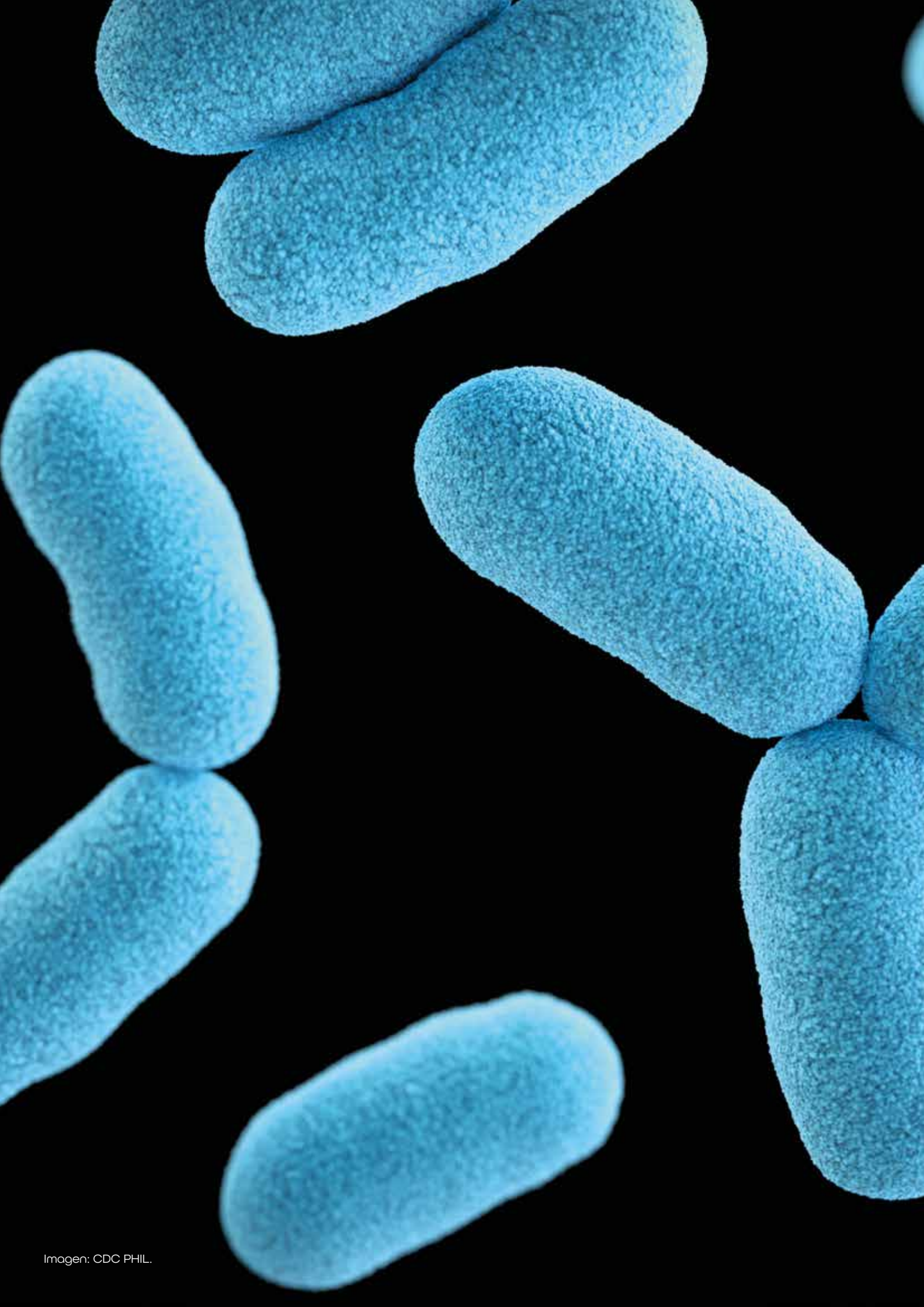
La persistencia general de los niveles de anticuerpos con el paso del tiempo es consistente con otros estudios realizados en entornos similares en los que ya no circula el virus, en los que se comprobó persistencia tras 10 años de la dosis de recuerdo¹⁸ y se obtuvo una seroprevalencia ligeramente superior para poliovirus 1 que para poliovirus 3¹⁹. Además, hay que tener en cuenta el contexto actual sin circulación de poliovirus desde 1980 y sin detección de casos de poliomiélitis desde 1988 y contando con un sistema de vigilancia adecuado, siguiendo el *Plan de Erradicación*⁹ y las recomendaciones de la OMS.

A pesar de que las cifras de población susceptible pudieran parecer elevadas, para que no se produzca transmisión de poliovirus es necesario que la población de susceptibles sea inferior al 15% en condiciones de homogeneidad¹⁶. Este objetivo de eliminación fue alcanzado y oficialmente certificado en España en el año 2002 y se mantiene en la actualidad. Sin embargo, es importante continuar con la vacunación frente a la poliomiélitis mientras se detecten poliovirus en otras regiones del mundo²⁰. ///

BIBLIOGRAFÍA

1. Centro Nacional de Epidemiología. Instituto de Salud Carlos III. Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica. Protocolos de la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica. Madrid, 2013. Disponible en: https://www.isciii.es/QueHacemos/Servicios/VigilanciaSaludPublicaRENAVE/EnfermedadesTransmisibles/Documents/PROTOCOLOS/PROTOCOLOS%20EN%20BLOQUE/PROTOCOLOS_RENAVE-ciber.pdf [Consultado el 17/05/2020].
2. Limia Sánchez A. La erradicación de la poliomielitis en la Región Europea de la Organización Mundial de la Salud. *Rev Esp Salud Publica* 2013; 87: 507-516.
3. World Health Organization. Polio vaccines: WHO position paper, March 2016-recommendations. *Vaccine* 2017; 35(9): 1197-1199.
4. World Health Organization (WHO). Biologicals: Poliomielitis. Disponible en: <https://www.who.int/biologicals/areas/vaccines/poliomyelitis/en/> [Consultado el 19/02/2020].
5. Organización Mundial de la Salud. Poliomielitis. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/poliomyelitis> [Consultado el 19/02/2020].
6. Ministerio de Sanidad. Calendario Común de Vacunación a lo largo de toda la vida. Año 2020. Consejo Interterritorial de Sistema Nacional de Salud. Disponible en: <https://www.msbs.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/CalendarioVacunacion.htm> [Consultado el 17/05/2020].
7. Ministerio de Sanidad. Coberturas de vacunación. Datos estadísticos. Año 2018 e Histórico de coberturas. Disponible en: <https://www.msbs.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/coberturas.htm> [Consultado el 17/05/2020].
8. Ministerio de Sanidad y Consumo. Instituto de Salud Carlos III Plan de actuaciones necesarias para la consecución del certificado de erradicación de la poliomielitis. 1998. <http://gesdoc.isciii.es/gesdoccontroller?action=download&id=25/04/2013-45dd699951> [Consultado el 17/05/2020].
9. Plan de acción en España para la erradicación de la poliomielitis. Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Febrero 2016. Disponible en: https://www.msbs.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/PlanPolio/docs/Plan_erradicacion_poliomyelitis.pdf [consultado el 17/05/2020]
10. Arteagoitia J, García M, Sáez I, Muniozgueren N, González I. I Encuesta de seroprevalencia de la Comunidad autónoma del País Vasco. Servicio Central de Publicaciones del Gobierno Vasco. Vitoria 2011. Disponible en: http://www.euskadi.eus/contenidos/informacion/publicaciones_departamento/es_def/adjuntos/salud_publica/seroprevalencia.pdf [consultado el 17/05/2020].
11. Boletín Epidemiológico de la Comunidad de Madrid. III encuesta de serovigilancia de la Comunidad de Madrid. Disponible en: https://www.comunidad.madrid/sites/default/files/doc/sanidad/epid/iii_encuesta_serovigilancia_1999-2000.pdf [consultado el 17/05/2020].
12. Nijsten D, Carrillo-Santistevé P, Miglietta A, Ruitenbergh J, Lopalco PL. Is EU/EEA population protected from polio? *Hum Vaccin Immunother* 2015;11: 2123-2131.
13. Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge. Inquérito Serológico Nacional 2015-2016. Doenças Evitáveis por Vacinação. Lisboa INSA IP; 2017. Disponible en: http://repositorio.insa.pt/bitstream/10400.18/5401/1/INSA_ISN-2015-2016-DEV_web.pdf [Consultado el 17/05/2020].
14. Santoro R, Lombardi F, Novello F et al. Serum antibodies to poliomyelitis in Italy. *Bull World Health Organ* 1984; 62(4): 591-595.
15. World Health Organization. The immunological basis for immunization series: module 6: Poliomyelitis. Geneva: WHO; 1993. Disponible en: <https://www.who.int/ihr/polio1993en.pdf> [consultado el 17/05/2020].
16. World Health Organization. Persistence of protective antibodies following immunization. Disponible en: https://www.who.int/immunization/polio_grad_duration_protection.pdf?ua=1 [consultado el 17/05/2020].
17. Anderson RM, May RM. *Infectious diseases of humans: dynamics and control*. 2nd ed. Oxford University Press: New York. 1991.
18. Embree J, Law B, Voloshen T, Tomovici A. Immunogenicity, safety, and antibody persistence at 3, 5, and 10 years postvaccination in adolescents randomized to booster immunization with a combined tetanus, diphtheria, 5-component acellular pertussis, and inactivated poliomyelitis vaccine administered with a hepatitis B virus vaccine concurrently or 1 month apart. *Clin Vaccine Immunol* 2015; 22: 282-290.
19. Böttiger M. Long-term immunity following vaccination with killed poliovirus vaccine in Sweden, a country with no circulating poliovirus. *Rev Infect Dis* 1984; 6 Suppl 2: S548-S551.
20. Akil L, Ahmad HA. The recent outbreaks and reemergence of poliovirus in war and conflict-affected areas. *Int J Infect Dis* 2016; 49: 40-46.







3.7.

DIFTERIA

3.7

DIFTERIA

INTRODUCCIÓN

La difteria es una enfermedad bacteriana aguda que afecta principalmente al tracto respiratorio superior y con menor frecuencia a la piel u otras localizaciones. Está causada por la bacteria *Corynebacterium diphtheriae*, *C. ulcerans* o *C. pseudotuberculosis* productora de toxina, que es la causante de la afectación sistémica y de los síntomas más graves. La lesión más característica es una pseudomembrana faríngea blanco-grisácea que puede extenderse y provocar síntomas obstructivos¹.

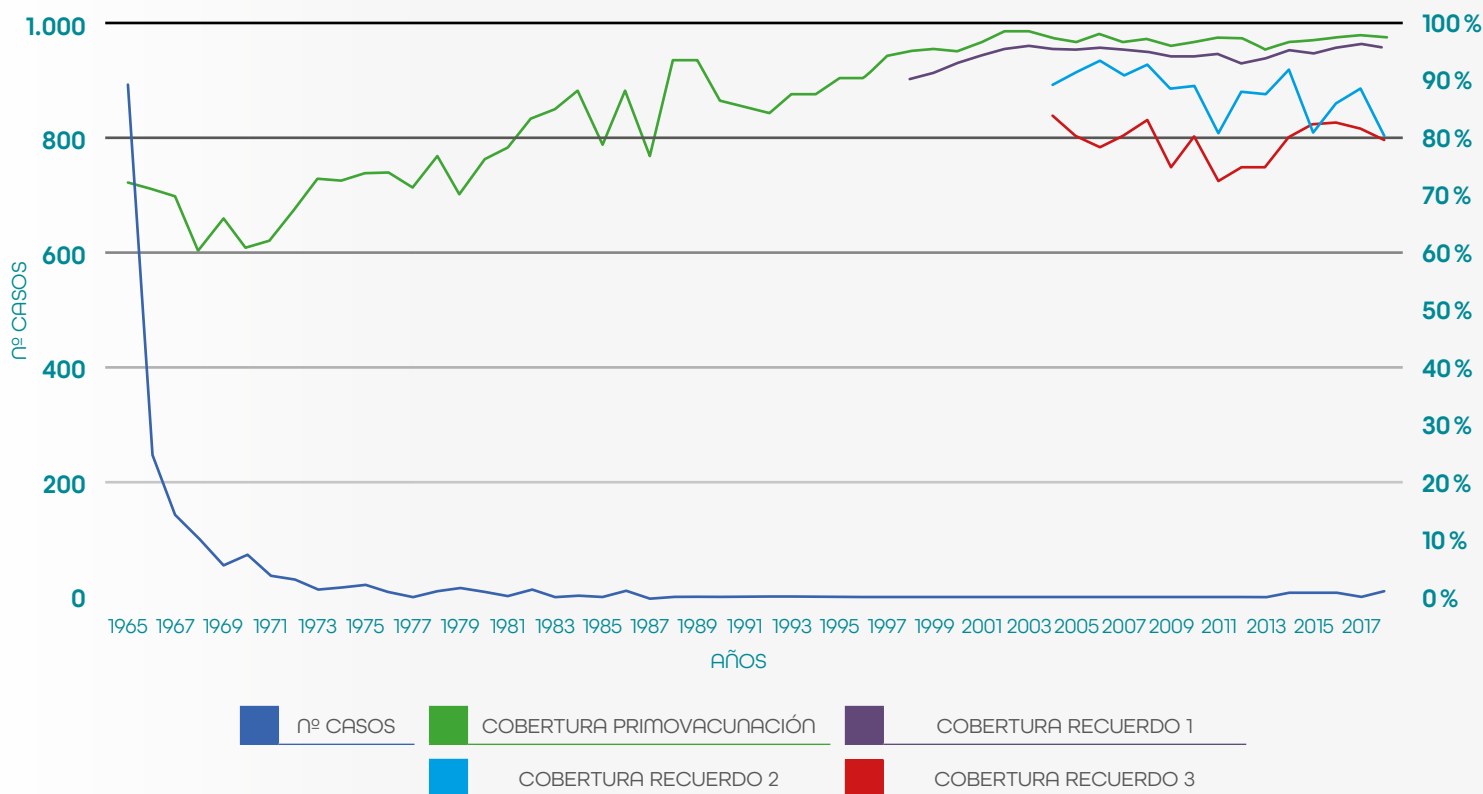
Se transmite principalmente persona a persona por gotitas de saliva y contacto físico estrecho con un enfermo o portador asintomático. La enfermedad puede dar lugar a una respuesta de larga duración, pero no siempre con título suficiente para ser protector^{2,3}. Los niveles de anticuerpos $\geq 0,1$ UI/ml confieren protección completa y $\geq 1,0$ UI/ml se asocian con protección de larga duración⁴.

Antes de la vacunación la difteria causaba epidemias cíclicas, con alta morbilidad y mortalidad en la infancia, pero desde la introducción de la vacunación sistemática su incidencia ha disminuido drásticamente. No se han detectado casos autóctonos en España desde 1987, excepto un caso en un niño no vacunado en el año 2015. Sin embargo, la difteria sigue presente en países de Asia, África y América del Sur. En Europa, todavía hay brotes de difteria que afectan, en su mayoría, a personas no vacunadas o relacionados con viajes³.

La vacuna frente a la difteria, que se obtiene a partir de la toxina inactivada, se introdujo en España en 1945 con bajas coberturas. A partir de 1965, se comenzó a administrar en las campañas de vacunación combinada con tétanos y tosferina (DTP) con pauta de dos dosis entre los 3 meses y los 3 años de edad, alcanzando coberturas del 70%. En 1967 se incorporó una tercera dosis a la población infantil previamente vacunada con dos dosis. En el calendario de vacunación de 1975 se administraban 3 dosis de DTP en el primer año de vida y una dosis a los 15 meses y, desde entonces las coberturas de vacunación fueron aumentando progresivamente, hasta superar el 95% en menores de 12 meses desde 1999. En 1996 se añadieron las dosis de recuerdo, una a los 6-7 años y otra a los 14 años⁵.

Actualmente, se recomienda la administración de primovacuna de 3 dosis (2, 4 y 11 meses de edad), una dosis de recuerdo a los 6 años, otra con Td a los 14 años y otra en los mayores de 65 años correctamente vacunados con anterioridad⁶. Las coberturas de vacunación son superiores al 95% en primovacuna y en la primera dosis de recuerdo y entre 80-85% tanto en la etapa escolar como en la adolescencia⁷. Además, se recomienda aprovechar cualquier contacto de las personas adultas con el sistema sanitario para informar y actualizar la vacunación si fuera necesario⁸.

La difteria respiratoria es una EDO en España desde 1904. Desde 2013 se vigila también la difteria cutánea y la difteria en otras localizaciones. Las altas coberturas de vacunación redujeron drásticamente la difteria respiratoria: en 1965 se notificaron 879 casos, en 1976 ocho casos y en 1986 dos casos de difteria (GRÁFICA 3.7.1). Entre 2014 y 2018 se han notificado 6 casos de difteria, dos son difteria respiratoria y cuatro difteria cutánea; uno de los casos de difteria respiratoria se diagnosticó en un niño no vacunado que falleció⁹. Es importante extremar la vigilancia ante la posibilidad de tener casos importados tanto en viajeros procedentes de zonas endémicas o con brotes de difteria, como en sus contactos, sobre todo por la falta de sospecha clínica en un contexto de muy baja circulación del agente.



FUENTE: Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica (RENAVE), CNE-ISCIII y Ministerio de Sanidad.

GRÁFICA 3.7.1

Difteria: casos anuales (nº) y coberturas de vacunación (%). España, 1965-2018.

TÉCNICAS DE LABORATORIO

Se midió la presencia y título de anticuerpos IgG específicos frente a difteria:

- **Técnica:** Inmunoensayo enzimático (ELISA) indirecto de origen comercial (Diphtheria IgG SERION ELISA *classic*, Virion/Serion, Alemania), realizado en Procesador BEP®III (Siemens Healthcare, Alemania). Se obtienen resultados cuantitativos expresados en UI/ml. Las muestras con resultado $\geq 0,1$ y $\leq 0,20$ UI/ml se reensayan, considerándose como definitivo el resultado obtenido en la repetición. El rango de detección del ensayo está entre 0,01 y 2,0 UI/ml. A las muestras con resultados > 2 UI/ml se les asigna el valor de 2 UI/ml. Este ensayo está acreditado por ENAC de acuerdo con la norma ISO 15189.
- **Interpretación de resultados:** Cualitativa/Cuantitativa.
 - Resultado POSITIVO, si el resultado es $\geq 0,10$ UI/ml (protección).
 - Resultado NEGATIVO, si el resultado es $< 0,10$ UI/ml (protección mínima o no protección).

RESULTADOS

Se analizaron 6.143 muestras de suero de personas entre los 2 y los 80 años de edad, distribuidos en 10 grupos de edad. La prevalencia de anticuerpos protectores frente a difteria aumenta con la edad hasta el grupo de edad 15-19 años (cohortes de 1998-2002). En los siguientes grupos de edad se observa un descenso importante de la protección, siendo muy baja en el grupo de edad de 50-59 años (23,8%; IC95% 19,3%-25,6%), que difiere significativamente con el grupo de edad anterior. Aunque mejora un poco

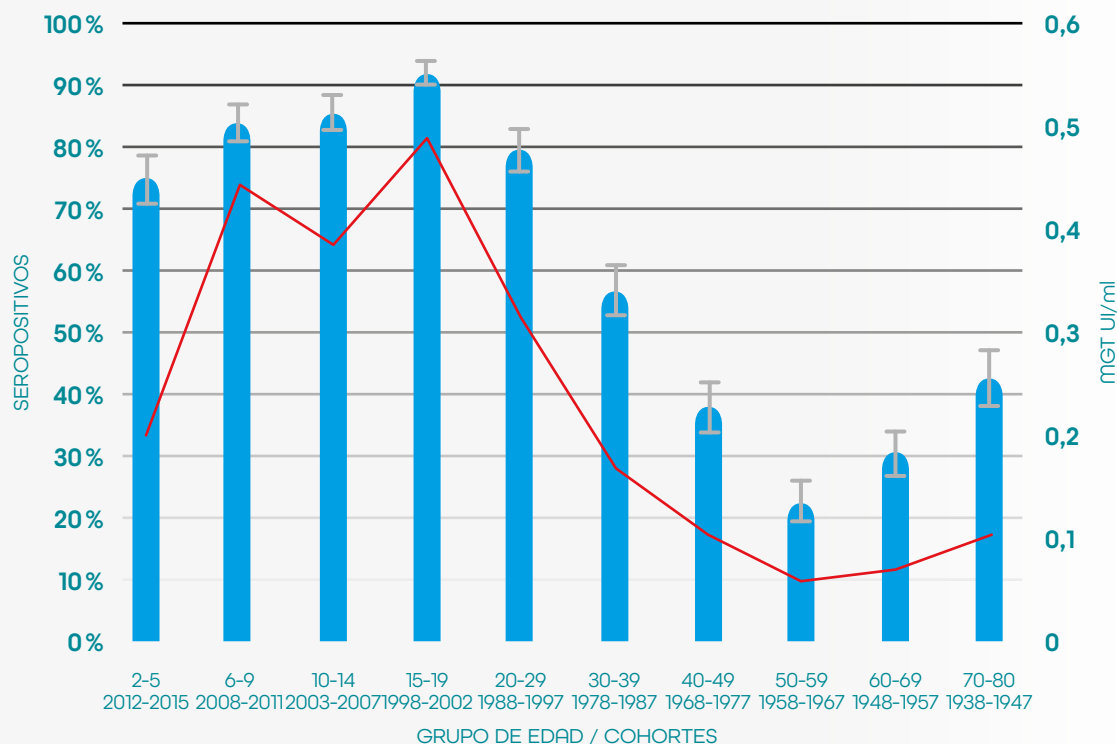
3.7.

DIFTERIA

GRÁFICA 3.7.2

Población con anticuerpos frente a difteria por grupos de edad/cohortes de nacimiento.

en los siguientes grupos de edad, la protección a los 70-80 años es del 42,6% [IC95% 38,0%-46,9%] (**GRÁFICA 3.7.2**). Los MGT (media geométrica del título de anticuerpos) discurren en paralelo al porcentaje de seroprotegidos, excepto en el grupo de 10-14 años donde disminuye ligeramente el título de anticuerpos frente a difteria.



MGT: media geométrica del título de anticuerpos.

También se observan diferencias por sexo, observándose mayor protección en hombres en los grupos de edad 40-49 años, 60-69 años y 70-80 años, si bien estas diferencias no son significativas (**GRÁFICA 3.7.3**).

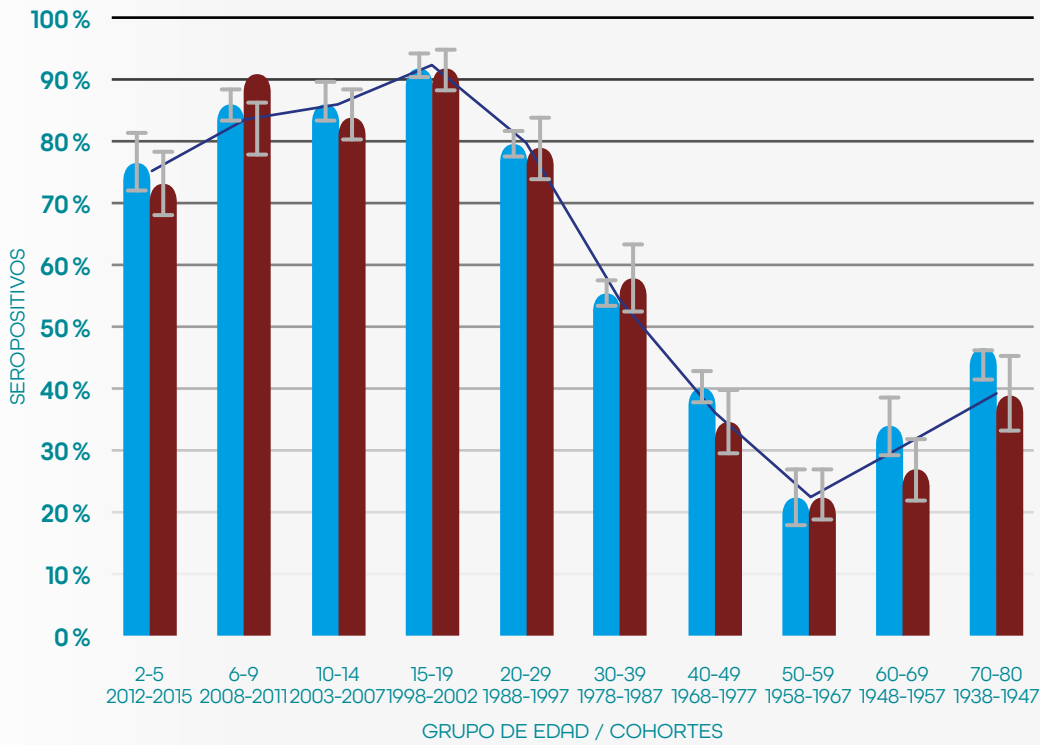
Con respecto al país de nacimiento, el número de personas con país de nacimiento extranjero en la muestra es muy pequeño en todos los grupos de edad. En los grupos en los que se ha podido calcular el IC, no se observan diferencias significativas.

Aunque se han recogido un número limitado de cartillas de vacunación, sobre todo entre 20 y 30 años de edad, los resultados de seroprevalencia reflejan la alta protección en las personas que han recibido 3 o más dosis (**TABLA 3.7.1**).

La población susceptible a difteria por grupos de edad se acumula entre 30-69 años (**GRÁFICA 3.7.4**), lo que supone el 78,35% del total de susceptibles entre 2-80 años.

GRÁFICA 3.7.3

Población con anticuerpos frente a difteria por sexo y grupos de edad/cohortes de nacimiento.



	2-5 años 2012-2015	6-9 años 2008-2011	10-14 años 2003-2007	15-19 años 1998-2002	20-29 años 1988-1997	30-39 años 1978-1987	40-49 años 1968-1977	50-59 años 1958-1967	60-69 años 1948-1957	70-80 años 1938-1947
HOMBRES	76,47	85,80	86,56	92,38	79,89	55,47	40,44	22,40	33,96	46,82
MUJERES	73,11	82,08	84,16	91,72	78,93	57,93	34,45	22,38	26,91	39,09
TOTAL	74,84	83,99	85,39	92,06	79,41	56,69	37,49	22,39	30,29	42,55

TABLA 3.7.1

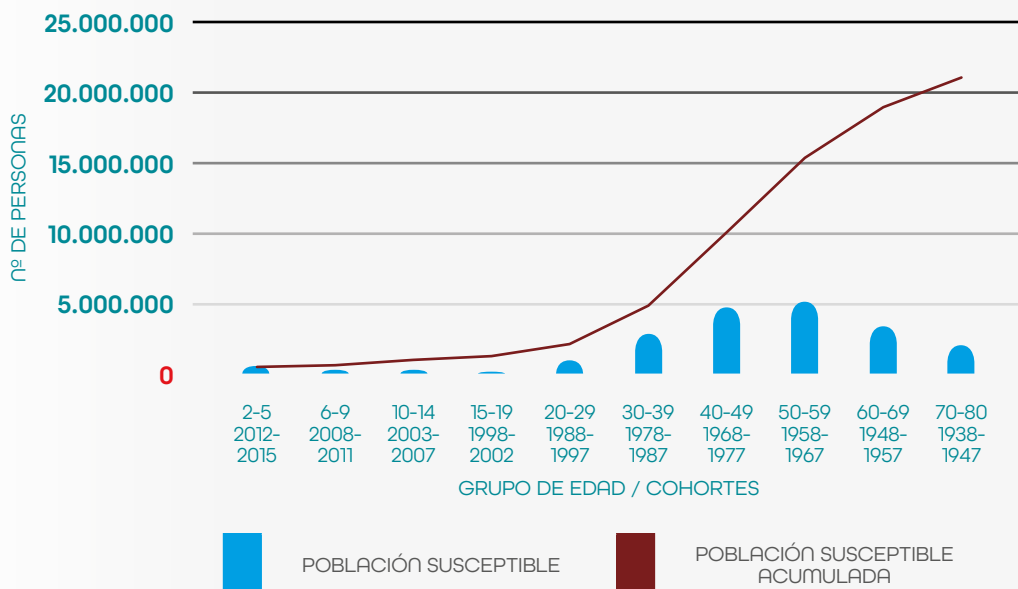
Personas con anticuerpos ($\geq 0,1$ UI/ml) frente a difteria por grupos de edad/cohortes de nacimiento, según vacunación documentada*.

		Grupos de edad/cohortes de nacimiento											
		2-5 años 2012-2015		6-9 años 2008-2011		10-14 años 2003-2007		15-19 años 1998-2002		20-24 años 1993-1997		25-30 años 1987-1992	
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Dosis vacuna	≥ 3 dosis	172	71,4	223	82,6	258	85,7	190	95	45	71,4	37	78,7

*Resultados sin ponderación.

GRÁFICA 3.7.4

Población susceptible a difteria por grupos de edad/cohortes de nacimiento y población susceptible acumulada.



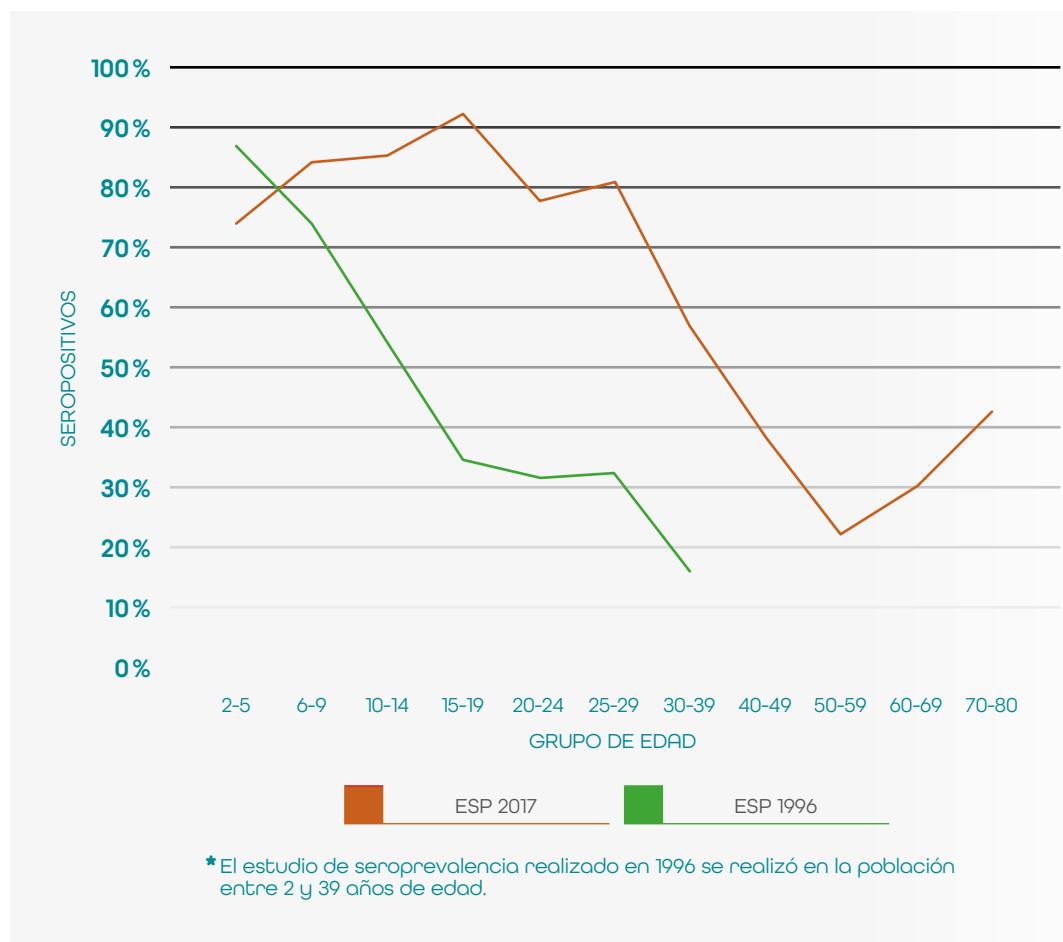
3.7.

DIFTERIA

GRÁFICA 3.7.5

Población con anticuerpos frente a difteria ($\geq 0,1$ UI/ml). Comparación de los resultados obtenidos en 1996* y 2017-2018.

Cuando se compara la seroprevalencia obtenida en el estudio actual (2017-2018) con el estudio de 1996 se observa una mejor protección en la actualidad en todos los grupos de edad, excepto en el grupo de 2-5 años (GRÁFICA 3.7.5).



DISCUSIÓN

La prevalencia de anticuerpos protectores frente a la difteria aumenta con la edad alcanzando un pico en las cohortes entre 15 y 19 años con porcentajes superiores al 90% y siendo menor del 80% en el grupo 20-29 años. Esto se explica por las dosis de recuerdo que se administran en la edad escolar y en la adolescencia. A partir de los 30 años se observa un descenso de la seroprevalencia, que es mínima en la cohorte entre 50 y 59 años. El posterior aumento se debe a la administración de dosis de recuerdo en mayores. En el estudio realizado en 1996 se obtuvo una prevalencia inferior al 60% en los grupos de edad entre 10 y 29 años y del 32% en el grupo de 30-39 años¹⁰. La diferencia observada en el grupo de 2-5 años, es difícil de valorar debido a la utilización de técnicas de detección de anticuerpos diferentes en ambos estudios. En el estudio realizado en el País Vasco se encontró baja prevalencia en el grupo de 2-5 años (71,1%), aunque esto no se observó en los estudios realizados en otras comunidades autónomas (Madrid y Asturias). Para el resto de grupos de edad, los resultados obtenidos en los estudios de CCAA muestran curvas similares, con prevalencias en torno al 20% en mayores de 40 años (dependiendo del año de realización de la encuesta)^{11,12,13}. La vacunación frente a difteria en la edad escolar y en la adolescencia, que se introdujeron en el calendario a partir de 1996, se refleja en los resultados del actual estudio, observándose una mayor proporción de protección serológica en los grupos de edad menores de 30 años. Del mismo modo, se observan mayores títulos de MGTs en torno a las edades de vacunación y un descenso progresivo con el paso del tiempo desde la vacunación.

En la población adulta que no se ha beneficiado de la vacunación frente a difteria o que hace mucho tiempo que fue vacunada (en este estudio, los grupos nacidos antes de 1987 no recibieron dosis de recuerdo), se observa una elevada proporción de personas con resultado negativo, siendo del 77,6% en las personas nacidas entre 1958-1967. La diferencia observada por sexo en la población adulta se puede atribuir a la vacunación de difteria junto con tétanos en el servicio militar a partir de 1958 y las diferencias por país de nacimiento se pueden corresponder con la mayor circulación de la bacteria en los países de procedencia.

Aunque el nivel de anticuerpos protector frente a la toxina ($\geq 0,1$ UI/ml) se logra en más 95% de los vacunados¹⁴, desciende por debajo de lo óptimo tras diez años, observándose niveles de inmunidad bajo en la población adulta mayor también en países de nuestro entorno¹⁵. Por ello, continúa la preocupación acerca de la persistencia de la protección de la vacunación con toxoide diftérico tras los brotes ocurridos en varios países europeos y la posibilidad de que aparezcan cadenas de transmisión sostenida en grupos de población susceptible¹⁶. La alta proporción de población susceptible, que se observa también en el estudio actual, podría teóricamente causar una reemergencia de la enfermedad, si bien las experiencias de numerosos países europeos indican que si la cobertura de vacunación infantil es elevada, la transmisión secundaria es muy limitada y es difícil que se mantengan las cadenas de transmisión tras la importación de casos¹⁷.

Las diferencias entre los resultados actuales con los observados en otros estudios de países de nuestro entorno se pueden explicar por los diferentes esquemas de vacunación y las distintas técnicas serológicas utilizadas para clasificar a las personas inmunes, además de la menor exposición natural de las distintas cohortes al disminuir la circulación de las cepas toxigénicas. En Portugal, se encontraron altos niveles de protección tras más de 30 años de haber recibido la última dosis¹⁸, pero también se relacionaron los niveles tras la vacunación con los niveles previos de anticuerpos antes de la vacunación y a la inmunidad natural dependiendo de la cohorte. En Reino Unido, también encontraron altos niveles de anticuerpos en población joven (16-34 años) que había recibido la última dosis durante la adolescencia¹⁹.

Es incierto el número de dosis de recuerdo necesarias para mantener la protección durante toda la vida²⁰. En Finlandia, con un histórico de vacunación frente a la difteria parecido a nuestro país, no se recomiendan dosis decenales más que en mayores de 80 años, por el riesgo de hiperinmunización, ya que en 2009 se encontraron títulos de anticuerpos del 70% en mayores de 50 años (y el 76% de ellos con concentraciones superiores >1 IU/ml)²¹. En el otro extremo estaría Letonia, donde la difteria aún es endémica debido principalmente a las bajas coberturas de vacunación, detectándose casos anualmente, sobre todo en adultos no vacunados²².

Los resultados de este estudio sugieren una mejora de la inmunidad en la población más joven cuando se compara con los resultados del estudio de 1996, lo que está de acuerdo con los cambios realizados en los programas de vacunación, incorporando la vacuna Td en lugar de la vacuna TT para las dosis de recuerdo y la profilaxis ante heridas tetanígenas.

Por lo tanto, la susceptibilidad a la difteria se acumula sobre todo en población adulta y mayor, por lo que la introducción de cepas toxigénicas podría suponer, teóricamente, un riesgo de reintroducción de la enfermedad, si bien parece que es difícil la transmisión secundaria en poblaciones con coberturas de vacunación infantil elevadas. Esto también se confirma en España, donde en general no se ha detectado infección ni casos secundarios en contactos de casos con difteria (excepto en el caso de difteria de un niño no vacunado en 2015, que se detectó infección en contactos en un entorno de bajas coberturas de vacunación)²³. ///



DIFTERIA

BIBLIOGRAFÍA

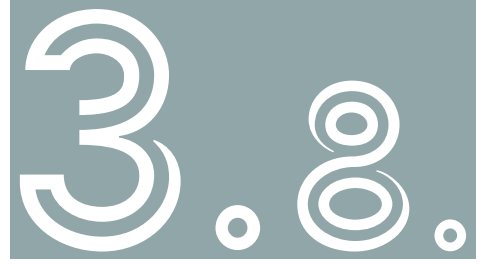
1. Centro Nacional de Epidemiología. Instituto de Salud Carlos III. Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica. Protocolos de la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica. Madrid, 2013. Disponible en: https://www.isciii.es/QueHacemos/Servicios/VigilanciaSaludPublicaRENAVE/EnfermedadesTransmisibles/Documents/PROTOCOLOS/PROTOCOLOS%20EN%20BLOQUE/PROTOCOLOS_RENAVE-ciber.pdf [Consultado el 05/05/2020].
2. Tiwari TSP and Wharton M. Diphtheria toxoid. En: Vaccines. Plotkin S, Orenstein W, Offit P edit. Sixth Edition. Elsevier Saunders, 2013.
3. World Health Organization. Diphtheria vaccine: WHO position paper, August 2017 - Recommendations. *Vaccine* 2018; 36: 199-201.
4. World Health Organization. Recommendations to assure the quality, safety and efficacy of diphtheria vaccines (adsorbed). WHO Technical Report Series No. 980, Annex 4. 2014; 66: 211-270. Disponible en: http://www.who.int/biologicals/vaccines/Diphtheria_Recommendations_TRS_980_Annex_4.pdf?ua=1 [consultado el 17/07/2019].
5. Ministerio de Sanidad. Histórico de calendarios de vacunación. Disponible en: <https://www.msbs.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/HistoricoCalendarios.htm> [consultado el 19/07/2019].
6. Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud. Calendario de vacunación a lo largo de toda la vida. Disponible en: https://www.msbs.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/Calendario_Todalavida.htm [consultado el 19/03/2019].
7. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social. Coberturas de vacunación. Evolución coberturas de primovacuna 2008-2018. Tablas 1 y 2. Disponible en: <https://www.msbs.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/coberturas.htm> [consultado el 19/02/2020].
8. Grupo de trabajo vacunación en población adulta y grupos de riesgo de la Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones. Comisión de Salud Pública del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud. Vacunación en población adulta. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social. Septiembre 2018. Disponible en: <http://www.msbs.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/recoVacunasAdultos.htm> [consultado el 17/05/2020].
9. 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 2017-2018. Pendiente de publicación.
10. Amela Heras C, Pachón del Amo I. Estudio seroepidemiológico: situación de las enfermedades vacunables en España, año 1996. Instituto de Salud Carlos III. Disponible en https://www.isciii.es/QueHacemos/Servicios/VigilanciaSaludPublicaRENAVE/EnfermedadesTransmisibles/Documents/archivos%20A-Z/Estudios%20seroepidemiologicos/Estudio%20Seroepidemiologico%20Enf%20Vacunales%20en%20España%20_1996.pdf [consultado el 17/05/2020].
11. Arteagoitia J, García M, Sáez I, Muniozguren N, González I. I Encuesta de seroprevalencia de la Comunidad autónoma del País Vasco. Servicio Central de Publicaciones del Gobierno Vasco. Vitoria 2011. Disponible en: http://www.euskadi.eus/contenidos/informacion/publicaciones_departamento/es_def/adjuntos/salud_publica/seroprevalencia.pdf [consultado el 19 de marzo de 2019].
12. Boletín Epidemiológico de la Comunidad de Madrid. III encuesta de serovigilancia de la Comunidad de Madrid. Disponible en: https://www.comunidad.madrid/sites/default/files/doc/sanidad/epid/iii_encuesta_serovigilancia_1999-2000.pdf [consultado el 19 de marzo de 2019].
13. Encuesta de Seroprevalencia de Asturias. 2009. Datos sin publicar.
14. Pool V, Tomovici A, Johnson DR, Greenberg DP, Decker MD. Humoral immunity 10 years after booster immunization with an adolescent and adult formulation combined tetanus, diphtheria, and 5-component acellular pertussis vaccine in the USA. *Vaccine* 2018; 36(17): 2282-2287
15. Weinberger B, Keller M, Putzer C, Breitenberger D, Koller et al. Protection against tetanus and diphtheria in Europe: The impact of age, gender and country of origin based on data from the MARK-AGE Study. *Exp Gerontol* 2018; 105: 109-112.
16. European Centre for Disease Prevention and Control. Diphtheria. In: ECDC. Annual epidemiological report for 2017. Stockholm: ECDC; 2019. Disponible en: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/diphtheria-annual-epidemiological-report-2017> [consultado el 19/02/2020].
17. Clarke KEN, MacNeil A, Hadler S, Scott C, Tiwari TSP et al. Global Epidemiology of Diphtheria, 2000-2017. *Emerg Infect Dis* 2019; 25: 1834-1842.
18. Goncalves G, Santos MA, Frade JG, Cunha JS. Levels of diphtheria and tetanus specific IgG of Portuguese adult women, before and after vaccination with adult type Td. Duration of immunity following vaccination. *BMC Public Health* 2007; 7: 109.
19. Wagner KS, White JM, Andrews NJ, Borrow R, Stanford E. Immunity to tetanus and diphtheria in the UK in 2009. *Vaccine* 2012; 30: 7111-7117.



20. GRADE. Duration of protection. Grading of scientific evidence: Duration of protection. Disponible en: http://www.who.int/immunization/policy/position_papers/diphtheria_GRAD_duration.pdf [consultado el 19/07/2019].
21. Olander RM, Auranen K, Härkänen T, Leino T. High tetanus and diphtheria antitoxin concentrations in Finnish adults--time for new booster recommendations? *Vaccine* 2009; 27(39): 5295-5298.
22. Kantsonē I, Lucenko I, Perevoscikovs J. More than 20 years after re-emerging in the 1990s, diphtheria remains a public health problem in Latvia. *Euro Surveill* 2016; 21(48): pii: 30414.
23. Jané M, Vidal MJ, Camps N, Campins M, Martínez A et al. A case of respiratory toxigenic diphtheria: contact tracing results and considerations following a 30-year disease-free interval, Catalonia, Spain, 2015. *Euro Surveill* 2018; 23(13):17-00183.







TÉTANOS



TÉTANOS

INTRODUCCIÓN

El tétanos es una enfermedad infecciosa aguda causada por la bacteria *Clostridium tetani*, tras la infección con las esporas que se encuentran dispersas en el medio ambiente. La enfermedad se produce por efecto de la tetanospasmina (o toxoide tetánico), una exotoxina producida por la bacteria, que causa principalmente espasmos musculares. Es especialmente grave en recién nacidos (tétanos neonatal) y embarazadas que no están adecuadamente vacunadas¹.

Esta enfermedad no se transmite directamente entre personas y, al estar las esporas dispersas en el medio ambiente, la vacunación no confiere protección comunitaria. Además, padecer la enfermedad no confiere inmunidad, que depende de la presencia de anticuerpos en sangre que neutralicen la tetanospasmina. Por lo tanto, es necesaria la vacunación de cada persona para controlar la enfermedad².

El tétanos sigue siendo un importante problema de salud pública en muchas partes del mundo, pero especialmente en los países en desarrollo, con zonas con bajas coberturas de vacunación y con partos sin condiciones asépticas³.

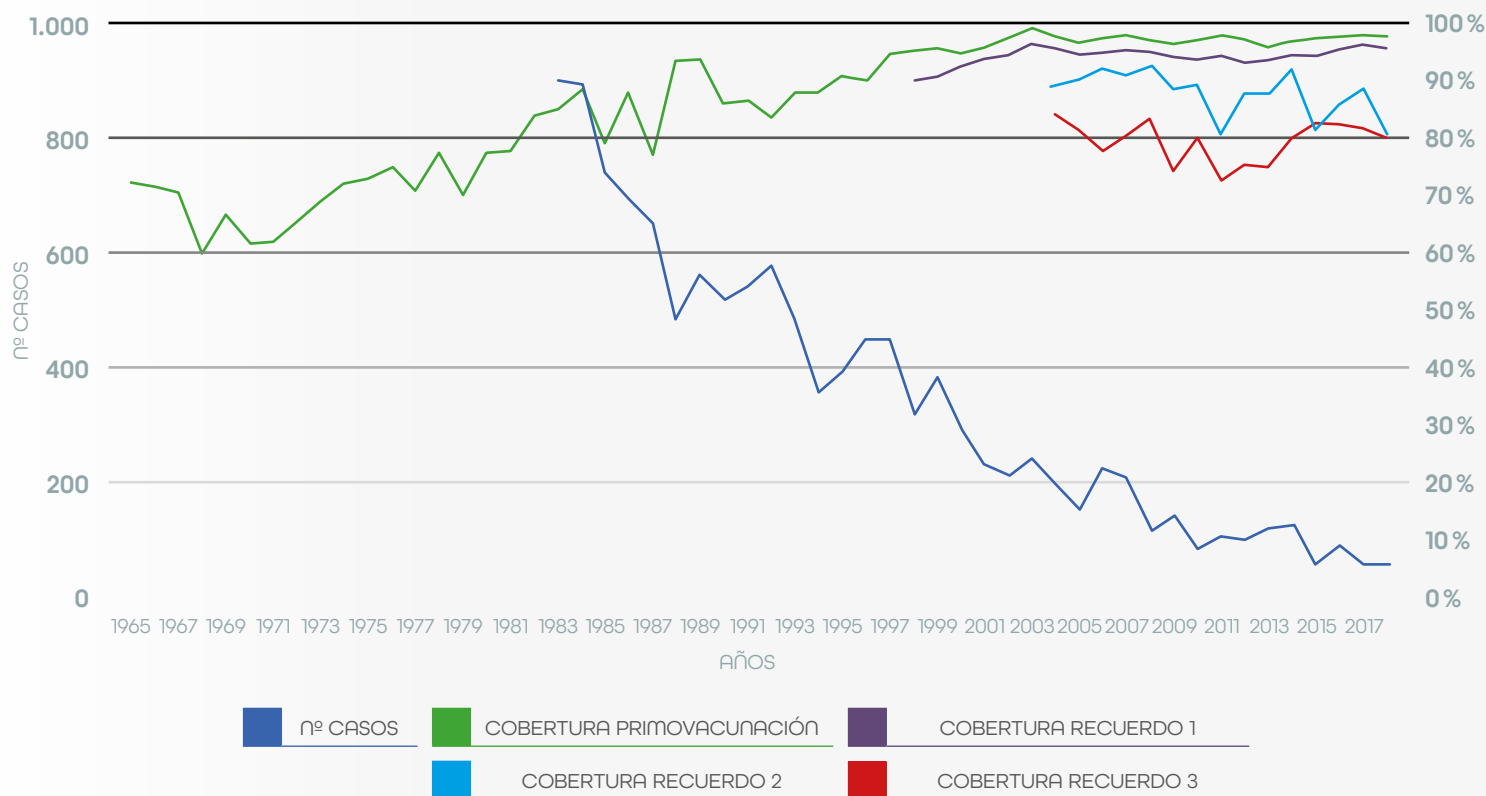
El toxoide tetánico se comenzó a utilizar de forma sistemática en España en las campañas de vacunación masivas en 1965, junto con las vacunas frente a difteria y tosferina (DTP). El primer calendario oficial de vacunación de 1975 incluía 3 dosis de DTP en el primer año de vida, una dosis de recuerdo de tétanos y difteria (DT) a los 15 meses y una dosis de recuerdo de tétanos (TT) a los 6 y 14 años⁴. La vacunación frente a tétanos ha experimentado modificaciones a lo largo del tiempo, manteniendo 6 dosis antes de los 14 años hasta que se suprimió la dosis de los 6 meses en 2016⁵. Actualmente, se administra el toxoide tetánico (en vacunas combinadas) a los 2, 4 y 11 meses de edad, más una dosis de recuerdo a los 6 años y otra a los 14 años⁶, alcanzándose coberturas de vacunación superiores al 95% en primovacuna⁷ (GRÁFICA 3.8.1). Se recomiendan 5 dosis a lo largo de toda la vida, pero teniendo en cuenta la pérdida de anticuerpos con el tiempo, se debe administrar una dosis de recuerdo en mayores, preferentemente a partir de los 65 años, si fueron vacunados correctamente en la infancia y la adolescencia. En la población adulta no vacunada se recomienda administrar la primovacuna con 3 dosis y otras dos dosis de recuerdo^{5,8}.

La notificación de tétanos se inició en 1982 en España, añadiendo un registro específico de tétanos neonatal desde 1997. Tras el comienzo de la vacunación el tétanos experimentó un descenso brusco en el número de casos anuales y las altas coberturas de vacunación han reducido drásticamente la incidencia por tétanos en España (GRÁFICA 3.8.1). En los últimos años la incidencia se mantiene estable, notificándose menos de 10 casos anuales, y los casos se diagnostican fundamentalmente en mayores de 65 años que no están vacunados o que han recibido pautas de vacunación incompletas⁹.

TÉCNICAS DE LABORATORIO

Se detectó la presencia de anticuerpos IgG específicos frente a la toxina tetánica:

- **Técnica:** ELISA indirecto de origen comercial (Tetanus IgG SERION ELISA *classic*, Virion/Serion), realizado en Procesador BEP®III. Se obtienen resultados cuantitativos expresados en UI/ml. Las muestras con resultado $\geq 0,1$ y $\leq 0,20$ UI/ml se reensayan, considerándose como definitivo el resultado obtenido en la repetición. El rango de detección del ensayo está entre 0,01 y 5,0 UI/ml. A las muestras con resultados >5 UI/ml se les asigna el valor de 5 UI/ml. Este ensayo está acreditado por ENAC de acuerdo a la norma ISO 15189.



FUENTE: Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica (RENAVE), CNE-ISCIII y Ministerio de Sanidad.

GRÁFICA 3.8.1

Tétanos: casos anuales (nº) y coberturas de vacunación (%). España, 1982-2018.

- Interpretación de resultados: Cualitativa/Cuantitativa.

- Resultado POSITIVO, si el resultado es $>0,10$ UI/ml (protección inmunitaria adecuada).
- Resultado NEGATIVO, si el resultado es $\leq 0,10$ UI/ml (no garantiza la protección inmunitaria).

RESULTADOS

Se estudiaron 6.143 muestras de personas entre 2 y 80 años de edad, distribuidos en 10 grupos de edad. La inmunidad frente a tétanos (títulos de anticuerpos $\geq 0,1$ UI/ml) es superior al 90% entre los 6 y 49 años. Sin embargo, es baja en el grupo de edad de 2-5 años y decae progresivamente en los mayores de 50 años. La menor prevalencia de anticuerpos se observa en el grupo 2-5 años y en los grupos de edad a partir de 60 años. Es destacable la elevada prevalencia de anticuerpos protectores entre los 15 y los 39 años, superior al 97,5%, sobre todo en 15-19 años, en el que el 98,0% (IC95% 96,7-99,0%) de la población está protegida (GRÁFICA 3.8.2). Se observa un aumento de las MGTs en la infancia a medida que aumenta la edad, alcanzándose el pico en 15-19 años y descendiendo progresivamente. En los mayores de 60 años se observan las MGTs más bajas.

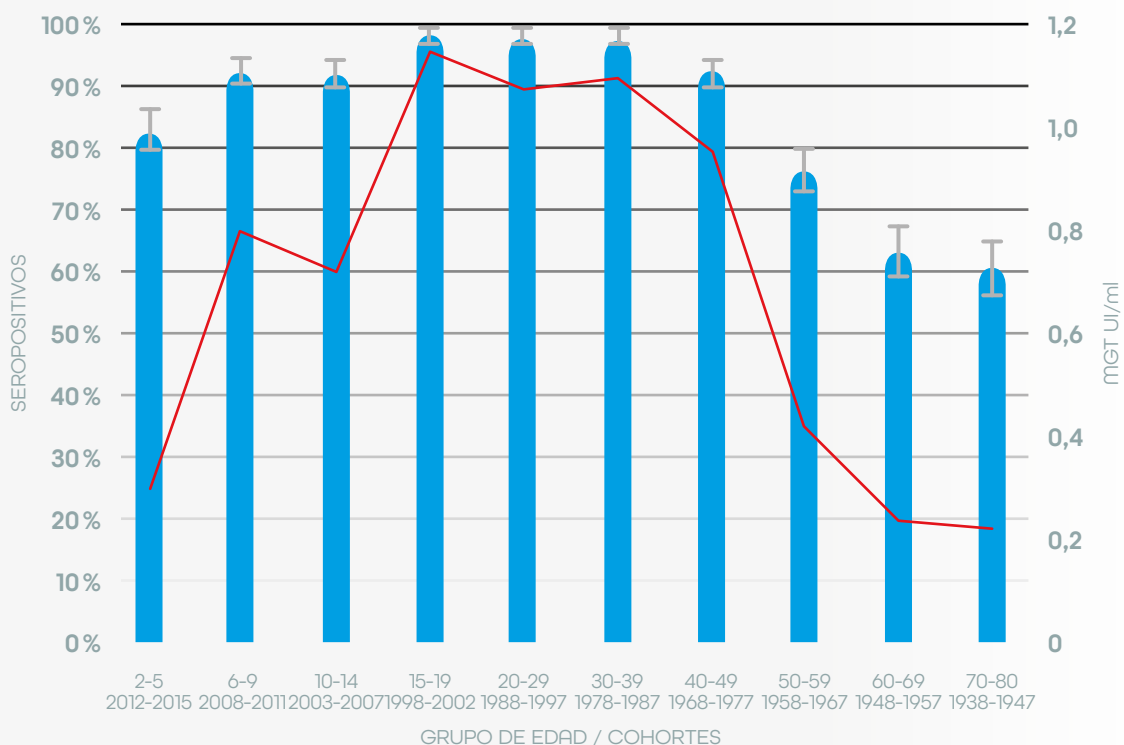
Con respecto a la seroprotección por grupos de edad y sexo, no se observan diferencias entre sexos en menores de 40 años. A partir de esta edad se observa una prevalencia de protección superior en hombres, que es significativa en los grupos de edad a partir de 40 años (GRÁFICA 3.8.3).

3.8.

TÉTANOS

GRÁFICA 3.8.2

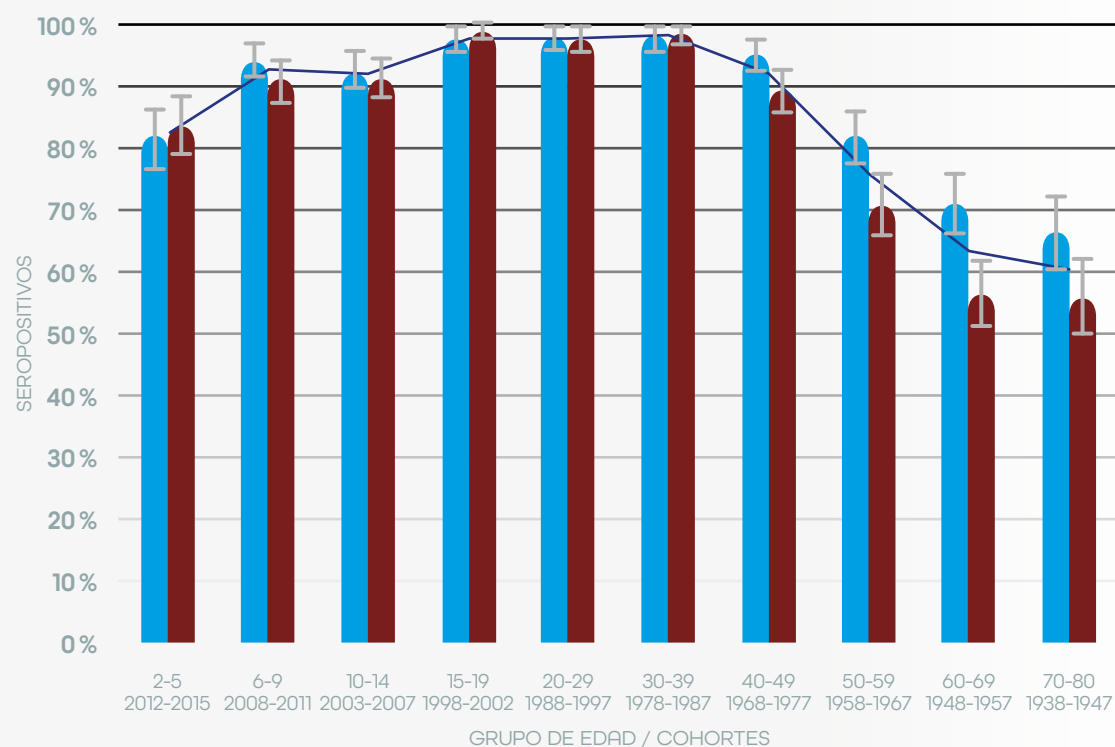
Población con anticuerpos ($\geq 0,1$ UI/ml) frente a tétanos por grupos de edad/cohortes de nacimiento.



MGT: media geométrica del título de anticuerpos.

GRÁFICA 3.8.3

Población con anticuerpos ($\geq 0,1$ UI/ml) frente a tétanos por grupos de edad/cohortes de nacimiento y sexo.

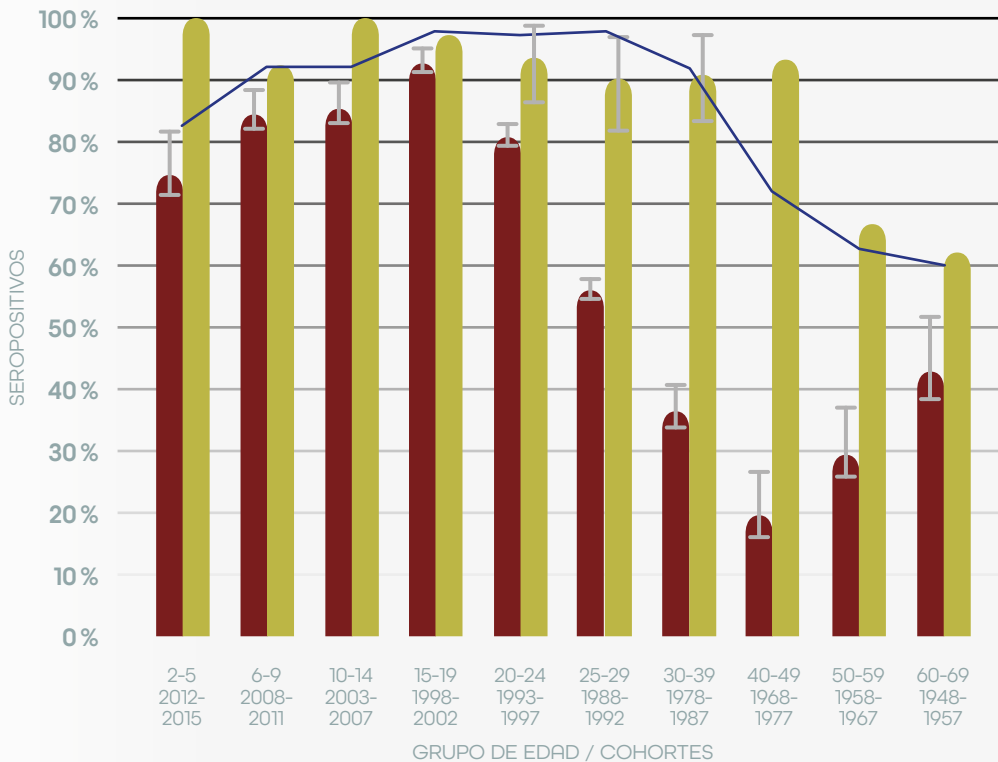


La prevalencia de anticuerpos protectores ($\geq 0,1$ UI/ml) es superior en la población nacida fuera de España en todos los grupos de edad (GRÁFICA 3.8.4). Hay que ser cautos en la interpretación de estos resultados ya que el número de personas con país de nacimiento extranjero es pequeño en este estudio, por lo que en algunos grupos de edad el intervalo de confianza no se ha podido realizar.



GRÁFICA 3.8.4

Población con anticuerpos ($\geq 0,1$ UI/ml) frente a tétanos por país de nacimiento y grupos de edad/cohortes de nacimiento.



	2-5 años 2012-2015	6-9 años 2008-2011	10-14 años 2003-2007	15-19 años 1998-2002	20-24 años 1993-1997	25-29 años 1988-1992	30-39 años 1978-1987	40-49 años 1968-1977	50-59 años 1958-1967	60-69 años 1948-1957
ESPAÑA	74,70	84,14	85,10	92,58	80,33	55,86	36,17	19,68	29,39	42,76
EXTRANJERO	100	92,47	100	97,11	93,44	89,61	90,85	93,48	67,06	62,22
TOTAL	82,63	92,40	91,87	98,02	97,60	97,80	92,07	76,01	63,21	60,35

Las personas que han recibido al menos 3 dosis de vacuna frente a tétanos, según las cartillas de vacunación recogidas, están protegidas en todos los grupos de edad (TABLA 3.8.1).

Dosis vacuna	≥ 3 dosis	Grupos de edad/cohortes de nacimiento											
		2-5 años 2012-2015		6-9 años 2008-2011		10-14 años 2003-2007		15-19 años 1998-2002		20-24 años 1993-1997		25-30 años 1987-1992	
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
		199	82,6	246	91,1	281	93,4	198	99	62	98,4	47	100

TABLA 3.8.1

Personas con anticuerpos frente a tétanos ($\geq 0,1$ UI/ml) por grupos de edad/cohortes de nacimiento según vacunación documentada.

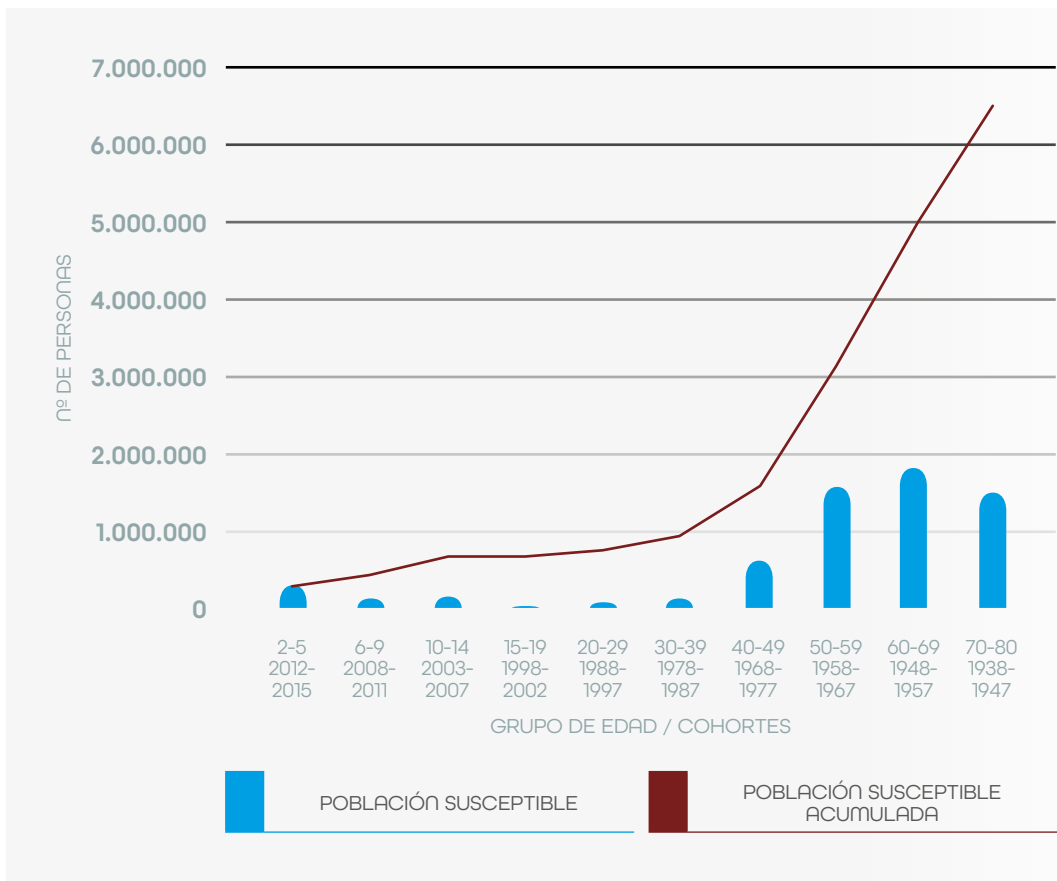
La proporción de población susceptible por grupos de edad se muestra en la GRÁFICA 3.8.5. El mayor número de susceptibles se observa en la población de más de 50 años.

3.8

TÉTANOS

GRÁFICA 3.8.5

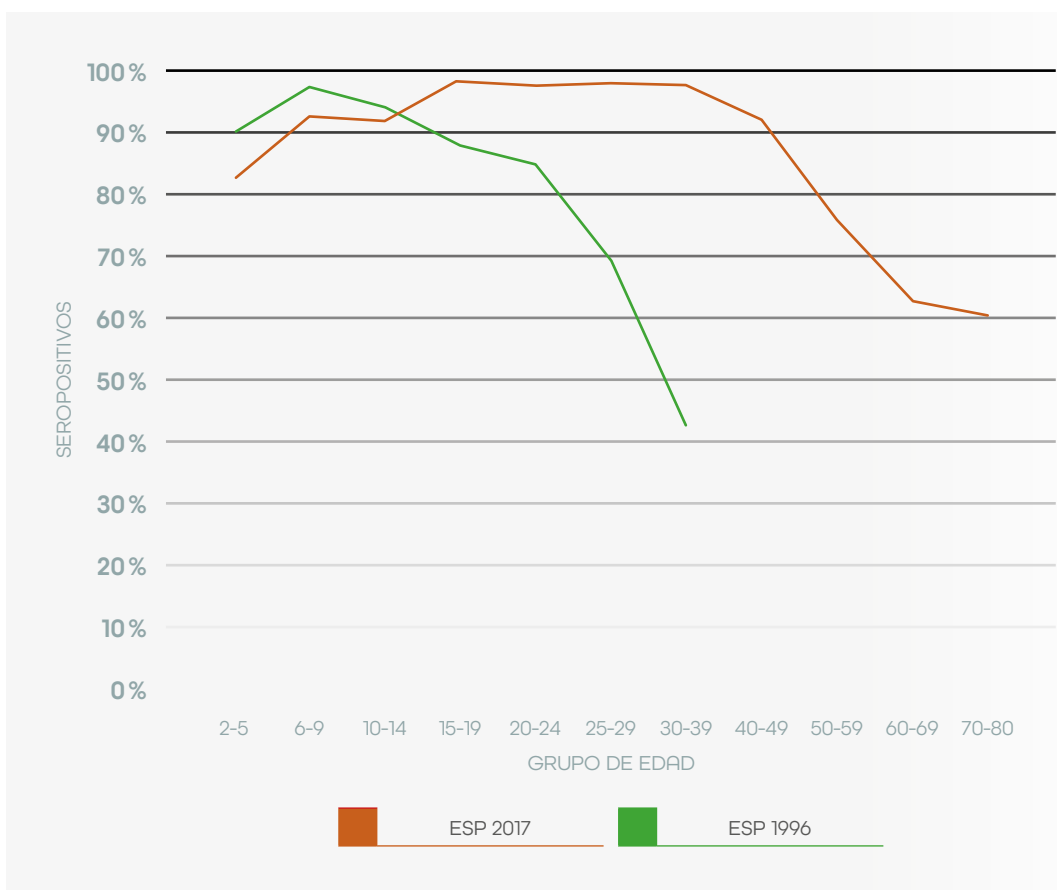
Población susceptible a tétanos por grupos de edad/cohortes de nacimiento y población susceptible acumulada.



En la **GRÁFICA 3.8.6** se comparan los resultados del estudio de seroprevalencia realizado en 1996 con los resultados del actual (2017-2018).

GRÁFICA 3.8.6

Población con anticuerpos frente a tétanos ($\geq 0,1$ UI/ml). Comparación de los resultados obtenidos en 1996 y 2017-2018.



DISCUSIÓN

A diferencia de lo que ocurre con otras vacunas que se administran siguiendo el calendario, la vacunación frente a tétanos sólo proporciona protección individual. Además, no hay un parámetro subrogado de protección definitivo. El mínimo nivel de anticuerpos que asegura protección en la mayor parte de los casos depende de la técnica de laboratorio utilizada. Mediante ensayo de neutralización o ELISA modificado, se considera protector un nivel de anticuerpos $\geq 0,01$ UI/ml y mediante técnicas de ELISA convencionales se consideran protectores niveles $\geq 0,1-0,2$ UI/ml¹⁰.



La seroprevalencia de anticuerpos frente a tétanos es superior al 90% entre los 6 y los 49 años, lo cual indica un alto nivel de protección en la población. El menor porcentaje de protección antes de los 6 años se puede atribuir a que esas cohortes aún no han recibido la dosis de recuerdo en edad escolar¹¹. A partir de los 50 años se observa una elevada proporción de susceptibles, con casi el 37% en el grupo de 60-69 años (el 44% de las mujeres y el 29% de los hombres) y casi el 40% en el grupo de 70-80 años (el 45% de las mujeres y el 34% de los hombres). Estos resultados están relacionados con el inicio del programa nacional de vacunación en 1965 y las cohortes con baja seroprevalencia en este estudio (entre los 50 y 70 años) se corresponden con las cohortes con menor seroprevalencia en 1996 (desde los 30 a los 39 años). También se corresponden con las edades de los casos de tétanos notificados en los últimos años, la mayoría por encima de los 65 años⁹.

Las diferencias por sexo en las cohortes nacidas antes de 1977 se pueden atribuir a la vacunación de tétanos en el servicio militar (los hombres nacidos entre 1949-1983 recibieron al menos una dosis) y a la vacunación en el medio laboral, más frecuente en los hombres. También hay que tener en cuenta que otras vacunas que se administran en la población infantil tienen un componente de toxoide tetánico que podría influir en la protección, ya que se usa también como proteína transportadora en algunas vacunas conjugadas frente a *Haemophilus influenzae*, meningococo (A, C, ACYW), neumococo (PCV) y *Salmonella typhi* (TCV)¹².

Al comparar los resultados de este estudio con los obtenidos en 1996 se observa un desplazamiento en la curva en las cohortes de edad más mayores (25-29 y 30-39 años de edad), que tendrían una seropositividad parecida 20 años después.

Los resultados de este estudio son coherentes con los obtenidos en países de nuestro entorno. Por ejemplo, en Italia, donde siguen teniendo más de 30 casos al año, produciéndose la mayoría en los mayores de 65 años, donde han observado las coberturas de vacunación más bajas¹³. En el estudio de seroprevalencia realizado en Portugal¹⁴, con programa de vacunación de tétanos similar al español, se obtuvo una curva de protección por grupos de edad similar, aunque la protección fue superior, ya que se encontraron niveles de protección del 97% en todos los grupos de edad, excepto en niños menores de 5 años (91,2% en niñas entre 2-4 años) y por encima de 55 años (96,4%).

La evidencia científica muestra que la vacunación con 5 dosis en la infancia y adolescencia y una dosis de recuerdo a partir de los 65 años, o 5 dosis a lo largo de toda la vida para la población adulta, son suficientes para estar protegidos frente a tétanos^{15,16}. Hay que tener en cuenta que la vacunación con dosis aisladas en la población mayor no conduce a protección duradera si no ha habido una adecuada primovacunación con tres dosis y dosis de recuerdo posteriores¹⁷. ///

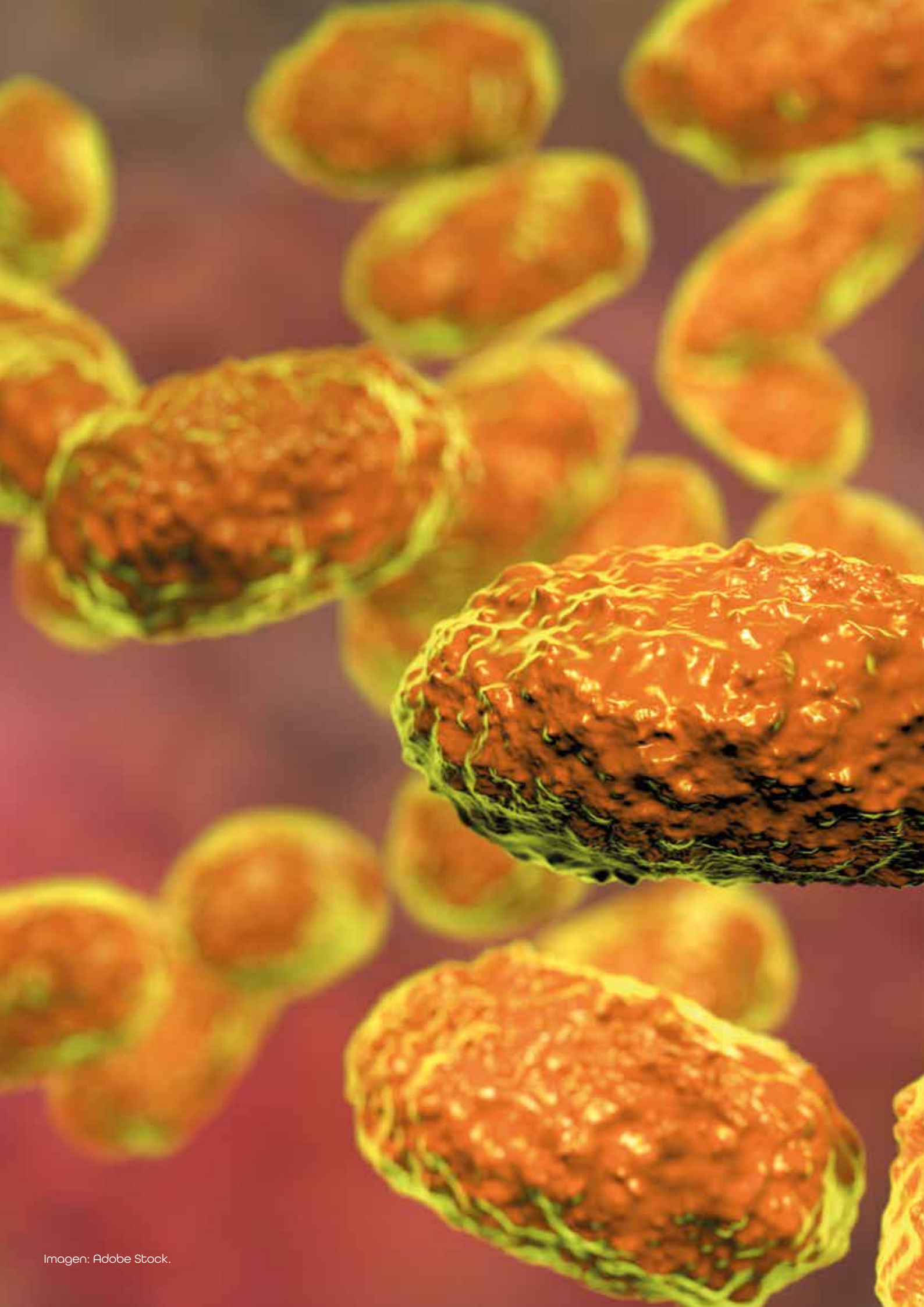


TÉTANOS

BIBLIOGRAFÍA

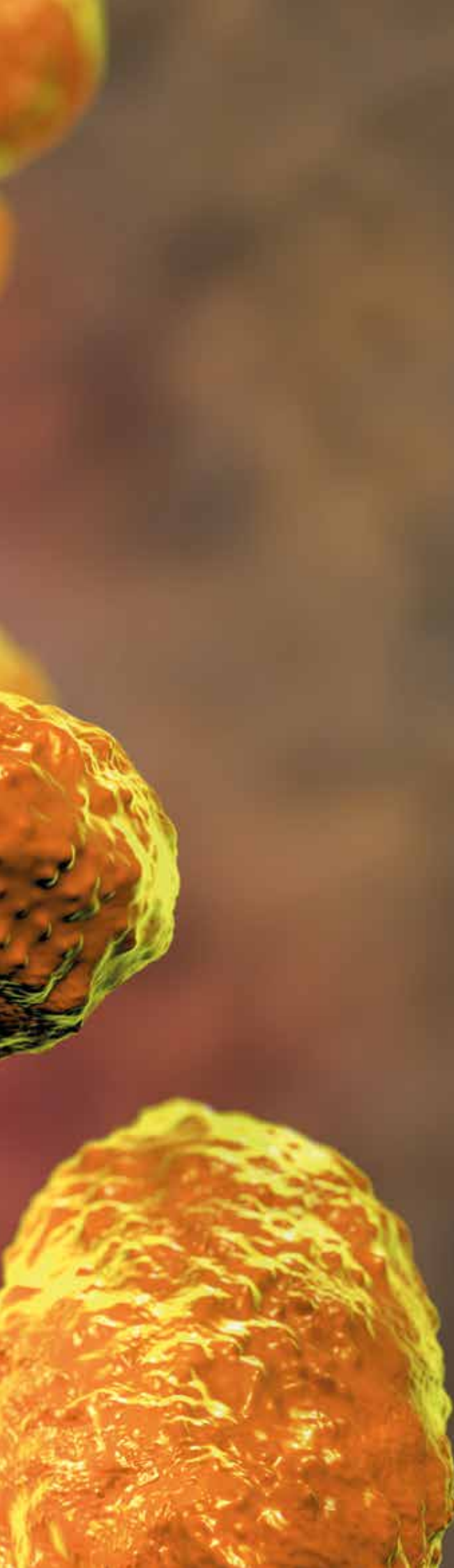
1. Centro Nacional de Epidemiología. Instituto de Salud Carlos III. Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica. Protocolos de la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica. Madrid, 2013. Disponible en: https://www.isciii.es/QueHacemos/Servicios/VigilanciaSaludPublicaRENAVE/EnfermedadesTransmisibles/Documents/PROTOCOLOS/PROTOCOLOS%20EN%20BLOQUE/PROTOCOLOS_RENAVE-ciber.pdf [Consultado el 17/05/2020].
2. Roper MH, Wassilak SGF, Tiwari TSP, Orenstein W. Tetanus Toxoid. En: Vaccines. Plotkin S, Orenstein W, Offit P edit. Sixth Edition. Elsevier Saunders, 2013.
3. World Health Organization. Tetanus vaccines: WHO position paper, February 2017 - Recommendations. *Vaccine* 2018; 36(25): 3573-3575.
4. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social. Histórico de calendarios de vacunación. Disponible en: <https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/HistoricoCalendarios.htm> [consultado el 17/05/2020].
5. Limia A, Olmedo C, Soler M, Cantero E, Sánchez-Cambronero L. Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones y evolución del calendario de vacunación en España. *Rev Esp Salud Pública* 2020; 94: e1-15.
6. Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud. Calendario de vacunación al largodetodalavida. Disponible en: https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/Calendario_Todalavida.htm [consultado el 17/05/2020]
7. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social. Coberturas de vacunación. Evolución coberturas de primovacunación 2008-2018. Disponible en: <https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/docs/CoberturasVacunacion/Tabla1.pdf> [consultado el 17/05/2020]
8. Grupo de trabajo vacunación en población adulta y grupos de riesgo de la Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones. Comisión de Salud Pública del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud. Vacunación en población adulta. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social. Septiembre 2018. Disponible en: <http://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/recoVacunasAdultos.htm> [consultado el 17/05/2020].
9. 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 2016. Madrid, 2018. Disponible en: https://www.isciii.es/QueHacemos/Servicios/VigilanciaSaludPublicaRENAVE/EnfermedadesTransmisibles/Documents/INFORMES/INFORMES%20RENAVE/RENAVE_INFORME_ANUAL_2016.pdf [Consultado el 17/05/2020].
10. World Health Organization. WHO immunological basis for immunization series module 3: tetanus update 2018. Disponible en: <http://www.who.int/immunization/documents/ISBN9789241513616/en/> [consultado el 17/05/2020]
11. WHO Position Paper. Tetanus vaccines. *Wkly Epidemiol Rec* 2017; 92: 53-76.
12. Pichichero ME. Protein carriers of conjugate vaccines: characteristics, development, and clinical trials. *Hum Vaccin Immunother* 2013; 9: 2505-2523.
13. Filia A, Bella A, von Hunolstein C, Pinto A, Alfarone G et al. Tetanus in Italy 2001-2010: a continuing threat in older adults. *Vaccine* 2014; 32: 639-644.
14. Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge. Inquérito Serológico Nacional 2015-2016. Doenças Evitáveis por Vacinação. Lisboa INSA IP; 2017. Disponible en: http://repositorio.insa.pt/bitstream/10400.18/5401/1/INSA_ISN-2015-2016-DEV_web.pdf [Consultado el 17/05/2020]
15. Hammarlund E, Thomas A, Poore EA, Amanna IJ, Rynko AE et al. Durability of vaccine-induced immunity against tetanus and diphtheria toxins: a cross-sectional analysis. *Clin Infect Dis* 2016; 62: 1111-1118.
16. Borrow R, Balmer P, Roper M.H. The immunologic basis for immunization: module 3: tetanus. World Health Organization, Geneva, 2007. Disponible en: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/43687/1/9789241595551_eng.pdf [Consultado el 17/05/2020]
17. Weinberger B, Schirmer M, Matteucci Gothe R, Siebert U, Fuchs D et al. Recall responses to tetanus and diphtheria vaccination are frequently insufficient in elderly persons. *PLoS ONE* 2013; 8(12): e82967.







TOSFERINA





TOSFERINA

INTRODUCCIÓN

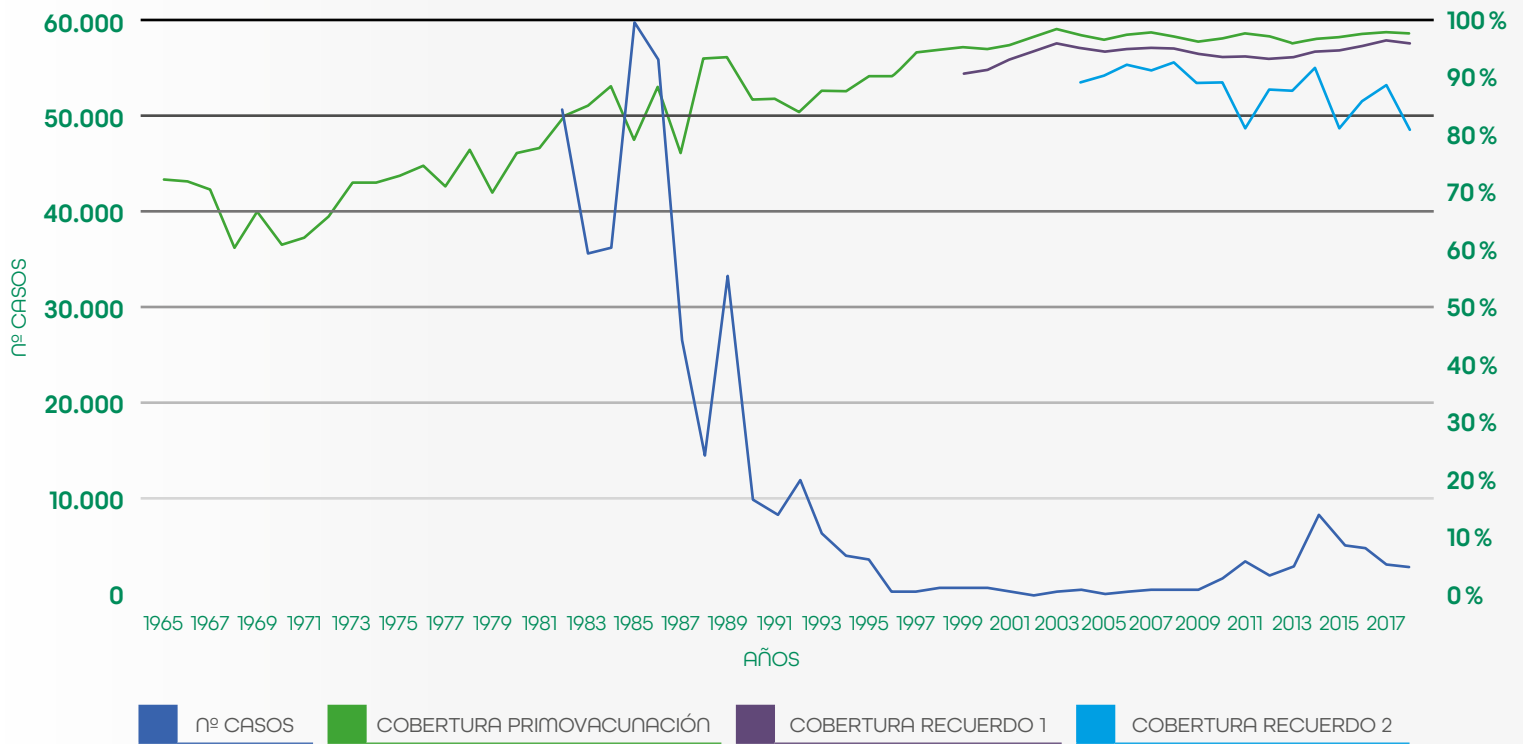
La tosferina está causada por la bacteria *Bordetella pertussis* y es endémica en todos los países. Presenta una clínica respiratoria en forma de tos paroxística que finaliza con un estridor inspiratorio característico. En lactantes muy pequeños se puede presentar en forma de apnea y cianosis y puede causar las complicaciones más graves¹.

La tosferina se transmite a través del aire por las gotitas de las vías respiratorias de las personas infectadas. En la fase catarral inicial, la enfermedad es muy contagiosa. La inmunidad natural no confiere protección duradera². Se presenta en ciclos epidémicos, incluso en países con coberturas de vacunación elevadas. La tosferina sigue siendo una enfermedad importante para la salud pública por su mayor incidencia, gravedad y mortalidad en lactantes menores de 3 meses³.

Existen dos vacunas frente a la tosferina: las de células enteras, a partir de bacterias inactivadas, y las acelulares, que contienen antígenos purificados. Estas últimas se introdujeron en los países industrializados a finales del siglo XX como una forma de reducir la reactogenicidad de la vacuna. Hasta la fecha, los estudios indican que las vacunas acelulares proporcionan inmunidad similar y menor tasa de reacciones adversas que las de células completas⁴. Sin embargo, la duración de la protección es variable y se pierde la inmunidad con el paso del tiempo^{5,6}. Además, no se ha establecido un nivel serológico (o patrón subrogado) de protección conferida por la vacunación⁷.

La vacunación sistemática frente a tosferina con vacuna de células completas se introdujo en España en 1965 junto con la de difteria y tétanos (DTP). Aunque la vacuna acelular se comenzó a introducir antes en las dosis de recuerdo, en 2007 se sustituyó el uso de DTP por DTPa en todas las dosis administradas⁸. Actualmente se recomienda la vacunación sistemática de 3 dosis a los 2, 4 y 11 meses de edad y una dosis de recuerdo a los 6 años. Las coberturas de vacunación actuales son superiores al 95% en menores de un año. Además, para una adecuada protección de los lactantes en los primeros meses de vida, se recomienda la vacunación de embarazadas frente a tosferina en el tercer trimestre de gestación (acordada en el CISNS en 2015 e implementada en las CCAA entre enero 2014 y enero 2016)⁹. Se recomienda la administración de una dosis en cada embarazo a partir de la 27 semana de gestación, pero preferentemente en la semana 27 ó 28¹⁰. En 2018 se alcanzó una cobertura media de vacunación en embarazadas del 80,1%, variando en las CCAA entre 56,6 y 93,4%¹¹.

En España, tras la introducción de la vacuna frente a tosferina en 1965, la mortalidad fue reduciéndose hasta que, en la década de los 90, apenas se notificaron fallecimientos por esta causa; pasando de aproximadamente 130 muertes anuales antes de la introducción de la vacunación a 4 muertes anuales en las últimas temporadas. La tosferina ha resurgido en los últimos años, igual que en otros países con similares calendarios de vacunación, con un aumento de la incidencia, hospitalización y mortalidad, que se ha relacionado con la sustitución de la vacuna entera por la acelular en el calendario de vacunación, responsable de una menor duración de la protección^{3,12}. A pesar de las altas coberturas de vacunación, la tosferina mantiene su patrón epidémico cíclico con ondas cada 3-5 años. En los últimos 20 años se describen 5 periodos epidémicos y desde 2010 una situación de epidemia sostenida, a la que también pueden haber contribuido las mejoras en el diagnóstico y notificación (GRÁFICA 3.9.1)¹³.



FUENTE: Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica (RENAVE), CNE-ISCIII y Ministerio de Sanidad.

GRÁFICA 3.9.1

Tosferina: casos anuales (nº) y coberturas de vacunación (%). España, 1965-2018.

TÉCNICAS DE LABORATORIO

Se estudió la presencia de anticuerpos IgG específicos frente a tosferina:

- **Técnica:** ELISA indirecto de origen comercial (*B. pertussis* Toxin IgG SERION ELISA classic Virion/Serion, Würzburg, Alemania), realizado en Procesador BEP® III (Siemens, Margurg, Alemania). Se obtienen resultados cuantitativos expresados en UI/ml. Las muestras con resultado ≥ 40 y ≤ 100 UI/ml se reensayan, considerándose como definitivo el resultado obtenido en la repetición. El rango de detección del ensayo está entre 5 y 600 UI/ml. Este ensayo está acreditado por ENAC de acuerdo con la norma ISO 15189.
- **Interpretación de resultados:** Cualitativa/Cuantitativa.
 - Resultado POSITIVO, si el resultado es >100 UI/ml (diagnóstico de infección reciente o activa por *B. pertussis*).
 - Resultado INDETERMINADO, si el resultado es 50-100 UI/ml.
 - Resultado NEGATIVO, si el resultado es <50 UI/ml.

RESULTADOS

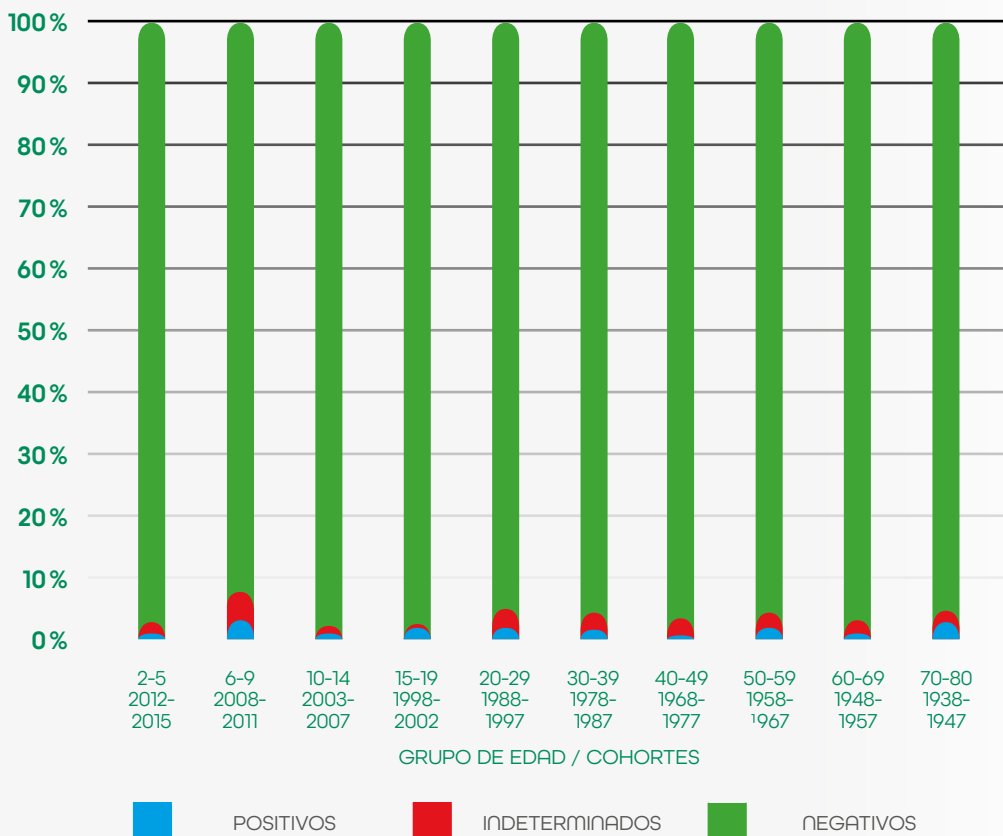
Se estudiaron 6.143 muestras de suero obtenidas de personas entre 2-80 años de edad, distribuidas en 10 grupos de edad. El 96,2% tuvieron un resultado negativo, el 1,6% resultado positivo y el 2,2% indeterminado (GRÁFICA 3.9.2). El resultado positivo refleja un contacto reciente con el microorganismo. El grupo de edad 6-9 años obtuvo una mayor proporción de resultados positivos, con un 3,27% de positivos (GRÁFICA 3.9.3).

3.9.

TOSFERINA

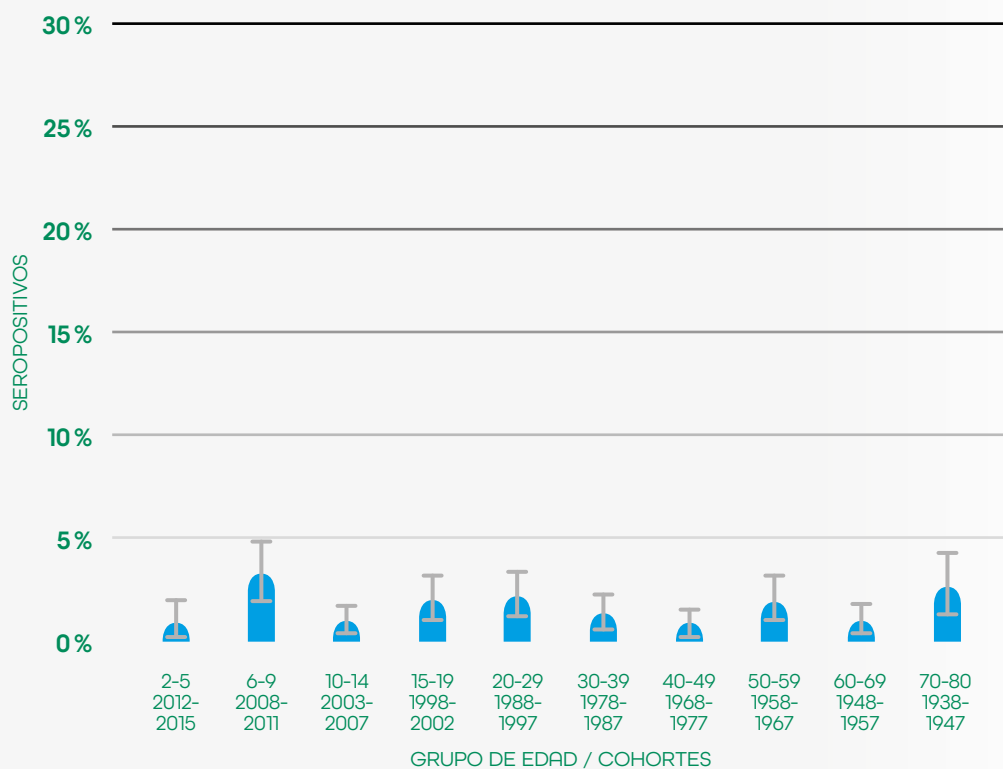
GRÁFICA 3.9.2

Población con anticuerpos frente a tosferina por grupos de edad/cohortes de nacimiento, según resultado de laboratorio.



GRÁFICA 3.9.3

Población con anticuerpos frente a tosferina por grupos de edad/cohortes de nacimiento.



% SEROP.	0,94	3,27	0,89	1,97	2,09	1,31	0,73	1,90	0,92	2,64
IC95% LS	1,87	4,67	1,65	3,11	3,31	2,31	1,47	3,08	1,70	4,21
IC95% LI	0,19	1,87	0,28	1	1,05	0,48	0,14	0,87	0,30	1,27

No se observan diferencias estadísticamente significativas por sexo y grupos de edad (GRÁFICA 3.9.4).



TOSFERINA

GRÁFICA 3.9.4

Población con anticuerpos frente a tosferina por grupos de edad/cohortes de nacimiento y sexo.



En los resultados en función de los 3 puntos de corte establecidos por grupo de edad y sexo no se observan diferencias (TABLA 3.9.1 y 3.9.2).

	Grupo de edad	Título anticuerpos (UI/ml)			TOTAL
		<50 (NEG)	50-100 (IND)	>100 (POS)	
	2 a 5	459	9	5	536
	6 a 9	541	27	21	642
	10 a 14	624	6	6	661
	15 a 19	550	2	12	616
	20 a 29	463	16	12	576
	30 a 39	513	17	8	602
	40 a 49	602	16	5	676
	50 a 59	613	14	13	679
	60 a 69	588	14	6	645
	70 y más	422	9	14	510
	TOTAL	5.911	130	102	6.143

TABLA 3.9.1

Títulos de anticuerpos frente a tosferina en la muestra por grupos de edad (n).

	Sexo	Título anticuerpos (UI/ml)		
		<50 (NEG)	50-100 (IND)	>100 (POS)
	Hombres	2.863	63	51
	Mujeres	3.048	67	51
	TOTAL	5.911	130	102

TABLA 3.9.2

Resultados serológicos según título de anticuerpos frente a tosferina y sexo (n).



TOSFERINA

Los resultados con respecto al país de nacimiento son difícilmente interpretables dada la escasa muestra y la particularidad de los resultados obtenidos para esta enfermedad.

La relación entre la prevalencia de anticuerpos en función del recuerdo de haber pasado la enfermedad no es estadísticamente significativa (TABLA 3.9.3).

TABLA 3.9.3

Población con anticuerpos frente a tosferina en función del recuerdo de antecedente de enfermedad.

		% positivos		
		%	LS 95 %	LI 95 %
Recuerdo de antecedente de tosferina	SÍ (n=276)	2,9	1,4	4,4
	NO (n=5.367)	1,5	1,2	1,8

DISCUSIÓN

El significado de los resultados de la seroprevalencia de tosferina es difícil de interpretar debido a que no está bien definido el umbral de anticuerpos que equivale a protección y por la falta de un parámetro subrogado de protección^{14,15}. En estudios previos se ha demostrado que títulos de anticuerpos de al menos 100 UI/ml se correlacionan con infección reciente en el último año por *B. pertussis*¹⁶. Tales niveles están presentes en menos del 1% de la población y se alcanzan en la mayoría de los pacientes con tosferina dentro de las 4 semanas posteriores al inicio de la enfermedad, persistiendo solo temporalmente¹⁶. Por esta razón, los resultados indican que ha existido circulación del microorganismo en nuestro medio en el periodo inmediatamente anterior a la realización del estudio.

Ante la dificultad de interpretación de los resultados, se han considerado puntos de corte de protección de forma similar a lo que se ha establecido en otros estudios de seroprevalencia de países de nuestro entorno. En Portugal, se ha observado que en más del 90% de los casos el nivel de anticuerpos era inferior a 50 UI/ml, siendo mayor (>100 UI/ml) en el grupo de edad de más mayores y en el grupo de 6-9 años. En estudios realizados en Madrid y País Vasco¹⁷, se encontraron prevalencias superiores sobre todo en <20 años, si bien las prevalencias más altas observadas en País Vasco se pueden deber a que el punto de corte de la técnica utilizada para considerar el resultado positivo fue algo inferior (≥ 44 UI/ml); además, los resultados por grupo de edad parecen compatibles con los obtenidos a nivel nacional. El uso de diferentes ensayos serológicos, aunque todos están basados en el uso de la toxina *pertusis* como antígeno, podría explicar los diferentes resultados en estos estudios. Al comparar los resultados de seroprevalencia –reflejo de la circulación de *Bordetella*– con la epidemiología de la enfermedad⁹, se observa una relación que puede explicar los resultados observados, ya que la enfermedad clínica se acumula en los menores de 14 años, pero la infección subclínica o poco florida y no diagnosticada puede aparecer en otros grupos de edad^{18,19}.



En el estudio de seroprevalencia realizado en Portugal en 2015-2016, los niños de menor edad y los adultos más mayores presentaron títulos más altos, de forma similar a lo encontrado en el presente estudio, lo que se puede atribuir a la cercanía de la vacunación en los menores o haber padecido la enfermedad de forma asintomática en los adultos mayores²⁰. Un estudio de seroprevalencia realizado en Hungría en adultos, mostraba que el 85% tenía serología negativa y un 1% había tenido infección reciente, si bien los puntos de corte establecidos fueron también diferentes²¹.



TOSFERINA

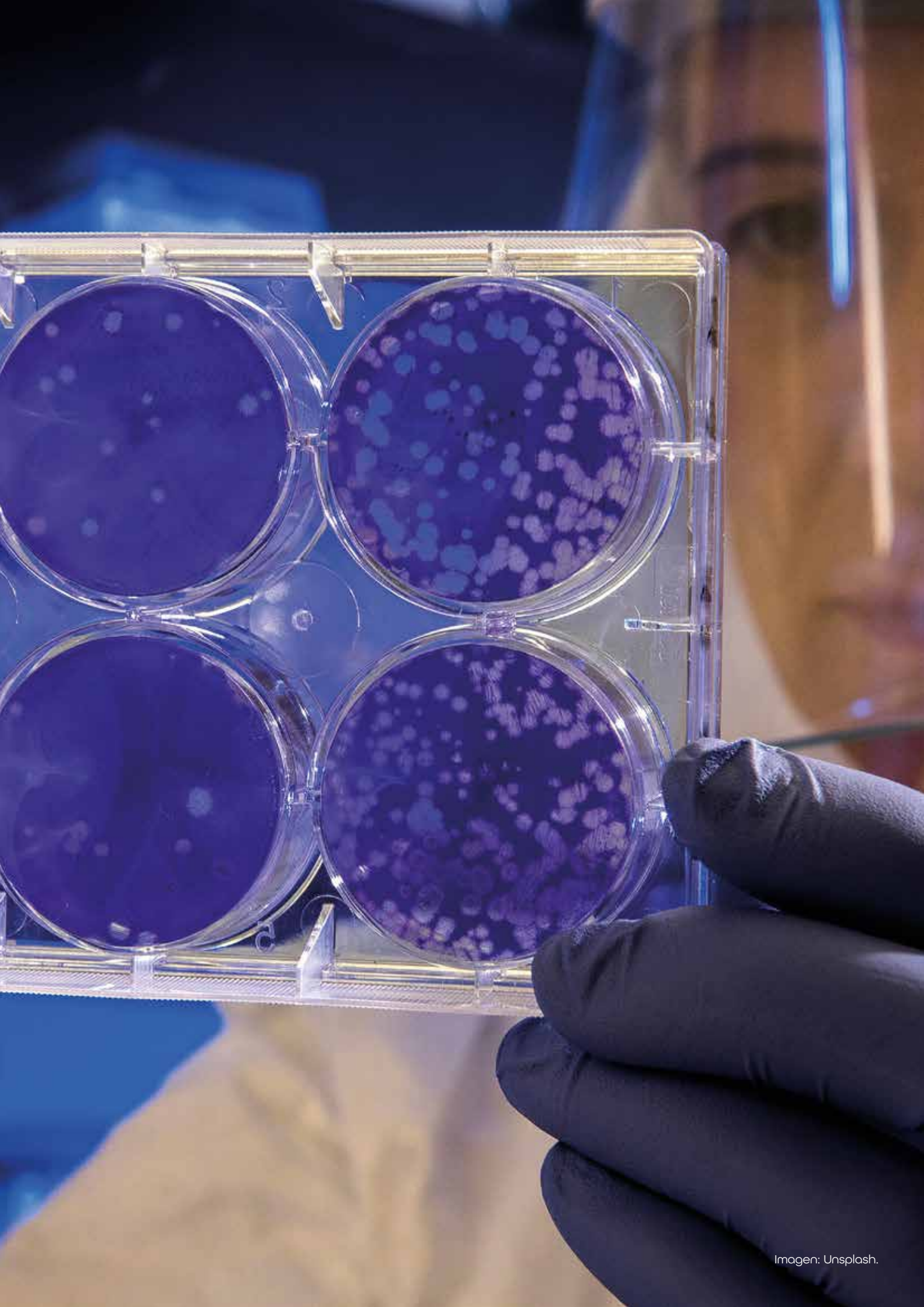
Otros estudios en contextos diferentes, han concluido que la circulación del microorganismo es común y que la notificación de casos y la carga de enfermedad pueden estar subestimadas, como también puede estar ocurriendo en nuestro entorno, lo que puede indicar la importancia de reforzar los sistemas de vigilancia en esta enfermedad²². Además, los datos obtenidos en este estudio pueden sugerir que los picos de prevalencia se podrían corresponder con las oleadas epidémicas cíclicas. ///

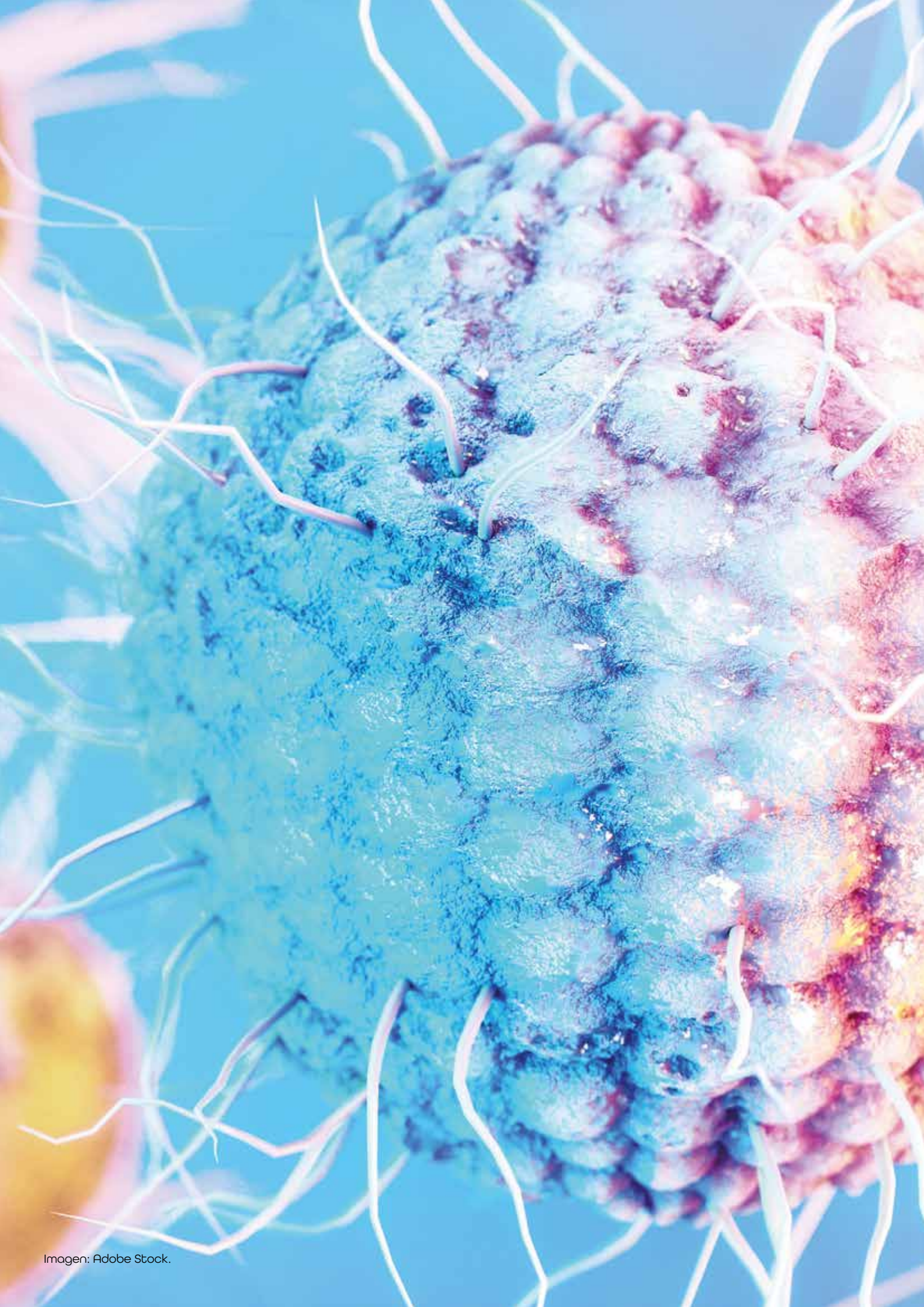


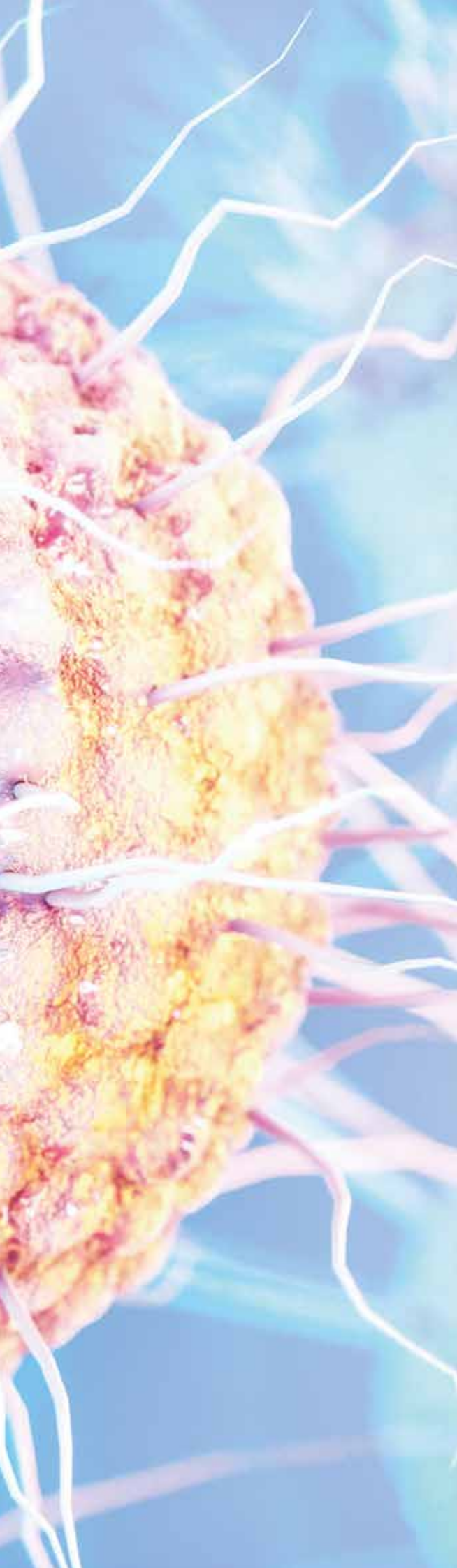
TOSFERINA

BIBLIOGRAFÍA

1. Centro Nacional de Epidemiología. Instituto de Salud Carlos III. Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica. Protocolos de la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica. Madrid, 2013. Disponible en: https://www.isciii.es/QueHacemos/Servicios/VigilanciaSaludPublicaRENAVE/EnfermedadesTransmisibles/Documents/PROTOCOLOS/PROTOCOLOS%20EN%20BLOQUE/PROTOCOLOS_RENAVE-ciber.pdf [Consultado el 17/05/2020].
2. Edwards K and Decker M. Pertussis Vaccines. En: Vaccines. Plotkin S, Orenstein W, Offit P edit. Sixth Edition. Elsevier Saunders, 2013.
3. Grupo de Trabajo tosferina de la Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones. Adenda al programa de vacunación frente a tosferina en España: vacunación en el embarazo. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Junio 2015. Disponible en: https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/docs/Adenda_TosFerinaEmbarazo.pdf [consultado el 17/05/2020].
4. Zhang L, Prietsch S, Axelsson I, Halperin SA. Acellular vaccines for preventing whooping cough in children. Cochrane Database Syst Rev 2011; (1): CD001478
5. Rigo-Medrano MV, Mendoza-García JL, Gimeno-Gascón A, Roda-Ramón J, Cremades-Bernabeú I et al. Acellular vaccines (DTPa/dTpa) against whooping cough, protection duration. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2016; 34: 23-28.
6. Hallander HO, Gustafsson L, Ljungman M, Storsaeter J. Pertussis antitoxin decay after vaccination with DTPa. Response to a first booster dose 3 ½ - 6 ½ years after the third vaccine dose. *Vaccine* 2005; 23: 5359-5364.
7. Chiappini E, Stival A, Galli L, de Martino M. Pertussis re-emergence in the post-vaccination era. *BMC Infect Dis* 2013; 13: 151.
8. Limia A, Olmedo C, Soler M, Cantero E, Sánchez-Cambronero L. Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones y evolución del calendario de vacunación en España. *Rev Esp Salud Pública* 2020; 94: e1-15.
9. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social. Histórico de calendarios de vacunación. Disponible en: <https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/HistoricoCalendarios.htm> [consultado el 17/05/2020].
10. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social. Calendario común a lo largo de toda la vida 2020. Disponible en: https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/docs/CalendarioVacunacion_Todalavida.pdf [consultado el 17/05/2020].
11. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social. Coberturas de vacunación de dTpa en embarazadas. Disponible en: <https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/docs/CoberturasVacunacion/Tabla12.pdf> [consultado el 17/05/2020].
12. Liang JL, Tiwari T, Moro P, Messonnier NE, Reingold A et al. Prevention of pertussis, tetanus, and diphtheria with vaccines in the United States: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep* 2018; 67: 1-44.
13. Centro Nacional de Epidemiología. CIBERESP. ISCIII. Situación de la Tos ferina en España, 2005-2016. Disponible en: http://www.isciii.es/ISCIII/es/contenidos/fd-servicios-cientifico-tecnicos/fd-vigilancias-alertas/fd-enfermedades/pdf_2016/INFORME_Tos_ferina_Espana_2005-2016.pdf [consultado el 17/05/2020].
14. Tan T, Trindale E, Skowronski D. Epidemiology of pertussis. *Pediatr Infect Dis J* 2005; 24: S10-S18.
15. Ibrahim NM, El-Kady EM, Eissa SA, Wahby AF. Assessment of antibody level and avidity against *Bordetella pertussis* in a cohort of Egyptian individuals aged 1-18 years. *J Adv Res* 2016; 7: 105-111.
16. de Melker HE, Versteegh FG, Conyn-Van Spaendonck MA, Elvers LH, Berbers GA et al. Specificity and sensitivity of high levels of immunoglobulin G antibodies against pertussis toxin in a single serum sample for diagnosis of infection with *Bordetella pertussis*. *J Clin Microbiol* 2000; 38: 800-806.
17. Arteagoitia J, García M, Sáez I et al. I Encuesta de seroprevalencia de la Comunidad autónoma del País Vasco. Servicio Central de Publicaciones del Gobierno Vasco. Vitoria 2011. Disponible en: http://www.euskadi.eus/contenidos/informacion/publicaciones_departamento/es_def/adjuntos/salud_publica/seroprevalencia.pdf [consultado el 17/05/2020].
18. van Boven M, de Melker HE, Schellekens JF, Kretzschmar M. Waning immunity and sub-clinical infection in an epidemic model: implications for pertussis in The Netherlands. *Math Biosci* 2000; 164(2):161-82.
19. Ebell MH, Marchello C, Callahan M. Clinical Diagnosis of *Bordetella Pertussis* Infection: A Systematic Review. *J Am Board Fam Med* 2017; 30(3): 308-319.
20. Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge. Inquérito Serológico Nacional 2015-2016. Doenças evitáveis por vacinação. Lisboa INSA IP; 2017. Disponible en: http://repositorio.insa.pt/bitstream/10400.18/5401/1/INSA_ISN-2015-2016-DEV_web.pdf [consultado el 17/05/2020].
21. Torzsa P, Devadiga R, Tafalla M. Seroprevalence of *Bordetella pertussis* antibodies in adults in Hungary: results of an epidemiological cross-sectional study. *BMC Infect Dis* 2017; 17: 242.
22. Xu Y, Wang L, Xu J, Wang X, Wei C et al. Seroprevalence of pertussis in China: need to improve vaccination strategies. *Hum Vaccin Immunother* 2014; 10: 192-198.







3.10.

VARICELA

3.10.

VARICELA

INTRODUCCIÓN

La varicela es una enfermedad exantemática muy contagiosa causada por el virus varicela zoster (VVZ) o herpesvirus humano 3, de la familia *Herpesviridae*, subfamilia *Alphaherpesvirinae*. La enfermedad comienza con fiebre, seguida de exantema maculopapular pruriginoso, que progresa en 5-7 días a vesículas, pústulas y costras, extendiéndose centrífugamente y coexistiendo lesiones en diferentes fases. Las complicaciones son más frecuentes en pacientes con inmunodepresión o con enfermedades cutáneas crónicas, en embarazadas, neonatos y menores de un año y en los adultos.

Tras la infección primaria, el virus queda acantonado en los ganglios raquídeos de la médula espinal o de los pares craneales, pudiendo reactivarse posteriormente aprovechando una disminución de la inmunidad celular (entre el 15%-20%) y dar lugar al herpes zóster (HZ). El HZ se caracteriza por una erupción maculopapulosa con intenso dolor, parestesias y prurito, que evoluciona a vesículas y a costras. Aparece en las zonas de la piel inervadas por los nervios sensitivos de los ganglios afectados (habitualmente regiones torácicas, lumbares y pares craneales). Puede dejar como secuela una neuralgia postherpética¹.

En 1998, el CISNS recomendó la vacunación en personas susceptibles con un alto riesgo de padecer la enfermedad, tanto en población infantil como adulta, y a sus contactos más próximos². En el año 2005, con el objetivo de prevenir la varicela en los adultos, se introdujo la vacunación de adolescentes susceptibles en el calendario de vacunación².

En 2016, se incorporó la vacunación sistemática frente a varicela en la infancia con pauta de dos dosis, a los 15 meses y a los 3-4 años de edad y, además, la recomendación de vacunación de todos los adolescentes y adultos susceptibles con dos dosis de vacuna³. Las coberturas de vacunación alcanzadas en el año 2018 para la primera dosis fueron del 94,2%⁴. Algunas CCAA habían incorporado la vacunación sistemática frente a varicela con anterioridad (Madrid y Navarra en 2006 y Ceuta y Melilla en 2008)⁵.

En España, la varicela es una EDO numérica semanal desde el año 1904. En 2007, se implantó la notificación agregada de casos de varicela y de HZ por grupos de edad, sexo y antecedente de vacunación⁶. Desde julio de 2013, la notificación de casos de varicela tiene carácter individualizado y la notificación del HZ continúa realizándose con datos agregados. La varicela mantiene una tendencia general decreciente, con ondas cíclicas cada 2-3 años (con un predominio en invierno y primavera) (GRÁFICA 3.10.1)^{7,8}.

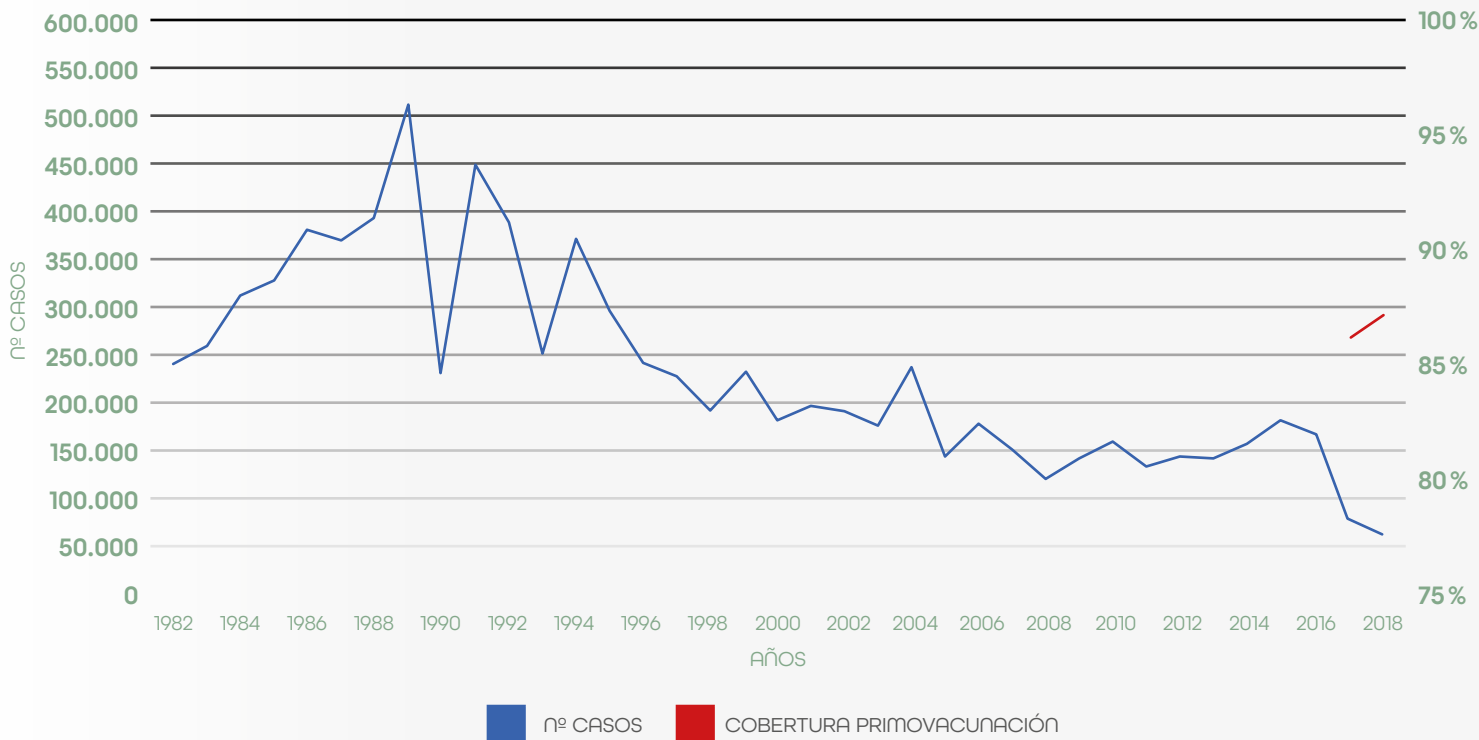
TÉCNICAS DE LABORATORIO

Se realizó determinación de anticuerpos IgG específicos frente a varicela:

- **Técnica:** ELISA indirecto de origen comercial (*Varicella Zoster Virus IgG*, Siemens Healthcare), realizado en Procesador BEP[®]III. Las muestras con valores de absorbancia entre 0,1 y 0,2 (rango indeterminado) se reensayan, considerándose como definitivo el resultado obtenido en la confirmación. Se obtienen resultados cuantitativos expresados en mUI/ml. El valor de corte del ensayo es 50 mUI/ml. Este ensayo está acreditado por ENAC de acuerdo con la norma ISO 15189.

- **Interpretación de resultados:** Cualitativa/Cuantitativa.

- Resultado POSITIVO, si el resultado es >99 mUI/ml.



FUENTE: Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica (RENAVE), CNE-ISCIH y Ministerio de Sanidad.

- Resultado NEGATIVO, si el resultado es <50 mUI/ml.
- Resultado INDETERMINADO, si el resultado está entre 50-99 mUI/ml.

GRÁFICA 3.10.1

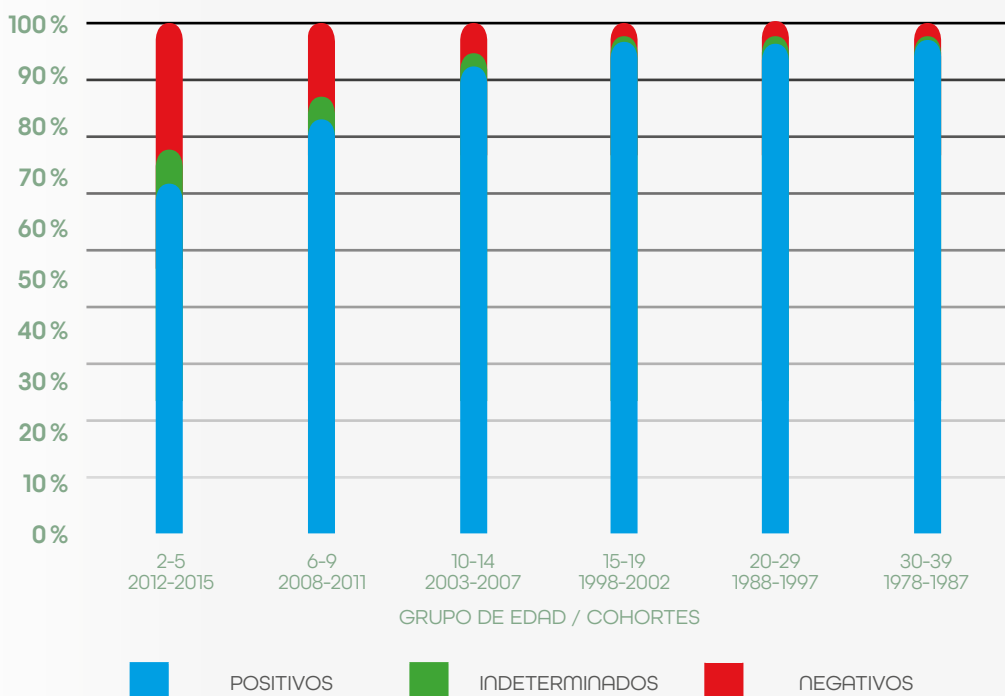
Varicela: casos notificados (nº) por año y coberturas de vacunación (%). 1982-2018.

RESULTADOS

Se estudiaron 3.632 muestras de personas entre 2 y 39 años de edad, distribuidos en 6 grupos de edad. El porcentaje de resultados negativos e indeterminados es mayor en los grupos de edad de 2-5 años y de 6-9 años, y es prácticamente inexistentes en los mayores de 15 años (GRÁFICA 3.10.2).

GRÁFICA 3.10.2

Población con anticuerpos frente a varicela por grupos de edad/cohortes de nacimiento, según resultado de laboratorio.



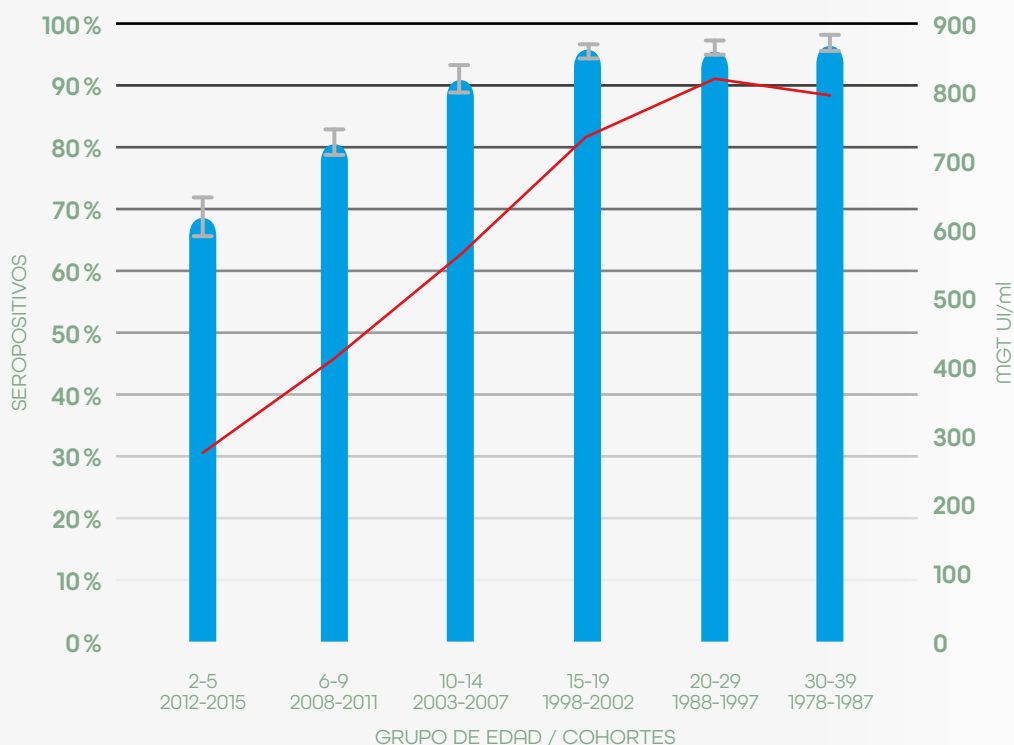
3.10.

VARICELA

La prevalencia de anticuerpos frente al virus de la varicela por grupos de edad muestra que la menor protección, inferior al 80%, se presenta en los menores de 6 años, aumentando hasta superar el 96% en los que tienen 15 o más años, es decir, en las personas nacidas antes de 2002 (GRÁFICA 3.10.3). Se observa un incremento exponencial en la MGT con la edad. No se aprecian diferencias de protección por sexo en los diferentes grupos de edad (GRÁFICA 3.10.4).

GRÁFICA 3.10.3

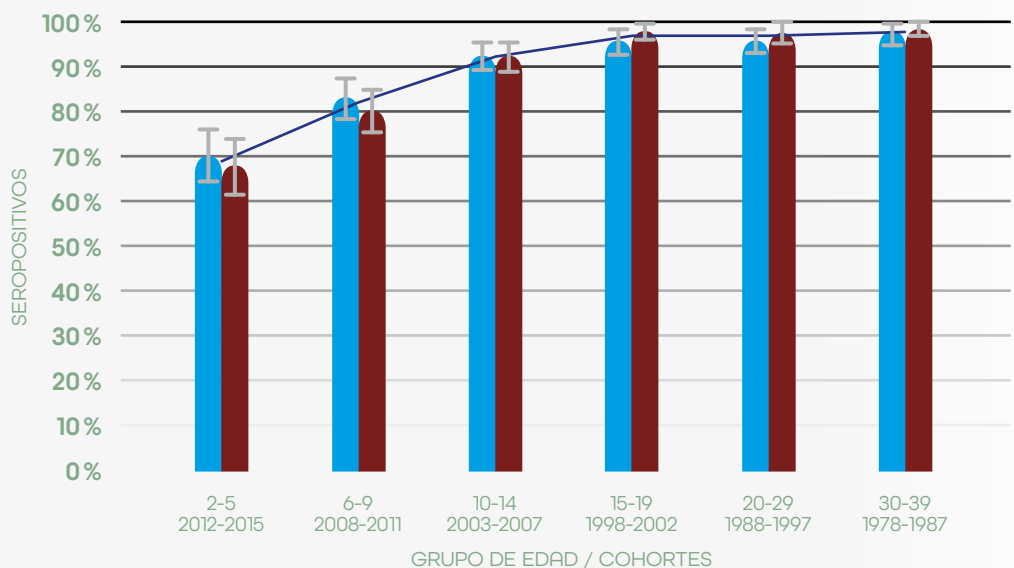
Población con anticuerpos frente a varicela por grupos de edad/cohortes de nacimiento.



MGT: media geométrica del título de anticuerpos.

GRÁFICA 3.10.4

Población con anticuerpos frente a varicela por grupos de edad/cohortes de nacimiento y sexo.



No se observan diferencias importantes en la seroprotección con las personas nacidas en España a pesar de las pocas personas nacidas fuera de España en la muestra de estudio.

Para minimizar el posible aumento de la prevalencia de protección de las CCAA que habían introducido con anterioridad la vacunación en la infancia, se realizó el análisis excluyendo la población con residencia en Navarra, Ceuta, Melilla y Madrid (TABLA 3.10.1). Se observó una menor seroprevalencia en los grupos de edad 2-5 y 6-9 años, pero estas diferencias no fueron significativas.

3.10.

VARICELA

TABLA 3.10.1

Población con anticuerpos frente a varicela por grupos de edad (excluyendo la población correspondiente a Navarra, Madrid, Ceuta y Melilla).

	2 a 5	6 a 9	10 a 14	15 a 19	20 a 29	30 a 39	TOTAL
Estimación*	66,38	83,28	91,68	96,07	95,84	96,97	92,82
IC95% LI	61,56	80,05	89,04	94,12	93,87	95,59	91,74
IC95% LS	70,74	86,70	94,13	97,62	97,59	98,35	93,86
Estimación global**	68,62	80,87	91,37	96,05	96,01	96,95	92,80
IC95% LI	64,69	77,76	89,1	94,43	94,45	95,46	91,87
IC95% LS	72,36	83,83	93,49	97,51	97,57	98,28	93,87

* Población con anticuerpos frente a varicela, excluyendo la población de Navarra, Madrid, Ceuta y Melilla.
 ** Población con anticuerpos frente a varicela en España.

Se observa una seroprevalencia más elevada y estadísticamente significativa en las personas que recuerdan haber padecido la enfermedad en el pasado (TABLA 3.10.2).

TABLA 3.10.2

Población con anticuerpos frente a varicela en función del recuerdo de antecedente de enfermedad.

		% positivos		
		%	LI 95%	LS 95%
Recuerdo de antecedente de varicela	SÍ (n=2.295)	98,3	97,9	98,7
	NO (n=1.089)	78,5	77,2	79,8

Aunque según las cartillas de vacunación recogidas hay pocas personas que se hayan vacunado, se observa una prevalencia más alta de anticuerpos protectores en sangre en los menores de 20 años que han recibido al menos 2 dosis de vacuna en comparación con los que han recibido 1 dosis (TABLA 3.10.3).

TABLA 3.10.3

Personas con anticuerpos frente a varicela por grupos de edad/cohortes de nacimiento, según la vacunación documentada.

		Grupos de edad/cohortes de nacimiento											
		2-5 años 2012-2015		6-9 años 2008-2011		10-14 años 2003-2007		15-19 años 1998-2002		20-24 años 1993-1997		25-30 años 1987-1992	
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Dosis vacuna	1 dosis	56	70,9	51	73,9	37	77,1	19	82,6	6	75	0	0
	≥ 2 dosis	61	95,3	62	88,6	68	91,9	32	97	0	0	1	0,3

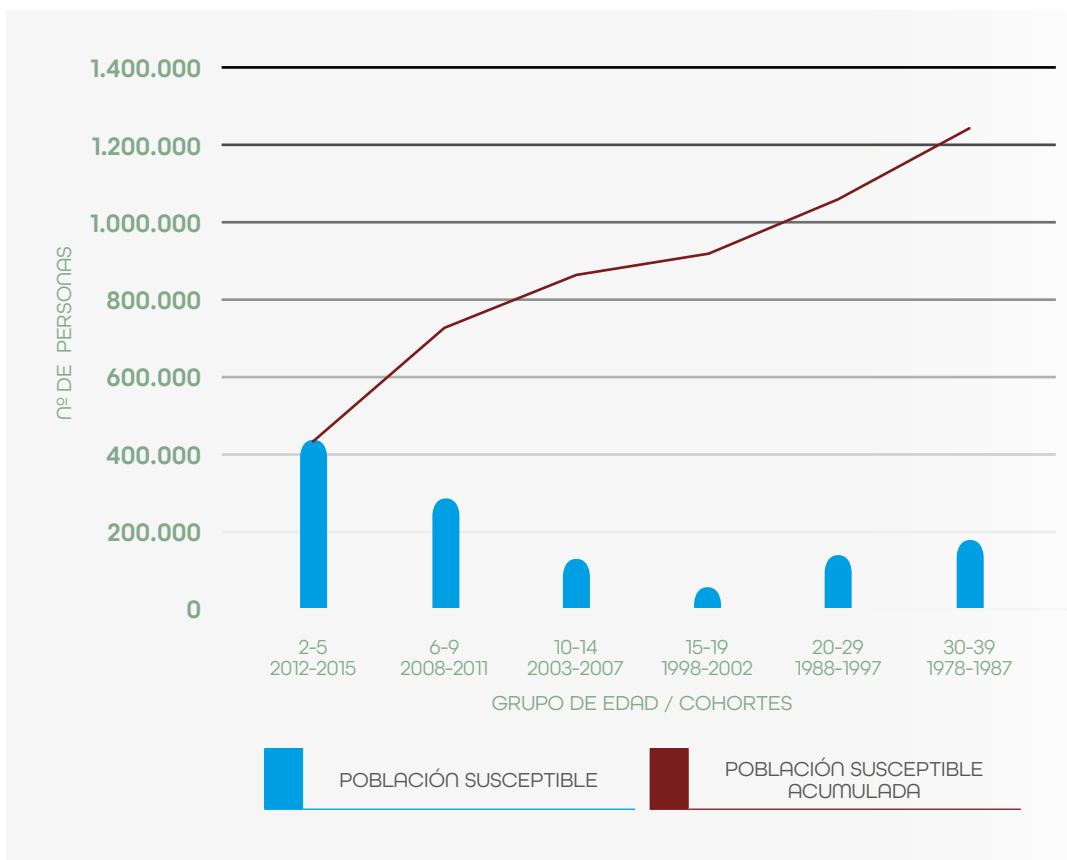
Se estima que la población susceptible a varicela en menores de 15 años es de 856.000 personas y entre los 15-39 años, de más de 374.000 personas (GRÁFICA 3.10.5).

3.10.

VARICELA

GRÁFICA 3.10.5

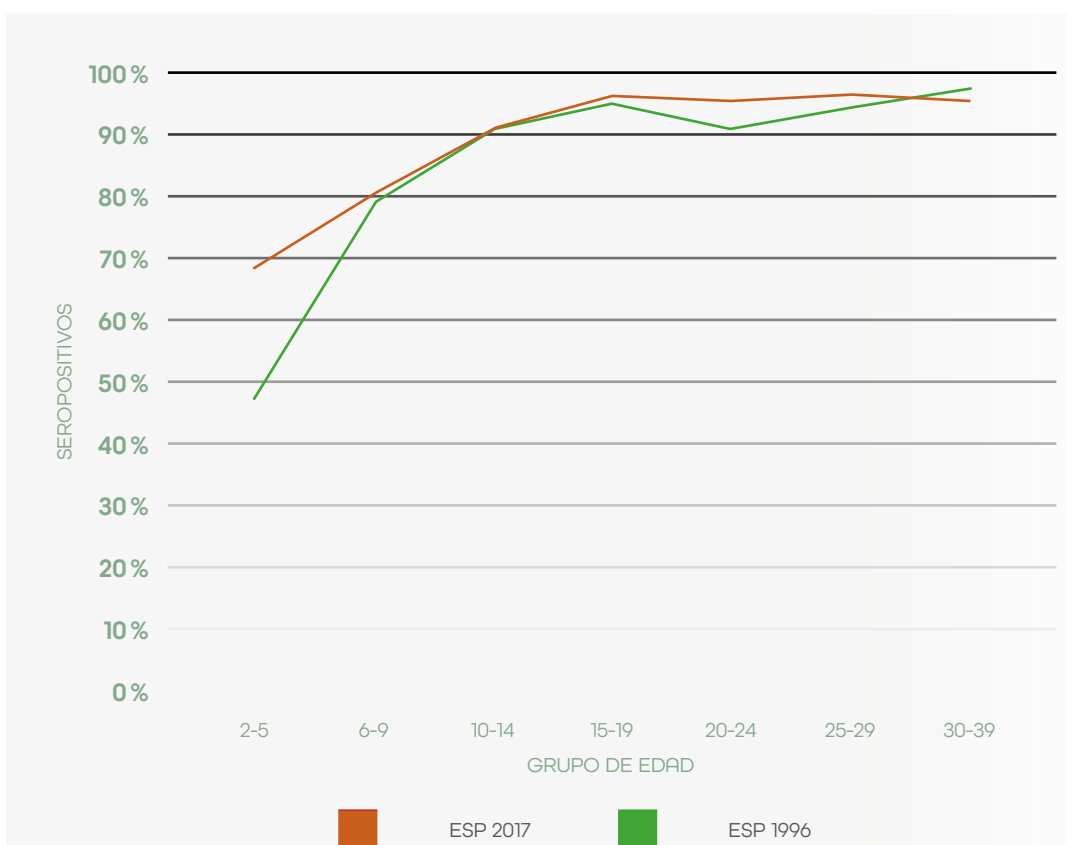
Población susceptible a varicela por grupos de edad/cohortes de nacimiento.



La estimación de seroprevalencia por grupos de edad obtenida en el presente estudio es similar a la obtenida en el estudio realizado con muestras del año 1996, con la excepción del grupo de edad de 2 a 5 años, que muestra una mayor seroprevalencia en el estudio actual (GRÁFICA 3.10.6).

GRÁFICA 3.10.6

Población con anticuerpos frente a varicela por grupos de edad en España. Comparación de los resultados obtenidos en 1996 y 2017-2018.



DISCUSIÓN

En el momento de realización del primer estudio de seroprevalencia (año 1996) no existía ninguna vacuna frente a varicela autorizada en España. En esa situación, los casos anuales de varicela se aproximaban a la población nacida cada año y la prevalencia de protección indicaba la proporción de personas que habían pasado la enfermedad⁹. Más del 90% de la población había pasado la enfermedad a los 14 años y más del 95% a los 35 años¹⁰. La vacunación se incluyó en determinados grupos de riesgo en 1998 y en adolescentes susceptibles a partir de 2005 y no fue hasta 2016 cuando se incluyó para la población infantil en todas las CCAA.

La introducción de la vacuna en el calendario y las posteriores modificaciones en el esquema de vacunación, se reflejan en los resultados obtenidos en este estudio. El grupo de 2-5 años y 6-9 años (nacidos entre 2008 y 2015), presenta la prevalencia más baja, debido a que la vacunación infantil todavía no estaba incluida en el calendario de vacunación y a la menor circulación de virus; en cambio, los grupos de edad por encima de los 14 años (nacidos antes de 2003) presentan las prevalencias más altas de anticuerpos frente a varicela, ya que mayoritariamente padecieron la enfermedad.

A partir de 2003, la vacuna estuvo disponible en las oficinas de farmacia y se produjo un aumento en la vacunación consecuencia de la prescripción fuera de las recomendaciones de las autoridades sanitarias, estimándose una cobertura de vacunación infantil entre el 40-50%¹¹. Esta vacunación se vería reflejada en la seroprevalencia en los nacidos a partir de esta fecha, en los que la protección puede deberse en parte a la vacunación y en parte a la inmunidad natural, en un contexto de alta circulación del virus.

Además, algunas CCAA ya habían incorporado la vacuna frente a varicela a su calendario (Madrid y Navarra en 2006 y Ceuta y Melilla en 2008)⁷, lo que también contribuye a que existan varias cohortes jóvenes donde se mezcla la población protegida por vacunación junto a aquella que adquirió la enfermedad. Sin embargo, los resultados de seroprevalencia excluyendo estas CCAA no muestra diferencias con respecto a la seroprevalencia global, lo cual puede deberse a que en algún caso los esquemas de vacunación en población infantil fueron variables (una dosis o dos dosis).

Los resultados por grupos de edad son similares a lo observado en otros países que también han introducido la vacunación. En Italia, al comparar dos estudios realizados en 1996-1997 y 2013-2014, encontraron una seroprevalencia más baja en el estudio más antiguo (73,2% frente al 84% en 2013-2014) y un aumento significativo en la seroprevalencia entre 1-9 años de edad en el estudio más reciente, debido a la introducción de la vacunación en varias regiones. En ambos estudios observaron prevalencias más bajas en el grupo de edad 2-4 años (47% en 2013-2014), que ascendían a prevalencias en torno al 90% en los grupos entre 10-39 años¹².

La efectividad de la vacunación de varicela se debe tanto al desarrollo de inmunidad celular como humoral¹³. Al incorporar la vacunación, la circulación del virus salvaje disminuye y se reduce considerablemente la exposición al virus y la posibilidad de padecer la enfermedad. Esto parece reflejarse en los resultados de este estudio en el mayor número de resultados indeterminados que se registran en los grupos de edad vacunados, en comparación con los que se registran en los grupos de edad que padecieron la enfermedad y adquirieron inmunidad natural, que es más duradera y potente¹⁴.



3.10.

VARICELA

Un estudio realizado en Alemania que comparaba la seroprevalencia frente a varicela en menores de 18 años según el estado de vacunación, también observó que la seroprevalencia aumentaba con la edad y la prevalencia en los grupos vacunados era más baja que la observada en los que padecieron la enfermedad¹⁵. También se observó en un estudio realizado en jóvenes reclutas vacunados en la infancia en Estados Unidos, en los que se observa una caída de la inmunidad humoral adquirida por vacunación, que se va perdiendo en mayor proporción que la adquirida tras padecer la enfermedad y ante la ausencia de contacto con el virus, descendiendo la protección comunitaria por debajo del umbral a los 4 años tras la vacunación¹⁶. ///

BIBLIOGRAFÍA

1. Centers for Disease Control and Prevention. Varicella. Disponible en: <https://www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/varicella.html> [consultado el 12/04/2019].
2. Ministerio de Sanidad y Consumo. Varicela. Epidemiología y Situación Actual. Vacunas: Características y Eficacia/Efectividad. Recomendaciones de Vacunación y sus Implicaciones en Salud Pública. Mayo 2005. Disponible en: <http://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/docs/VARICELA1.pdf> [consultado el 17/05/2020].
3. Grupo de trabajo de la Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones. Revisión del Calendario de Vacunación. Comisión de Salud Pública del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad, 2016. Disponible en: http://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/docs/Recomend_Varicela_Gruposriesgo.pdf. [consultado el 17/05/2020].
4. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social. Coberturas de vacunación. Disponible en: <https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/docs/CoberturasVacunacion/Tabla10.pdf> [consultado el 17/05/2020].
5. Ponencia de Programas y Registro de Vacunaciones. Revisión de las recomendaciones de vacunación frente a varicela en grupos de riesgo. Comisión de Salud Pública del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. 2015. Disponible en: https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/docs/Recomend_Varicela_Gruposriesgo.pdf [consultado el 17/05/2020].
6. Centro Nacional de Epidemiología. Instituto de Salud Carlos III. Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica. Protocolos de la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica. Madrid, 2013. Disponible en: https://www.isciii.es/QueHacemos/Servicios/VigilanciaSaludPublicaRENAVE/EnfermedadesTransmisibles/Documents/PROTOCOLOS/PROTOCOLOS%20EN%20BLOQUE/PROTOCOLOS_RENAVE-ciber.pdf [Consultado el 17/05/2020].
7. Centro Nacional de Epidemiología. Informe sobre la situación de la Varicela y el Herpes Zóster en España 1998-2012. 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 [consultado el 17/05/2020].
8. 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 2016. Madrid, 2018. Disponible en: https://www.isciii.es/QueHacemos/Servicios/VigilanciaSaludPublicaRENAVE/EnfermedadesTransmisibles/Documents/INFORMES/INFORMES%20RENAVE/RENAVE_INFORME_ANUAL_2016.pdf [Consultado el 17/05/2020].
9. Pena-Rey I, Martínez de Aragón MV, Villaverde A, Terres M, Alcalde E. Epidemiología de la varicela en España en los periodos pre y post vacunación. *Rev Esp Salud Pública* 2009; 83 (5): 711-724.
10. K. Bollaerts, M. Riera-Montes, U. Heininger et al. A systematic review of varicella seroprevalence in European countries before universal childhood immunization: deriving incidence from seroprevalence data. *Epidemiol Infect* 2017; 145(13): 2666-2677.
11. Grupo de trabajo de la Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones. Revisión del programa de vacunación frente a varicela. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. 2013.
12. De Donno A, Kuhdari P, Guido M, Rota MC, Bella A et al. Has VZV epidemiology changed in Italy? Results of a seroprevalence study. *Hum Vaccin Immunother* 2017; 13(2): 385-390.
13. World Health Organization. Varicella and herpes zoster vaccines: WHO position paper, June 2014. *Wkly Epidemiol Rec* 2014; 89: 265-287.
14. Duncan JR, Witkop CT, Webber BJ, Costello AA. Varicella seroepidemiology in United States air force recruits: A retrospective cohort study comparing immunogenicity of varicella vaccination and natural infection. *Vaccine* 2017; 35(18): 2351-2357.
15. Wiese-Posselt M, Siedler A, Mankertz A, Sauerbrei A, Hengel H et al. Varicella-zostervirus seroprevalence in children and adolescents in the prevaccination era, Germany. *BMC Infect Dis* 2017; 17(1): 356.
16. Duncan JR, Witkop CT, Webber BJ, Costello AA. Varicella seroepidemiology in United States air force recruits: A retrospective cohort study comparing immunogenicity of varicella vaccination and natural infection. *Vaccine* 2017; 35: 2351-2357.





A vertical strip on the left side of the page shows a microscopic view of meningococci bacteria. The bacteria appear as pairs of spherical cells, some with a fuzzy, textured surface, set against a dark background.

3.11.

**ENFERMEDAD
MENINGOCÓCICA
INVASIVA POR
SEROGRUPO C**

3.11.

ENFERMEDAD
MENINGOCÓCICA
INVASIVA POR
SEROGRUPO C

INTRODUCCIÓN

La enfermedad meningocócica invasiva se caracteriza por un cuadro clínico muy agudo causado por *Neisseria meningitidis* o meningococo. Aunque en la actualidad hay 12 serogrupos descritos, el 95% de los casos se producen por 6 serogrupos (A, B, C, W, X e Y). Los cuadros clínicos pueden ser muy variados, siendo la meningitis y la sepsis los más frecuentes. También puede causar con menor frecuencia neumonía, artritis séptica, pericarditis, uretritis y conjuntivitis. Suele tener un comienzo brusco con fiebre, cefalea intensa, náuseas, vómitos, alteración del estado mental, rigidez de nuca y fotofobia^{1,2}. Sin embargo, lo más frecuente es que el meningococo colonice la nasofaringe sin producir síntomas, lo que se conoce como estado de portador asintomático (entre el 5-10% de la población general, alcanzando el pico máximo en la adolescencia y en personas que conviven en colectivos cerrados³).

En España, la EMI afecta fundamentalmente a niños menores de 5 años, siendo los serogrupos B (60% del total de los casos en menores de 5 años en la temporada 2017-2018), C, W e Y los más frecuentes⁴. Puede presentarse de forma esporádica o en agrupaciones de casos o brotes, generalmente a finales del invierno y en primavera. En España es una EDO desde 1901. La información de los casos notificados a la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica (RENAVE) se analiza por temporadas epidemiológicas, para tener en cuenta la presentación estacional. La letalidad es del 8-15%, generalmente en las primeras 24-48 horas tras la aparición de síntomas. Un 10-15% de los que sobreviven sufren secuelas a largo plazo⁵ (déficit neurológico, sordera, amputaciones y otras)^{6,7}.

La mayoría de las CCAA llevaron a cabo en 1997-1998 una campaña de vacunación frente a meningococo de serogrupos A y C con vacuna polisacárida en la población entre 18 meses y 20 años, según CCAA. En octubre del año 2000, se incluyó la vacuna conjugada frente a meningococo de serogrupo C en el calendario de vacunación infantil, con una pauta de tres dosis a los 2, 4 y 6 meses de edad⁸. Al mismo tiempo se realizó una campaña de captación activa de los menores de 6 años que se amplió progresivamente a adolescentes y jóvenes menores de 20 años en la mayoría de las CCAA⁹. En el año 2005, se modificó la pauta de vacunación a dos dosis entre los 2 y 6 meses de vida y una dosis de recuerdo después de los 12 meses de edad en niños nacidos a partir del año 2006¹⁰. En 2013, se recomendó una dosis a los 4 meses (dependiendo de la vacuna administrada podría necesitar dos dosis en primovacunación) y una dosis de recuerdo a los 12 meses y 12 años, además de captación de las cohortes nacidas en 2000, 2001 y 2002, vacunadas con 3 dosis antes de los 12 meses de edad⁹. Desde 2018, el calendario a lo largo de toda la vida incluye la captación de los adolescentes no vacunados hasta los 18 años de edad¹¹ y desde marzo de 2019, se sustituyó la dosis de vacuna frente a meningococo C de los 12 años por vacuna frente a meningococos de los serogrupos A, C, W e Y, manteniendo la vacunación sistemática frente a meningococo C a los 4 meses y 12 meses de edad. Adicionalmente, se acordó realizar captación activa y vacunación de las cohortes de adolescentes y adultos jóvenes (cohortes de nacimiento entre 2001 y 2006)⁴.

Desde el comienzo del programa se observan coberturas de vacunación superiores al 95% en la primovacunación, superiores al 94% en el recuerdo a los 12 meses desde 2008 y superiores al 85% en el recuerdo de los 12 años desde 2015 (GRÁFICA 3.11.2)¹².

La incidencia de la EMI en España presentó una tendencia decreciente desde la temporada 1999-2000 hasta la temporada 2013-2014 (de una tasa de 4,04 a 0,42 por 100.000 habitantes) y un ligero aumento desde entonces hasta la temporada 2017-2018 (tasa

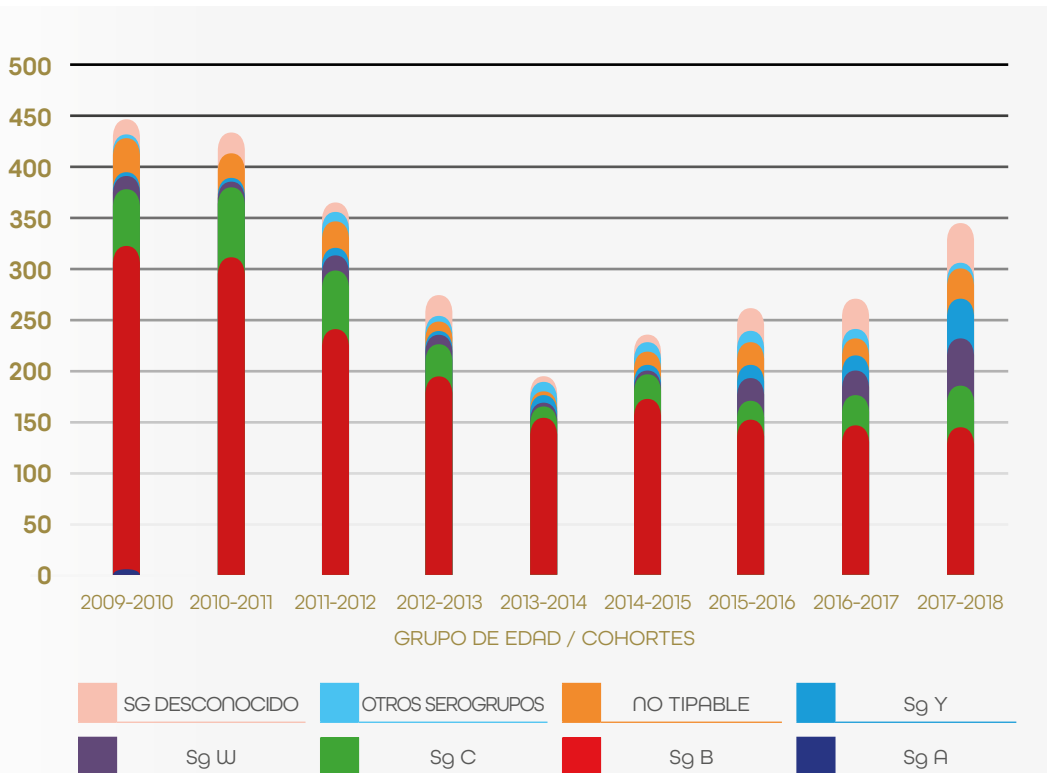
de 0,74 por 100.000 habitantes). Este incremento se debe fundamentalmente a un aumento en el número de casos por serogrupos W e Y, y en menor medida al serogrupo C (GRÁFICA 3.11.1). El ligero aumento de la incidencia de EMI por serogrupo C en los últimos años podría estar relacionado con una pérdida de la protección comunitaria⁴. En la temporada 2017-2018, la tasa de incidencia según el serogrupo fue: serogrupo B con una tasa de 0,30 casos/100.000 habitantes, serogrupo W tasa de 0,10 casos/100.000 habitantes, serogrupo C con una tasa de 0,09 casos/100.000 habitantes, incidencia por serogrupo Y con una tasa de 0,08 casos/100.000 habitantes¹³.

3.11.

ENFERMEDAD MENINGOCÓCICA INVASIVA POR SEROGRUPO C

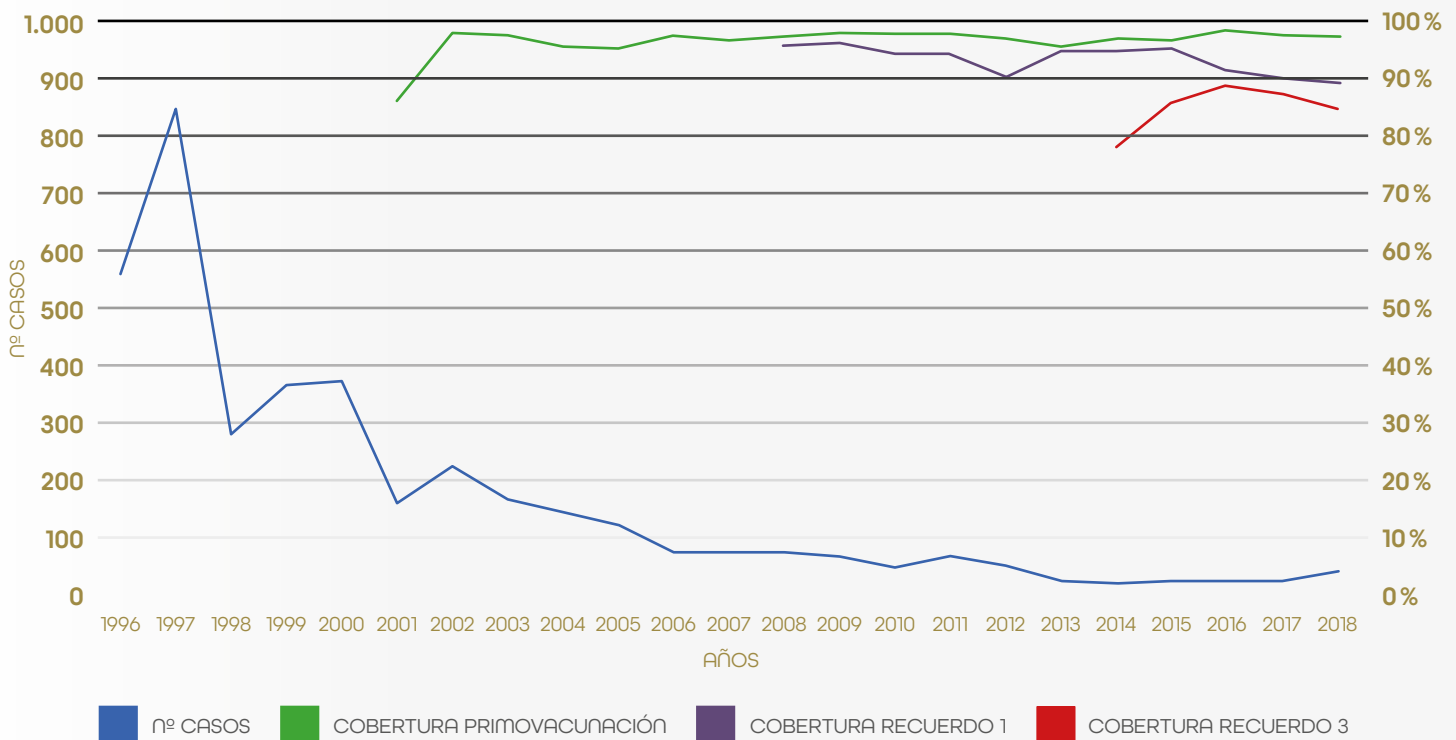
GRÁFICA 3.11.1

Enfermedad meningocócica. Tendencia temporal de los casos declarados según el serogrupo. Temporadas 2009-2010 a 2017-2018.



GRÁFICA 3.11.2

Enfermedad meningocócica invasiva por serogrupo C: casos anuales (nº) y coberturas de vacunación (%). España, 1996-2018.



FUENTE: Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica (RENAVE), CNE-ISCIII y Ministerio de Sanidad.

3.11.

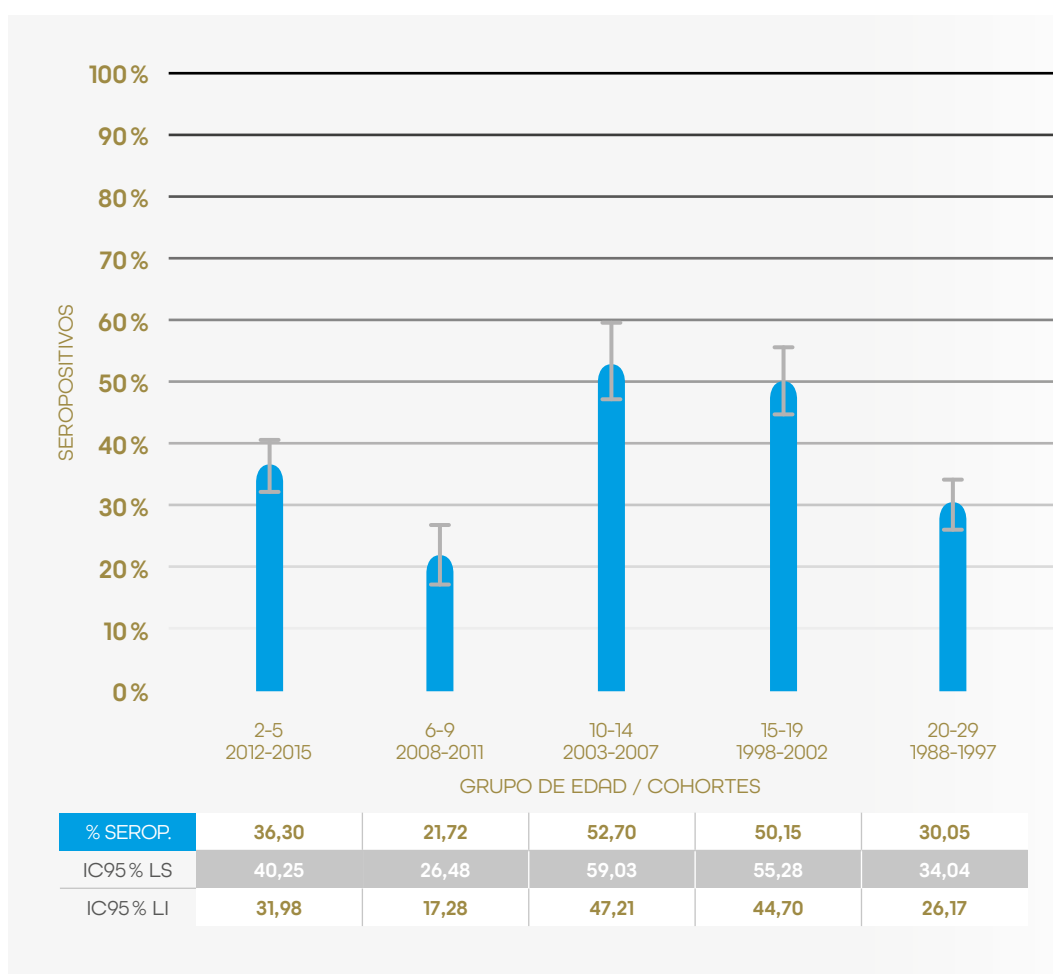
ENFERMEDAD
MENINGOCÓCICA
INVASIVA POR
SEROGRUPO C

GRÁFICA 3.11.3

Población con anticuerpos bactericidas frente a meningococo por serogrupo C por grupos de edad/cohortes de nacimiento.

RESULTADOS

Los porcentajes más altos de seroprotección frente a meningococo C ($\geq 1:8$) se observan en los grupos de edad entre 10-14 años (52,7%) y 15-19 años (50,15%). El grupo de edad entre 6-9 años tiene el mínimo porcentaje de protección (21,72%) (**GRÁFICA 3.11.3**).



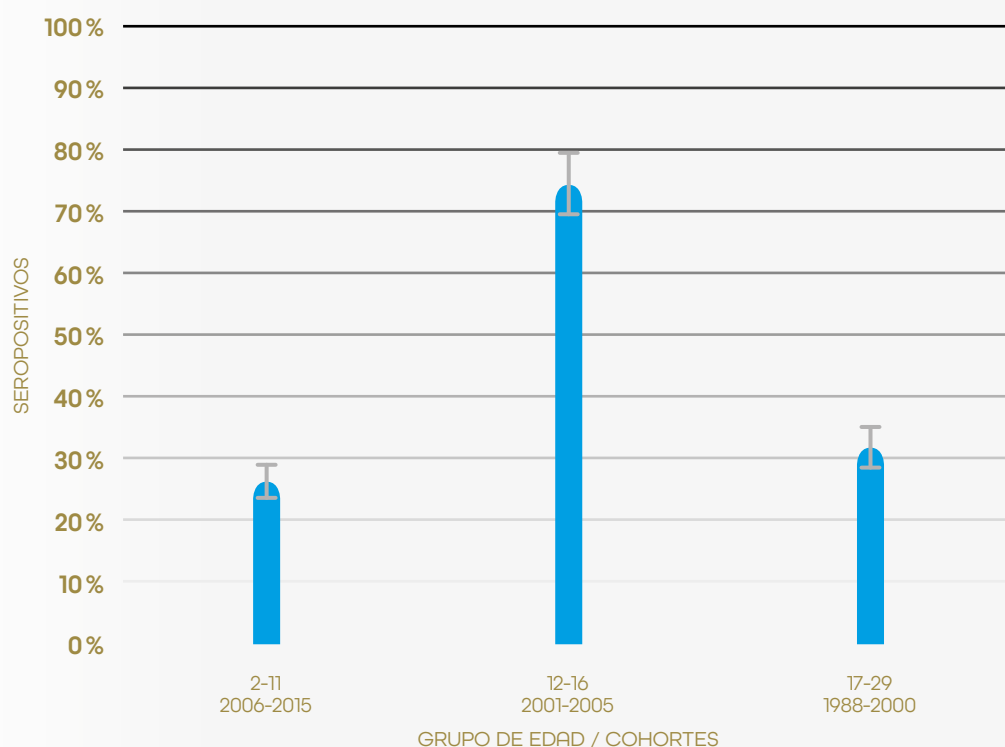
Si agregamos las cohortes de nacimiento teniendo en cuenta los cambios en el programa de vacunación frente a meningococo C, se observa que la población adolescente entre 12-16 años tiene el mayor porcentaje protección (74,68%), en comparación con el resto de cohortes estudiadas (**GRÁFICA 3.11.4**). Este grupo de población ha sido objeto de vacunación a los 12 años de edad y presenta los títulos de anticuerpos más elevados (**GRÁFICA 3.11.5**). No se observa diferencia de seroprevalencia por sexo (**GRÁFICAS 3.11.6 y 3.11.7**).

3.11.

ENFERMEDAD MENINGOCÓCICA INVASIVA POR SEROGRUPO C

GRÁFICA 3.11.4

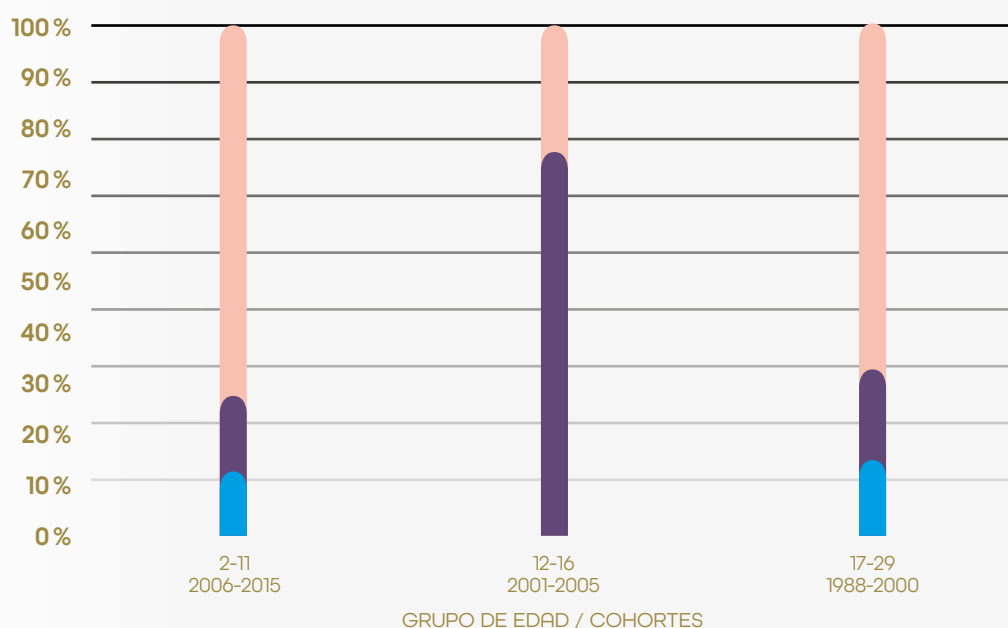
Población con anticuerpos bactericidas frente a meningococo por serogrupo C por grupos de edad agregados/cohortes de nacimiento.



% SEROP.	26,34	74,68	31,57
IC95% LS	29,04	79,34	34,80
IC95% LI	23,65	69,88	28,23

GRÁFICA 3.11.5

Población por grupos de edad agregados/cohortes de nacimiento según título de anticuerpos bactericidas frente a meningococo por serogrupo C.



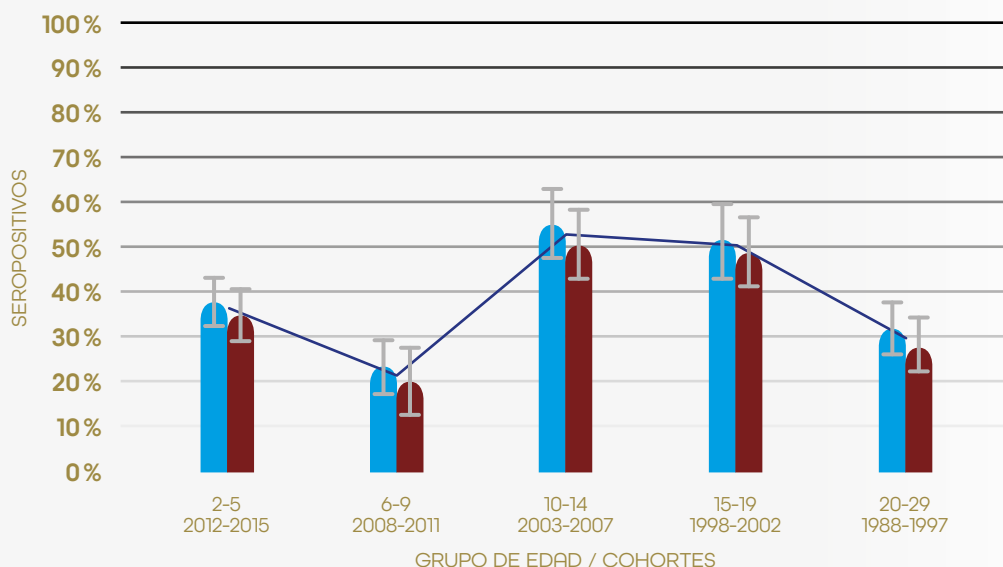
■ POSITIVOS <1/128
 ■ POSITIVOS ≥1/128
 ■ NEGATIVOS

3.11.

ENFERMEDAD MENINGOCÓCICA INVASIVA POR SEROGRUPO C

GRÁFICA 3.11.6

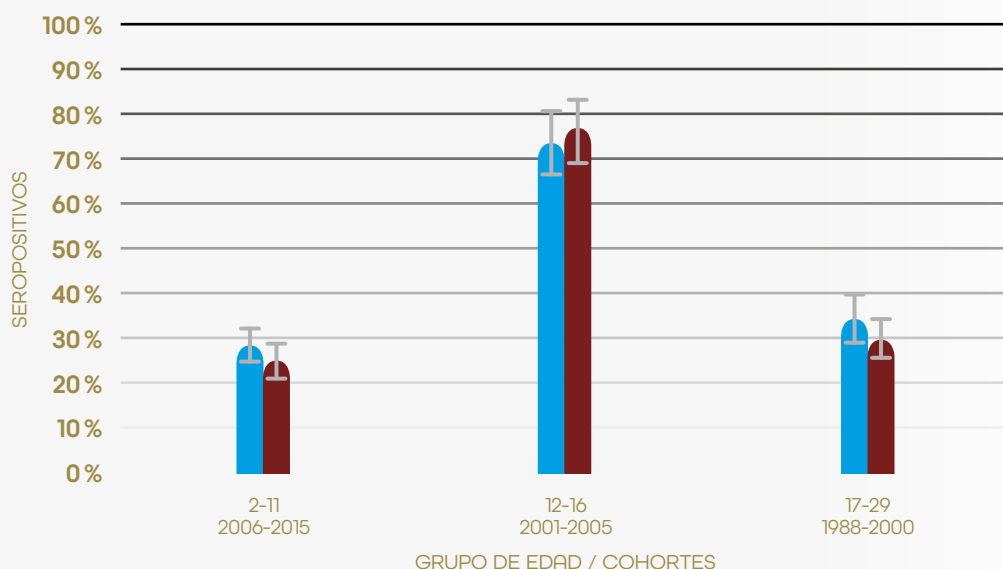
Población con anticuerpos bactericidas frente a meningococo por serogrupo C por sexo y grupos de edad/cohortes de nacimiento.



GRUPO DE EDAD / COHORTES	HOMBRES	MUJERES	TOTAL
2-5 2012-2015	37,78	34,73	36,30
6-9 2008-2011	23,46	19,87	21,72
10-14 2003-2007	54,86	50,44	52,70
15-19 1998-2002	51,49	48,72	50,15
20-29 1988-1997	32,22	27,83	30,05

GRÁFICA 3.11.7

Población con anticuerpos bactericidas frente a meningococo por serogrupo C por sexo y grupos de edad agregada/cohortes de nacimiento.



GRUPO DE EDAD / COHORTES	HOMBRES	MUJERES
2-11 2006-2015	28,29	24,35
12-16 2001-2005	73,24	76,38
17-29 1988-2000	33,82	29,27

Por país de nacimiento no se observan diferencias destacables, si bien el tamaño de la muestra de extranjeros es muy pequeño.

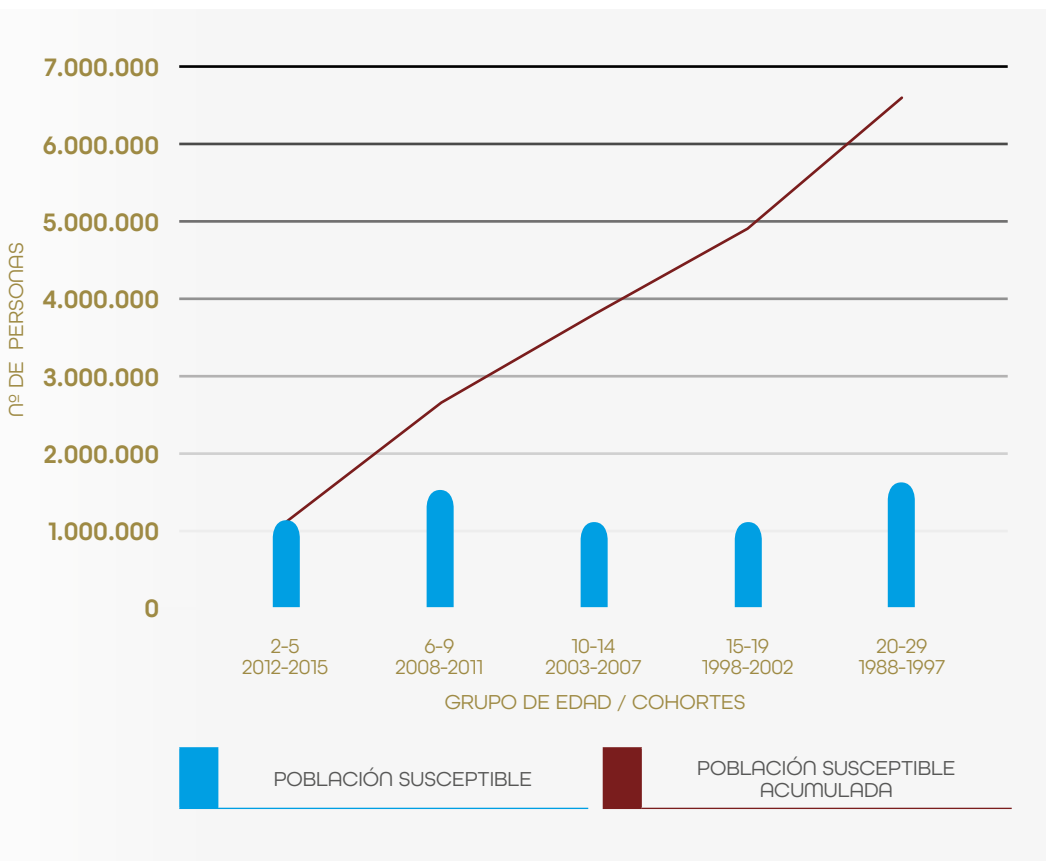
A pesar del escaso número de personas con solo dos dosis documentadas, se observa mayor prevalencia de anticuerpos en los grupos de edad entre 12 y 16 años que recibieron 3 o más dosis de vacuna (TABLA 3.11.1).

La estimación de probables susceptibles a meningococo C se muestra a continuación (GRÁFICA 3.11.8).

		Grupos de edad/cohortes de nacimiento					
		2-11 años 2006-2015		12-16 años 2001-2005		17-29 años 1988-2000	
		n	%	n	%	n	%
Dosis vacuna	2 dosis	42	9,5	4	0,9	11	2,5
	≥3 dosis	118	26,8	198	44,9	27	6,1

TABLA 3.11.1

Personas con anticuerpos bactericidas frente a meningococo de serogrupo C por grupos de edad agregados/cohortes de nacimiento, según vacunación documentada.



GRÁFICA 3.11.8

Población susceptible a meningococo por serogrupo C por grupos de edad/cohortes de nacimiento.

DISCUSIÓN

La seroprevalencia de anticuerpos protectores frente a la EMI por serogrupo C es cercana al 75% en las cohortes nacidas entre 2001 y 2005 (grupo de edad entre 12-16 años). Estas cohortes se han beneficiado de la vacunación cuando se introdujo la vacuna en el calendario de vacunación con tres dosis en el primer año de vida y, alguna de ellas, de la vacunación a los 12 meses. Además, han sido diana de la vacunación a los 12 años⁴. La vacunación en la adolescencia produce anticuerpos más duraderos que cuando se vacuna en la infancia y ha demostrado ser la que mayor protección comunitaria consigue¹⁴. Este hecho se refleja al relacionar la información de las cartillas de vacunación con los resultados de seroprevalencia, de modo que las cohortes de personas entre 12-16 años que recibieron 3 o más dosis de vacuna, han obtenido el mayor porcentaje de seroprevalencia.

Las cohortes de nacimiento 2008-2011 (6-9 años) muestran prevalencias de protección más bajas y también títulos de anticuerpos bactericidas menores, lo cual se puede atribuir a la pérdida de los anticuerpos generados tras la vacunación en la infancia^{15,16}. Tras 2 años desde la vacunación, los títulos bactericidas $\geq 1:8$ se mantienen solo en el 37% de los niños vacunados alrededor de los 2 años¹⁷.

3.11.

ENFERMEDAD MENINGOCÓCICA INVASIVA POR SEROGRUPO C

En la encuesta de seroprevalencia realizada en el País Vasco en 2009¹⁸, se observan datos de seroprevalencia más elevados en todos los grupos de edad, sobre todo en 15-19 años (86,5%). Debe tenerse en cuenta la cercanía en el tiempo de la realización de una campaña de captación y vacunación en esa Comunidad (4 años antes) que incluía esas edades. En la Comunidad Valenciana encontraron que solo una de cada tres personas vacunadas presentaba anticuerpos protectores tras 8-12 años, con una protección del 27,2% en los menores de 30 años, estando mejor protegidas las que se vacunaron en el *catch-up* cuando tenían 10-13 años (67,8%) y peor protegidas las que se vacunaron en los primeros 6 meses de vida (7,1%).

En otros estudios realizados en el contexto europeo se obtuvieron resultados similares. En Inglaterra, el 75% de los menores entre 1-14 años no estaban protegidos frente a meningococo de serogrupo C, dependiendo de la protección indirecta proporcionada por la disminución del estado de portador asintomático de la población adolescente (17-24 años) tras la dosis de recuerdo a los 12 años¹⁹. En otros estudios en nuestro entorno, como el realizado en Holanda, se observó que los menores entre 6-9 años (con una dosis por *catch-up*) tienen los niveles más bajos de anticuerpos y que los títulos se incrementan gradualmente con la edad en los vacunados entre 5 y 18 años^{20,21,22,23} lo cual podría explicarse por el estado de portador asintomático o por la exposición al meningococo²⁴.

También hay que tener en cuenta que la inclusión de vacunas frente a otros serogrupos de meningococo (ACWY y B) puede estar condicionando la disminución de la incidencia de la EMI por serogrupo C y la modificación en el perfil de los brotes por un posible reemplazo de serogrupos²⁵, además de por la protección cruzada que algunas vacunas confieren^{26,27}.

La proporción de probables susceptibles frente a meningococo C debe interpretarse como el supuesto más desfavorable, ya que podría haber otros determinantes inmunológicos, como la respuesta celular que produce la vacuna, que confieran inmunidad aparte de los estudiados^{28,29}. ///

BIBLIOGRAFÍA

1. Apicella MA. Neisseria meningitidis. En Mandell G, Bennett JE, Dolin R, editors. Mandell, Douglas, y Bennett. Enfermedades infecciosas. Principios y práctica. 7ª edición, Filadelfia (PA): Churchill Livingstone Elsevier; 2009. pp. 2737-2752.
2. Centro Nacional de Epidemiología. Instituto de Salud Carlos III. Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica. Protocolos de la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica. Madrid, 2013. Disponible en: https://www.isciii.es/QueHacemos/Servicios/VigilanciaSaludPublicaRENAVE/EnfermedadesTransmisibles/Documents/PROTOCOLOS/PROTOCOLOS%20EN%20BLOQUE/PROTOCOLOS_RENAVE-ciber.pdf [Consultado el 17/05/2020].
3. Arreaza L, Vázquez J. Portadores de meningococo: un enigma a finales del siglo XX. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2000; 18(7):352-355.
4. Grupo de trabajo de enfermedad meningocócica de la Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones. Recomendaciones de vacunación frente a enfermedad meningocócica invasiva. Comisión de Salud Pública del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social, marzo 2019. https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/docs/Recomendaciones_Vacunacion_Meningococo.pdf [consultado el 17/05/2020]
5. Cohn A. Meningitis. En Heymann DL, editor. Control of communicable diseases manual. 20ª edición. Washington: American Public Health Association; 2015.
6. Stein-Zamir C, Shoob H, Sokolov I, Kunbar A, Abramson N et al. The clinical features and long-term sequelae of invasive meningococcal disease in children. *Pediatr Infect Dis J* 2014; 33: 777-779.
7. Pace D, Pollard AJ. Meningococcal disease: Clinical presentation and sequelae. *Vaccine* 2012; 30(Supl2): B3-9.
8. Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud. Acuerdo nº 413. Pleno 18 diciembre 2000. Disponible en: <http://www.mscbs.gob.es/organizacion/consejoInterterri/docs/413.pdf> [consultado el 17/05/2020].
9. Grupo de trabajo de enfermedad meningocócica de la Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones. Revisión del programa de vacunación frente a enfermedad meningocócica por serogrupo C. Comisión de Salud Pública del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad, 2013. Disponible en: <https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/docs/MenC.pdf> [consultado el 17/05/2020].
10. Grupo de trabajo de enfermedad meningocócica de la Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones. Situación actual de la enfermedad meningocócica en España. Modificación de la pauta de vacunación frente a meningococo C. Comisión de Salud Pública del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud. Ministerio Sanidad y Consumo, 2005. Disponible en: https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/docs/MenC_MARZO_2006.pdf [consultado el 17/05/2020].
11. Grupo de trabajo vacunación en población adulta y grupos de riesgo de la Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones. Comisión de Salud Pública del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud. Vacunación en población adulta. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social. Septiembre 2018. Disponible en: <http://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/recoVacunasAdultos.htm> [consultado el 17/05/2020].
12. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social. Histórico coberturas de vacunación. Disponible en: <https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/HistoricoCoberturas.htm> [consultado el 17/05/2020].
13. Centro Nacional de Epidemiología. Enfermedad meningocócica en España. Análisis de la temporada 2017-2018. Disponible en: <http://revista.isciii.es/index.php/bes/issue/view/245> [consultado el 17/05/2020]
14. Ramsay ME, Andrews NJ, Trotter CL, Kaczmarski EB, Miller E. Herd immunity from meningococcal serogroup C conjugate vaccination in England: database analysis. *BMJ* 2003; 326: 365-366.
15. Larrauri A, Cano R, García M, Mateo S. Impact and effectiveness of meningococcal C conjugate vaccine following its introduction in Spain. *Vaccine*. 2005 Jul 14; 23(32): 4097-100.
16. Trotter CL, Andrews NJ, Kaczmarski EB, Miller E, Ramsay ME. Effectiveness of meningococcal serogroup C conjugate vaccine 4 years after introduction. *Lancet*. 2004; 364(9431): 365-367.
17. Snape MD, Kelly DF, Green B, Moxon ER, Borrow R, Pollard AJ. Lack of serum bactericidal activity in preschool children two years after a single dose of serogroup C meningococcal polysaccharide-protein conjugate vaccine. *Pediatr Infect Dis J* 2005; 24(2): 128-131.
18. Arteagoitia J, García M, Sáez I, Muniozgueren N, González I. Encuesta de seroprevalencia de la Comunidad autónoma del País Vasco. Servicio Central de Publicaciones del Gobierno Vasco. Vitoria 2011. Disponible en: http://www.euskadi.eus/contenidos/informacion/publicaciones_departamento/es_def/adjuntos/salud_publica/seroprevalencia.pdf [consultado el 17/05/2020].
19. Findlow H, Campbell H, Lucidarme J, Andrews N, Linley E et al. Serogroup C Neisseria meningitidis disease epidemiology, seroprevalence, vaccine effectiveness and waning immunity, England, 1998/99 to 2015/16. *Euro Surveill* 2019; 24(1).



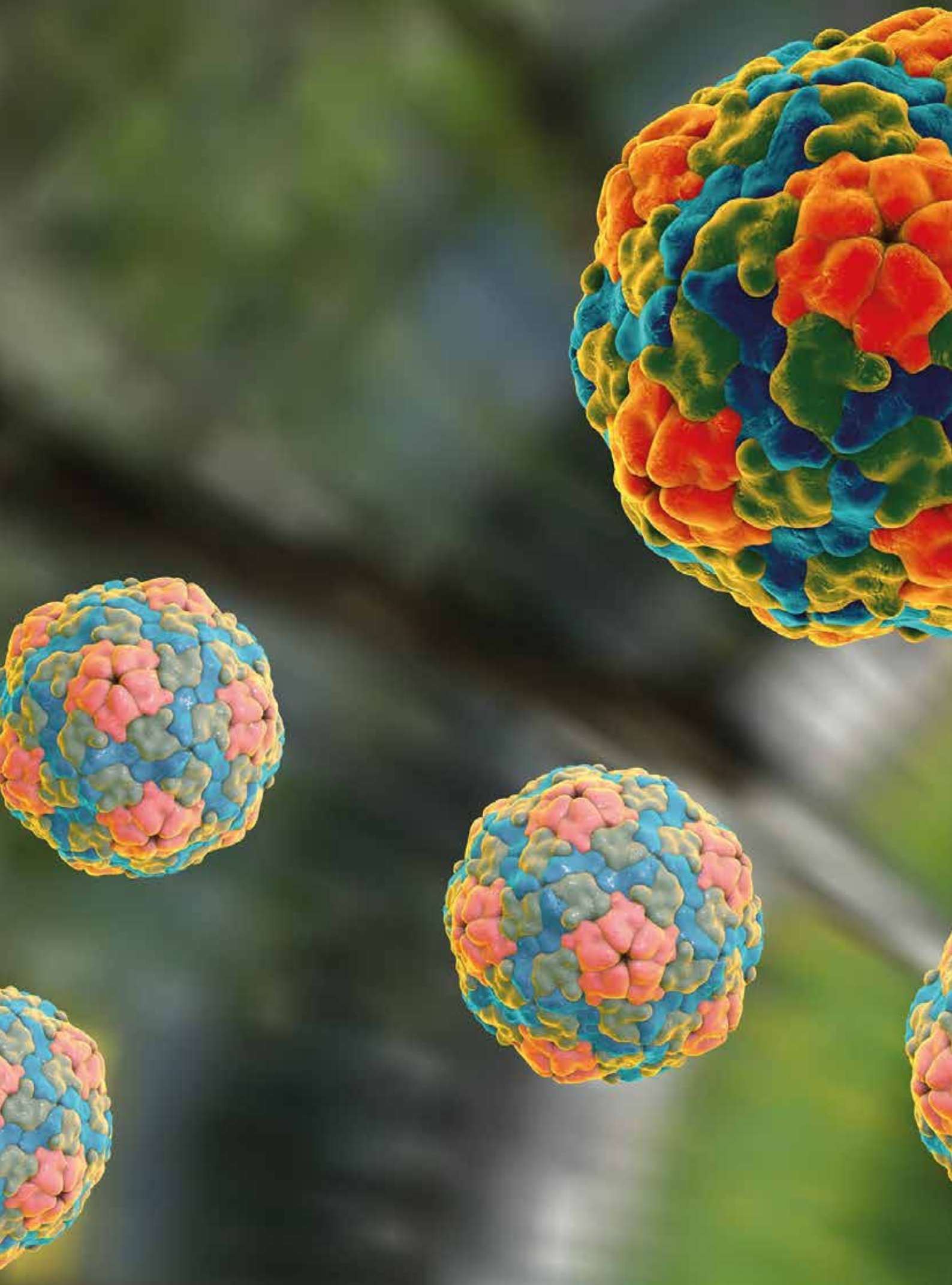
ENFERMEDAD
MENINGOCÓCICA
INVASIVA POR
SEROGRUPO C



ENFERMEDAD
MENINGOCÓCICA
INVASIVA POR
SEROGRUPO C

20. de Voer RM, Mollema L, Schepp RM, de Greeff SC, van Gageldonk PG et al. Immunity against *Neisseria meningitidis* serogroup C in the Dutch population before and after introduction of the meningococcal c conjugate vaccine. *PLoS One* 2010; 5(8): e12144.
21. Snape MD, Kelly DF, Lewis S, Banner C, Kibwana L et al. Seroprotection against serogroup C meningococcal disease in adolescents in the United Kingdom: observational study. *BMJ* 2008; 7659: 1487-1491.
22. Trotter CL, Borrow R, Findlow J, Holland A, Frankland S. Seroprevalence of antibodies against serogroup C meningococci in England in the postvaccination era. *Clin Vaccine Immunol* 2008; 15: 1694-1698.
23. Sakou II, Tzanakaki G, Tsoia MN, Sioumala M, Barbouni A et al. Investigation of serum bactericidal activity in childhood and adolescence 3-6 years after vaccination with a single dose of serogroup C meningococcal conjugate vaccine. *Vaccine* 2009; 33: 4408-4411.
24. Goldschneider I, Gotschlich EC, Artenstein MS. Human immunity to the meningococcus. I. The role of humoral antibodies. *J Exp Med* 1969; 129(6): 1307-1326.
25. European Centre for Disease Prevention and Control. Invasive meningococcal disease. Annual epidemiological report for 2016. Stockholm: ECDC, 2018. Disponible en: https://ecdc.europa.eu/sites/portal/files/documents/AER_for_2016-invasive-meningococcal-disease_1.pdf [consultado el 17/05/2020].
26. Giuliani M, Bartolini E, Galli B, Santini N, Lo Surdo F et al. Human protective response induced by meningococcus B vaccine is mediated by the synergy of multiple bactericidal epitopes. *Sci Reports* 2018; 8: 3700.
27. Ladhani Sh, Giuliani M, Biolchi A, Pizza M, Beebeejaun K et al. Effectiveness of meningococcal B vaccine against endemic hypervirulent *Neisseria meningitidis* W strain, England. *Emerg Infect Dis* 2016; 22: 309-311.
28. Perrett KP, Jin C, Clutterbuck E, John TM, Winter AP et al. B cell memory to a serogroup C meningococcal conjugate vaccine in childhood and response to booster: little association with serum IgG antibody. *J Immunol* 2012; 189(5): 2673-2681.
29. D. F. Kelly, M. D. Snape, K. P. Perrett, E. A. Clutterbuck, S. Lewis, G. B. Rohner, M. Jones, L. M. Yu, and A. J. Pollard. Plasma and memory b-cell kinetics in infants following a primary schedule of CRM197-conjugated serogroup C meningococcal polysaccharide vaccine. *Immunology* 2009; 127(1): 134-143.







3.12.

HEPATITIS A

3.12.

HEPATITIS A

INTRODUCCIÓN

La hepatitis A es una infección aguda del hígado, provocada por el virus de la hepatitis A (VHA), familia *Picornaviridae*, género *Hepatovirus*. La enfermedad suele ser autolimitada y los síntomas típicos son ictericia y coluria, acompañados habitualmente de fiebre, malestar, náuseas y anorexia. En la población infantil suele ser asintomática, aumentando su expresión clínica y gravedad con la edad¹. Se presenta tanto de forma esporádica como epidémica. La OMS categoriza a los países según el nivel de endemidad en baja, intermedia y alta, en relación con las condiciones higiénico-sanitarias². España se considera un país de endemidad baja³.

El VHA se transmite de persona a persona por la vía fecal oral. La mayoría de los contagios ocurren en contactos estrechos, convivientes y familiares. Otras formas de transmisión son la hídrica y alimentaria y, muy raramente, la vía hemática. La población infantil juega un papel importante en la transmisión y es fuente de infección para las personas más mayores, ya que pasa inadvertida por ser en su mayoría asintomática⁴.

Las vacunas disponibles en España frente a la hepatitis A son altamente inmunógenas, alcanzando, tras la administración de dos dosis con un intervalo de 6-18 meses, una respuesta inmune adecuada al mes de la administración en el 100% de las personas vacunadas y a las dos semanas de la administración en el 90% de las personas adultas y en el 95% en la infancia y la adolescencia⁵. Desde la OMS se recomienda la vacunación en grupos de alto riesgo en los países de baja y muy baja endemidad⁶. Desde el CISNS se recomienda la vacunación en grupos de riesgo y como medida post-exposición para prevenir la infección en contactos de enfermos^{7,8}. En las ciudades de Ceuta y Melilla y Cataluña se recomienda la vacunación sistemática en la infancia⁷.

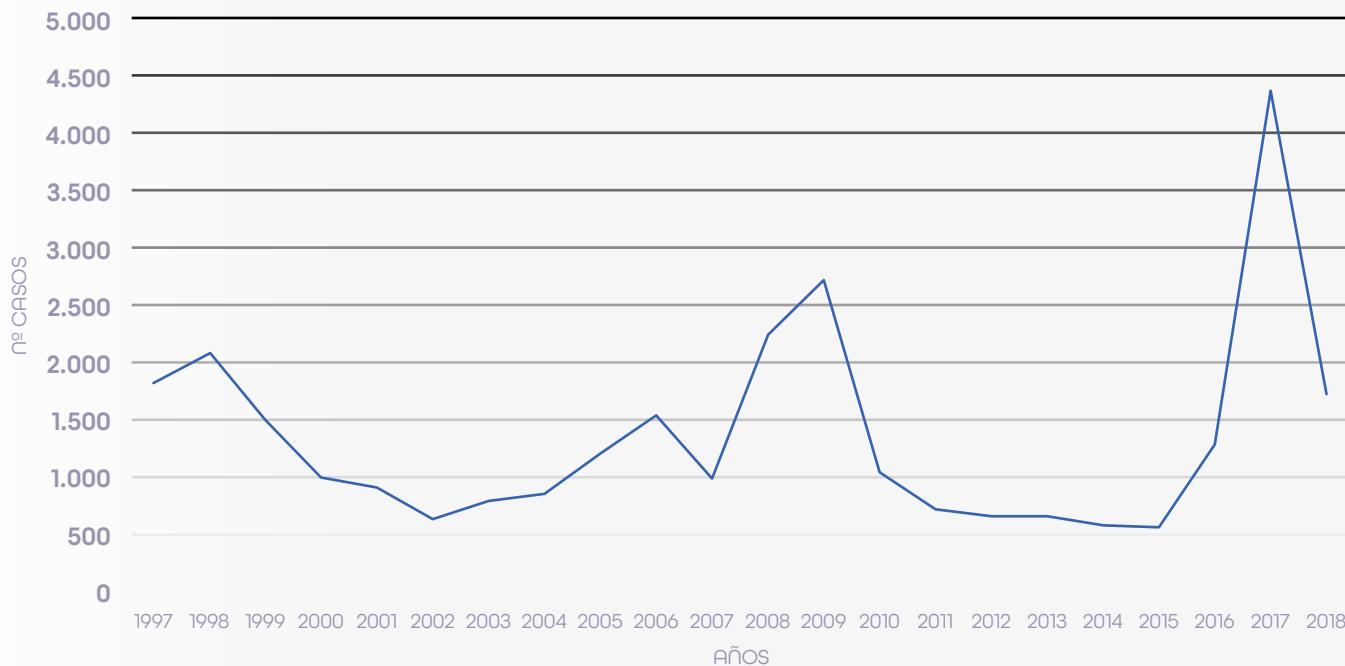
La hepatitis figura en el sistema de notificación EDO desde el año 1982. A partir de 1997 se desglosa en hepatitis A, hepatitis B y otras hepatitis, observándose un descenso en la incidencia desde los años 90⁹. En 2016 se notificaron 1.296 casos de hepatitis A, con una incidencia de 2,8 casos por 100.000 habitantes, más del doble del año anterior¹⁰, alcanzándose en 2017 la incidencia más alta (9,34 casos por 100.000 habitantes) (GRÁFICA 3.12.1). Aunque nuestro país es considerado de endemidad baja, en los últimos años ha aumentado el número de brotes¹¹, en su mayoría en colectivos de hombres que tienen prácticas sexuales con hombres^{12,13}, siendo de especial relevancia el que afectó entre 2016 y 2018 a varios países europeos¹⁴.

TÉCNICAS DE LABORATORIO

Se ha realizado determinación de anticuerpos totales frente a VHA, ampliándose el estudio de IgM anti-VHA en las muestras positivas:

- Técnicas:
 - Determinación de anticuerpos totales anti-VHA, por inmunoensayo de quimio-luminiscencia (IQL) tipo sándwich (LIAISON® Anti-HAV, Diasorin, Italia).
 - Determinación de anticuerpos IgM, por IQL de captura (LIAISON® HAV IgM).

Ambos ensayos se realizaron en el equipo LIAISON® XL (Diasorin).



FUENTE: Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica (RENAVE), CNE-ISCIII y Ministerio de Sanidad.

GRÁFICA 3.12.1

Hepatitis A: casos anuales (nº). España, 1997-2018.

● Interpretación de resultados:

- Anticuerpos totales. Cualitativa. El instrumento calcula automáticamente los niveles de anticuerpos anti-HAV expresados en valor de índice:
 - Resultado POSITIVO: índice $\leq 0,9$.
 - Resultado NEGATIVO: índice $\geq 1,1$.
 - Resultado INDETERMINADO: índice 0,9-1,1.

- Determinación de anticuerpos IgM. Cualitativa. El instrumento calcula automáticamente los niveles de anticuerpos anti-HAV expresados en valor de índice.
 - Resultado NEGATIVO: índice $\geq 0,9$.
 - Resultado POSITIVO: índice $\geq 1,1$.
 - Resultado INDETERMINADO: índice 0,9-1,1.

RESULTADOS

Se estudiaron 4.896 muestras de suero obtenidas de personas entre los 2 y los 59 años de edad, distribuidas en 8 grupos de edad.

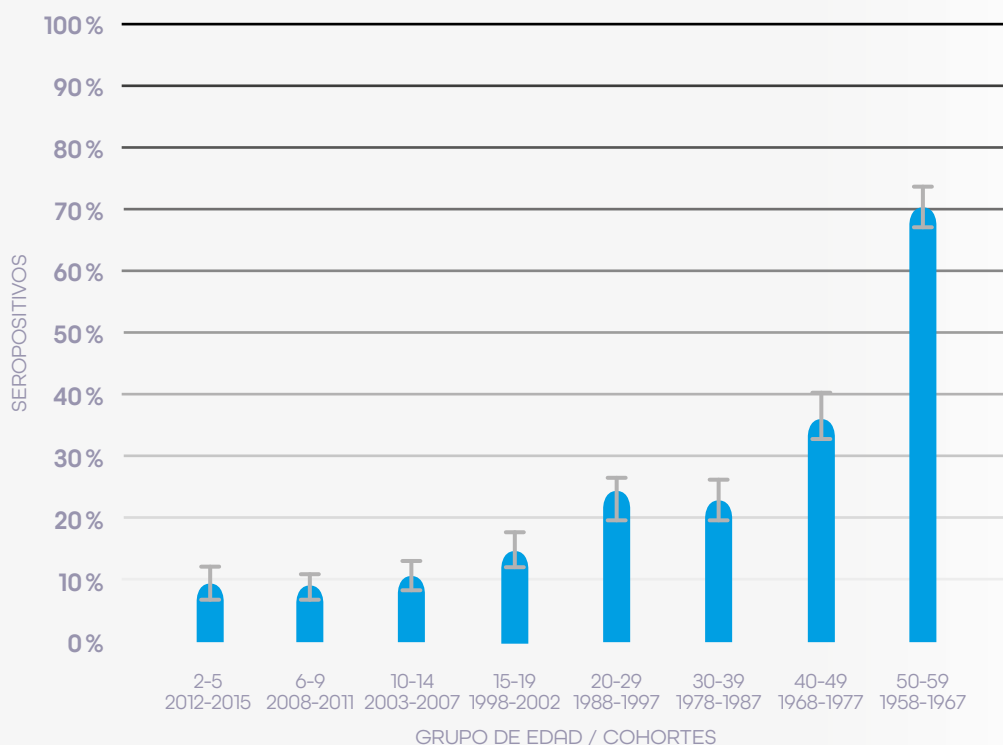
Se observó que la prevalencia de anticuerpos frente al VHA aumenta en función de la edad. La población menor de 15 años presenta prevalencias que se aproximan al 10%. Más allá de esa edad comienza a aumentar progresivamente, alcanzando más del 36% en el grupo de 40-49 y más del 70% en 50-59 años (GRÁFICA 3.12.2).

3.12.

HEPATITIS A

GRÁFICA 3.12.2

Población con anticuerpos frente a hepatitis A por grupos de edad/cohortes de nacimiento.

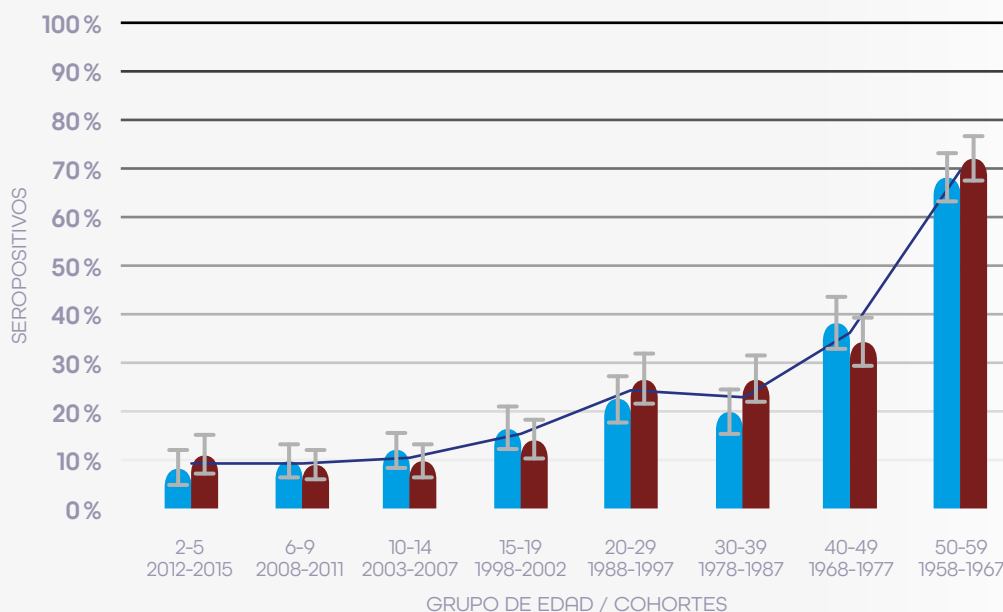


% SEROP.	9,27	8,93	10,46	15,05	24,29	22,94	36,11	70,17
IC95% LS	12,04	11,04	12,60	17,83	26,10	26,10	39,84	73,52
IC95% LI	6,71	6,82	8,17	12,27	19,62	19,62	32,68	66,82

Se observan diferencias de prevalencia por sexo, siendo superior en mujeres en el grupo de 2-5 años (IC95% 6,71-12,04), entre los 20 y los 39 años (IC95% 19,62%-26,1%) y en el grupo de 50-59 años (IC95% 66,82%-73,52%), pero estas diferencias no son estadísticamente significativas (GRÁFICA 3.12.3).

GRÁFICA 3.12.3

Población con anticuerpos frente a hepatitis A por grupo de edad/cohortes de nacimiento y sexo.



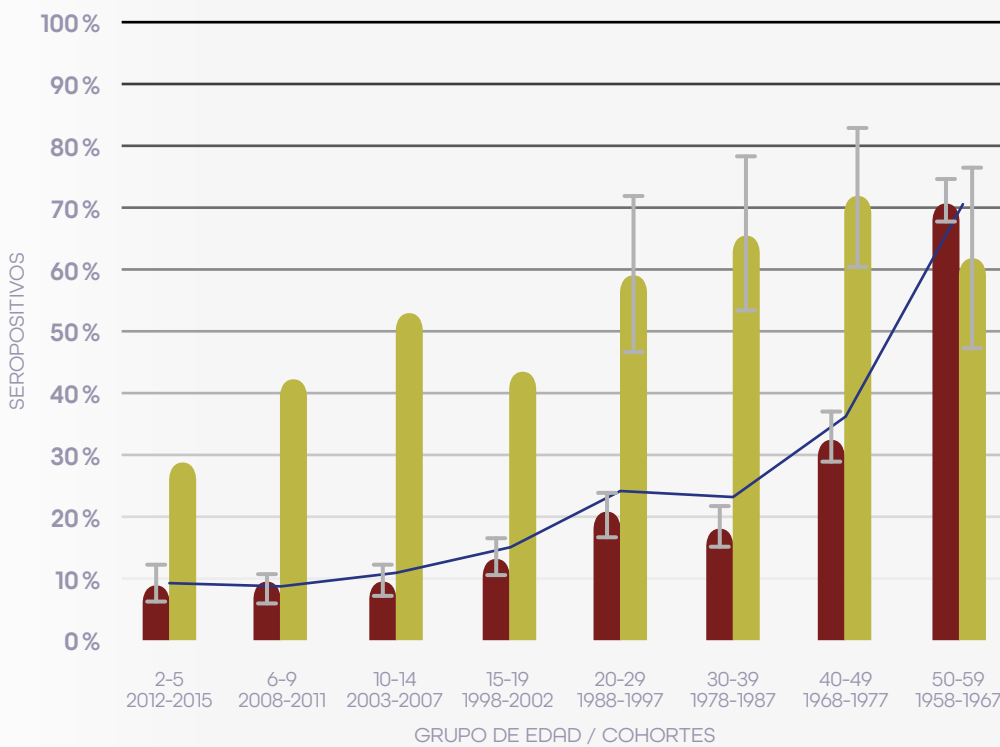
HOMBRES	8,02	9,39	11,43	16,17	22,37	19,71	38,17	68,32
MUJERES	10,59	8,44	9,44	13,87	26,25	26,22	33,99	71,98
TOTAL	9,27	8,93	10,46	15,05	24,29	22,94	36,11	70,17

La proporción de personas inmunes es significativamente mayor en aquellas de origen extranjero que en las de origen español en prácticamente todos los grupos de edad, excepto en el de mayor edad, donde se igualan. En los grupos de edad entre los 20 y los 49 años se observa que la diferencia es estadísticamente significativa. Sin embargo, y teniendo en cuenta el pequeño número de personas nacidas fuera de España en los grupos de edad menores de 20 años, no se ha podido calcular el IC. En cualquier caso, estos datos deben interpretarse teniendo esto en cuenta.

3.12. HEPATITIS A

GRÁFICA 3.12.4

Población con anticuerpos frente a hepatitis A según país de nacimiento y grupos de edad/cohortes de nacimiento.



	2-5 2012-2015	6-9 2008-2011	10-14 2003-2007	15-19 1998-2002	20-29 1988-1997	30-39 1978-1987	40-49 1968-1977	50-59 1958-1967
ESPAÑA	8,98	8,26	9,61	13,23	20,29	18,39	32,43	70,76
EXTRANJERO	28,68	42,36	53,16	43,73	59,16	65,35	71,88	61,80
TOTAL	9,27	8,93	10,46	15,05	24,29	22,94	36,11	70,17

* En los grupos de edad de extranjeros entre 2 y 19 años no se calcula el IC debido al bajo número de casos.

Teniendo en cuenta que algunas CCAA vacunan sistemáticamente en la infancia (Cataluña, Ceuta y Melilla) y que la tasa de incidencia en otros países es más elevada, se ha realizado un análisis excluyendo a esta población para reflejar mejor la infección natural. En la GRÁFICA 3.12.5 y la TABLA 3.12.1 se muestran los resultados comparados de ambos análisis, observando diferencias significativas en la prevalencia de anticuerpos en menores de 40 años. Se observa una infección natural por VHA entre 3-5% en menores de 20 años.

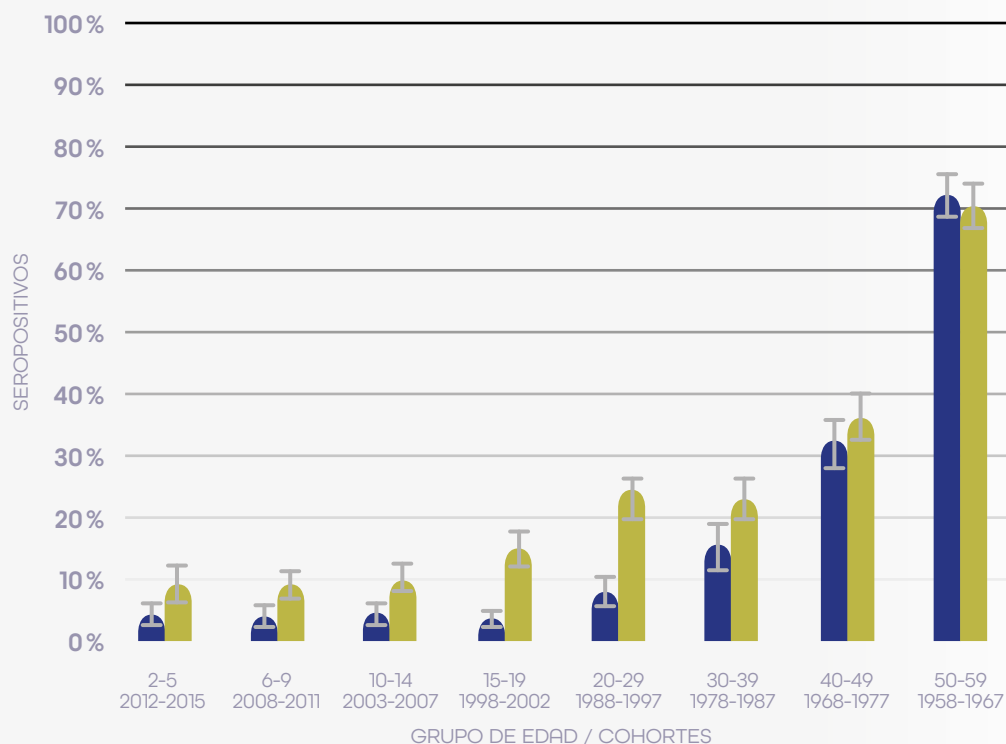
Para valorar la presencia de infección aguda se estudió la presencia de anticuerpos IgM anti-VHA en los resultados positivos para anticuerpos anti-VHA totales. Se encontraron 14 muestras positivas y 7 fueron reactivas en el punto de corte, lo que supone una prevalencia ponderada del 0,20% de infección aguda (IC95% 0,00%-0,87%). La distribución por edad y sexo de estos casos se muestra en la TABLA 3.12.2.

3.12.

HEPATITIS A

GRÁFICA 3.12.5

Población inmune frente a hepatitis A según grupo de edad/cohorte: población total de España y con exclusiones.*



GRUPO DE EDAD / COHORTES	% SEROP. EXCLUSIONES*	% SEROP. TOTAL
2-5 (2012-2015)	4,53	9,27
6-9 (2008-2011)	3,76	8,93
10-14 (2003-2007)	4,27	10,46
15-19 (1998-2002)	3,49	15,05
20-29 (1988-1997)	8,01	24,29
30-39 (1978-1987)	15,35	22,94
40-49 (1968-1977)	32	36,11
50-59 (1958-1967)	71,99	70,17

* Población de España excluyendo la población de Cataluña, Ceuta, Melilla y personas nacidas fuera de España.

TABLA 3.12.1

Prevalencia de anticuerpos frente a hepatitis A por grupos de edad en España, 2017-2018.

	Grupos de edad							
	2 a 5	6 a 9	10 a 14	15 a 19	20 a 29	30 a 39	40 a 49	50 a 59
Prevalencia global (%) (IC95%)	9,27 (6,71-12,04)	8,93 (6,82-11,04)	10,46 (8,17-12,6)	15,05 (12,27-17,83)	24,29 (19,62-26,1)	22,94 (19,62-26,1)	36,11 (32,68-39,84)	70,17 (66,82-73,52)
Prevalencia* (%) (IC95%)	4,66 (2,72-6,83)	4,00 (2,61-5,54)	4,71 (3,06-6,52)	5,09 (3,22-7,17)	11,10 (8,17-14,04)	18,91 (15,6-22,15)	34,84 (31,16-38,95)	71,81 (68,13-75,70)
Prevalencia** (%) (IC95%)	4,53 (2,86-6,20)	3,76 (2,15-5,55)	4,27 (2,75-5,90)	3,49 (2,32-4,86)	8,01 (5,48-10,54)	15,35 (11,85-18,85)	32,00 (28,07-35,75)	71,99 (68,62-75,54)

* Excluyendo población de Cataluña, Ceuta y Melilla. ** Excluyendo población de Cataluña, Ceuta y Melilla y nacidos fuera de España.

TABLA 3.12.2

Casos con infección aguda por hepatitis A, según grupo de edad y sexo.

		Sexo	
		Hombre	Mujer
Grupo de edad (cohortes de nacimiento)	2-5 (2012-2015)	0	2
	6-9 (2008-2011)	1	0
	10-14 (2003-2007)	1	0
	15-19 (1998-2002)	0	1
	20-29 (1988-1997)	0	0
	30-39 (1978-1987)	1	0
	40-49 (1968-1977)	1	0
	50-59 (1958-1967)	2	4

Los resultados de seroprevalencia en función del **recuerdo de haber padecido la enfermedad en el pasado** muestran una relación estadísticamente significativa. Del mismo modo, el recuerdo de **antecedente de vacunación** se relaciona de forma significativa con una mayor prevalencia de anticuerpos anti-VHA totales (TABLA 3.12.3).

3.12.

HEPATITIS A

TABLA 3.12.3

Población con anticuerpos frente a hepatitis A en función del recuerdo de antecedente de la enfermedad y de vacunación frente a hepatitis A.

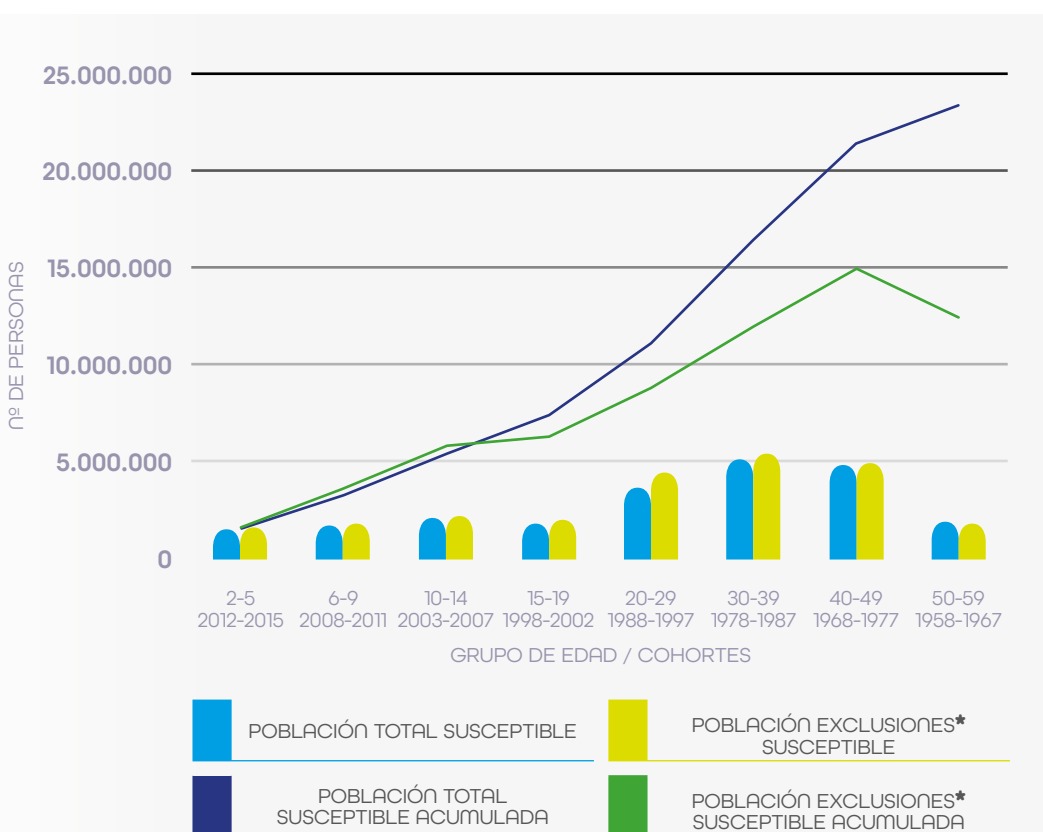
		Prevalencia anti-VHA totales		
		%	LS 95%	LI 95%
Antecedente de enfermedad	SÍ (n=78)	91	86,8	95,2
	NO (n=4.755)	31,3	30,4	32,2
		Prevalencia anti-VHA totales		
		%	LS 95%	LI 95%
Antecedente de vacunación	SÍ (n=803)	44,6	41,9	47,3
	NO (n=2.185)	31,3	30	32,6

Según el hábitat, no se encuentran diferencias de seroprevalencia entre las personas que viven en ciudades pequeñas o pueblos y en las ciudades de 100.000 a 500.000 habitantes y capitales de provincia.

Se observa una alta proporción de personas susceptibles a la infección por VHA en la población, sobre todo en menores de 50 años. Un 88,9% de la población entre 2 y 19 años y un 71,5% de la población entre 20 y 49 años no muestran anticuerpos frente a VHA. La población susceptible acumulada menor de 60 años en España supera los 20 millones de personas (GRÁFICA 3.12.6).

GRÁFICA 3.12.6

Población susceptible total y excluyendo Ceuta, Melilla y Cataluña, a hepatitis A por grupos de edad/cohortes.



*Excluyendo población de Cataluña, Ceuta y Melilla.

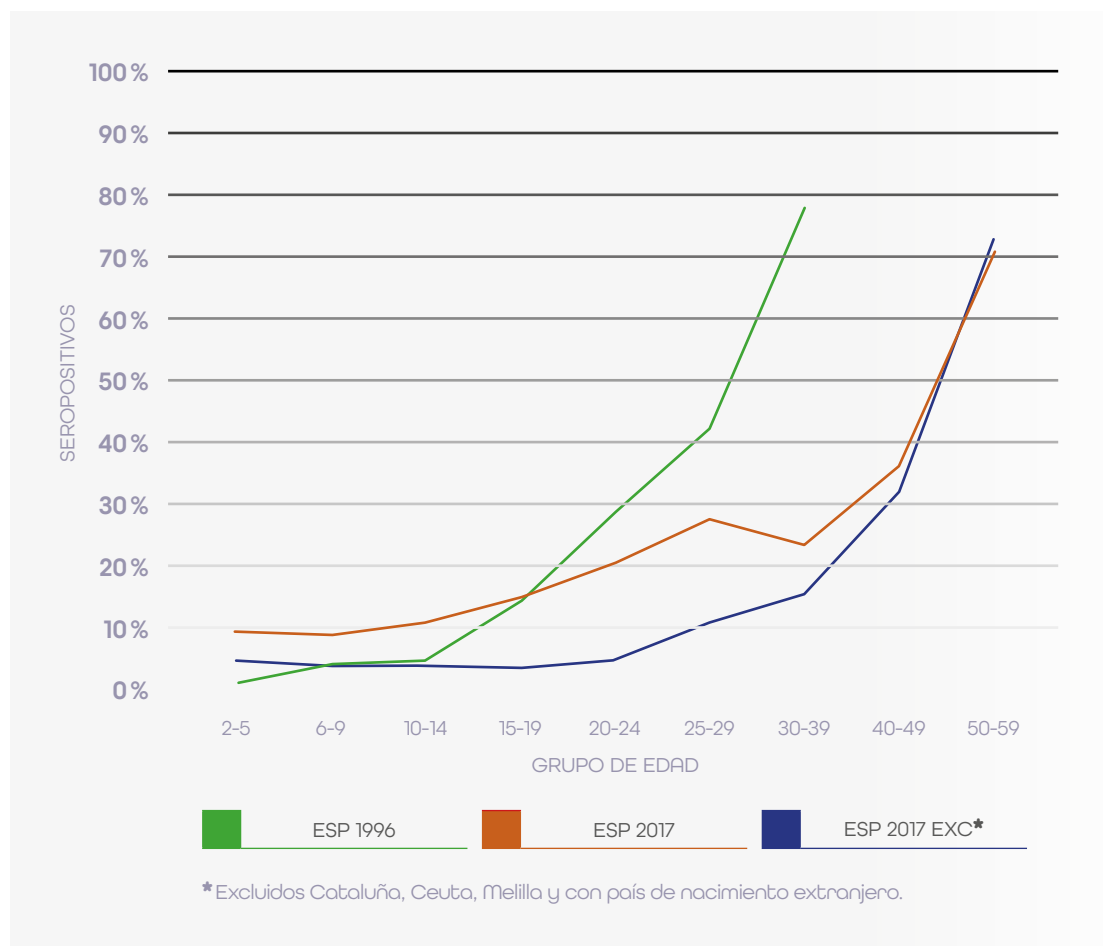
3.12.

HEPATITIS A

Si comparamos con el estudio de seroprevalencia realizado en 1996 (GRÁFICA 3.12.7), se puede observar que la población inmune en menores de 15 años es superior en la actualidad, sobre todo en el grupo de edad entre 2 y 5 años, donde un 1,1% en 1996 eran inmunes (IC95% 0%-2,3%) frente al 9,3% (IC95% 6,7%-12%) en la actualidad, observándose un aumento en edades más tardías. Si excluimos del análisis la población de Cataluña, Ceuta, Melilla y las personas con país de origen extranjero, la curva se desplaza de la obtenida en 1996, reflejando el tiempo transcurrido entre ambos estudios.

GRÁFICA 3.12.7

Población con anticuerpos frente a hepatitis A por grupos de edad. Comparación de los resultados obtenidos en 1996 y en 2017-2018.



DISCUSIÓN

La seroprevalencia frente a hepatitis A aumenta con la edad. Los niveles de anticuerpos totales frente a VHA en este estudio son inferiores al 10% en menores de 15 años y a partir de esa edad comienza a aumentar, sobre todo a partir de los 40 años. En el grupo de 50 a 59 años supera el 70%. Sin embargo, al analizar la infección natural, excluyendo la población con vacunación sistemática y extranjera, se observa una prevalencia menor del 5% mantenida en los grupos de edad entre 2 y 19 años. Esto sugiere circulación del virus en edades tempranas (posiblemente en guarderías), que puede influir en la transmisión del VHA en las personas cuidadoras de la población infantil (el 97,6% de los menores de 6 años de la muestra del estudio estaban escolarizados o acudían a guardería). Estos resultados son coherentes otros estudios realizados en CCAA como País Vasco¹⁵, Madrid¹⁶, Galicia¹⁷, Cataluña¹⁸ y Asturias¹⁹, países de nuestro entorno²⁰ y otros países desarrollados²¹.



Debe tenerse en cuenta que el trabajo de campo de este estudio se realizó en un momento en el que había un brote de HA en España, lo cual podría sobreestimar los resultados de infección aguda obtenidos. En cualquier caso, existen pocos datos de seroprevalencia de infección aguda en contextos de endemidad como el nuestro¹⁰.

En este estudio se ha encontrado mayor seroprevalencia de anticuerpos en las personas procedentes de países con mayor prevalencia de hepatitis A²². Estos resultados son también consistentes con los estudios realizados en comunidades autónomas y países similares al nuestro mencionados anteriormente.

Al comparar los resultados de este estudio con los obtenidos en el realizado en 1996, se puede observar una mayor prevalencia de anticuerpos en la población de 2-5 años y, en general, una disminución de la prevalencia de anticuerpos en la población mayor de 15 años, manteniéndose las cifras más altas en las cohortes de mayor edad, que tuvieron mayor exposición al VHA. Estos resultados reflejan la mejora en las condiciones higiénico-sanitarias en nuestro país, que ha propiciado un aumento del número de susceptibles que llegan a la edad adulta al haber disminuido la probabilidad de infección²³, y el desplazamiento de las cohortes cuya inmunidad se debe al contacto con el virus.

En el estudio de 1996 se observó mayor probabilidad de presentar anticuerpos en el medio rural que en el urbano como consecuencia, en general, del desarrollo más tardío en la mejora en las condiciones higiénico-sanitarias en el medio rural. Sin embargo, en los últimos 20 años esta diferencia se ha difuminado y actualmente no se observan diferencias de seroprevalencia por hábitat según el tamaño de la población.

Finalmente, al excluir en el análisis a la población de las CCAA con vacunación universal y nacidos fuera de España, se observa que la presencia de seroprevalencia en la infancia indica la existencia de una pequeña circulación de VHA en la infancia. La situación actual de infección por el VHA en la infancia y el aumento de susceptibilidad en la población adulta, junto con cambios sociales y culturales, están favoreciendo la aparición de casos y brotes de hepatitis A en la población adulta y en colectivos con prácticas de riesgo. Esto pone de manifiesto la importancia de la vigilancia epidemiológica en la identificación de casos y en la rápida intervención en brotes para limitar su extensión^{24,25,26}. Además, resalta la trascendencia de seguir las recomendaciones de vacunación preexposición en las personas susceptibles que tienen mayor riesgo de infección y de enfermedad grave, mediante la realización de serologías (en personas nacidas antes de 1967 para determinar su susceptibilidad). ///


BIBLIOGRAFÍA

1. Murphy TV, Feinstone SM, Bell BP. Hepatitis A Vaccines. En: Vaccines. Plotkin S, Orenstein W, Offit P edit. Sixth Edition. Elsevier Saunders, 2013.
2. World Health Organization. Hepatitis A. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-a> [consultado 17/05/2020].
3. Jacobsen KH. The global prevalence of hepatitis A virus infection and susceptibility: a systematic review. Geneva, Switzerland. World Health Organization, 2009. Disponible en: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/70180/WHO_IVB_10.01_eng.pdf;jsessionid=0364283D485A59CD1691721DF2ECD1D8?sequence=1 [consultado 17/05/2020].
4. Heymann DL (Editor). Control of Communicable Diseases Manual. 20 Edición. Washington: American Public Health Association, 2011.
5. Theeten H, Van Herck K, Van Der Meeren O, Crasta P, Van Damme P et al. Long-term antibody persistence after vaccination with a 2-dose Havrix™ (inactivated hepatitis A vaccine): 20 years of observed data, and long-term model-based predictions. *Vaccine* 2015; 33: 5723-5727.
6. World Health Organisation. WHO position paper on hepatitis A vaccines—June 2012. *Wkly Epidemiol Rec* 2012; 87: 261-276.
7. Grupo de trabajo de la Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones. Recomendaciones de vacunación frente a hepatitis A en grupos de riesgo. Comisión de Salud Pública del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional, 2017. Disponible en: https://www.msbs.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/docs/Recomend_HepatitisA.pdf [consultado 17/05/2020].
8. Grupo de trabajo vacunación en población adulta y grupos de riesgo de la Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones. Vacunación en grupos de riesgo de todas las edades y en determinadas situaciones. Comisión de Salud Pública del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social, julio 2018. Disponible en: https://www.msbs.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/VacGruposRiesgo/docs/VacGruposRiesgo_todas_las_edades.pdf [consultado 17/05/2020].
9. Centro Nacional de Epidemiología. Instituto de Salud Carlos III. Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica. Protocolos de la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica. Madrid, 2013. Disponible en: https://www.isciii.es/QueHacemos/Servicios/VigilanciaSaludPublicaRENAVE/EnfermedadesTransmisibles/Documents/PROTOCOLOS/PROTOCOLOS%20EN%20BLOQUE/PROTOCOLOS_RENAVE-ciber.pdf [Consultado el 17/05/2020].
10. Resultados de la Vigilancia Epidemiológica de las enfermedades transmisibles. Informe anual. Año 2016. Disponible en: <http://gesdoc.isciii.es/gesdoccontroller?action=download&id=25/01/2019-d8ee271b6f> [consultado 17/05/2020].
11. Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica. Instituto de Salud Carlos III. Resultados de la vigilancia epidemiológica de las enfermedades transmisibles. Informe anual. Año 2016. Disponible en: <http://gesdoc.isciii.es/gesdoccontroller?action=download&id=25/01/2019-d8ee271b6f> [consultado 17/05/2020].
12. ECDC. Rapid risk assessment: Hepatitis A outbreak in the EU/EEA mostly affecting men who have sex with men, 3rd update, 28 June 2017. Disponible en: <https://ecdc.europa.eu/en/publications-data/rapid-risk-assessment-hepatitis-outbreak-eueea-mostly-affecting-men-who-have-sex> [consultado 17/05/2020].
13. Rodríguez-Tajes S, Perpiñán E, Caballol B, Lens S, Mariño Z et al. Hepatitis A outbreak in Barcelona among men who have sex with men (MSM), January-June 2017: A hospital perspective. *Liver Int* 2018; 38(4): 588-593.
14. ECDC. Epidemiological update: Hepatitis A outbreak in the EU/EEA mostly affecting men who have sex with men. Disponible en: <https://ecdc.europa.eu/en/news-events/epidemiological-update-hepatitis-outbreak-eueea-mostly-affecting-men-who-have-sex-men-2> [consultado 17/05/2020].
15. Arteagoitia J, García M, Sáez I, Muniozguren N, González I. I Encuesta de seroprevalencia de la Comunidad autónoma del País Vasco. Servicio Central de Publicaciones del Gobierno Vasco. Vitoria 2011. Disponible en: http://www.euskadi.eus/contenidos/informacion/publicaciones_departamento/es_def/adjuntos/salud_publica/seroprevalencia.pdf [consultado 17/05/2020].
16. García Comas L, Ordobás M, Sanz JC, Ramos B, García J et al. IV Encuesta de serovigilancia de la Comunidad de Madrid. Consejería de Sanidad. Dirección General de Atención Primaria. Documento Técnico de Salud Pública. Madrid 2015. Disponible en: <https://www.comunidad.madrid/publicacion/ref/17741> [consultado 17/05/2020].
17. Enquisa Galega de Seroprevalencia 2007. Boletín Epidemiológico de Galicia. 2008; XXI (5). Disponible en: <https://www.sergas.es/Saude-publica/Documents/416/BEG508.pdf> [consultado 17/05/2020].
18. Godoy P, Carmona G, Manzanares S, Jane M, Borràs E et al. Trends and risk factors of hepatitis A in Catalonia after the introduction of a hepatitis A+B vaccination programme. *J Viral Hepat* 2018; 25: 1001-1007.
19. Encuesta de Seroprevalencia de Asturias. Año 2009. Resultados sin publicar.
20. Gergely AE, Bechet S, de Fanti AS, Le Guern AS, Goujon C et al. Hepatitis A seroprevalence in a population of immigrants at a French vaccination center. *J Travel Med* 2011; 18: 126-129.



21. Ernst KC, Erhart LM. The role of ethnicity and travel on Hepatitis A vaccination coverage and disease incidence in Arizona at the United States-Mexico Border. *Hum Vaccin Immunother* 2014; 10: 1396-1403.
22. Jacobsen KH, Wiersma ST. Hepatitis A virus seroprevalence by age and world region, 1990 and 2005. *Vaccine* 2010; 28: 6653-6657.
23. Lednar WM, Lemon SM, Kirkpatrick JW, Redfield RR, Fields ML et al. Frequency of illness associated with epidemic hepatitis A virus infection in adults. *Am J Epidemiol* 1985; 122: 226-233.
24. European Centre for Disease Prevention and Control. Epidemiological update – overview of hepatitis A in EU countries as of 1 August 2017. Disponible en: <https://ecdc.europa.eu/en/news-events/epidemiological-update-overview-hepatitis-eu-countries-1-august-2017> [consultado 17/05/2020]
25. European Centre for Disease Prevention and Control. Hepatitis A outbreaks in the EU/EEA mostly affecting men who have sex with men – third update, 28 June 2017. Stockholm: ECDC; 2017.
26. Gassowski M, Michaelis K, Wenzel JJ, Faber M, Figoni J et al. Two concurrent outbreaks of hepatitis A highlight the risk of infection for non-immune travellers to Morocco, January to June 2018. *Euro Surveill* 2018; 23: 1800329.





3.13.

**HEPATITIS B
Y HEPATITIS D**

3.13.

HEPATITIS B
Y HEPATITIS D

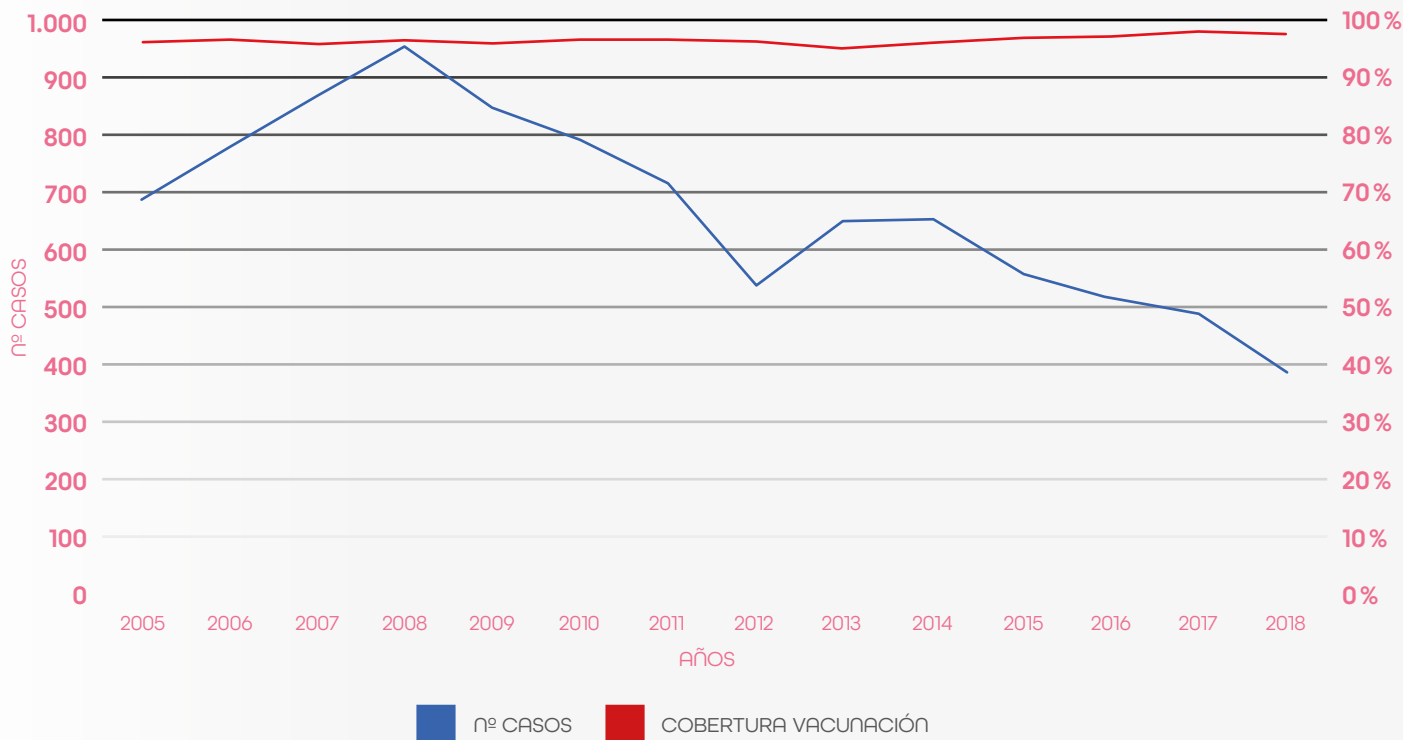
INTRODUCCIÓN

La hepatitis B es una infección hepática causada por el virus de la hepatitis B (VHB), familia *Hepadnaviridae*, género *Orthohepadnavirus*. La enfermedad aguda, es asintomática en el 85-90% de los casos y la forma clínica, cuando aparece, se caracteriza por fiebre, malestar general, anorexia, náuseas, vómitos, dolor abdominal, coluria, ictericia y elevación de las transaminasas¹. La presentación fulminante (1% de los casos) es más frecuente en embarazadas y recién nacidos de madre infectada. El 5% de los casos progresa a la forma crónica, habitualmente asintomática, en la que persiste la viremia. Esta forma crónica es más frecuente en pacientes con inmunodepresión y cuanto más temprana es la edad en que se produce la infección. El 0,5% de las infecciones crónicas se resuelven solas y entre el 15-20% evolucionan a cirrosis, que puede conducir a insuficiencia hepática y carcinoma hepatocelular².

El VHB se transmite por inoculación, contacto de mucosas o piel no íntegra con fluidos, tejidos y órganos que contienen el virus o por vía perinatal. Su distribución es mundial (más elevada en África Subsahariana, Europa del Este, Cuenca Amazónica y Asia, en especial China) y en nuestro medio está más vinculada a hombres jóvenes con prácticas de riesgo y sus contactos estrechos, siendo superior el riesgo de infección en la población procedente de otros países que en la autóctona³. En los datos de la RENAVE de 2018 no se observa diferencia por sexo⁴. La infección por el VHB queda latente en todos los casos, ya que aunque se resuelva y no condicione lesión hepática crónica, el genoma del virus permanece y la reactivación es posible en condiciones de inmunodepresión⁵.

La vacunación frente a la hepatitis B en España se inició en el año 1982 en grupos de riesgo. En 1992, desde el CISNS se recomendó la implantación del programa de vacunación en adolescentes, que se había iniciado en Cataluña en 1991 y que en 2004 estaba incluido en todas las CCAA. En el primer calendario de vacunación del CISNS, de 1996, se incluyó la vacunación frente a hepatitis B en adolescentes, pero con la recomendación de introducir la vacunación sistemática en recién nacidos (que ya había comenzado en algunas CCAA desde 1991)⁶. La cobertura de vacunación fue muy alta desde su introducción, alcanzando una cobertura con tres dosis del 95,5% en el año 2018⁷. Actualmente, se administran tres dosis a los 2, 4 y 11 meses. Las CCAA deben asegurar la realización de cribado prenatal y la vacunación al nacer a los hijos/as de madres portadoras⁸.

La inclusión de la hepatitis B entre las EDO se realizó en España en 1995⁹. A partir de 1997, la RENAVE inició la recogida de casos de hepatitis B con la declaración agregada semanal de todo caso sospechoso. En el año 2005, se incluyó la declaración individualizada (con variables demográficas, clínicas y de vacunación) y a partir de 2014 la declaración de los casos individualizados se modificó incluyendo solo casos probables y confirmados (no sospechosos) y ampliándose la encuesta epidemiológica con variables de exposición y riesgo de infección¹⁰. En 2005, se notificaron casi 700 casos de hepatitis B aguda, observándose un pico en 2008 seguido de un descenso progresivo hasta 2018, en el que se notificaron 392 casos autóctonos (tasa de incidencia 0,84 casos por 100.000 habitantes) (GRÁFICA 3.13.1). Las tasas en hombres fueron superiores a las de mujeres en todo el periodo y en ambos sexos se observa un descenso significativo⁴ (GRÁFICA 3.13.1).



FUENTE: Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica (RENAVE), CNE-ISCIII y Ministerio de Sanidad.

GRÁFICA 3.13.1

Hepatitis B: casos anuales (nº) y coberturas de vacunación (%). España, 2005-2018.

TÉCNICAS DE LABORATORIO

Se realizó determinación de anti-HBc total, anti-HBs, HBsAg, ADN del VHB y genotipo del VHB, en el siguiente orden: anti-HBc y anti-HBs en todas las muestras, HBsAg y ADN en las muestras anti-HBc positivo o indeterminado, y genotipo en las muestras ADN positivo. En las muestras de suero que resultaron positivas para anti-HBc total, se estudiaron los anticuerpos totales frente al virus de la hepatitis D (anti-VHD total).

- Técnicas:

- Anti-HBc total: IQL -Inmunoquimioluminiscencia- competitivo (LIAISON® Anti-HBc, Diasorin) realizado en el equipo LIAISON® XL. Límite de detección del ensayo: 0,6 PEIU/ml.
- Anti-HBs: IQL directo tipo sandwich (LIAISON® Anti-HBs, Diasorin) realizado en el equipo LIAISON® XL. Límite de detección del ensayo, para detección y cuantificación: 3 mUI/ml.
- HBsAg: IQL directo tipo sándwich (LIAISON® XL Murex HBsAg Quant) realizado en el equipo LIAISON® XL.
- ADN: PCR anidada región HBsAg/pol, según método desarrollado en el CNM¹⁵, sensibilidad estimada: 200 UI/ml.
- Genotipo: secuenciación de los casos PCR positivos, según método desarrollado en el CNM¹⁵.
- Anti-VHD TOTAL: ensayo de quimioluminiscencia (CLIA), técnica LIAISON® XL (Diasorin). IQL indirecto cualitativo.

3.13.

HEPATITIS B
Y HEPATITIS D

- Interpretación de resultados:
 - Anti-HBc total: Cualitativa. Los niveles de anticuerpos anti-HBc se expresan en valor de índice.
 - Resultado POSITIVO: índice <0,9.
 - Resultado NEGATIVO: índice ≥1,1.
 - Resultado INDETERMINADO: índice 0,9-1,1.
 - Anti-HBs: Cuantitativa.
 - NEGATIVO: <3 mUI/ml.
 - POSITIVO: 3-10 mUI/ml.
 - POSITIVO: ≥10 mUI/ml con valor de cuantificación. Se considera por consenso nivel de protección por encima de 10 mUI/ml.
 - HBsAg: Cualitativa (reactivo, no Reactivo) y cuantitativa. Valor de corte del ensayo 0,05 UI/ml. Límite de detección del ensayo: 0,02 UI/ml.
 - Resultado POSITIVO: ≥0,05 UI/ml.
 - Resultado NEGATIVO: <0,05 UI/ml.
 - ADN: Cualitativa. Sensibilidad estimada del ensayo 200 UI/ml.
 - Resultado POSITIVO.
 - Resultado NEGATIVO.
 - Genotipo: Cualitativa (genotipos A-H). Sensibilidad estimada 200 UI/ml.
 - Anti-VHD Total: Cualitativa
 - Resultado POSITIVO.
 - Resultado NEGATIVO.

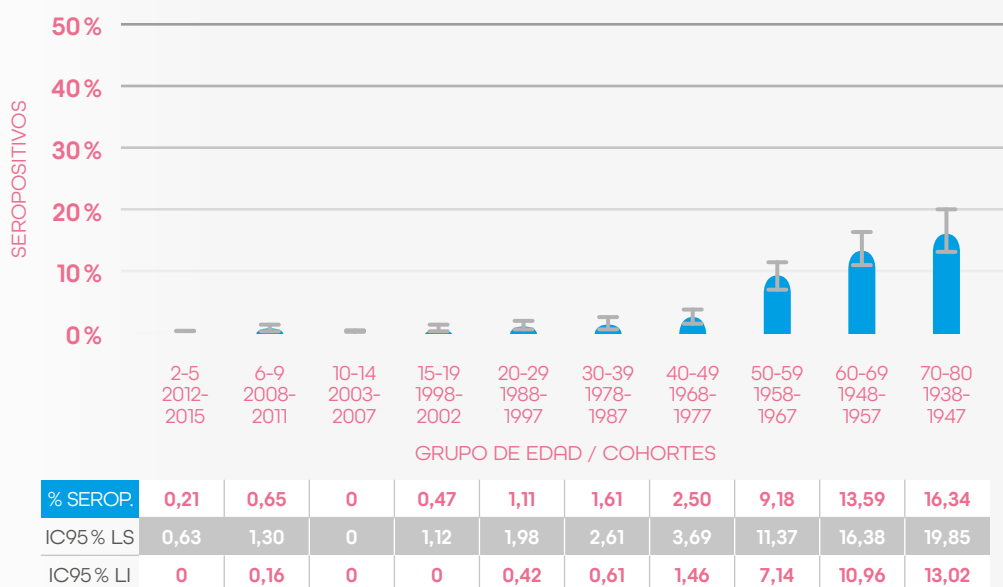
RESULTADOS

PREVALENCIA DE INFECCIÓN (ANTI-HBc, AGHBS Y ANTI-VHD)

Se estudiaron 6.056 muestras de suero de personas entre 2 y 80 años, distribuidas en 10 grupos edad. La prevalencia global de anticuerpos frente al antígeno del *core* (anti-HBc), que indica infección por VHB, es del 5,31% (IC95% 4,81%-5,84%). La prevalencia es muy baja (por debajo del 1%) en la población menor de 20 años, aumentando con la edad hasta alcanzar casi el 17% en el grupo de edad de 70 a 80 años (GRÁFICA 3.13.2). Solo se han detectado 6 casos en menores de 15 años, 4 son hijos/as de madre nacida en España y 2 de madre extranjera.

GRÁFICA 3.13.2

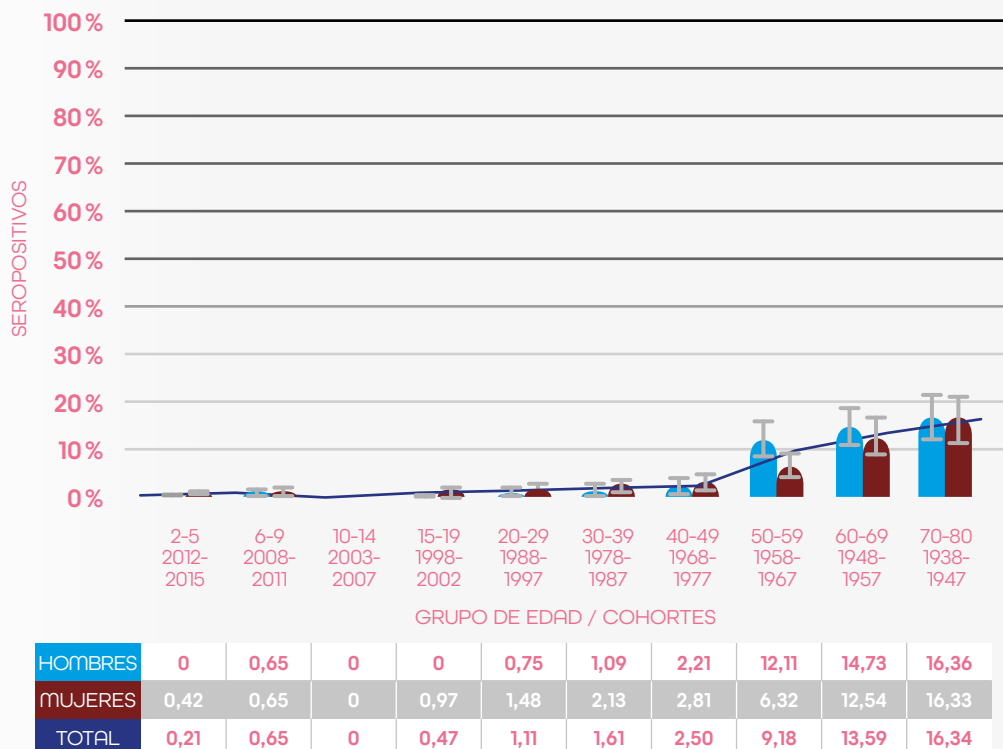
Población con anticuerpos anti-HBc (prevalencia de infección por VHB) por grupos de edad/cohortes de nacimiento.



La distribución por edad y sexo (GRÁFICA 3.13.3) muestra más casos en mujeres entre 25 y 50 años y, a partir de esa edad, son más elevados en hombres (12,1% frente a 6,3% en el grupo de 50-59 años de edad), aunque estas diferencias no son significativas.

GRÁFICA 3.13.3

Población con anticuerpos anti-HBc (prevalencia de infección por VHB) por grupos de edad/cohortes de nacimiento y sexo.



La tasa de infección global en la población nacida fuera de España es del 5,3% (IC95%: 4,7%-5,8%), ligeramente superior a la nacida en España (5,5% IC95%: 3,1%-7,9%). Al ser pocos casos, la desagregación por grupos de edad no permite realizar una comparación adecuada.

3.13.

HEPATITIS B Y HEPATITIS D

Existe mayor presencia de marcadores de hepatitis B en aquellas personas que referían **factores de exposición hemático** (acupuntura, diálisis, acudir al dentista, transfusiones, intervenciones invasivas) con respecto a los que no los refieren, siendo la diferencia estadísticamente significativa y, particularmente, en el caso de transfusiones previas, pruebas invasivas y antecedente de hepatitis C (TABLA 3.13.1).

TABLA 3.13.1

Población con anticuerpos anti-HBc (prevalencia de infección por VHB) según factores de riesgo de transmisión hemática.

		n	n	%	IC 95% LI	IC 95% LS
Transmisión hemática	Sí	2.828	186	6,5	5,6	7,4
	No	3.148	88	3,8	3,1	4,5
Acupuntura, tatuajes, infiltraciones	Sí	1.279	78	5,7	4,4	7
	No	4.697	196	5,1	4,5	5,7
Transfusión	Sí	336	36	11	7,7	14,3
	No	5.640	238	4,9	4,3	5,5
Prueba invasiva	Sí	2.064	157	7,7	6,5	8,9
	No	3.912	117	3,7	3,1	4,3
Diálisis	Sí	39	4	10,3	0,8	19,8
	No	5.937	270	5,3	4,7	5,9
Hemofilia	Sí	16	0	0	-	-
	No	5.960	274	5,3	4,8	5,9
Convivencia VHC	Sí	145	3	1,8	0	4
	No	5.831	271	5,4	4,8	6
Antecedente VHC	Sí	31	12	39	21,8	56,2
	No	5.945	262	5,1	4,5	5,7

Con respecto al recuerdo de haber padecido la enfermedad en el pasado, muestran una seroprevalencia de anti-HBc más elevada, y estadísticamente significativa, las personas con recuerdo de haber padecido la enfermedad (TABLA 3.13.2).

TABLA 3.13.2

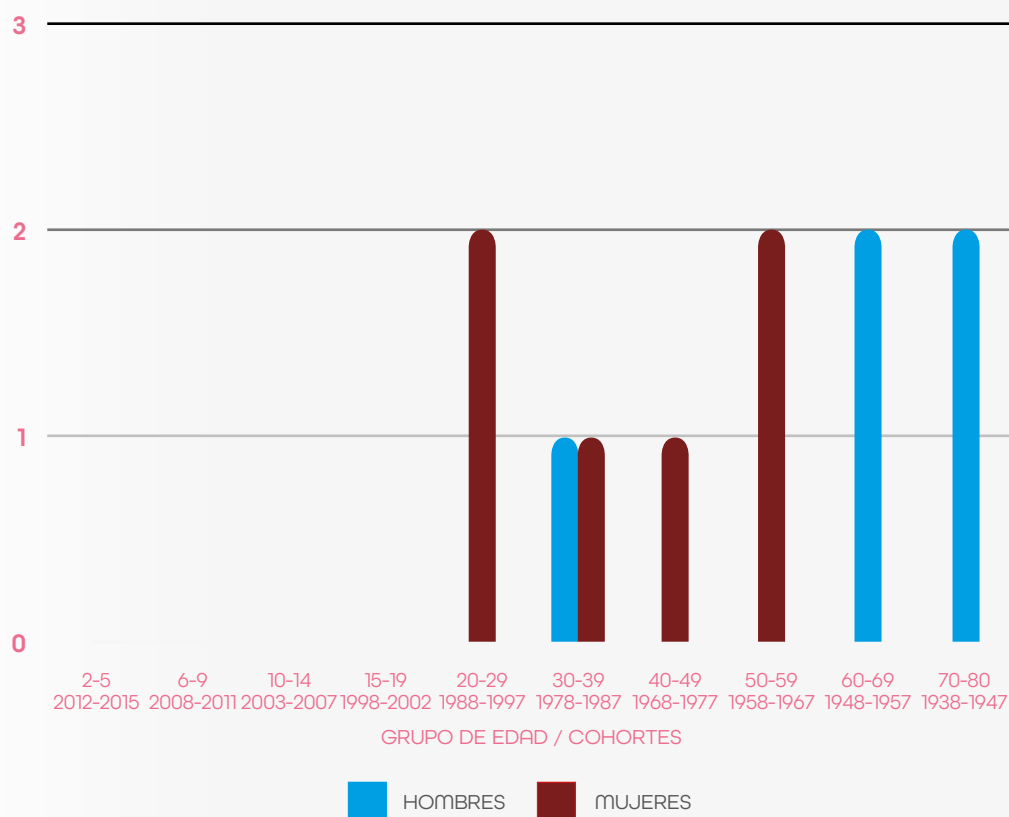
Población con anticuerpos anti-HBc (prevalencia de infección por VHB) en función del recuerdo de antecedente de enfermedad.

		% anti-HBc positivos		
		%	LS 95%	LI 95%
Recuerdo de antecedente de hepatitis B	Sí (n=77)	41,6	32,7	50,5
	NO (n=5.903)	4,9	4,5	5,3

No hay mayor presencia de marcadores de infección por hepatitis B entre la población que acude por motivos relacionados con la hepatitis y la que acude por cualquier otro motivo. Sin embargo, hay que considerar que, del total de la muestra, el 0,6% acude a los centros de extracción por algún **motivo relacionado con la hepatitis** (hepatitis infecciosa y transaminasas elevadas), como se refleja en los resultados del cuestionario.

Para conocer la **prevalencia de infección activa** se realizó la determinación de AgHBs en las muestras con resultado anti-HBc positivo e indeterminado. Se encontraron 11 muestras con resultado AgHBs reactivo (3 de ellas correspondían a casos conocidos, pues refirieron este antecedente en el cuestionario) (GRÁFICA 3.13.4). Entre ellos, solo 2 casos

Número de casos con infección activa (AgHBs reactivo) por grupos de edad/cohortes de nacimiento y sexo.



presentaron ADN detectable (genotipos D1 y D2 respectivamente), indicando replicación viral activa, lo cual supone una prevalencia global de viremia del 0,05%. De estos 11 casos, siete referían tener factores de exposición hemática: todos ellos se habían sometido a pruebas invasivas (uno a transfusión y cuatro referían prácticas con agujas). La prevalencia global ponderada de infección activa (AgHBs positivo) en la población de 20 a 80 años fue de 0,22% (IC95% 0,10-0,34), siendo de 0,19% en hombres y 0,25% en mujeres (GRÁFICA 3.13.5).

Ninguno de estos los 11 casos con AgHBs reactivo obtuvo resultados positivos para VIH ni para hepatitis C.

Al comparar los resultados con los obtenidos en el estudio de seroprevalencia realizado en 1996 (solo incluía población entre 2 y 39 años de edad), se observa una disminución importante en la proporción de personas con infección por VHB (GRÁFICAS 3.13.5 y 3.13.6), tanto en el marcador anti-HBc como en el de infección activa AgHBs.

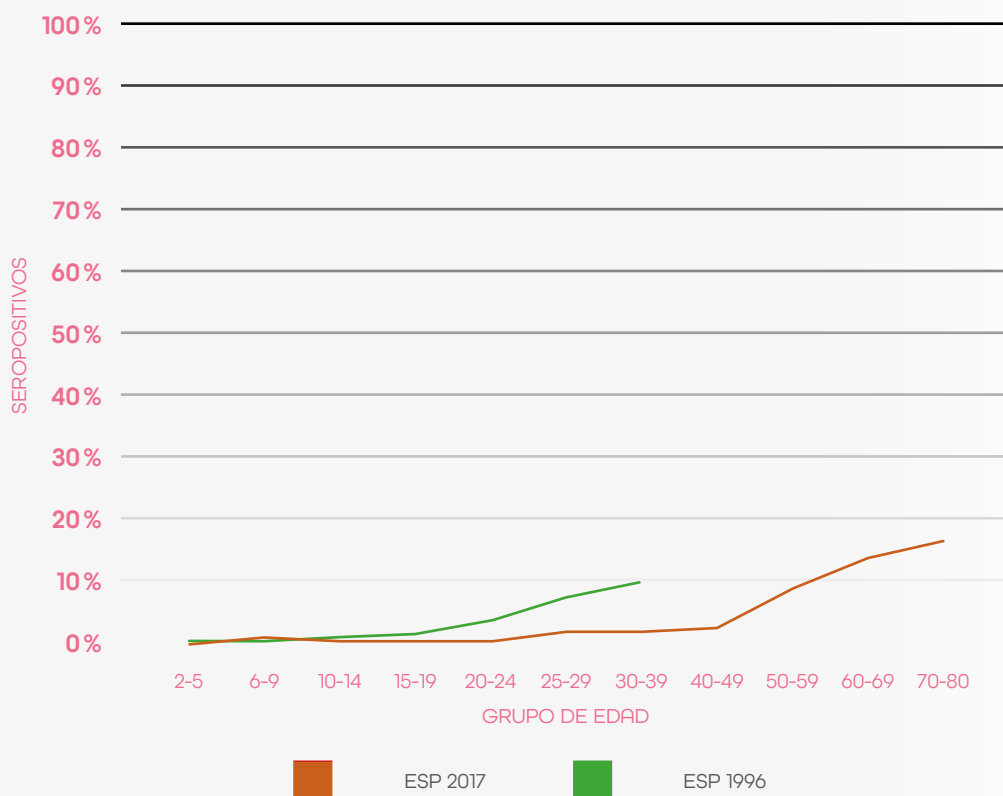
De las 282 muestras con infección por el VHB (anti-HBc positivo), tres mostraron **anticuerpos totales frente al virus de la hepatitis D (anti-VHD total)**, dos eran de mujeres -grupo de edades 20-29 años y 50-59 años- y una era hombre del grupo de edad 55-59 años. Uno de los resultados positivos también mostró AgHBs positivo. La prevalencia ponderada de anticuerpos frente a VHD en la población con infección (anti-HBc positivo) fue del 1,20% (IC95% 0-5,41) (3 casos). La coinfección por VHB y VHD fue más frecuente en mujeres (1,55%; IC95% 0,83-2,27) que en hombres (0,86% IC95% 0-6,7). El porcentaje de anti-VHD positivo en portadores del AgHBs fue del 7,7%.

3.13.

HEPATITIS B Y HEPATITIS D

GRÁFICA 3.13.5

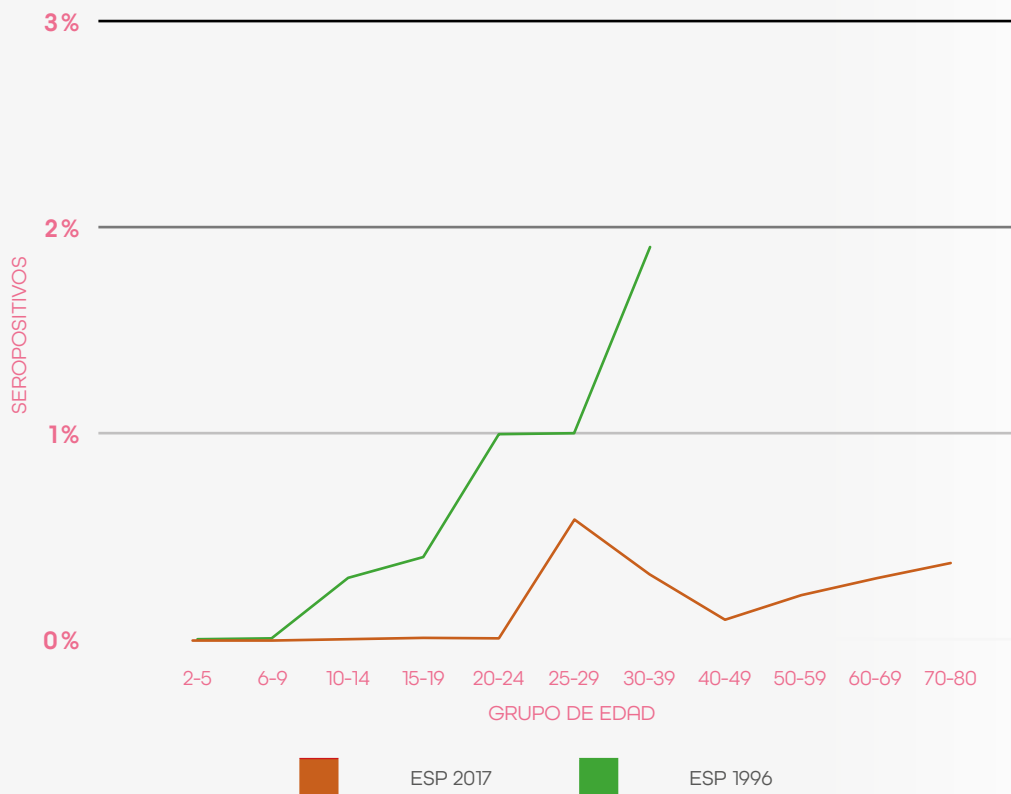
Población con anticuerpos anti-HBc (prevalencia de infección por VHB). Comparación de los resultados obtenidos en 1996* y 2017-2018.



* En el estudio de 1996 no se estudiaron los anticuerpos anti-HBc en mayores de 39 años.

GRÁFICA 3.13.6

Población con infección activa por VHB (AgHBs positivo). Comparación de los resultados obtenidos en 1996* y 2017-2018.



* En el estudio de 1996 no se estudió la prevalencia de AgHBs en mayores de 39 años.

PREVALENCIA DE ANTICUERPOS FRENTE A VHB ADQUIRIDA MEDIANTE VACUNACIÓN (ANTI-HBS)

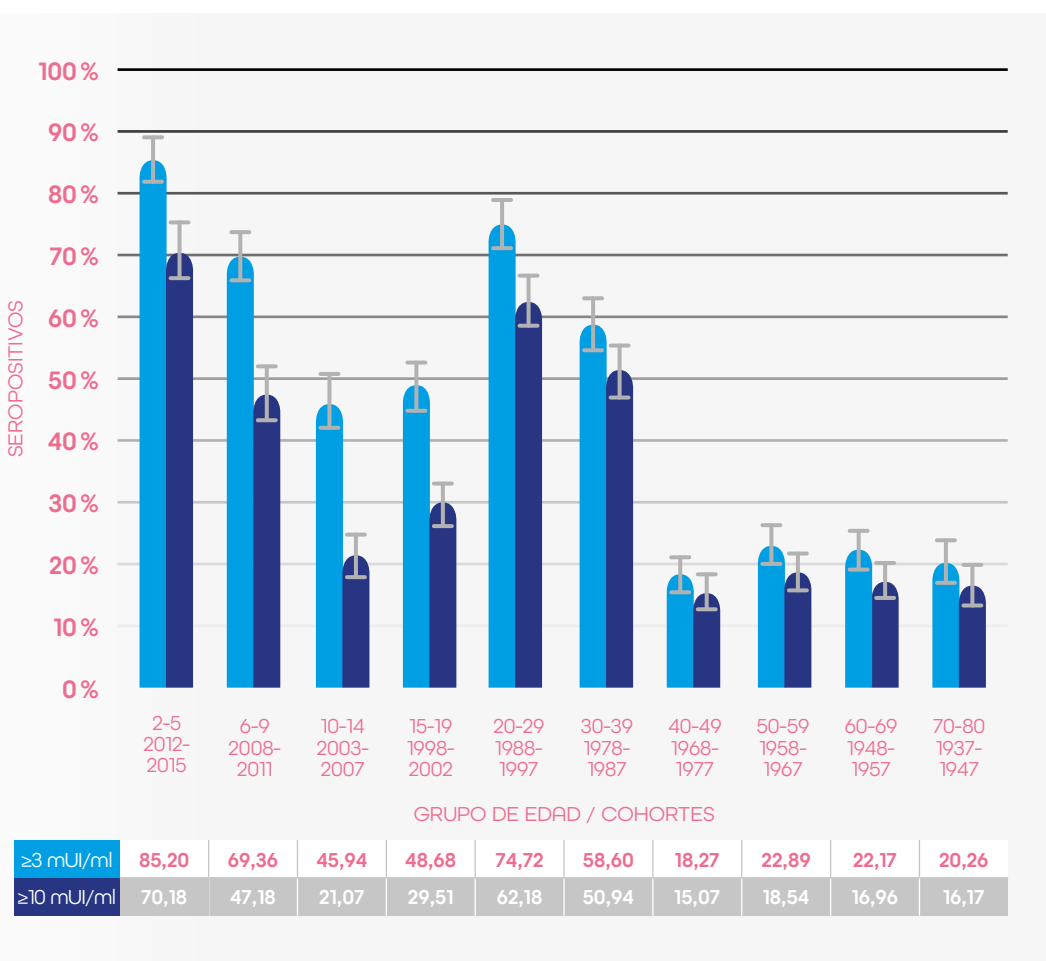
En la **GRÁFICA 3.13.7** se muestra la **prevalencia de anticuerpos frente a VHB adquirida mediante vacunación** (anti-HBc negativos con anti-HBs positivo) por grupos de edad. Se analizaron los resultados con dos puntos de corte, el punto de corte analítico (3 mUI/ml) y el punto de corte considerado por consenso de protección tras la vacunación (10 mUI/ml) (**GRÁFICA 3.13.7**). Toda muestra que supere el punto de corte analítico debe considerarse con respuesta a anticuerpos anti-HBs, aunque esta pueda no ser considerada protectora tras la vacunación reciente.

El 85,2% (IC95% 82,1-88,8) de la población infantil entre 2 y 5 años de edad presentan anticuerpos en suero, reduciéndose paulatinamente hasta el grupo de edad 10-14 años al 45,9% (IC95% 42,1-50,2). Se observa un segundo pico en el grupo 20-29 años con un 73% (IC95% 71-78,7). Considerando niveles protectores de anti-HBs ≥ 10 mUI/ml, la dinámica de los anti-HBs en los grupos de edad es similar, observándose una diferencia mayor de títulos de anticuerpos en menores de 20 años. Esta diferencia es más acusada en el grupo de 10-14 años, donde solamente el 21% (IC95% 17,7-24,4) presentan anticuerpos ≥ 10 mUI/ml.

No se observan diferencias significativas por sexo (**GRÁFICA 3.1.8**).

3.13.

HEPATITIS B
Y HEPATITIS D

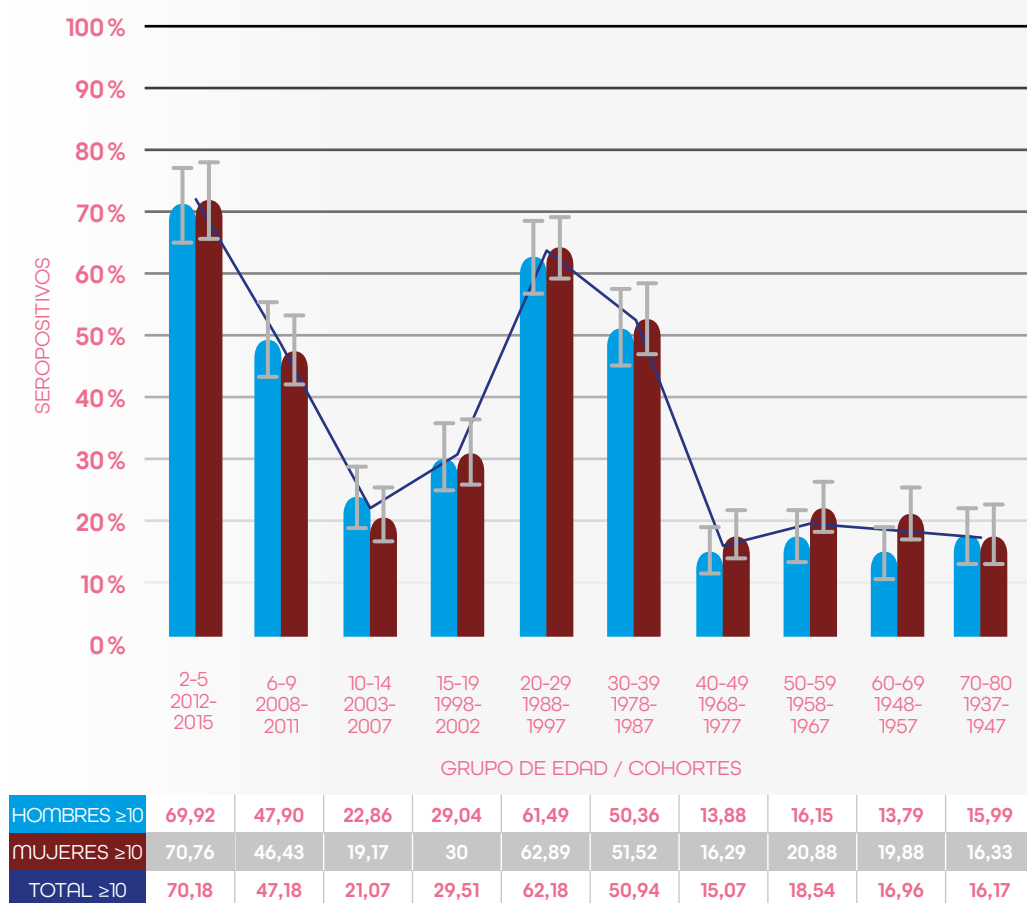


3.13.

HEPATITIS B
Y HEPATITIS D

GRÁFICA 3.13.8

Prevalencia de anticuerpos frente a VHB adquiridos por vacunación (anti-HBs ≥ 10 mUI/ml) según grupo de edad y sexo.



DISCUSIÓN

La prevalencia de infección por el VHB ha disminuido significativamente desde la realización del estudio en 1996, manteniéndose los niveles de infección que se observaban en la población mayor de 20 años, desplazándose la curva 20 años a la derecha, reflejando el tiempo transcurrido entre ambos estudios. Estos resultados son coherentes con los encontrados en los estudios realizados en algunas CCAA y los cambios en el programa de vacunación. Los resultados muestran prevalencias especialmente bajas en menores de 20 años.

En los últimos años, los casos de hepatitis B identificados pertenecen a grupos con prácticas de riesgo, relacionados con la exposición a través de uso compartido de jeringuillas en personas que se inyectan drogas y con prácticas sexuales⁸. A pesar de que, dadas las características de la captación esta información no se pudo recoger en los participantes en el estudio, los grupos de edad que más presentes tenían estos factores de riesgo¹⁶ son los que mayor prevalencia de infección (anti-HBc positivo) han obtenido. Por ello, la identificación de poblaciones de riesgo es importante para conocer colectivos susceptibles a los que vacunar, como se recoge en las recomendaciones de vacunación actuales¹⁷.

La prevalencia de infección activa por VHB es también muy baja con una tasa global de portadores de AgHBs del 0,22% y de virémicos del 0,05% e inferior a la encontrada en 1996. La seroprevalencia de mujeres portadoras de AgHBs es muy baja, lo que refleja el éxito global del programa de vacunación con altas coberturas de vacunación y el actual programa de vacunación a partir de los 2 meses de edad, siempre que se mantengan los cribados de VHB en embarazadas.



El nivel de endemidad para hepatitis B se considera moderado para España (nivel moderado es igual a una prevalencia global entre el 2-8% de personas con AgHBs positivo), aunque el resultado de este estudio muestra un nivel de endemidad inferior^{18,19}.



La prevalencia de hepatitis D en portadores de AgHBs obtenida en este trabajo ha alcanzado el 7,7%, similar a los resultados publicados en un estudio del norte de España en portadores crónicos entre 1983-2012 (8,2%)²⁰ y superior a la publicada del periodo 2000-2017 (4%)¹². Sin embargo, se trataba de estudios realizados en pacientes diagnosticados de hepatitis B y no en población general que acude a centros sanitarios.

En relación a la protección adquirida por vacunación frente a hepatitis B, la seroprevalencia de anticuerpos protectores ha aumentado. Cuando se comparan los resultados con los previamente comunicados en estudios regionales, los resultados de protección difieren en el grupo de edad de 2-5 años, ya que en País Vasco (2009), Madrid (2008-2009) y Asturias (2009) encuentran que la protección (≥ 10 mUI/ml) fue inferior a la obtenida en este estudio (51,3% y 55,7% y 61,7% respectivamente frente al 70,18% de este estudio)^{21,22,23}, lo cual podría atribuirse a las diferentes técnicas de laboratorio utilizadas (ELISA vs IQL) o a las fechas de muestreo. También, en países de nuestro entorno donde se han instaurado programas de vacunación similares, en línea con la recomendación de la OMS en 1992 de introducción universal de la vacuna²⁴, se han obtenido resultados de marcadores parecidos²⁵. En Portugal, por ejemplo, el porcentaje más elevado de protección se observó igualmente en el grupo de 2-4 años y 20-29 años, utilizando también técnicas IQL²⁶.

Los resultados de títulos de anticuerpos anti-HBs observados en función de la edad se relacionan con la historia de la vacunación frente a hepatitis B en España y con los diferentes momentos y cohortes en los que se introdujo. En el año 1996, el calendario del CISNS incluía 3 dosis de vacunación en la adolescencia, recomendándose la introducción de la vacunación en recién nacidos, que se introdujo en las CCAA progresivamente, incluyéndose en el calendario del CISNS en 2004^{6,27}. Esto se traduce en los dos picos de protección obtenidos. En el primer pico, los grupos de edad con mayor protección recibieron la última dosis de vacuna antes del año de vida. El segundo pico se corresponde con los grupos de edad que recibieron la vacunación en la adolescencia (12-13 años), que muestran alta prevalencia y una mayor persistencia de los anticuerpos en sangre, en coherencia con lo observado en otros trabajos²⁸. Por otro lado, en el año de realización del estudio anterior no se veían aún reflejados los resultados de la vacunación, por lo que la detección de anti-HBs en 1996 no es comparable con la realizada en el estudio actual.

Por último, no hay que olvidar que los individuos vacunados en los primeros meses de vida y que respondieron a la vacunación se encuentran protegidos frente a una infección natural, aunque sus títulos de anticuerpos anti-HBs sean indetectables. Esto es debido a que la vacunación estimula, además de una respuesta humoral, la inmunidad celular que permite el desarrollo apropiado de anticuerpos ante un contacto con el VHB debido al largo periodo de incubación de la infección^{29,30}. ///



HEPATITIS B
Y HEPATITIS D

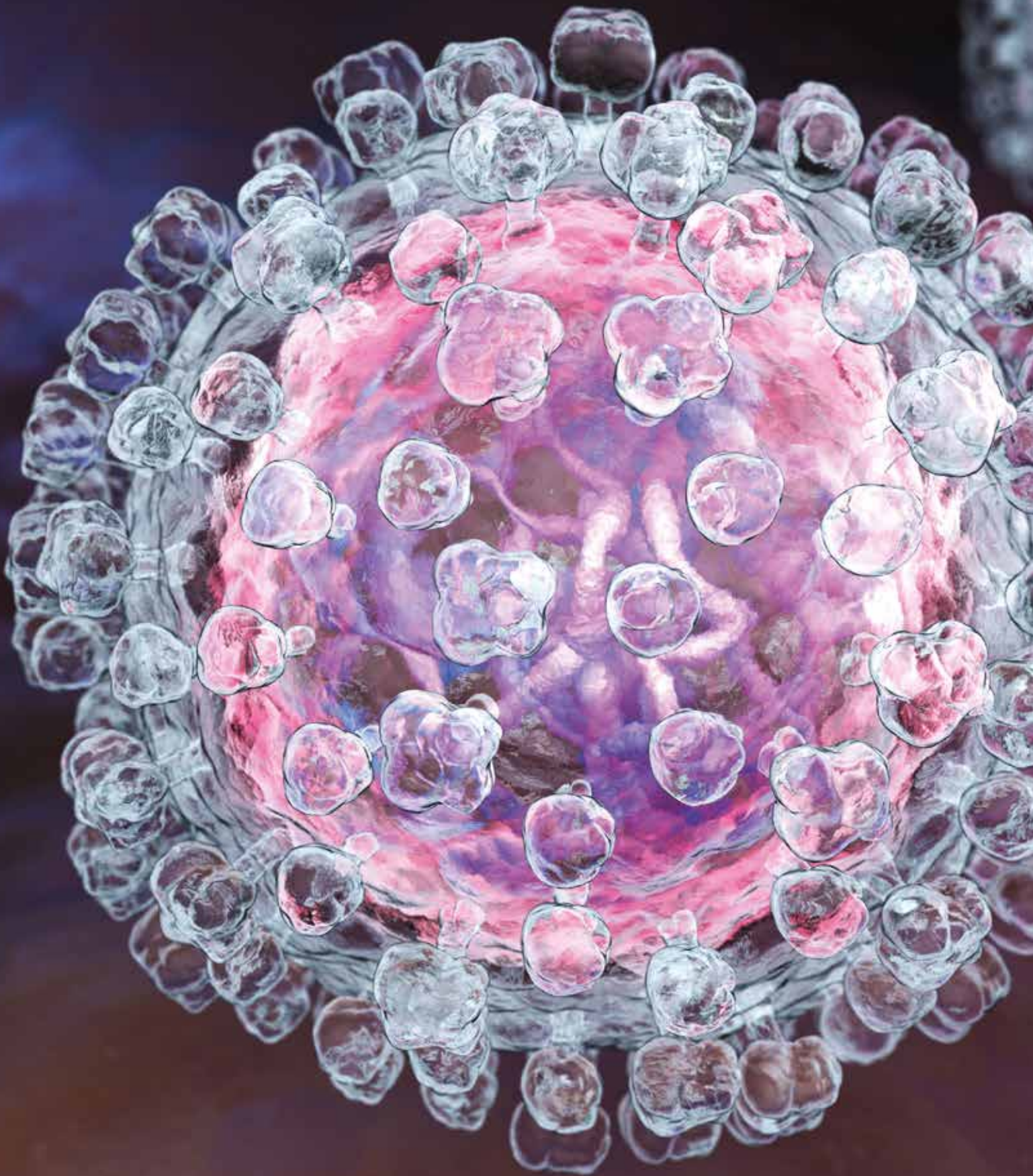
BIBLIOGRAFÍA

1. Centro Nacional de Epidemiología. Instituto de Salud Carlos III. Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica. Protocolos de la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica. Madrid, 2013. Disponible en: https://www.isciii.es/QueHacemos/Servicios/VigilanciaSaludPublicaRENAVE/EnfermedadesTransmisibles/Documents/PROTOCOLOS/PROTOCOLOS%20EN%20BLOQUE/PROTOCOLOS_RENAVE-ciber.pdf [Consultado el 17/05/2020].
2. Tang LSY, Covert E, Wilson E, Kottlil S. Chronic Hepatitis B Infection: A Review. *JAMA* 2018; 319: 1802-1813.
3. Muñoz-Gámez JA, Salmerón J. Prevalencia de la hepatitis B y C en España: se necesitan más datos. *Rev Esp Enferm Dig* 2013; 105: 245-248.
4. Hernando V, Ruiz-Algueró M, Diaz A. Análisis de la evolución de la hepatitis B aguda en España, 2008-2018. *BES* 2019; 27 (4): 43-53.
5. Hoofnagle JH. Reactivation of hepatitis B. *Hepatology*. 2009 May;49(5 Suppl): S156-65.
6. Limia A, Olmedo C, Soler M, Cantero E, Sánchez-Cambronero L. Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones y evolución del calendario de vacunación en España. *Rev Esp Salud Pública* 2020; 94: e1-15.
7. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social. Evolución coberturas de primo-vacunación. España 2008-2017. Disponible en: <https://www.msbs.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/docs/CoberturasVacunacion/Tabla1.pdf> [Consultado el 24/02/2020]
8. Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud. Calendario común de vacunación a lo largo de toda la vida. Disponible en: <https://www.msbs.gob.es/gabinetePrensa/notaPrensa/pdf/Calen151118203207389.pdf> [Consultado el 24/02/2020]
9. Boletín Oficial del Estado. Real Decreto 2210/1995, de 28 de diciembre, por el que se crea la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica. *BOE* núm 21, 24/01/1996. *BOE-A-1996-1502*.
10. Boix R, Amillategui R, Martínez E, Villarrubia S, Cano R. Una visión general de la hepatitis B. *BES* 2016; 24(4):48-59.
11. Mentha N, Clément S, Negro F, Alfaiate D. A review on hepatitis D: From virology to new therapies. *J Adv Res* 2019; 17: 3-15.
12. World Health Organization. Hepatitis D. Disponible en: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-d> [Consultado el 24/02/2020].
13. Terrault NA, Lok ASF, McMahon BJ, Chang KM, Hwang JP et al. Update on prevention, diagnosis, and treatment of chronic hepatitis B: AASLD 2018 hepatitis B guidance. *Hepatology* 2018; 67(4): 1560-1599.
14. Aguilera A, Trastoy R, Rodríguez-Calviño J, Manso T, de Mendoza C et al. Prevalence and incidence of hepatitis delta in patients with chronic hepatitis B in Spain. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2018; 30: 1.060-1.062.
15. Echevarría JM, Avellón A, Magnius LO. Molecular epidemiology of Hepatitis B virus in Spain: identification of viral genotypes and prediction of antigenic subtypes by limited sequencing. *J Med Virol* 2005; 76: 176-184.
16. Degenhardt L, Peacock A, Colledge S, Leung J, Grebely J et al. Global prevalence of injecting drug use and sociodemographic characteristics and prevalence of HIV, HBV, and HCV in people who inject drugs: a multistage systematic review. *Lancet Glob Health* 2017; 5(12): e1192-e1207.
17. Grupo de trabajo vacunación en población adulta y grupos de riesgo de la Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones. Vacunación en grupos de riesgo de todas las edades y en determinadas situaciones. Comisión de Salud Pública del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social, julio 2018. Disponible en: https://www.msbs.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/VacGruposRiesgo/docs/VacGruposRiesgo_todas_las_edades.pdf [Consultado el 24/02/2020].
18. World Health Organization. Department of Communicable Diseases Surveillance and Response. Hepatitis B. Disponible en: http://www.who.int/csr/disease/hepatitis/HepatitisB_whoCDCsrlyo2002_2.pdf [Consultado el 24/02/2020].
19. Franco E, Bagnato B, Marino MG, Meleleo C, Serino L et al. Hepatitis B: Epidemiology and prevention in developing countries. *World J Hepatol* 2012; 4: 74-80.
20. Ordieres C, Navascués CA, González-Diéguez ML, Rodríguez M, Cadahía V et al. Prevalence and epidemiology of hepatitis D among patients with chronic hepatitis B virus infection: a report from Northern Spain. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2017; 29: 277-283.
21. Arteagoitia J, García M, Sáez I, Muniozguren N, González I. I Encuesta de seroprevalencia de la Comunidad autónoma del País Vasco. Servicio Central de Publicaciones del Gobierno Vasco. Vitoria 2011. Disponible en: http://www.euskadi.eus/contenidos/informacion/publicaciones_departamento/es_def/adjuntos/salud_publica/seroprevalencia.pdf [consultado el 19/03/2019].
22. García Comas L, Ordobás M, Sanz JC, Ramos B, García J et al. IV Encuesta de serovigilancia de la Comunidad de Madrid. Consejería de Sanidad. Dirección General de Atención Primaria. Documento Técnico de Salud Pública. Madrid 2015. Disponible en: <https://www.comunidad.madrid/publicacion/ref/17741> [consultado el 19/03/2019].
23. Encuesta de seroprevalencia de Asturias. Año 2009. Resultados no publicados.



24. World Health Assembly. Resolution WHA 45.17. Immunization and vaccine quality. Geneva: World Health Assembly, 1992
25. De Paschale M, Manco MT, Belvisi L, Brando B, Latella S et al. Prevalence of markers of hepatitis B virus infection or vaccination in HBsAg-negative subjects. *Blood Transfus* 2012; 10: 344-350.
26. Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge. Inquérito Serológico Nacional 2015-2016. Doenças Evitáveis por Vacinação. Lisboa INSA IP; 2017. Disponible en: http://repositorio.insa.pt/bitstream/10400.18/5401/1/INSA_ISN-2015-2016-DEV_web.pdf [consultado el 19/02/2020].
27. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social. Histórico de calendarios de vacunación. Disponible en: <https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/HistoricoCalendarios.htm> [consultado el 19/02/2020].
28. Schwarz TF, Behre U, Adelt T, Donner M, Suryakiran PV et al. Long-term antibody persistence against hepatitis B in adolescents 14-15-years of age vaccinated with 4 doses of hexavalent DTPa-HBV-IPV/Hib vaccine in infancy. *Hum Vaccin Immunother* 2019; 15: 235-241.
29. FitzSimmons D, Hendrickx G, Vorsters A. Hepatitis B vaccination: a completed schedule enough to control HBV lifelong? *Vaccine* 2013; 31: 584-590.
30. Spradling Ph, Kamili S, Xing J, Drobeniuk J, Hu D, Middleman A. response to a challenge dose among young adults vaccinated for hepatitis B as infants: importance of detectable residual antibody to hepatitis B surface antigen. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2015; 36: 529-533.







3.14.

HEPATITIS C*

* El informe específico sobre la seroprevalencia de hepatitis C se publicó en junio de 2019 con el título "Prevalencia de la infección por hepatitis C en población general en España; 2017-2018" y fue elaborado por Alicia Estirado Gómez, Soledad Justo Gil, Aurora Limia Sánchez, Ana María Avellón Calvo, Iria Rodríguez Cobo, Araceli Arce Arnáez y Julia del Amo. Está disponible en: https://www.mscbs.gob.es/ciudadanos/enfLesiones/enfTransmisibles/sida/docs/INFORME_INFECCION_VHC_ESPANA2019.pdf

3.14.

HEPATITIS C

INTRODUCCIÓN

El virus de la hepatitis C (VHC) es un virus humano RNA perteneciente a la familia *Flaviviridae*, género *Hepacivirus*¹. La infección por el VHC produce una enfermedad hepática cuyo periodo de incubación varía de 2 semanas a 6 meses y puede causar infección aguda y crónica. La infección aguda es asintomática en aproximadamente un 80% de los casos y, sin tratamiento, aproximadamente un 15-45% de las personas infectadas elimina el virus espontáneamente en un plazo de seis meses. El 55-85% restante desarrollará infección crónica y en estos casos el riesgo de cirrosis hepática a los 20 años es del 15-30% y de hepatocarcinoma del 1-3% cada año². La hepatitis crónica por VHC, por delante del consumo excesivo de alcohol, es la causa principal de cirrosis hepática, de cáncer de hígado (70-80%) y de trasplante hepático en España (50%)³.

La infección por el VHC se transmite, principalmente, a través del contacto con sangre infectada por vía parenteral o por la exposición percutánea o de mucosas a la sangre infectada. La utilización de hemoderivados, la vía vertical y la sexual son menos frecuentes en nuestro medio.

Desde 2013, la hepatitis C es una EDO, declarándose los nuevos diagnósticos según el protocolo aprobado en 2016. En un trabajo publicado en 2014, que realizó estimaciones mediante una extrapolación de los estudios publicados hasta el momento, se estimó una prevalencia de anticuerpos frente al VHC en España del 1,7% y una prevalencia de viremia del 1,2%⁴. La prevalencia de hepatitis C en grupos con prácticas de riesgo (personas que se inyectan drogas -PID-, hombres que tienen sexo con hombres -HSH-, inmigrantes de países de alta prevalencia o en prisiones) es más elevada⁵.

La aparición de los nuevos tratamientos antivíricos en 2015 ha revolucionado el tratamiento de la hepatitis C. Se estima que un tratamiento adecuado puede curar más del 95% de los casos de infección por el VHC, lo que reduce el riesgo de muerte por cáncer de hígado y cirrosis y la morbilidad causada por la infección crónica².

La meta 3 del objetivo 3 de la Agenda 2030 para el Desarrollo Sostenible, adoptada por todos los países miembros de Naciones Unidas en 2015, hace un llamamiento a tomar medidas específicas para combatir las hepatitis víricas⁶. En España, el Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud aprobó en 2015 el Plan Estratégico para el Abordaje de la hepatitis C en el Sistema Nacional de Salud (PEAHC), alineado con estas propuestas⁷.

TÉCNICAS DE LABORATORIO

Se realizó determinación de anticuerpos totales anti-VHC, ARN, genotipo y prueba confirmatoria de anticuerpos totales. Las determinaciones se realizaron por este orden: anti-VHC a todas las muestras; ARN del VHC a las muestras reactivas o indeterminadas a anti-VHC; genotipo a las muestras ARN positivas. Pruebas confirmatorias (1 y 2) a todas las muestras reactivas a anti-VHC y negativas a ARN del VHC.

- Técnicas:
 - Anticuerpos totales anti-VHC: IQL indirecto (LIAISON® XL Murex HCV Ab, Diasorin) realizado en equipo LIAISON® XL. Ensayo acreditado por ENAC de acuerdo con la norma ISO 15189.
 - ARN: RT-PCR anidada región 5'NC mediante método desarrollado en el CNM⁸.

- Genotipo: Amplificación región NS5B y secuenciación de las muestras PCR positivas según método desarrollado en el CNM³.
- Pruebas confirmatorias de anticuerpos totales:
 - HCV Blot 3.0 (MP Diagnostics, Francia): *immunoblot* frente a antígenos del VHC derivados de las regiones *core*, NS3, NS4 y NS5.
 - INNO-LIA (Fujirebio, Japón): *immunoblot* de 3^a generación frente a antígenos del VHC derivados de las regiones *core*, E2, NS3 helicasa, NS4A, NS4B y NS5A.
- Interpretación de resultados:
 - Anticuerpos totales anti-VHC: Cualitativa (Reactivo, No Reactivo, Indeterminado). El instrumento calcula automáticamente la relación entre la señal y el valor límite (*signal-to-cutoff ratio*, S/CO).
 - Muestras NO REACTIVAS: S/CO <1.
 - Muestras REACTIVAS: S/CO ≥1.
 - ARN: Cualitativa (positivo, negativo, indeterminado, no disponible). Sensibilidad estimada 1000 UI/ml.
 - Genotipo: Cualitativa (genotipos 1-6). Sensibilidad estimada 10000 UI/ml.
 - Prueba confirmatoria de anticuerpos 1 (HCV Blot 3.0): Cualitativa. Los valores se establecen de acuerdo a lo recomendado por el fabricante.
 - Resultado POSITIVO: presencia de 2 o más bandas con intensidad >1+ o presencia de una sola banda en el core con intensidad de >2+.
 - Resultado NEGATIVO: ausencia de bandas de 1+ o mayor intensidad.
 - Resultado INDETERMINADO: cualquier banda positiva que no cumpla criterios de positividad.
 - Prueba confirmatoria de anticuerpos 2 (INNO-LIA): Cualitativa. Los valores se establecen de acuerdo a lo recomendado por el fabricante.
 - Resultado POSITIVO: presencia de 2 o más bandas con igual o mayor intensidad de la banda de control-
 - Resultado NEGATIVO: ausencia de bandas o presencia de una sola banda aislada que coincida en intensidad con la banda de control, excepto si esta reactividad se corresponde a NS3.
 - Resultado INDETERMINADO: presencia de una sola banda de intensidad >1+ o presencia de una sola banda en NS3 con intensidad igual o mayor a la banda de control.

3.14.

HEPATITIS C

RESULTADOS

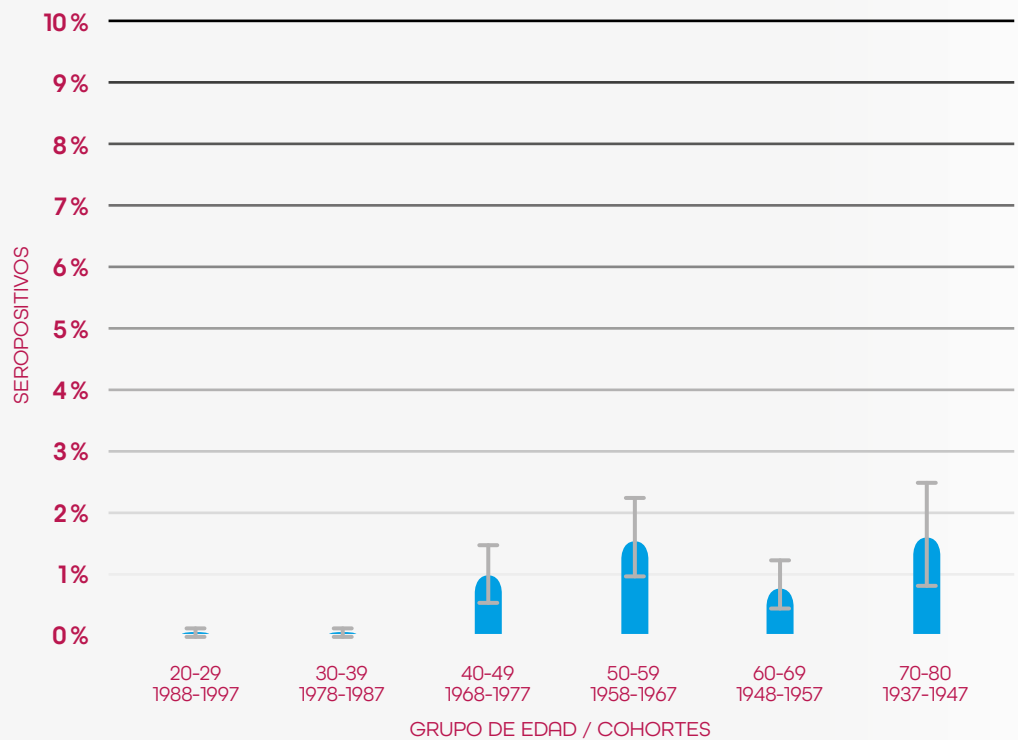
Se analizaron 9.103 muestras entre 2 y 80 años de edad, distribuidas en 10 grupos de edad. En la prueba de detección de anticuerpos anti-VHC mediante ensayo de quimio-luminiscencia, 9.002 fueron negativas y 101 muestras fueron positivas. Tras la confirmación de presencia de ARN o *immunoblot* (en aquellos con ARN negativo), se confirmaron 66 casos, lo que corresponde a una **prevalencia ponderada de anticuerpos frente al VHC** del 0,69% (IC95%: 0,50%-0,87%). En 17 de los 66 casos confirmados se detectó ARN del VHC, correspondiéndose con una **prevalencia ponderada de infección activa por VHC** de 0,17% (IC 95%: 0,08%-0,28%).

No se encontró ningún caso confirmado de hepatitis C en menores de 20 años por lo que el análisis de la seroprevalencia desagregada por las variables de interés se ha centrado en la población de 20 a 80 años (7.675 muestras). En esta población de 20 a 80 años de edad, la prevalencia ponderada de anticuerpos frente al VHC fue de 0,85% (IC 95%: 0,64%-1,08%) y la prevalencia ponderada de infección activa fue de 0,22% (IC 95% 0,12%-0,32%). En los casos con infección activa el genotipo más frecuente fue el 1b (41,18%), seguido de 1a (23,53%), 3a (11,76%), 2c/4a (5,88%) y no concluyente (11,76%).

La prevalencia de anticuerpos aumenta con la edad (**GRÁFICA 3.14.1**). La mayoría de los casos se encontraron en personas mayores de 50 años (nacidas antes de 1968), especialmente entre 50-59 años (cohortes de nacimiento 1958-1967) donde la prevalencia es de 1,56%, y entre 70-80 años donde la prevalencia es de 1,63% (cohortes de nacimiento 1937-1947). La prevalencia de infección activa alcanzó el valor más elevado (0,50%) en el grupo de 50 a 59 años y no se encontró ningún caso con infección activa en personas menores de 30 años (nacidas antes de 1987).

GRÁFICA 3.14.1

Población con anticuerpos frente a VHC por grupos de edad/cohortes de nacimiento.



% SEROP.	0,07	0,09	0,99	1,56	0,83	1,63
IC95% LS	0,08	0,08	0,49	0,71	0,42	0,86
IC95% LI	0	0,01	0,57	0,99	0,48	0,87

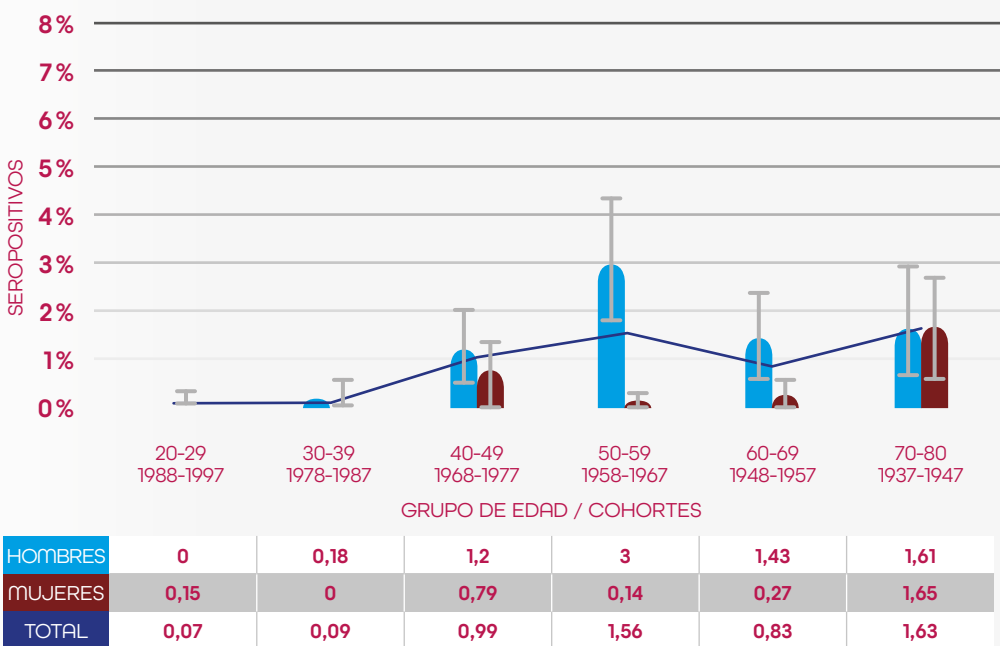
La prevalencia de anticuerpos **en hombres fue mayor que en mujeres** (1,24% frente a 0,46%), siendo la diferencia estadísticamente significativa. La prevalencia de infección activa también fue mayor en hombres que en mujeres (0,35% frente a 0,08%), siendo cercana a la significación. En el análisis estratificado por sexo y edad, la prevalencia de anticuerpos frente al VHC fue mayor en hombres que en mujeres en todos los grupos de edad, excepto en el grupo de personas de 20 a 29 años (nacidas de 1988 a 1997) y en el de 70 a 80 (nacidas de 1937 a 1947). La diferencia de las prevalencias entre hombres y mujeres fue especialmente destacada en los grupos de personas de 50 a 59 años (nacidas de 1958 a 1967), siendo 3,0% en hombres frente a 0,14% en mujeres, y de 60 a 69 años (nacidas de 1948 a 1957) 1,43% en hombres frente a 0,27% en mujeres (GRÁFICA 3.14.2). La prevalencia de infección activa estratificada, por sexo y grupos de edad, es más elevada en hombres de 50 a 59 años (nacidos de 1958 a 1967) con 0,86% y de 60 a 69 años (nacidos de 1948 a 1957) con 0,72% (GRÁFICA 3.14.3).

3.14.

HEPATITIS C

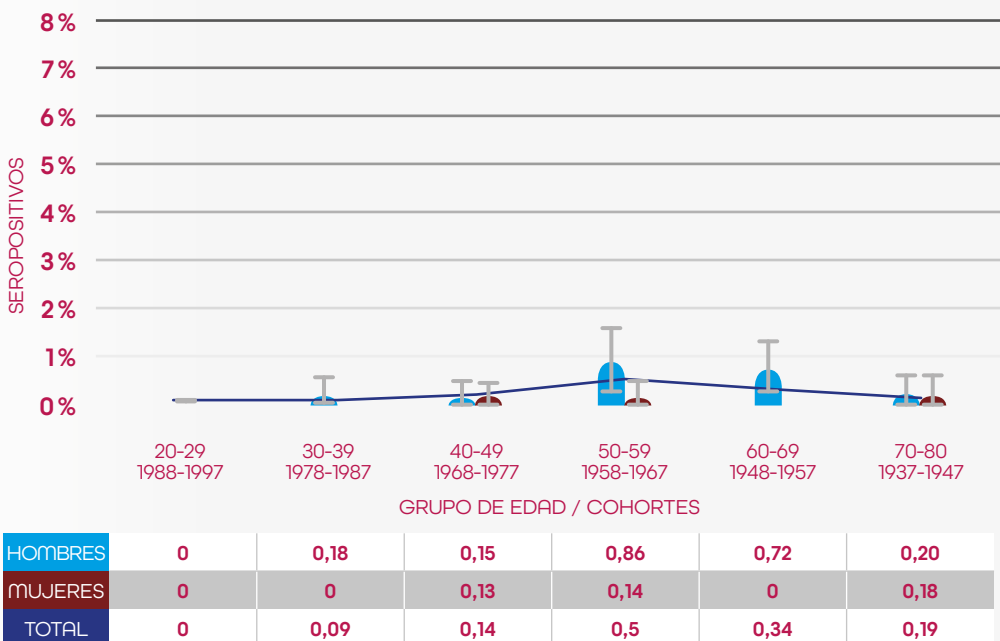
GRÁFICA 3.14.2

Población con anticuerpos frente a VHC por grupos de edad/cohortes de nacimiento y sexo.



GRÁFICA 3.14.3

Población con infección activa por VHC por grupos de edad y sexo.



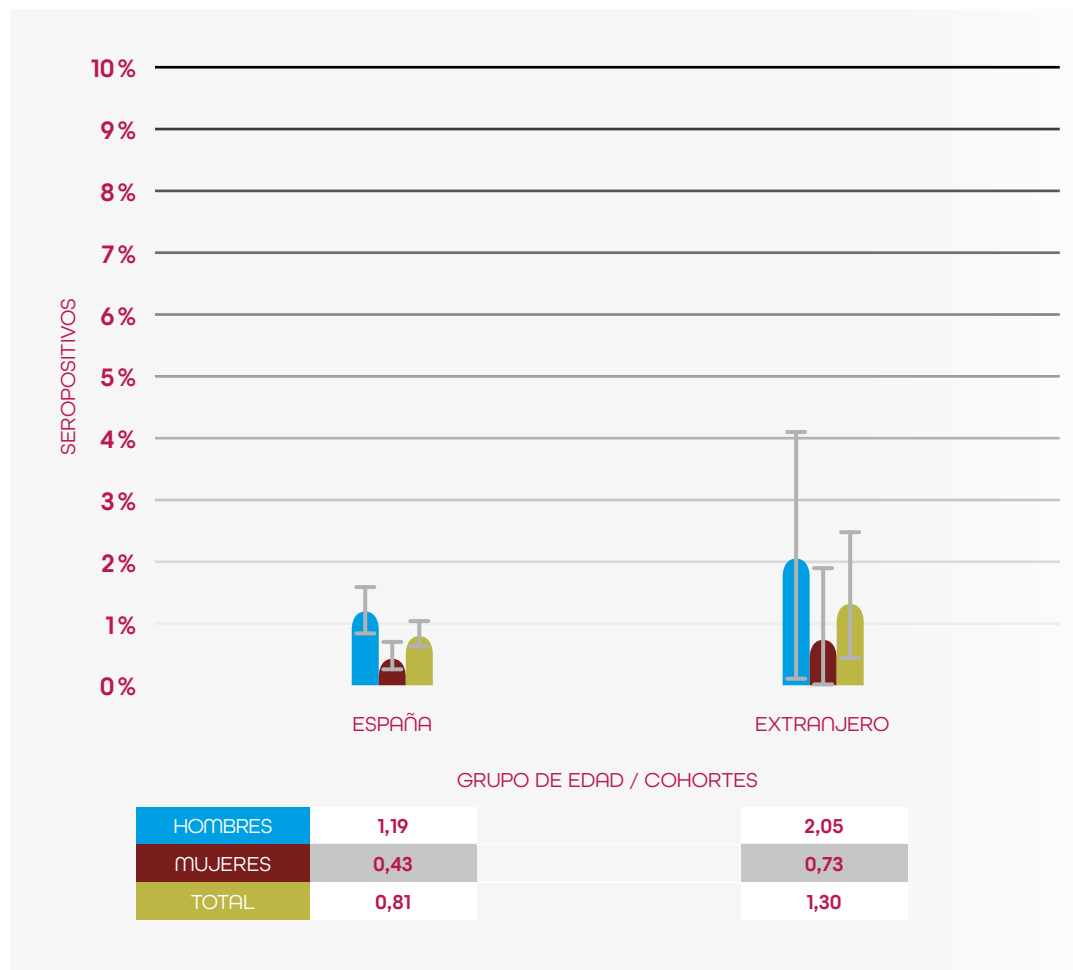
3.14.

HEPATITIS C

Según el **país de nacimiento**, la prevalencia de anticuerpos en personas nacidas en España fue de 0,81% frente a un 1,30% en personas nacidas fuera de España y la prevalencia de infección activa fue un 0,20% frente a un 0,34%, si bien en ninguno de los dos casos se alcanzó la significación estadística (**GRÁFICA 3.14.4**).

GRÁFICA 3.14.4

Población con anticuerpos frente a VHC e infección activa según país de nacimiento y sexo (de 20 a 80 años).



Respecto a los posibles **factores de exposición de transmisión de VHC**, el 63,6% de las personas que contestaron el cuestionario refirió tener alguno de factores incluidos en el cuestionario, oscilando entre el 60,5% en el grupo de 20 a 29 y 68,4% en el grupo de 70 a 80. El antecedente más frecuente, presente en el 32% de las personas encuestadas, fue la acupuntura con aguja, tatuajes o infiltraciones, el 4,2% se había sometido a alguna prueba diagnóstica o tratamiento invasivo, 0,8% declaraba haber sido dializado alguna vez y 0,4% tener hemofilia. No se especificaba el marco temporal para ninguno de estos antecedentes. Un 8,5% había recibido alguna transfusión, siendo con anterioridad a 1992 en el 37,1% de ellos (**TABLA 3.14.1**). Tampoco se recogieron las condiciones sanitarias en las que se realizaron estas prácticas.

La prevalencia de anticuerpos en las personas con al menos uno de los factores de exposición de transmisión hemática recogidos en la encuesta fue de 1,08% frente a un 0,48% en personas sin ellos, y la prevalencia de infección activa fue de 0,29% frente a 0,09%.

3.14.

HEPATITIS C

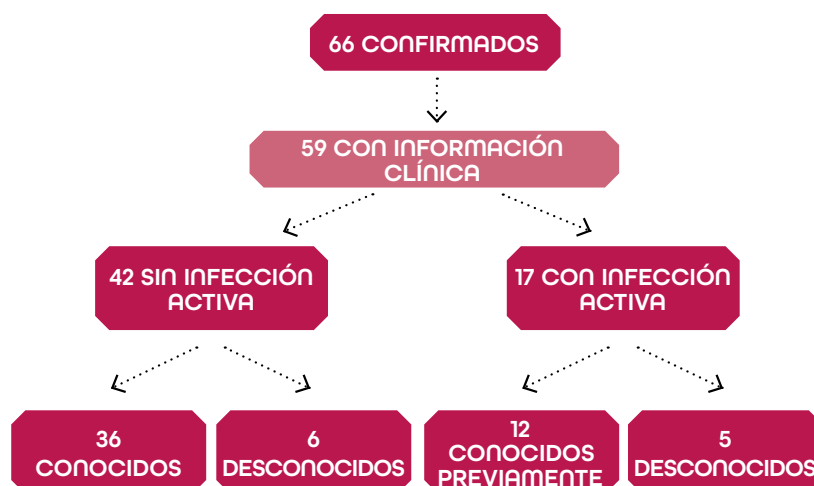
TABLA 3.14.1

Prevalencia de anticuerpos frente a VHC y de infección activa por VHC según variables relacionadas con el riesgo de transmisión. Población de 20 a 80 años.

		n	Anticuerpos				Infección Activa			
			n	%	IC 95% LI	IC 95% LS	n	%	IC 95% LI	IC 95% LS
Transmisión hemática	Sí	4.804	51	1,08	0,82	1,36	14	0,29	0,15	0,43
	No	2.754	15	0,48	0,32	0,67	3	0,09	0,01	0,17
Acupuntura, tatuajes, infiltraciones	Sí	2.416	20	0,88	0,56	1,22	7	0,31	0,11	0,52
	No	5.142	46	0,85	0,65	1,06	10	0,17	0,08	0,28
Transfusión	Sí	639	21	3,42	2,20	4,73	7	1,09	0,35	1,85
	No	6.919	45	0,63	0,48	0,80	10	0,14	0,07	0,22
Prueba invasiva	Sí	3.413	39	1,16	0,85	1,47	8	0,22	0,08	0,38
	No	4.145	27	0,62	0,43	0,81	9	0,21	0,12	0,33
Diálisis	Sí	60	1	1,96	0,40	4,94	0	0,0	0,00	0,00
	No	7.498	65	0,85	0,67	1,03	17	0,22	0,00	0,31
Hemofilia	Sí	29	0	0,00	0,00	0,00	0	0,0	0,00	0,00
	No	7.529	66	0,86	0,69	1,06	17	0,22	0,15	0,30
Convivencia VHC	Sí	210	8	4,12	1,85	6,78	3	1,59	0,00	3,36
	No	7.348	58	0,16	0,00	0,33	14	0,18	0,10	0,27
Antecedentes VHC	Sí	57	37	63,78	51,07	75,59	7	12,08	4,96	21,30
	No	7.501	29	0,37	0,26	0,49	10	0,13	0,06	0,21
TOTAL		7.558	66	0,85	0,64	1,08	17	0,22	0,13	0,31

Solo el 0,8% de las personas encuestadas refería **antecedente de hepatitis C**, el 1,5% de hepatitis B, el 1,3% de otra hepatitis y el 0,1% infección por el VIH. El 2,74% había convivido en los últimos 5 años con una persona que había tenido hepatitis C.

Tras consultar las historias clínicas, se encontró información adicional sobre el diagnóstico previo de infección por VHC y su manejo terapéutico en 59 de los 66 casos, entre los que se incluían los 17 casos con infección activa.



GRÁFICA 3.14.5

Casos de hepatitis C confirmados: información obtenida del cuestionario de estudio y de la revisión de la historia clínica.

En 11 (18,6%) de estos 59 casos no constaba información previa sobre infección por VHC en las fuentes consultadas por las CCAA. La fracción no diagnosticada fue mayor en los 17 casos con infección activa, 5 (29,4%) no tenían ningún registro que indicase infección previa, comparado con los 42 casos con infección pasada, de los que sólo en 6 (14,3%) se desconocía la infección por VHC.

3.14.

HEPATITIS C

TABLA 3.14.2

Casos no conocidos con infección activa por VHC, características de la persona y del aislamiento.

Sexo	Edad	Hábitat	Clase social	Genotipo	Transmisión hemática/convivencia	PID	Antecedente autorreferido	Diagnóstico previo
H	55	10.000 a 50.000	III	1a	Prueba invasiva Acupuntura	ND	No	No
H	69	50.000 a 100.000	III	1b	Prueba invasiva Transfusión	No	No	No
m	55	<10.000	III	1b	Transfusión*	ND	No	No
H	69	>500.000	III	1b	No	No	No	No
m	73	>500.000	III	No concluyente	No	No	No	No

* Transfusión anterior a 1992; ND: no disponible; PID: personas que se inyectan drogas.

DISCUSIÓN

La prevalencia de anticuerpos frente al VHC en población general de 20 a 80 años en España es de 0,85% (IC 95%: 0,64%-1,08%) y la de infección activa de 0,22% (IC 95% 0,12%-0,32%)^{9,10,11}. De forma global, la prevalencia de anticuerpos frente al VHC es mayor en hombres que en mujeres. En hombres la prevalencia de anticuerpos es mayor del 1% en todos los grupos de más de 40 años, siendo especialmente destacable la prevalencia de 3% en hombres de 50 a 59 años (nacidos entre 1958 y 1967). En las mujeres destaca la elevada prevalencia, de 1,65%, en el grupo de 70 a 80 años, seguida del grupo de 40 a 49 años con una prevalencia de 0,79%, siendo muy baja en el resto de grupos de edad. También la prevalencia de infección activa por VHC es mayor en hombres que en mujeres, encontrándose esta diferencia en todos los grupos de edad. Este patrón por sexo es compatible con datos previos^{12,13}.

Esta distribución de prevalencia por edad y sexo es consistente con publicaciones previas en España, incluido el estudio de seroprevalencia realizado en 1996. En el presente estudio no se ha encontrado ningún caso de infección por VHC en menores de 20 años, también coherente con lo previamente publicado^{14,15}.

Se observa una mayor prevalencia de anticuerpos y de infección activa en las personas nacidas fuera de España con respecto a las nacidas en España, si bien las diferencias no son estadísticamente significativas. Estos resultados son consistentes con la literatura europea, que identifica a los inmigrantes como población vulnerable, encontrando diferentes prevalencias dependiendo de las regiones de origen de estas personas¹⁶.

Los antecedentes de factores de exposición de transmisión hemática de VHC fueron frecuentes, hasta un 63,5% referían al menos un antecedente. Hay amplio consenso en la literatura en la asociación entre el VHC con los factores de riesgo de transmisión hemática tales como transfusiones antes de 1992, el uso compartido de material de inyección de drogas por vía parenteral, tatuajes y otros procedimientos invasivos sin las condiciones sanitarias apropiadas¹⁷. Sin embargo, la mejora de estas condiciones en el ámbito sanitario y comunitario en los últimos años, hace que el riesgo relacionado con muchos de los factores incluidos en la encuesta de 1996 y de 2017-2018 haya disminuido, por lo que los resultados podrían infraestimar y distorsionar la asociación real de estos



factores con la infección por VHC en la población general. Por otro lado, no se han explorado otros factores de riesgo para el VHC claramente establecidos como haber recibido inyecciones terapéuticas inseguras¹⁸.



HEPATITIS C

Una limitación del estudio es la inherente al marco de muestreo que puede haber dejado fuera a personas de mayor riesgo y que no acuden a la red de asistencia sanitaria del sistema sanitario público (HSH, PID, extranjeros sin tarjeta sanitaria, etc.): Sin embargo, existen recomendaciones técnicas de realización de este tipo de estudios o encuestas en población general a partir de centros de salud locales¹⁹.

La prevalencia de coinfección VHC/VIH puede estar infraestimada debido a que este estudio incluía como criterio de exclusión un diagnóstico de SIDA.

La fracción no diagnosticada de infección por VHC fue de 14,3% para la presencia de anticuerpos y de 29,4% para la infección activa. Esto se obtuvo de la revisión de historias clínicas como único método, lo que puede suponer una limitación al estudio, pudiendo estar sobreestimada. En España, solo se dispone de una estimación puntual de fracción no diagnosticada de infección activa por VHC de 2017, que era de 38,5%⁸.

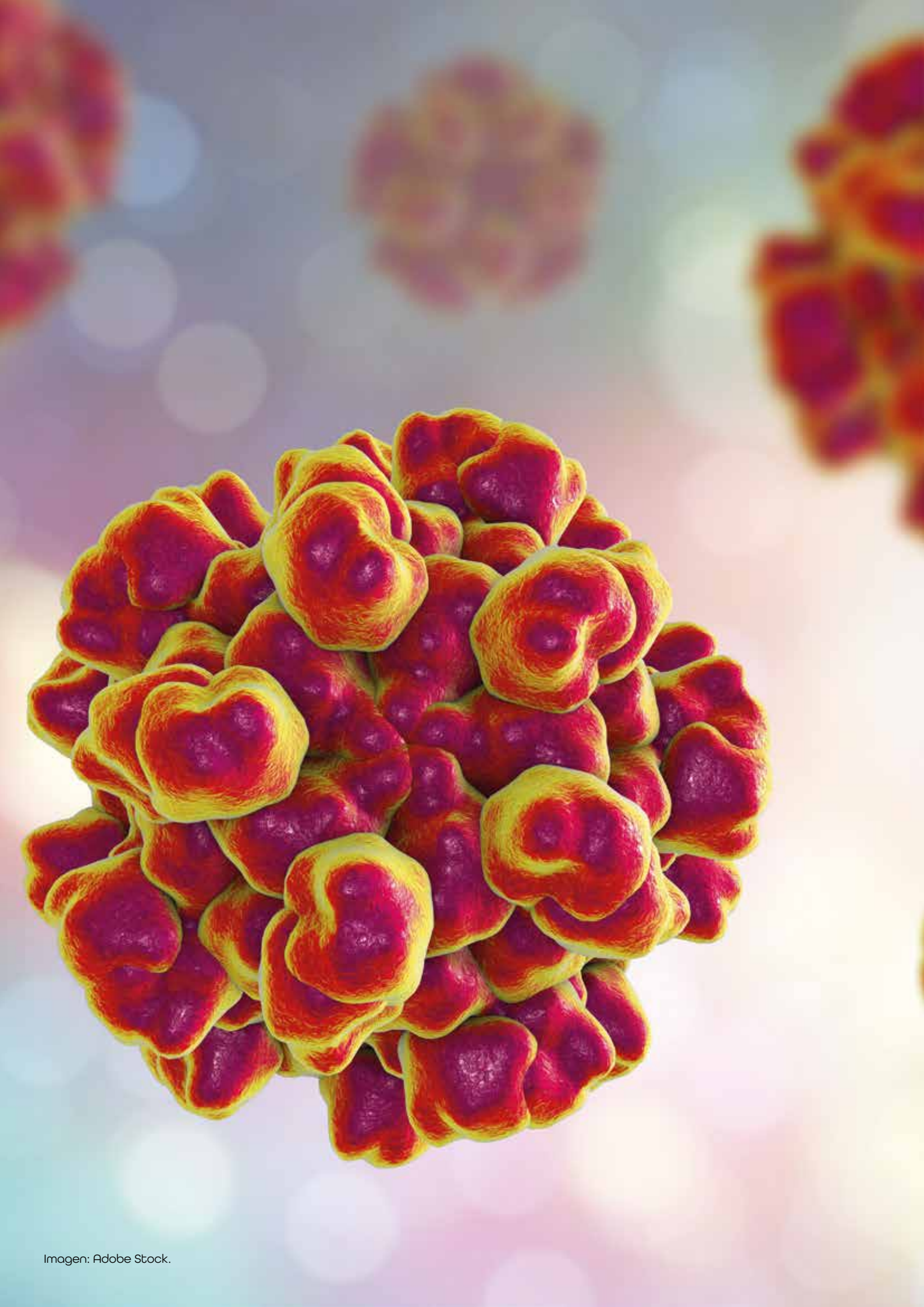
Las estimaciones del número de personas con infección activa por VHC que arroja este estudio son inferiores a las estimadas en el año de puesta en marcha del PEAHC²⁰. Hay varias razones que pueden explicar esta discrepancia de resultados. La primera, es que la modelización de la epidemia en España se basó en datos estimados a nivel regional, ya que no existía información sobre prevalencia de ámbito nacional de base poblacional²¹, por lo que el número de afectados en ese estudio puede estar sobreestimado. La segunda, es que el trabajo de campo del presente estudio se realizó entre mayo de 2017 y mayo de 2108, y en octubre de 2018 ya se habían tratado 117.452 personas con infección por VHC, con una efectividad terapéutica superior al 95%, por lo que los resultados del estudio podrían estar reflejando una intervención diagnóstica y terapéutica.


Finalmente, los resultados de infección por VHC de este estudio sitúan a España en un nivel de prevalencia bajo, especialmente en lo que se refiere a prevalencia de infección activa. ///

BIBLIOGRAFÍA

1. Borgia, SM. Identification of a novel hepatitis C virus genotype from Punjab, India: expanding classification of hepatitis C virus into 8 genotypes. *J Infect Dis* 2018; 218(11): 1722-1729.
2. WHO. Hepatitis C. Disponible en: <http://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-c>. [consultado 17/05/2020].
3. WHO. Guidelines for the care and treatment of persons diagnosed with chronic hepatitis C virus infection. Disponible en: <http://www.who.int/hepatitis/publications/hepatitis-c-guidelines-2018/en/> [consultado 17/05/2020].
4. Gower E, Estes C, Blach S, Razavi-Shearer K, Razavi H. Global epidemiology and genotype distribution of the hepatitis C virus infection. *J Hepatol* 2014; 61(1 Suppl): S45-57.
5. ECDC. Hepatitis B and C epidemiology in selected population groups in the EU/EEA. 2018. Disponible en: <http://ecdc.europa.eu/en/publications-data/hepatitis-b-and-c-epidemiology-selected-population-groups-eueea> [consultado 17/05/2020].
6. ONU. Transformar nuestro mundo: la Agenda 2030 para el Desarrollo Sostenible. Septiembre 2015. Disponible en: http://www.un.org/ga/search/view_doc.asp?symbol=A/70/L.1&Lang=S [consultado 17/05/2020].
7. Plan estratégico para el abordaje de la Hepatitis C en el Sistema Nacional de Salud. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social. Mayo 2015. Disponible en: https://www.msbs.gob.es/ciudadanos/enfLesiones/enfTransmisibles/hepatitisC/PlanEstrategicoHEPATITISC/docs/plan_estrategico_hepatitis_C.pdf [consultado 17/05/2020].
8. León P, López J.A., Amela C., Elola C., Echevarría J.M. y el Grupo Español de Estudio de Donantes de Sangre en Riesgo de Transmisión del VHC (GEDSRT-VHC) (1999). Prevalencia de tipos del virus de la hepatitis C en donantes de sangre españoles: resultados de un estudio multicéntrico a nivel estatal. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica* 17: 448-453.
9. Viejo LG-E, Herola AG, Lloret IS, Ruano FS, Paulino IC et al. Screening of hepatitis C virus infection in adult general population in Spain. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2018; 30(9): 1077-1081.
10. Polaris Observatory HCV Collaborators. Global prevalence and genotype distribution of hepatitis C virus infection in 2015: a modelling study. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2017; 2(3): 161-176.
11. Mena A, Moldes L, Meijide H, Cañizares A, Castro-Iglesias A et al. Sero-prevalence of HCV and HIV infections by year of birth in Spain: impact of US CDC and USPSTF recommendations for HCV and HIV testing. *PloS One*. 2014; 9(12): e113062.
12. López-Izquierdo R, Udaondo MA, Zarzosa P, García-Ramón E, Garcinuño S et al. Sero-prevalencia de las hepatitis virales en población general representativa de una zona básica de salud urbana en Castilla y León. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2007; 25(5): 317-323.
13. Sacristán B, Gastañares MI, Elena A, Sacristán M, Barcenilla J, García JC et al. Seroepidemiologic study of hepatitis C virus infection in a general population from the region of La Rioja, Spain. *Med Clin (Barc)* 1996; 107(9): 331-335.
14. Amela Heras C, Pachón del Amo I. Estudio seroepidemiológico: situación de las enfermedades vacunables en España, año 1996. Instituto de Salud Carlos III. Disponible en https://www.isciii.es/QueHacemos/Servicios/VigilanciaSaludPublicaRENAVE/EnfermedadesTransmisibles/Documents/archivos%20A-Z/Estudios%20seroepidemiológicos/Estudio%20Seroepidemiologico%20Enf%20Vacunales%20en%20España%20_1996.pdf [consultado el 17/05/2020].
15. Pachón del Amo, I, Amela Heras, C, León Rega, P. Prevalencia de anticuerpos frente a Hepatitis C en España, en población general. *Gac Sanit* 2001; 15(Suppl.2): 100.
16. ECDC. Hepatitis B and C epidemiology in selected population groups in the EU/EEA, 2018. Disponible en: <http://ecdc.europa.eu/en/publications-data/hepatitis-band-c-epidemiology-selected-population-groups-eueea> [consultado 17/05/2020].
17. Riestra S, Fernández E, Leiva P, García S, Ocio G et al. Prevalence of hepatitis C virus infection in the general population of northern Spain. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2001; 13(5): 477-481.
18. AMM. Declaración sobre las inyecciones seguras en la atención médica. Enmienda octubre 2012. Disponible en: <https://www.wma.net/es/policias-post/declaracion-de-la-amm-sobre-las-inyecciones-seguras-en-la-atencion-medica/> [consultado 17/05/2020].
19. ECDC. Technical protocol for hepatitis C prevalence surveys in the general population. SPHERE-C Project. 2020. Disponible en: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/toolkit-support-generation-robust-estimates-hepatitis-c-prevalence> [consultado 17/05/2020].
20. Plan Estratégico para el Abordaje de la Hepatitis C en el Sistema Nacional de Salud (PEAHC). Octubre 2018. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social. Disponible en: [http://www.msbs.gob.es/ciudadanos/enfLesiones/enfTransmisibles/hepatitisC/PlanEstrategicoHEPATITISC/docs/Plan_Estrategico_Abordaje_Hepatitis_C_\(PEAHC\).pdf](http://www.msbs.gob.es/ciudadanos/enfLesiones/enfTransmisibles/hepatitisC/PlanEstrategicoHEPATITISC/docs/Plan_Estrategico_Abordaje_Hepatitis_C_(PEAHC).pdf) [consultado 17/05/2020].
21. Buti M, Calleja JL, García-Samaniego J, Serra MÁ, Crespo J et al. Eliminación de la hepatitis C en España: adaptación de un modelo matemático de salud pública partiendo del plan estratégico para el abordaje de la hepatitis C en el Sistema Nacional de Salud. *Med Clínica* 2017; 148(6): 277-282.





A vertical strip on the left side of the page shows a microscopic view of liver cells. The cells are arranged in a honeycomb pattern, with each cell having a distinct nucleus and a surrounding cytoplasm. The colors are primarily red and yellow, with some green and blue highlights, suggesting a stained or fluorescently labeled sample.

3.15.

HEPATITIS E

INTRODUCCIÓN

La hepatitis E es una enfermedad causada por el virus de la hepatitis E (VHE). Algunos de los ocho genotipos del VHE descritos hasta la fecha se han identificado en animales (genotipos 5, 6, 7, 8), otros presentan un perfil epidemiológico zoonótico infectando tanto a animales como a humanos (genotipos 3 y 4) y finalmente otros infectan únicamente a humanos (genotipos 1 y 2).

El VHE se transmite por vía fecal-oral. En los países de ingresos medios y bajos la infección está causada por el consumo de agua contaminada y las deficientes condiciones higiénico-sanitarias, afectando sobre todo a personas adultas jóvenes. En nuestro medio, la infección se relaciona con el contacto con animales infectados y con el consumo de carne cruda o poco cocinada, fundamentalmente de cerdo y jabalí, considerándose una zoonosis emergente¹.

La infección cursa habitualmente de manera subclínica o con síntomas inespecíficos. Cuando causa sintomatología produce una hepatitis aguda que suele remitir espontáneamente y desaparecer en 2 a 6 semanas. Ocasionalmente, causa hepatitis fulminante, enfermedad grave que puede ser mortal, especialmente en personas con inmunodepresión o en gestantes, donde puede alcanzar una letalidad del 25-30%². En los pacientes con alteraciones en el sistema inmune es posible la progresión a la cronicidad. Además, la infección por VHE tiene en ocasiones presentación extrahepática, fundamentalmente neurológica³.

Actualmente existen dos vacunas experimentales disponibles para humanos, sin embargo, debido a la falta de información acerca de efectividad, inmunogenicidad y seguridad, aún no se recomienda su introducción en programas de vacunación y se ha restringido su uso a algunos contextos locales⁴. No existe ningún tratamiento específico, aunque el tratamiento con ribavirina en casos de infección crónica ha mostrado cierta eficacia⁵.

La hepatitis E no es una EDO para la RENAVE, si bien, algunas CCAA la tienen incorporada en su vigilancia epidemiológica.

En España, se ha estimado una prevalencia de anticuerpos inferior al 10% y los casos agudos comunicados en la literatura internacional, según los criterios diagnósticos más consensuados, no superaron los 150 casos en 2015⁶.

TÉCNICAS DE LABORATORIO

Se realizó determinación de anti-VHE IgG y confirmación de los resultados positivos:

- Técnicas. Determinación de anticuerpos IgG anti-VHE mediante ensayo de inmunoenzima (EIA) en microplaca (automatizado), ABIA HEV IgG DK.029.01.3, (antes DS-EIA-ANTI HEV G) (MASTER LABOR). Se realizó prueba confirmatoria de anticuerpos totales por *immunoblot*, MIKROGEN HEV BLOT (MIKROGEN).
- Interpretación de resultados. Cualitativa.
 - Resultado POSITIVO, si se confirma mediante *immunoblot*.
 - Resultado NEGATIVO, si no se confirma mediante *immunoblot*.

RESULTADOS

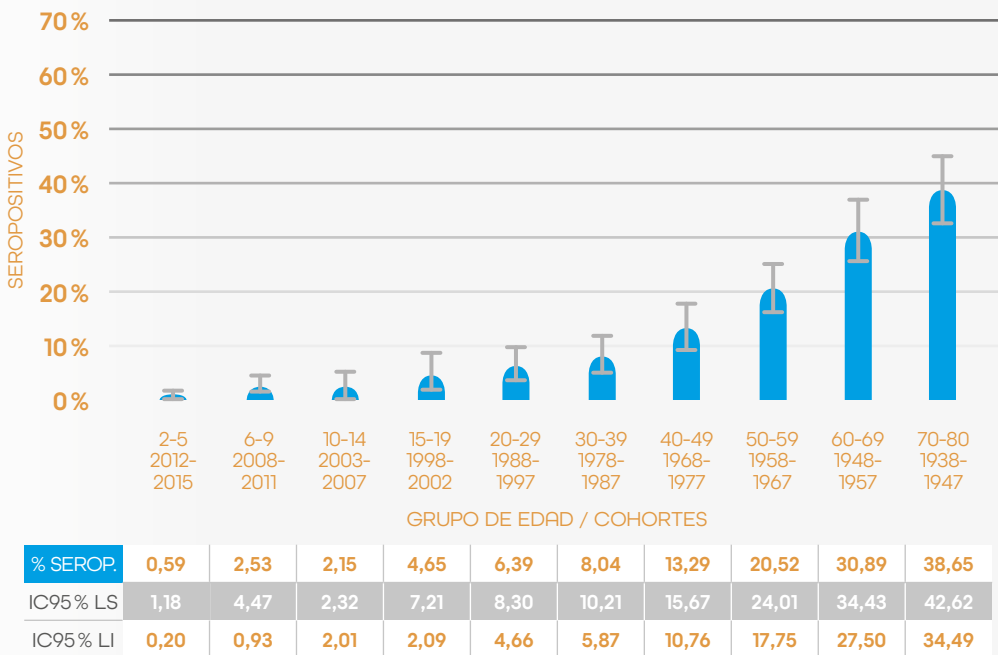
Se estudiaron un total de 6.112 muestras de suero obtenidas de personas entre 2 y 80 años, distribuidas en 10 grupos de edad. El 97,3% de las muestras positivas mediante EIA se confirmaron por *immunoblot*. Se observó una prevalencia de anticuerpos IgG frente a la hepatitis E en la población estudiada del 15% (IC95% 14,11-15,87). Esta prevalencia es inferior al 5% en menores de 20 años y presenta una tendencia ascendente hasta alcanzar un pico (38,6%) en la población mayor de 70-80 años (GRÁFICA 3.15.1).

3.15.

HEPATITIS E

GRÁFICA 3.15.1

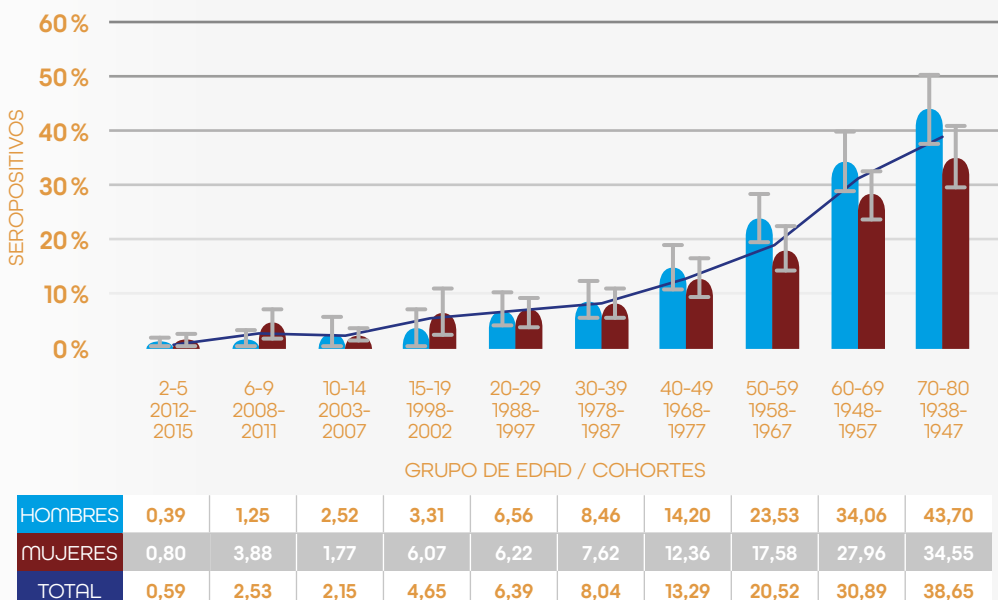
Población con anticuerpos frente a hepatitis E por grupos de edad/cohortes de nacimiento.



Se observa una ligera mayor prevalencia en hombres a partir del grupo de edad 30-39 años, si bien las diferencias no son significativas en ningún grupo de edad (GRÁFICA 3.15.2).

GRÁFICA 3.15.2

Población con anticuerpos frente a hepatitis E por sexo y grupos de edad/cohortes de nacimiento.



No se encontraron diferencias significativas al comparar la prevalencia en personas nacidas en España con las nacidas en otros países, en ningún grupo de edad.

Se analizaron los resultados teniendo en cuenta las diferencias en el consumo de carne en las CCAA⁷. Para ello se agruparon los resultados de seroprevalencia observados en las CCAA con mayor consumo de carne por un lado y las CCAA con menor consumo por otro (incluye todo tipo de carne), sin que se encontrara diferencia al compararlos.

DISCUSIÓN

Los resultados de seroprevalencia obtenidos en este estudio son superiores a las estimaciones de prevalencia de anticuerpos frente al virus de la hepatitis E realizados hasta el momento en nuestro país. En Cataluña, en 2002, se estimó una prevalencia del 7,3% en población entre 15-74 años⁸ y del 4,6% en niños de 6-15 años⁹. En Madrid, en 2008, se observó una prevalencia global en la población de 2-60 años del 1,7%¹⁰. Otros estudios realizados en nuestro país en distintas poblaciones, algunas de ellas con mayor riesgo de exposición, obtuvieron prevalencias entre 0 y 18,3%¹¹.

Este aumento global podría estar en consonancia con el aumento de casos comunicado en otros países de nuestro entorno entre los años 2006 y 2015¹² y estar relacionado con la mejora de la sospecha clínica y de la sensibilidad de las técnicas de laboratorio¹³. La comparación con distintos estudios es compleja, ya que las características de la población y las técnicas de laboratorio varían. La utilización de *immunoblot* para la confirmación de los resultados positivos por EIA en el presente estudio indica que, en este caso, no existe una sobreestimación por falta de especificidad, lo que da mayor soporte a los datos. Además, la baja tasa de falsos positivos de la técnica de EIA (2,6%) demuestra una alta especificidad de la técnica de cribado.

Tanto en Europa¹⁴ como en España^{15,16} se han descrito infecciones agudas por VHE genotipo 3, considerándose este endémico en muchos países con número de casos creciente en los últimos años⁹ y con posibles focos de mayor prevalencia en algunas regiones de Francia y Reino Unido, en las que se observa un gradiente regional norte-sur^{17,18}. Se desconoce si este gradiente existe también en nuestro país, ya que el estudio actual no se ha diseñado para conocer la prevalencia por CCAA. Además, aunque podría inferirse que el genotipo 3, que es endémico en Europa, es el mayoritariamente detectado, tampoco se ha determinado en este estudio.

A pesar de la mayor prevalencia, se observa coherencia de los resultados de este estudio con los estudios mencionados en el patrón de sexo y edad, siendo los hombres y las cohortes de más edad los que presentan una prevalencia más elevada. Estos resultados sugieren una transmisión continuada con mayor exposición en el pasado^{19,20}, y persistencia de los anticuerpos en quienes han estado expuestos al VHE²¹, aunque no podría descartarse una mayor susceptibilidad a la infección en edades mayores.

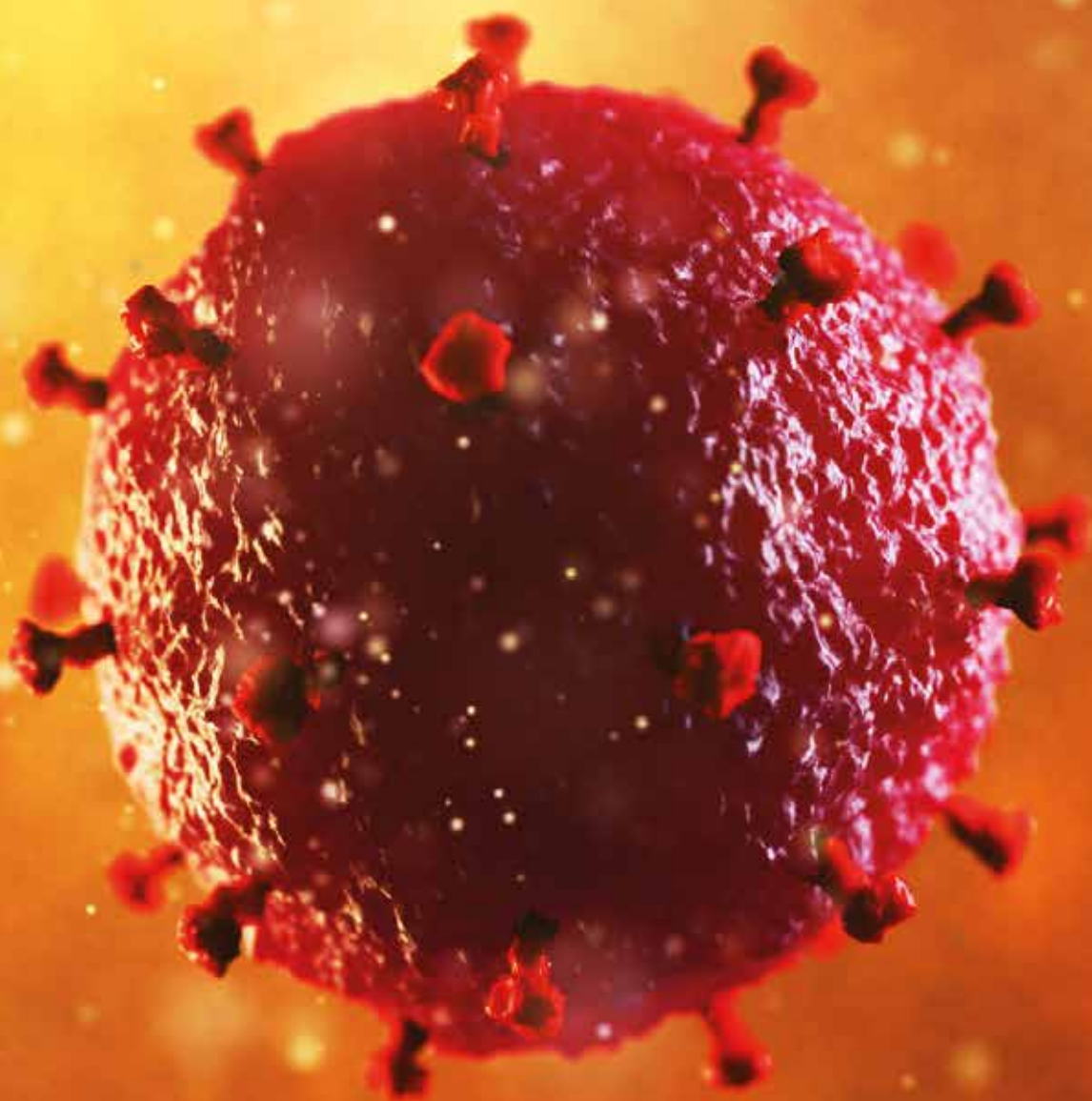
En el momento actual, la metodología empleada se considera suficientemente fiable como para que los datos de seroprevalencia encontrados indiquen una alta circulación del VHE en España en humanos; sin embargo el número comparativamente bajo de casos de infección aguda detectados^{15,16,22}, sugiere que la infección por VHE en nuestro país pasa desapercibida en sus formas subclínicas o asintomáticas. ///

BIBLIOGRAFÍA

1. ECDC. ECDC report: 10-fold increase of hepatitis E cases in the EU/EEA between 2005 and 2015. Disponible en: <https://www.ecdc.europa.eu/en/news-events/ecdc-report-10-fold-increase-hepatitis-e-cases-eueea-between-2005-and-2015> [consultado 17/05/2020].
2. Organización Mundial de la Salud. Hepatitis E. Julio 2019. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-e> [consultado 17/05/2020].
3. Kamar N, Dalton HR, Abravanel F, Izopet J. Hepatitis E virus infection. *Clin Microbiol Rev* 2014; 27(1):116-138.
4. WHO. Hepatitis E vaccine: WHO position paper, May 2015. *Wkly Epidemiol Rec* 2015; 90: 185-200.
5. Neukam K, Barreiro P, Macías J, Avellón A, Cifuentes C et al. Chronic hepatitis E in HIV patients: rapid progression to cirrhosis and response to oral ribavirin. *Clin Infect Dis* 2013; 57(3): 465-468.
6. Echevarría JM, Fogeda M, Avellón A. Epidemiología de la infección por el virus de la hepatitis E en España. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2015; 33(4): 281-286.
7. Ministerio de Agricultura, Pesca y Alimentación. Informe del consumo alimentario en España 2018. Disponible en: https://www.mapa.gob.es/images/es/20190807_informedeconsumo2018pdf_tcm30-512256.pdf. [consultado 17/05/2020].
8. Buti M, Domínguez A, Plans P et al. Community-based seroepidemiological survey of hepatitis E virus infection in Catalonia, Spain. *Clin Vaccine Immunol* 2006; 13(12):1328-1332.
9. Buti M, Plans P, Domínguez A, Jordi R, Rodríguez-Frías F, Esteban R et al. Prevalence of hepatitis E virus infection in children in the northeast of Spain. *Clin Vaccine Immunol* 2008; 15: 732-734.
10. García Comas L, Ordoñas M, Sanz JC et al. IV Encuesta de serovigilancia de la Comunidad de Madrid. Consejería de Sanidad. Dirección General de Atención Primaria. Documento Técnico de Salud Pública. Madrid 2015.
11. Riveiro-Barciela M1, Rodríguez-Frías F, Buti M. Hepatitis E: Dimensión del problema en España. *Gastroenterol Hepatol*. 2012; 35(10):719-24.
12. Adlhoch C, Avellón A, Baylis SA, Ciccaglione AR, Couturier E et al. Hepatitis E virus: Assessment of the epidemiological situation in humans in Europe, 2014/15. *J Clin Virol* 2016; 82: 9-16.
13. Avellón A, Morago L, Garcia-Galera del Carmen M, Muñoz M, Echevarría JM. Comparative sensitivity of commercial tests for hepatitis E genotype 3 virus antibody detection. *J Med Virol* 2015; 87(11):1934-1939.
14. European Centre for Disease Prevention and Control. Hepatitis E in the EU/EEA, 2005-2015. Stockholm: ECDC; 2017.
15. Mateos Lindemann ML, Díez Aguilar M, González Galdamez A, Graus Morales J, Moreno Zamora A, Pérez Gracia MT. Hepatitis agudas, crónicas y fulminantes por virus de hepatitis E: siete años de experiencia (2004-2011). *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2013; 31: 595-598.
16. Echevarría JM, Fogeda M, Avellón A. Update of cases of acute hepatitis E confirmed by the National Centre of Microbiology (Spain, 2004-2011). *Enferm Infecc Microbiol Clin*, 31 (2013), pp. 57-61.
17. WHO. The Global Prevalence of Hepatitis E Virus Infection and Susceptibility: A Systematic Review. 2010.] Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-e> [consultado 17/05/2020].
18. Hartl J, Otto B, Madden RG, Webb G, Woolson KL, Kriston L, Vettorazzi E, Lohse AW, Dalton HR, Pischke S. Hepatitis E Seroprevalence in Europe: A Meta-Analysis. *Viruses*. 2016 Aug 6;8(8):211.
19. Kuniholm M, Purcell RH, Maquillan GM, Engle RE, Wasley A, Nelson KE. Epidemiology of Hepatitis E Virus in the United States: Results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *JID* 2009; 200: 48-56.
20. Ijaz S, Vyse AJ, Morgan D, Pebody RG, Tender R, Brown D. Indigenous hepatitis E virus infection in England: More common than it seems. *J Clin Virol* 2009; 44: 272-276.
21. Kmush BL, Yu H, Huang S, Zhang X, Wu T, Nelson KE, Labrique AB. Long-term Antibody Persistence After Hepatitis E Virus Infection and Vaccination in Dongtai, China. *Open Forum Infect Dis*. 2019 Mar 28;6(4): ofz144.
22. Pérez-Gracia MT, Mateos Lindemann ML, Caridad Montalvo Villalba M. Hepatitis E: situación actual. *Rev Med Virol*. 2013 Nov;23(6):384-98.



HEPATITIS E





3.16.

INFECCIÓN POR VIH

INTRODUCCIÓN

La infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) está causada por un retrovirus del que se conocen dos tipos, VIH-1 y VIH-2, con diferentes características serológicas y distribución geográfica. La fase clínica tardía de esta infección provoca un síndrome clínico grave, el sida (síndrome de inmunodeficiencia adquirida), que engloba a un conjunto de enfermedades infecciosas y no infecciosas que aparecen cuando el paciente tiene una pérdida de la inmunidad global o presenta inmunodepresión avanzada¹.

Durante la infección, el VIH destruye gradualmente el sistema inmunitario al utilizar a los linfocitos T CD4 para reproducirse y propagarse. Tras la infección por VIH, se produce una fase asintomática o con síntomas parecidos a los de una gripe que pronto desaparecen, de modo que la infección puede pasar desapercibida, aunque la persona infectada puede transmitir el VIH. La persona puede permanecer asintomática durante años hasta que aparezcan nuevas manifestaciones clínicas, dependiendo de su estado inmunitario. Sin tratamiento antirretroviral efectivo, cerca de la mitad de los adultos infectados desarrollará sida 10 años después de la seroconversión. Los tratamientos antirretrovirales, introducidos en España en 1996, cambiaron la historia natural de la enfermedad aumentando la esperanza de vida de las personas infectadas y convirtiendo a la infección por VIH en una enfermedad crónica².

La transmisión se produce por la exposición de mucosas o piel dañada a fluidos corporales como sangre, leche materna, secreciones vaginales y semen, mayoritariamente por contacto sexual sin protección, a través de compartir material de inyección de drogas, mediante transmisión vertical y en mucha menor medida en el medio ocupacional. La transmisibilidad comienza al poco tiempo de la infección y se prolonga durante toda la vida, aunque la probabilidad de transmisión varía según el estadio de la infección y si el paciente recibe o no tratamiento antirretroviral³. El VIH comparte vías de transmisión con el virus de la hepatitis B y C.

Las medidas preventivas se basan en la promoción del sexo seguro fundamentalmente con el uso del preservativo y la reducción de riesgos entre la población, además de la Profilaxis Pre-Exposición para las personas con riesgo alto de adquisición del VIH. El diagnóstico precoz y el tratamiento temprano de las personas con la infección por el VIH⁴ no sólo disminuyen el riesgo de progresión en la persona infectada, sino que, en aquellas con buena adherencia y carga viral indetectable, prácticamente elimina el riesgo de transmisión a terceros.

En España viven aproximadamente entre 130.000 y 170.000 personas con infección por el VIH. En 2018, se diagnosticaron 3.244 nuevos casos de VIH antes de corregir por el retraso en la notificación (tasa corregida por retraso en la notificación: 8,65/100.000 habitantes), con una tendencia ligeramente descendente en el periodo 2009-2018. El 85,3% eran hombres, el 56% hombres que tenían sexo con otros hombres (HSH), la mediana de edad al diagnóstico fue de 36 años y el 37,6% eran personas nacidas fuera de España. El 47,6% de los nuevos diagnósticos presentaron diagnóstico tardío⁵.

La vigilancia de VIH/Sida se realiza mediante el Registro Nacional de Casos de Sida, creado en 1995 y el Sistema de Información de Nuevos Diagnósticos de VIH (SINIVIH) en el año 2000⁶. Desde 1993, la Comisión Nacional de Coordinación y Seguimiento de Programas de Prevención de Sida, con representantes del gobierno central y autonómico, la sociedad civil y las sociedades científicas, entre otros, realiza el seguimiento de la situación epidémica y la evaluación de programas.

El diagnóstico de la infección por el VIH puede hacerse a las 2-3 semanas de infección mediante técnicas serológicas que detectan simultáneamente anticuerpos frente a VIH y el antígeno-p24 del VIH^{7,8}. En aquellas muestras que sean positivas mediante estos ensayos de cribado, es necesario confirmar el resultado con técnicas de mayor especificidad que permita la confirmación y diferenciación de anticuerpos específicos frente al VIH-1/2⁹.



TÉCNICAS DE LABORATORIO

En las muestras de suero se realizó la determinación de antígeno/anticuerpo frente a VIH-1/2. En aquellas con reactividad positiva o indeterminado se realizó un test de confirmación.

- Detección de antígeno/anticuerpo frente al VIH-1/2: **inmunoensayo de electroquimioluminiscencia** (ECLIA) (Elecys® HIV combi PT, Roche Diagnostics, Alemania), realizado en analizador Cobas e 411. Es una técnica de 4ª generación que permite la detección del antígeno p24 y anticuerpos frente al VIH-1, incluido el grupo O, y frente al VIH-2. El punto de corte se calcula en cada ensayo de acuerdo a los valores de los controles positivos y negativos, estableciéndose para cada muestra el valor índice/*cut off* (COI).
- Prueba confirmatoria y de diferenciación de anticuerpos individuales frente al VIH-1/2 mediante **inmuncromatografía** (Geenius™ HIV 1/2 Confirmatory Assay, Bio-Rad, Francia).

RESULTADOS

Para el cribado frente al VIH-1/2 se recogieron 8.985 muestras, de las que finalmente se pudieron analizar 8.886 muestras en personas entre 2 y 80 años, distribuidas en 10 grupos de edad. El 45,7% de las personas en las que se analizó la muestra se captaron en la cola de extracción de sangre y el resto en la fase de captación telefónica a partir de tarjeta sanitaria. En la **TABLA 3.16.1** se presenta la distribución de la muestra en función del grupo de edad, sexo y país de nacimiento.

		Sexo		País de nacimiento	
		Hombre	Mujer	España	Extranjero
Grupo de edad/cohorta de nacimiento	2-5 2012-2015	130	132	257	5
	6-9 2008-2011	161	150	301	10
	10-14 2003-2007	171	174	337	8
	15-19 1998-2002	161	151	292	20
	20-29 1988-1997	540	654	1.090	104
	30-39 1978-1987	548	648	1.078	118
	40-49 1968-1977	665	760	1.289	136
	50-59 1958-1967	698	720	1.342	76
	60-69 1948-1957	699	733	1.397	35
	70-80 1938-1947	500	491	977	14
TOTAL		4.273	4.613	8.360	526

TABLA 3.16.1

Tamaño de la muestra para cribado de VIH 1/2 en función del grupo de edad/cohorta de nacimiento, sexo y país de nacimiento.

3.16.

INFECCIÓN
POR VIH

Se analizaron **por ECLIA** 8.896 muestras, obteniéndose 8.850 resultados negativos, 1 resultado indeterminado y 35 positivos para VIH-1. La prueba de confirmación se realizó en los resultados positivos y en el indeterminado.

Mediante **inmunocromatografía** se confirmaron 8 de las 35 muestras positivas por ECLIA, siendo en su mayoría (7 de los 8 casos positivos) hombres con edades comprendidas entre los 35 y 54 años. La prevalencia ponderada en el tramo de edad de 20 a 59 años fue de 0,13% (IC95%: 0,07%-0,20%). En hombres de 20 a 59 años la prevalencia ponderada fue de 0,24% y en mujeres del mismo tramo de edad de 0,02% (TABLA 3.16.2).

		Sexo					País de nacimiento				
		Hombre			Mujer		España			Extranjero	
		Positivo	Negativo	Indeterm	Positivo	Negativo	Positivo	Negativo	Indeterm	Positivo	Negativo
Grupo de edad/cohorte de nacimiento	2-5 2012-2015	-	130	-	-	132	-	255	-	-	5
	6-9 2008-2011	-	161	-	-	150	-	299	-	-	10
	10-14 2003-2007	-	171	-	-	174	-	337	-	-	8
	15-19 1998-2002	-	161	-	-	151	-	292	-	-	20
	20-29 1988-1997	-	539	1	-	654	-	1.086	1	-	104
	30-39 1978-1987	3	545	-	-	648	2	1.072	-	1	117
	40-49 1968-1977	2	663	-	1	759	2	1.284	-	1	135
	50-59 1958-1967	2	696	-	-	720	2	1.335	-	-	76
	60-69 1948-1957	-	699	-	-	733	-	1.391	-	-	35
	70-80 1938-1947	-	500	-	-	491	-	975	-	-	14
	TOTAL	7	4.265	1	1	4.612	6	8.326	1	2	524

* Casos positivos confirmados en negrita.

TABLA 3.16.2

Resultados obtenidos en el cribado de VIH en función del grupo de edad/cohorte de nacimiento, sexo y país de nacimiento.*

Entre los casos con infección por el VIH, los **motivos por los que acudieron a realizarse la extracción** fueron estar citados para el estudio en 5 casos (captación telefónica), realizarse preoperatorio/examen médico en 2 casos y por sintomatología inespecífica (vértigos/mareos, dolor extremidades) en 1 casos.

Tres de los casos con infección por el VIH-1 tenían además anticuerpos para el virus de la hepatitis C (VHC), lo que supone una **prevalencia global de coinfección VIH/VHC del 0,03% (IC95% 0,00-0,06)** y del 35% de los casos positivos a VIH-1. También tres de ellas consignaron en la encuesta el antecedente de infección por VIH-1. En 7 casos la infección ya era conocida mediante la revisión de su historia clínica y consulta al sistema de información de VIH. Solo en 1 caso la **infección era desconocida**, por lo que **la fracción no diagnosticada ha sido del 13%**. Tres de los casos con infección por VIH-1 fueron reclutados en la cola de extracción y 5 mediante captación telefónica. La **caracterización de los casos con infección por el VIH** en cuanto a edad, sexo, comunidad autónoma, resultados para VHC, antecedente de infección por el VIH referido en el cuestionario, modo de captación y antecedente de infección por el VIH conocido en historia clínica se puede observar en la TABLA 3.16.3.

Edad	Sexo	Edad	CCAA	País de nacimiento	Clase social	Hábitat (miles de hab)	Captación*	Antec VIH autoreferido	Antec VIH conocido H ² C	Resultado VHC**
35-39 años	H	35	Madrid	España	II	10 a 50	T	No	Sí	-
35-39 años	H	36	C.León	España	II	cap prov	T	Sí	Sí	-
35-39 años	H	37	Cataluña	España	III	cap prov	T	No	No	-
45-49 años	H	46	Madrid	España	III	10 a 50	C	Sí	Sí	-
45-49 años	H	47	C.Valenciana	Francia	I	cap prov	T	Sí	Sí	-
45-49 años	M	49	Cataluña	España	III	100 a 500	T	No	Sí	+
50-54 años	H	50	Cataluña	España	I	cap prov	C	No	Sí	+
50-54 años	H	53	C.Mancha	Bahamas	II	10 a 50	C	No	Sí	+

*T: Telefónica; C: En cola de extracción. **Casos conocidos previamente.

TABLA 3.16.3

Caracterización de los casos con infección por el VIH-1.

CONOCIMIENTOS DE LA TRANSMISIÓN Y PREVENCIÓN DEL VIH EN LA MUESTRA TOTAL DEL ESTUDIO

En el cuestionario realizado a los participantes del 2º Estudio de Seroprevalencia (10.073 cuestionarios válidos) se incluyeron 9 preguntas referidas a **conocimientos acerca de la transmisión y prevención del VIH**. Los resultados indican mejores conocimientos de las vías de transmisión en los grupos de edad inferiores a 60 años. Cabe destacar que un 20% de las personas por encima de esta edad creen que la infección por el VIH se transmite por besarse, abrazarse, toser o estornudar. Igualmente, la confianza en el preservativo como método de prevención es inferior en las personas mayores de 70 años (89%). El grupo de edad entre 40 y 49 años parece tener un mejor conocimiento de las vías de transmisión y las medidas de prevención. La preocupación por el VIH es menor en los grupos de edad entre 30 y 50 años (29% lo consideran un problema controlado y no les preocupa). Los resultados para la muestra total de cuestionarios válidos se muestran a continuación (TABLA 3.16.4 y 3.16.5).

	TOTAL	Sexo		País de nacimiento	
		Hombre	Mujer	España	Extranjero
Transmisión: relaciones sexuales sin preservativo	96,8 (96,5-97,1)	97,1 (96,6-97,6)	96,5 (96,0-97,0)	96,9 (96,6-97,2)	95,8 (94,1-97,5)
Transmisión: compartir objetos punzantes	95,6 (95,2-96,0)	95,9 (95,3-96,5)	95,2 (94,6-95,8)	95,7 (95,3-96,1)	94,3 (92,4-96,2)
Transmisión: besarse o abrazarse	14 (13,3-14,7)	14,7 (13,7-15,7)	13,4 (12,5-14,3)	14,1 (13,4-14,8)	13,4 (10,6-16,2)
Transmisión: toser o estornudar cerca	12,1 (11,5-12,7)	11,8 (10,9-12,7)	12,3 (11,4-13,2)	12,1 (11,4-12,8)	11,4 (8,8-14,0)
Transmisión: convivencia habitual	6,8 (6,3-7,3)	7,4 (6,7-8,1)	6,3 (5,6-7,0)	6,7 (6,2-7,2)	8,3 (6,0-10,6)
Preservativo buen método de prevención	96,5 (96,1-96,9)	96,7 (96,2-97,2)	96,3 (95,8-96,8)	96,7 (96,3-97,1)	93,4 (91,3-95,5)
Preservativo necesario en relación sexual esporádica	96,8 (96,5-97,1)	96,8 (96,3-97,3)	96,9 (96,4-97,4)	96,9 (96,6-97,2)	95,6 (93,9-97,3)
El VIH controlado en España y no me preocupa	28,4 (27,5-29,3)	29,7 (28,4-31,0)	27,1 (25,9-28,3)	28,1 (27,2-29,0)	31,9 (28,0-35,8)
Pruebas periódicas si prácticas de riesgo	95,1 (94,7-95,5)	95,3 (94,7-95,9)	95 (94,4-95,6)	95,3 (94,9-95,7)	93,1 (91,0-95,2)

TABLA 3.16.4

Conocimientos acerca de la transmisión y prevención del VIH: porcentaje (IC95%) de participantes que estuvieron de acuerdo con las afirmaciones según sexo y país de nacimiento.

	Edad							
	15-19	20-24	25-29	30-39	40-49	50-59	60-69	70-80
Transmisión: relaciones sexuales sin preservativo	96,8 (95,4-98,2)	99,3 (98,6-100)	99 (98,2-99,8)	98,4 (97,7-99,1)	97,7 (96,9-98,5)	97,7 (96,9-98,5)	94,3 (93,1-95,5)	90,8 (89,0-92,6)
Transmisión: compartir objetos punzantes	94,6 (92,8-96,4)	97 (95,6-98,4)	97,8 (96,6-99,0)	97 (96,0-98,0)	97,6 (96,8-98,4)	96,9 (96,0-97,8)	93,4 (92,1-94,7)	87,9 (85,9-89,9)
Transmisión: besarse o abrazarse	13,7 (11,0-16,4)	13,6 (10,8-16,4)	13,1 (10,4-15,8)	9,1 (7,5-10,7)	9,4 (7,9-10,9)	13,3 (11,5-15,1)	20,4 (18,3-22,5)	26 (23,3-28,7)
Transmisión: tosar o estornudar cerca	10,7 (8,2-13,2)	11,4 (8,8-14,0)	10,4 (8,0-12,8)	7,7 (6,2-9,2)	7 (5,7-8,3)	10,3 (8,7-11,9)	19,6 (17,5-21,7)	25,5 (22,8-28,2)
Transmisión: convivencia habitual	5,2 (3,4-7,0)	7,6 (5,5-9,7)	8,7 (6,4-11,0)	5 (3,8-6,2)	3,8 (2,8-4,8)	5,3 (4,1-6,5)	9,9 (8,3-11,5)	13,8 (11,7-15,9)
Preservativo buen método de prevención	97,2 (95,9-98,5)	96,9 (95,5-98,3)	97,2 (95,9-98,5)	97,6 (96,7-98,5)	98,1 (97,4-98,8)	97,7 (96,9-98,5)	95,7 (96,9-98,5)	89,5 (87,6-91,4)
Preservativo necesario en relación sexual esporádica	96,6 (95,2-98,0)	98,9 (98,1-99,7)	98,8 (97,9-99,7)	98,3 (97,6-99,0)	98,5 (97,9-99,1)	97,8 (97,0-98,6)	95,7 (94,6-96,8)	88,3 (86,3-90,3)
El VIH controlado en España y no me preocupa	24,3 (20,9-27,7)	28,9 (25,2-32,6)	27,6 (24,0-31,2)	29,4 (26,8-32,0)	28,4 (26,1-30,7)	29,3 (26,9-31,7)	27,8 (25,5-30,1)	27,6 (24,8-30,4)
Pruebas periódicas si prácticas de riesgo	96 (94,4-97,6)	96 (94,4-97,6)	97,7 (96,5-98,9)	96,3 (95,2-97,4)	96,5 (95,5-97,5)	95,5 (94,4-96,6)	93,6 (92,3-94,9)	88,5 (86,5-90,5)

TABLA 3.16.5

Conocimientos acerca de la transmisión y prevención del VIH: porcentaje de participantes (IC95%) que estuvieron de acuerdo con las afirmaciones según grupo de edad.

DISCUSIÓN

En este estudio se muestra que la prevalencia global de infección por el VIH es de un 0,13% en la población general de 20 a 59 años, siendo de 0,24% en varones. Este resultado es inferior a la estimación realizada por ONUSIDA en 2019 de un 0,3% de prevalencia de personas con infección por el VIH en la población general adulta de España¹⁰. Sin embargo, se trata de una prevalencia global calculada a partir de población general y poblaciones más expuestas y no para población seleccionada en centros de salud, como es en el caso de este estudio, en el que están subrepresentados grupos de mayor exposición.

Si se compara con la anterior encuesta de prevalencia nacional realizada en 1996 los resultados son también inferiores, ya que entonces se obtuvo una prevalencia de 0,43% entre 15-39 años y de 0,56% entre 20-39 años, lo cual refleja los avances realizados en el control de la epidemia en los más de 20 años transcurridos¹¹.

En 2016 se publicaron los resultados del estudio VIHAP en España con el objetivo de evaluar la factibilidad de la implementación de la oferta rutinaria de la prueba diagnóstica de VIH en Atención Primaria. Este estudio, llevado a cabo en centros de salud de 8 CCAA, obtuvo una prevalencia estimada de 0,148% (IC 95% 0,064-0,291) entre 20 y 59 años, similar por tanto al estudio presente. También hay que tener en cuenta que en el estudio VIHAP la selección de los centros fue determinada por cada una de las CCAA participantes eligiendo aquellos de especial interés para la implementación de la oferta rutinaria de la prueba diagnóstica de VIH y, en algunos de los casos, mediante selección aleatoria entre los centros que pertenecen a zonas básicas con alta incidencia de VIH¹² lo cual pudo influir en los resultados obtenidos.

La estimación que hace ONUSIDA para otros países de nuestro entorno, como Francia e Italia, es similar a la de España. Además, en un estudio realizado en Francia, en usuarios entre 18 a 64 años de servicios de emergencias, se encontró una prevalencia también del 0,14%¹³. En otro estudio realizado en Inglaterra en Atención Primaria para investigar las causas de retraso diagnóstico obtuvieron una prevalencia de 0,2% en la población estudiada¹⁴.



3.16.

INFECCIÓN
POR VIH

La edad y sexo de los casos positivos es coherente con los datos nacionales. En cuanto al país de origen de los casos detectados, los resultados son inferiores a los nacionales (37,6% de nuevos diagnósticos en nacidos fuera de España), lo cual puede deberse a que los extranjeros “sin papeles” no acuden a Atención Primaria. Si bien, el 96% de los participantes en nuestro estudio tenían como país de origen España y puede infravalorar los resultados referentes a la población con país de nacimiento extranjero¹⁵.

En 1 de los 8 casos (13%) la infección era desconocida, en el rango de las últimas estimaciones sobre fracción no diagnosticada para toda España en 2016¹⁶.

En 3 de los casos existía coinfección con el virus de la hepatitis C. Esta cifra es similar a la encontrada en una muestra de pacientes con infección por el VIH atendidos en hospitales públicos en 2017 (35,8%)¹⁷. Además, hay que considerar que en esta encuesta no se ha determinado la hepatitis C activa por PCR, y que la prevalencia de hepatitis C activa en pacientes VIH ha descendido de manera muy importante gracias a que muchos de ellos han sido tratados con AAD (entre un 3,7%¹⁸ y un 6,5%¹⁷).

Hay que mencionar también que el diagnóstico de sida fue motivo de exclusión en el estudio lo cual puede haber infraestimado la prevalencia de VIH obtenida.

En este estudio no se pudo recoger información sobre conducta sexual ni sobre el uso de drogas inyectadas, y tampoco sobre el mecanismo de transmisión más probable en los casos con infección, lo que supone una limitación del mismo.

Finalmente, teniendo en cuenta que se trata de una muestra de características especiales, que además de ser reclutada en la cola de extracción requirió captación telefónica adicional, y teniendo en cuenta la probable menor frecuentación de Atención Primaria de los grupos con mayor riesgo de infección por VIH^{19,20}, la estimación obtenida en este estudio podría ser inferior a la de la población general. ///

BIBLIOGRAFÍA

1. WHO. HIV/Aids. Disponible en: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hiv-aids> [consultado 17/05/2020].
2. Passaes CP, Sáez-Cirión A. HIV cure research: advances and prospects. *Virology* 2014; 454-455:340-352.
3. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social. La infección por el VIH y Sida. Disponible en: <https://www.mscbs.gob.es/ciudadanos/enfLesiones/enfTransmisibles/sida/queesSidaVih.htm> [consultado 17/05/2020].
4. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social. Prevención del VIH y Sida. Disponible en: <https://www.mscbs.gob.es/ciudadanos/enfLesiones/enfTransmisibles/sida/prevencion/home.htm> [consultado 17/05/2020].
5. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social/ Instituto de Salud Carlos III. Vigilancia Epidemiológica del VIH y sida en España 2018. Sistema de información sobre nuevos diagnósticos de VIH y Registro Nacional de Casos de Sida. Disponible en: https://www.mscbs.gob.es/ciudadanos/enfLesiones/enfTransmisibles/sida/vigilancia/doc/Informe_VIH_SIDA_2019_21112019.pdf [consultado 17/05/2020].
6. Centro Nacional de Epidemiología. Instituto de Salud Carlos III. Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica. Protocolos de la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica. Madrid, 2013. Disponible en: https://www.isciii.es/QueHacemos/Servicios/VigilanciaSaludPublicaRENAVE/EnfermedadesTransmisibles/Documents/PROTOCOLOS/PROTOCOLOS%20EN%20BLOQUE/PROTOCOLOS_RENAVE-ciber.pdf [Consultado el 17/05/2020].
7. Fiebig EW, Wright DJ, Rawal BD et al. Dynamics of HIV viremia and antibody seroconversion in plasma donors: implications for diagnosis and staging of primary HIV infection. *AIDS* 2003; 17: 1871-1879.
8. Busch MP, Lee LL, Satten GA et al. Time course of detection of viral and serologic markers preceding human immunodeficiency virus type 1 seroconversion: implications for screening of blood and tissue donors. *Transfusion* 1995; 35: 91-97.
9. Buttó S, Suligoi B, Fanales-Belasio E, Raimondo M. Laboratory diagnostics for HIV infection. *Ann Ist Super Sanità* 2010; 46: 24-33.
10. UNAIDS. HIV Prevalence 2019. Disponible en: <https://aidsinfo.unaids.org/> [consultado 17/05/2020].
11. Castilla J, Pachón I, González MP, Amela C, Muñoz L et al. Seroprevalence of HIV and HTLV in a representative sample of the Spanish population. *Epidemiol. Infect.* 2000; 125:159-162.
12. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Grupo VIHAP. Implementación de la oferta rutinaria de la prueba diagnóstica del VIH en Atención Primaria. Disponible en: http://www.mscbs.gob.es/ciudadanos/enfLesiones/enfTransmisibles/sida/docs/VIHAP_22Dicbre2016.pdf [consultado 17/05/2020].
13. D'Almeida KW, Kierzek G, de Truchis P, Le Vu S, Pateron D et al. Modest public health impact of nontargeted human immunodeficiency virus screening in 29 emergency departments. *Arch Intern Med* 2012; 172(1): 12-20.
14. Gompels M, Michael S, Davies C, Jones T, Macleod J. Trends in HIV testing in the UK primary care setting: a 15-year retrospective cohort study from 2000 to 2015. *BMJ Open* 2019; 24;9(11): e027744.
15. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social. La infección por VIH y el SIDA 2019. Disponible en: https://www.isciii.es/QueHacemos/Servicios/VigilanciaSaludPublicaRENAVE/EnfermedadesTransmisibles/Documents/VIH/pdfs%20y%20protocolo/InformeEncuestaHospitalaria2018_def.pdf [consultado 17/05/2020].
16. Unidad de vigilancia del VIH y conductas de riesgo. Estimación del Continuo de Atención del VIH en España, 2016. Madrid: Centro Nacional de Epidemiología – Instituto de Salud Carlos III / Plan Nacional sobre el Sida – Dirección General de Salud Pública, Calidad e Innovación; 2019. Disponible en: https://www.isciii.es/QueHacemos/Servicios/VigilanciaSaludPublicaRENAVE/EnfermedadesTransmisibles/Documents/VIH/INFORMES%20ESPECIALES/ESTIMACION_DEL_CONTINUO_DE_ATENCION_DEL_VIH_EN_ESPANA_2019.pdf [consultado 17/05/2020].
17. Centro Nacional de Epidemiología-Instituto de Salud Carlos III/ Plan Nacional sobre el Sida-D.G. de Salud Pública, Calidad e Innovación. Encuesta Hospitalaria de pacientes con infección por el VIH. Resultados 2018. Análisis de la evolución 2003-2018. Disponible en: https://www.isciii.es/QueHacemos/Servicios/VigilanciaSaludPublicaRENAVE/EnfermedadesTransmisibles/Documents/VIH/pdfs%20y%20protocolo/InformeEncuestaHospitalaria2018_def.pdf [consultado 17/05/2020].
18. Fanciulli C, Berenguer J, Busca C, Del Campo S, Domínguez L et al. HIV/HCV coinfection in Spain: Trouble will soon be over. *Enf Infect Microbiol Clin* 2019; 37 (Espec Congreso 3): 6-7.
19. Plan Estratégico de Prevención y Control de la infección por el VIH y otras infecciones de transmisión sexual 2013-2016. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social. Disponible en: https://www.mscbs.gob.es/ciudadanos/enfLesiones/enfTransmisibles/sida/docs/PlanEstrategico2013_2016.pdf [consultado 17/05/2020].
20. European Centre for Disease Prevention and Control. Thematic report: HIV treatment, care and support. Monitoring implantation of the Dublin Declaration on Partnership to Fight HIV/AIDS in Europe and Central Asia: 2012 progress report. Disponible en: <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/media/en/publications/Publications/dublin-declaration-treatment-care-support.pdf> [consultado 17/05/2020].







CONCLUSIONES

Este 2º Estudio de Seroprevalencia se ha realizado sobre una muestra representativa de la población de España. Las conclusiones más relevantes de cada una de las enfermedades investigadas se muestran a continuación.

SARAMPIÓN

Se observa un descenso de la población con títulos de anticuerpos protectores a partir del grupo de edad 10-15 años hasta 30-39 años (cohortes nacidas entre 1978 y 2002), siendo más pronunciado en el grupo 20-29 años (nacidas entre 1988 y 1997), que puede deberse a la pérdida de protección serológica a medida que pasa el tiempo desde la vacunación con la segunda dosis de TV, posiblemente por la ausencia de contacto con el virus salvaje.

Será necesario evaluar la necesidad de nuevas estrategias de vacunación a medio y largo plazo en ciertos grupos de población en función de su probabilidad de exposición.

RUBEOLA

La inmunidad de la población frente al virus de la rubeola es superior al 95% en todos los grupos de edad, más elevada en mujeres. Esto muestra el mantenimiento de la inmunidad conferida por la vacunación, aunque se haya realizado en la infancia.

La alta inmunidad de la población asegura el mantenimiento de la eliminación de la rubeola en España.

PAROTIDITIS

La seroprevalencia de anticuerpos frente a la parotiditis es elevada entre los 2 y los 14 años de edad. A partir de entonces, la inmunidad empieza a decaer, aumentando en los mayores de 30 años. Esto refleja, por una parte, la pérdida de inmunidad con el paso del tiempo desde la vacunación y, por otra, la mejor persistencia de la inmunidad por infección natural en las cohortes nacidas antes de 1978, aunque también es posible que la utilización de vacunas con la cepa Rubini pueda tener algún efecto difícil de precisar en este estudio.



POLIOMIELITIS

La prevalencia de anticuerpos neutralizantes frente a poliovirus tipos 1 y 3 es muy alta en todos los grupos de edad, asegurando el nivel de población susceptible inferior al 15% necesario para evitar la transmisión en caso de introducción de estos virus.

Estos resultados garantizan el cumplimiento del objetivo de inmunidad de la población para contribuir a la erradicación de la poliomielitis.

DIFTERIA

La seroprevalencia de anticuerpos protectores frente a la difteria aumenta con la edad hasta los 30 años. Desciende a partir de entonces de manera importante, probablemente debido a la pérdida de la inmunidad con el paso del tiempo.

La evidencia muestra que las altas coberturas de vacunación infantil contribuyen a limitar la transmisión secundaria y el mantenimiento de las cadenas de transmisión en toda la población tras la importación de casos. De manera adicional, mejorar la vacunación frente a tétanos con vacunas combinadas frente a tétanos y difteria (Td) en la población mayor puede contribuir a mejorar también la inmunidad frente a la difteria.

TÉTANOS

Se observa alta prevalencia de niveles protectores de anticuerpos frente a tétanos en menores de 50 años, descendiendo de manera importante con posterioridad, sobre todo a partir de los 60 años.

Es necesario concienciar, tanto a la población como al personal sanitario, de la necesidad de la vacunación en mayores, donde se encuentra una importante proporción de personas susceptibles.

TOSFERINA

Los resultados de seroprevalencia indican que la circulación del *Bordetella pertussis* ocurre en todos los grupos de edad.

VARICELA

La introducción de la vacuna en el calendario de vacunación se refleja en el aumento de la seroprevalencia de anticuerpos en el grupo de menor edad (2-5 años), con respecto a estudios anteriores. Todavía es pronto para observar el efecto de la vacunación infantil en los otros grupos de edad.

ENFERMEDAD MENINGOCÓCICA INVASIVA (SEROGRUPO C)

La seroprevalencia de anticuerpos protectores frente a la EMI por serogrupo C es cercana al 75% en las cohortes que se han beneficiado de la vacunación sistemática en la adolescencia (entre 12 y 16 años de edad). Además, se muestra una inmunidad más duradera y mayor protección en estos grupos de edad.

HEPATITIS A

Se observa una alta proporción de susceptibles en la población general. Sin embargo, se muestra que casi el 5% de la población infantil entre 2 y 5 años presenta inmunidad que se mantiene hasta los 19 años de edad, por lo que probablemente se adquirió tras exposición natural al VHA en la primera infancia.

Esta situación de infección por el VHA en la infancia y el aumento de susceptibilidad en la población adulta pone de manifiesto la importancia de la vigilancia epidemiológica en la identificación de casos y en la rápida intervención en brotes para limitar la posible extensión.

HEPATITIS B Y D

La prevalencia de infección por el VHB ha disminuido significativamente desde la realización del estudio anterior, en 1996. La prevalencia de infección activa por VHB y de mujeres portadoras de AgHBs es también muy baja. La prevalencia de hepatitis D en portadores de AgHBs es similar a la de otros estudios en nuestro entorno.

La seroprevalencia de anticuerpos anti-HBs muestra dos picos, reflejando la vacunación sistemática realizada en España, que comenzó en adolescentes y se cambió a la infancia posteriormente. Todos estos resultados reflejan el éxito del programa de vacunación frente a la hepatitis B.

HEPATITIS C

Los resultados de infección por VHC indican que el nivel de prevalencia de infección en España es bajo, especialmente en lo que se refiere a prevalencia de infección activa. La prevalencia es mayor en hombres y en personas nacidas fuera de España. Los antecedentes de exposición hemática fueron frecuentes.

La fracción no diagnosticada de infección por VHC fue de 14,3% para la presencia de anticuerpos y de 29,4% para la infección activa, si bien la metodología empleada para identificar los antecedentes pudiera sobreestimarla.

HEPATITIS E

Los resultados de seroprevalencia de anticuerpos frente al virus de la hepatitis E obtenidos en este estudio son superiores a las estimaciones realizadas hasta el momento en nuestro país. También sugieren una transmisión continuada con mayor exposición en el pasado y persistencia de los anticuerpos en quienes han estado expuestos al VHE.

El número bajo de casos de infección aguda detectados parece indicar que la infección por VHE en nuestro país pasa desapercibida en sus formas subclínicas o asintomáticas.

INFECCIÓN POR EL VIH

La prevalencia global de infección por el VIH obtenida en este estudio es inferior a otras estimaciones realizadas. Las características de la población estudiada, con menor representación de los grupos de población más expuestos, puede justificar la obtención de una estimación inferior a la de la población general.

La prevalencia según edad y sexo, además de la fracción no diagnosticada, está en el rango de otras estimaciones realizadas en nuestro medio. ///



ΑΝΕΧΟ Ι

CUESTIONARIO

--	--	--	--	--	--

FECHA DE REALIZACIÓN: Día _____ / Mes _____

CENTRO DE EXTRACCIÓN (escribir literal): _____

MUNICIPIO: _____

PROVINCIA: _____

Buenos días/tardes. El Ministerio de Sanidad está realizando un estudio para conocer la protección de la población frente a determinadas enfermedades infecciosas, sobre todo las que se pueden prevenir con vacunación, como sarampión, poliomielitis, algunas hepatitis.... Para ello nos gustaría contar con su participación, que consistirá en contestar un breve cuestionario y realizar unos análisis suplementarios a los que le ha solicitado su médico. En caso de que el resultado de las pruebas indique que puede beneficiarse de alguna vacunación o recomiende alguna intervención médica o pruebas adicionales, su médico se pondrá en contacto con usted en los próximos meses.

La selección de las personas a las que se solicita la colaboración voluntaria en el estudio es estrictamente aleatoria, por lo que su colaboración resulta especialmente valiosa. Toda la información que Vd. nos facilite está sujeta a las especificaciones de la Ley Orgánica 15/99, de 13 de Diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal y sus modificaciones posteriores. Los datos que le solicitamos se tratarán informáticamente para realizar análisis estadísticos de una forma totalmente ANÓNIMA, sin grabar sus datos personales

GRACIAS ANTICIPADAS POR SU COLABORACIÓN

F.1. ¿Reside Vd. habitualmente en España?

• Sí1

• No2

FIN DE LA ENTREVISTA Y CUMPLIMENTAR HOJA DE INCIDENCIAS

F.2. ¿Accede a participar en nuestro estudio?

• Sí1

• No2

ANOTAR NEGATIVA EN HOJA DE INCIDENCIAS

ANOTAR SEXO Y EDAD DE LA ENTREVISTA REALIZADA

SEXO/EDAD	2 - 5	6 - 9	10 - 14	15 - 19	20 - 24	25 - 29	30 - 34	35 - 39	40 - 44	45 - 49	50 - 54	55 - 59	60 - 64	65 - 69	70 - 74	75 - 80
Hombre	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16
Mujer	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32



Entrevistador/a: *TODAS LAS PREGUNTAS HAN DE REFERIRSE A LA PERSONA SUJETO DE ENTREVISTA. En el caso de niños/as menores para quienes conteste el cuestionario su padre, madre o tutor, dejar claro que las respuestas han de referirse al niño/a.*

P.1. ¿Podría decirme si padece actualmente algún problema de salud que pueda producir disminución de su sistema inmune (defensas)?

(Entrevistador/a LEER; si padece alguna de estas enfermedades. FIN DEL CUESTIONARIO)

- Enfermedad de Hodgkin 1
- Linfoma..... 2
- Leucemia..... 3
- Mieloma múltiple o cualquier otro cáncer del sistema linfóide o reticular 4
- Linfadenopatía angioinmunoblástica 5
- Inmunodeficiencia congénita..... 6
- Tratamiento inmunodepresor y/o corticoides inyectable o vía oral
(más de 14 días en dosis $\geq 2\text{mg/kg}$ de peso o $\geq 20\text{mg/día}$ de prednisona o equivalente)7
- Síndrome nefrótico activo..... 8
- SIDA (no solo infección por VIH) 9
- Otras (especificar).....

P.2. ¿Cuál ha sido el motivo principal por el que va a realizar la extracción de sangre?

- Hepatitis infecciosa..... 1
- Diabetes 2
- Colesterol..... 3
- Ácido úrico (gota) 4
- Anemias..... 5
- Transaminasas elevadas..... 6
- Ictericia (color amarillo de piel y/o mucosas) 7
- Amigdalitis aguda, tonsilitis 8
- Dolor y otros síntomas en extremidades..... 9
- Mareos y vértigos 10
- Fatiga, malestar, cansancio (debilidad)..... 11
- Anorexia.....12
- Problemas de alimentación (en niño y anciano)13
- Desarrollo fisiológico insuficiente14
- Dolor abdominal15
- Examen médico o preoperatorio 16
- Cuidados prenatales.....17
- Alergias..... 18
- Asma 19
- Otros (Especificar)..... 20

P.3. **En las últimas cuatro semanas, y sin tener en cuenta la visita actual, ¿cuántas veces ha acudido a consulta?** (Entrevistador/a: Nos referimos a una verdadera consulta, y no a una petición de hora o cita ni a la realización de una radiografía o análisis)

Nº de veces:

P.3a. **¿Y en la última semana?**

Nº de veces:

P.4. **En alguna ocasión, ¿ha ido Ud. al dentista por problemas de salud de su dentadura o boca?**

- Sí 1
- No 2
- No sabe / No recuerda..... 9

P.5. **¿Cuántas veces ha ido al dentista en los últimos cinco años?**

- Una vez..... 1
- Dos a tres veces 2
- Cuatro a cinco veces 3
- Seis o más veces 4
- No sabe / No recuerda..... 9

P.6. **¿Se ha sometido alguna vez a alguna prueba diagnóstica o tratamiento invasivo (cateterismo, cirugía, trasplante, etc.)?**

- Sí 1
- No 2
- No sabe / No recuerda..... 9

P.7. **¿Ha recibido alguna vez en su vida una transfusión de sangre o de derivados sanguíneos?**

- Sí 1
- No 2 > P.8
- No sabe / No recuerda..... 9 > P.8

P.7a. **Y en concreto, ¿antes de 1992?**

- Sí 1
- No 2
- No sabe / No recuerda..... 9



P.8. ¿Es Ud. hemofílico?

- Sí 1
- No 2
- No sabe / No recuerda..... 9

P.8a. ¿Le han dializado alguna vez en su vida?

- Sí 1
- No 2
- No sabe / No recuerda..... 9

P.9. ¿Le han practicado alguna vez acupuntura con aguja, tatuajes o infiltraciones?

- Sí 1
- No 2
- No sabe / No recuerda..... 9

P.10. ¿Ha viajado alguna vez al extranjero?

- Sí 1
- No 2 > P.11
- No sabe / No recuerda..... 9 > P.11

P.10a. Si ha viajado al extranjero, diga 3 países de fuera de la Unión Europea en los que ha estado.

- 1
- 2
- 3
- No ha salido de la Unión Europea 99

SOLO A MENORES DE 30 AÑOS

P.11. ¿Posee documento acreditativo (CARTILLA DE VACUNACIÓN) de haber sido vacunado?

- Sí, lo presenta en el momento 1
- Sí, pero no lo presenta 2
- No 3
- No sabe/No recuerda 9

ATODOS/AS**P.12. ¿Le han vacunado frente a las siguientes enfermedades?**

Enfermedad	Sí	No	Ns-Nc	Nº dosis	Lugar de vacunación*
Neumococo	1	2	9		
Meningococo B	1	2	9		
Rotavirus	1	2	9		
Hepatitis A	1	2	9		
Gripe	1	2	9		
(solo niñas de 12 a 18 años) Virus Papiloma humano (VPH)	1	2	9		

*Centro de salud (S); Consulta privada (P); centro de vacunación internacional (I); otros (especificar).

P.13. ¿Ha padecido algunas de las siguientes enfermedades?

Enfermedad	Sí	No	Ns-Nc
Poliomielitis	1	2	
Tétanos	1	2	
Difteria	1	2	
Tosferina	1	2	9
Sarampión	1	2	9
Rubeola	1	2	9
Parotiditis/Paperas	1	2	9
Varicela	1	2	9
Herpes zoster	1	2	
Enfermedad por Haemophilus influenza b	1	2	
Meningitis meningocócica C	1	2	
Otra meningitis	1	2	
Hepatitis A	1	2	
Hepatitis B	1	2	
Hepatitis C	1	2	
Otra hepatitis	1	2	
Infección VIH	1	2	9
Enfermedad neumocócica invasora (neumonía...)	1	2	9

P.14. **¿Ha convivido en los últimos 5 años con alguna persona que haya tenido hepatitis C o infección por VIH?**

- Sí 1
- No 2
- No sabe / No recuerda..... 9

P.14a. **¿Cuál de las dos?**

- Hepatitis C 1
- VIH 2
- Ambas 3
- No sabe/No recuerda..... 9

P.14b. **En concreto, ¿qué relación tenía con esa persona?**

- Su hijo/a 1
- Su madre 2
- Su padre 3
- Su hermano/a 4
- Pareja..... 5
- Amigo/a..... 6
- Otros (especificar)..... 9

PARTICIPANTES DE 16 Y MÁS AÑOS (RESTO PASAR A DATOS DE CLASIFICACIÓN)

P.15. **Conteste sobre las siguientes preguntas/afirmaciones relacionadas con las vacunas.**

Preguntas	Sí	No	No sabe
a. Las vacunas son fármacos eficaces para la prevención de muchas enfermedades infecciosas	1	2	9
b. Las vacunas son productos muy seguros y eficaces aunque en raras ocasiones pueden dar reacción, sobre todo de tipo local	1	2	9
c. ¿Cree que los adultos sanos tienen que vacunarse?	1	2	9
d. Los adultos deben estar correctamente vacunados frente al tétanos	1	2	9
e. ¿Considera importante que las personas mayores (mayores de 60 - 65 años) se vacunen frente a la gripe todos los años?	1	2	9
f. ¿Considera que recibe información suficiente sobre vacunación por parte del personal médico y/o enfermería?	1	2	9
g. ¿Considera que recibe información suficiente sobre vacunación por parte de la Administración Sanitaria?	1	2	9

P.15h. **¿Considera importante que las niñas adolescentes se vacunen frente al virus del papiloma humano (VPH)?**

- Sí 1
- No 2
- No conoce la vacuna 3
- No sabe 9

P.15i. **¿Tiene alguna hija entre 12 y 18 años?**

- Sí 1
- No 2 > P.15k

P.15j. **¿Se ha vacunado su hija frente al papiloma humano (VPH)?**

- Sí 1 > N° Dosis
- No 2 > Motivo por qué no:.....

P.15k. **¿Cuál es la fuente principal que utiliza para informarse si tiene dudas sobre vacunas?**

- Amigos/conocidos 1
- Internet 2
- Consejería de Salud/Sanidad de la comunidad autónoma..... 3
- Ministerio de Sanidad 4
- Su médico/enfermera 5
- Otras (especificar)..... 6

P.16. **Indique si está conforme con las siguientes afirmaciones:**

El VIH puede transmitirse por:	Sí	No	No sabe
a. Relaciones sexuales sin preservativo	1	2	9
b. Compartir objetos punzantes como jeringas, cuchillas, instrumentos de acupuntura, tatuajes, piercings, etc.	1	2	9
c. Besarse o abrazarse	1	2	9
d. Por toser o estornudar cerca	1	2	9
e. Por la convivencia habitual en el hogar, trabajo y en la escuela	1	2	9



P.17. Indique si está conforme con las siguientes cuestiones:

El VIH puede transmitirse por:	Sí	No	No sabe
a. El uso del preservativo es un buen método para prevenir la infección por el VIH	1	2	9
b. El uso del preservativo es necesario si se tiene alguna relación sexual esporádica	1	2	9
c. El VIH ya está controlado hoy día en España y no me preocupa	1	2	9
d. Las personas con prácticas de riesgo de infección por VIH (relaciones sexuales con varias parejas y sin preservativo, inyectarse drogas, etc.) deben realizarse las pruebas de VIH periódicamente	1	2	9

DATOS DE CLASIFICACIÓN A TODOS/AS

A.1. Sexo:

- Hombre1
- Mujer2

A.2. Fecha de nacimiento:

Día		Mes		Año			

Edad:

Años		Meses	

A.3. (Solo si tiene menos de 6 años) ¿Está escolarizado o va a la guardería el niño/a?

- Sí1
- No2

A.4. Lugar de nacimiento:

- Si nació en España, anotar Provincia:

Provincia:

--	--

- Si nació fuera de España, anotar País y Año de llegada:

País:

--	--	--

Año de llegada:

--	--	--	--



• Si es menor de 30 años, anotar país de nacimiento del padre y de la madre:

País de nacimiento del Padre:

--	--	--

País de nacimiento de la Madre:

--	--	--

A.5. **¿Cuál es la superficie (metros cuadrados) aproximada de la vivienda en la que Ud. vive?**

--	--	--

 m²

• No sabe/No recuerda..... 999

A.6. **¿Cuántas personas conviven en su casa incluyéndole a usted?**

(Entrevistador: Incluir todos los miembros independientemente de la relación de parentesco)

--	--

A.7. (Entrevistador/a: recuerda, estas preguntas son en relación al participante)

(atención cuando sean niños/as) **¿Cuántos hermanos/as tiene mayores que Ud., aunque no convivan actualmente?**

--	--

A.8. **¿Y cuántos hermanos/as tiene menores que Ud., aunque no convivan actualmente?**

--	--

A.9. (Entrevistador/a: solo a personas ≥16 años) **¿Tiene Ud. hijos o hijas?**

- Sí 1
- No 2

¿Cuántos?

--	--

A.10. ¿Cuál es el mayor nivel de estudios que ha completado?

(En menores de 16 años, preguntar por el nivel de instrucción del padre y de la madre)

Nivel de estudios	Participante	Padre	Madre
No sabe leer o escribir	1	1	1
Primarios incompletos	2	2	2
Primarios completos	3	3	3
Educación secundaria	4	4	4
FP de grado medio	5	5	5
Bachillerato	6	6	6
FP de grado superior	7	7	7
Universitarios grado medio	8	8	8
Universitarios grado superior	9	9	9
Posgrado/doctorado	10	10	10
Otros	11	11	11
No convive en el hogar el padre/madre	-	98	98
No sabe/No contesta	99	99	99

A.10a. *(En el caso de No sabe/No contesta en A.10).*

Edad de inicio de escolarización y total de años que ha estudiado

Edad inicio escolarización:

--	--

Total años que ha estudiado:

--	--

La pregunta siguiente (A.11) va referida al participante y al sustentador principal del hogar. En caso de que ambos coincidan, trasladar el dato de la columna correspondiente al participante a la columna correspondiente al sustentador principal.

A.11. Situación laboral actual

(Preguntar por la situación del participante y del sustentador principal del hogar)

Situación laboral	Participante	Sust. Principal
Trabajadores/as por cuenta propia:		
Sin asalariados	1	2
Con asalariados:		
- Empresas de 10 o más asalariados	2	2
- Empresas de menos de 10 asalariados	3	3
Trabajadores/as por cuenta ajena:		
Gerente de empresas con 10 o más asalariados	4	4
Gerente de empresas con menos de 10 asalariados	5	5
Capataz, supervisor o encargado	6	6
Otros	7	8
No trabajan:		
Parado/a	8	8
Estudiante	9	9
Ama de casa	10	10
Jubilado/pensionista	11	11

Hacer **A.12** únicamente para códigos 8, 9, 10 y 11 de sustentador principal en A.11.

A.12. ¿Cuál era antes la situación laboral del sustentador principal?

Trabajadores por cuenta propia

- Sin asalariados 1
- Con asalariados:
 - Empresas de 10 o más asalariados 2
 - Empresas de < 10 asalariados 3

Trabajadores por cuenta ajena

- Gerente de empresas con 10 o más asalariados 4
- Gerente de empresas con menos de 10 asalariados 5
- Capataz, supervisor o encargado 6
- Otros 7

No ha trabajado nunca 9 > A.14

A.13. **¿Cuál es la ocupación/profesión que desempeña en la actualidad el sustentador principal o desempeñaba en el caso de parados, jubilados y estudiantes?** (Entrevistador/a: Pedir que especifique al máximo tomando como referencia la C.N.O. 2011)

.....
.....

--	--	--

A.14. **¿Cuál es el total de ingresos netos que por todos los conceptos entran en su hogar mensualmente?**

- Hasta 800€ 1
- De 801 a 1.050€ 2
- De 1.051 a 1.850€..... 3
- De 1.851 a 2.700€ 4
- > 2.700€ 5
- Ningún ingreso 6
- No sabe/no contesta 9

ENTREVISTADOR/A:

NO OLVIDAR ENTREGAR A LOS MENORES DE 30 AÑOS LA CUARTILLA CON EL N° DE MÓVIL, EMAIL O EL SOBRE DE FRANQUEO, PARA QUE ENVÍEN EL CALENDARIO VACUNAL POR EL MEDIO QUE PREFIERAN

LOS SIGUIENTES CUADROS TIENEN QUE VENIR SIEMPRE RELLENOS

(a cumplimentar por el/la entrevistador/a en mayúsculas)

Para finalizar, necesitamos unos últimos datos

(Entrevistador/a: leer).

Estos datos solo se necesitan en los casos en los que haya que enviarle resultados, y/o el Ministerio considere que tiene que ponerse en contacto con su médico de atención primaria. Una vez se envíen los resultados esta información se destruirá.

Nombre completo del médico que tiene asignado y centro:

• **Nombre y apellidos del médico:**

• **Centro de salud:**

• **Municipio:** **Provincia:**

NOMBRE DE LA PERSONA ENTREVISTADA

Si es el padre/madre del participante especificar, nombre del padre/madre y del hijo/a):

.....

DIRECCIÓN:

LOCALIDAD: **CÓDIGO POSTAL:**

TELÉFONO CONTACTO:/...../.....

LOS SIGUIENTES CUADROS TIENEN QUE VENIR SIEMPRE RELLENOS
(a cumplimentar por el/la entrevistador/a en mayúsculas)

Nombre ENTREVISTADOR/A:

.....

La persona entrevistada ha sido seleccionada de acuerdo a los criterios marcados para este estudio y la entrevista ha sido cumplimentada en su totalidad con esta persona.

Entrevistador/a (firma)

OBSERVACIONES:

.....

.....

.....

2º ESTUDIO DE **SEROPREVALENCIA** EN ESPAÑA
SEPTIEMBRE 2020

