

Comparación de dos estrategias de vacunación frente a la hepatitis A y B en individuos con hepatitis crónica C

M. P. Díez Redondo, A. Almaraz¹, M. Jiménez Rodríguez-Vila², A. Santamaría, J. de Castro³, J. C. Torrego⁴ y A. Caro-Patón

Servicio de Aparato Digestivo. Hospital Universitario Río Hortega. ¹Departamento de Microbiología y Medicina Preventiva. Facultad de Medicina. ²Atención Primaria. Centro de Salud "Gamazo". ³Servicio de Análisis Clínicos y ⁵Sección de Oncología Médica. Hospital Universitario Río Hortega. Valladolid

RESUMEN

Objetivo: aunque se recomienda vacunar frente al virus de la hepatitis A (VHA) y al virus de la hepatitis B (VHB) a los pacientes con infección crónica por el virus de la hepatitis C (VHC), la estrategia de vacunación más costo-efectiva aún no está establecida.

Nuestro objetivo fue comparar la vacunación universal (de todos los individuos) con la selectiva (únicamente de los individuos no inmunizados) frente al VHA y al VHB de los pacientes con infección crónica por VHC en nuestro medio.

Pacientes y métodos: comparamos los costes directos de las dos estrategias de vacunación frente a ambos virus en 313 individuos con infección crónica por VHC. Determinamos los marcadores serológicos del VHA (anti-VHA) y del VHB (HBsAg, anti-HBs y anti-HBc) y tuvimos en cuenta los costes de vacunas y reactivos en nuestro ámbito.

Resultados: la prevalencia de anti-VHA fue del 81,2% y la de anti-HBc del 24,6%. La prevalencia de anti-VHA aumentaba progresivamente con la edad. La inmunización frente al VHA suponía 19.806,64 € con la estrategia universal y 9.899,62 € con la selectiva. La vacunación frente al VHB ascendía a 18.780 € con la inmunización universal y a 20.385,57 € con la selectiva (mediante el anti-HBc). Se analizaron los costes considerando distintos grupos etarios y diversos factores de riesgo.

Conclusiones: en nuestros individuos con infección crónica por VHC la vacunación selectiva frente al VHA es la más costo-efectiva. Pero cuando el porcentaje de inmunización frente al VHA desciende por debajo del 20% la mejor opción es la universal. La

diferencia en la costoefectividad de ambas estrategias de vacunación frente al VHB es pequeña, a favor de la universal, por lo que en subgrupos con elevada prevalencia de anti-HBc, como adictos a drogas y tatuados, la selectiva podría ser la mejor alternativa.

Palabras clave: Vacuna anti-VHA. Vacuna anti-VHB. Hepatitis crónica por VHC. Costo-efectividad.

INTRODUCCIÓN

Actualmente se recomienda la vacunación frente a los virus de la hepatitis A (VHA) y B (VHB) como parte de las medidas preventivas aplicables a los pacientes con una enfermedad hepática crónica (1,2). Esto se debe al conocimiento de que la existencia de una enfermedad hepática subyacente es, junto con la edad, uno de los factores más importantes para el aumento de la morbimortalidad tras la infección por estos virus.

La hepatitis por el VHA es habitualmente una enfermedad autolimitada, con una tasa de letalidad en adultos del 0,01 al 0,5%. Sin embargo, cuando se produce en individuos con una infección crónica por el VHB su morta-

lidad puede llegar a ser hasta 50 veces mayor que la esperada en los individuos sanos (3). En relación con la hepatopatía crónica por el VHC, se publicó un controvertido estudio (4) que recogió la evolución a fallo hepático fulminante del 41,2% de los pacientes con hepatopatía crónica por VHC que presentaron una infección aguda por el VHA lo que condujo al fallecimiento de 6 de ellos. Igualmente otros estudios han confirmado la peor evolución de la hepatitis aguda por VHA cuando ocurre en individuos con hepatopatía crónica de origen no viral, como la secundaria al alcohol o la criptogenética (5).

Las consecuencias de la sobreinfección aguda por el VHB en pacientes con una hepatopatía crónica por VHC no se conocen con exactitud. Aunque algunos individuos sufren una rápida progresión a fallo hepático fulminante, otros podrían presentar una resolución de ambas infecciones como queda recogido en un trabajo (6) que, sin embargo, no ha sido posteriormente confirmado. Respecto a la coinfección crónica por el VHB y el VHC diversos estudios han demostrado que estos pacientes presentan lesiones hepáticas más severas y mayor número de complicaciones, incluyendo una mayor frecuencia de hepatocarcinoma, en comparación con los pacientes no coinfectados (7,8).

Aunque en los últimos años la incidencia de la infección por el VHA y el VHB ha disminuido en la mayoría de los países industrializados, debido a la mejora de las condiciones socio-económicas y a los diversos programas de inmunización, continúan siendo un problema de salud pública muy relevante, habiéndose observado un incremento de las hepatitis causadas por estos virus en adultos jóvenes entre los que se han producido algunos brotes epidémicos (9-11).

En la actualidad disponemos de vacunas frente al VHA y el VHB seguras, eficaces y bien toleradas tanto por individuos sanos como por enfermos con hepatopatías crónicas si bien, en estos últimos, su eficacia disminuye según progresa la enfermedad (12,13), por lo que se recomienda vacunarles en los estadios iniciales de la misma.

Debido al elevado coste que la vacunación frente al VHA y al VHB de los pacientes con hepatopatía crónica por el VHC supone para los distintos sistemas de salud se hace necesario diseñar la estrategia de vacunación más costo-efectiva, valorando la utilidad de determinar los marcadores de inmunidad permanente frente a estos virus como paso previo a la vacunación únicamente de los no inmunizados (estrategia selectiva) frente a la vacunación de todos los sujetos con hepatopatía crónica (estrategia universal). Además, para encontrar la estrategia más costo-efectiva en cada medio hay que conocer las prevalencias de inmunización frente a estos virus en los enfermos con infección crónica por el VHC, que pueden ser distintas a las de la población general debido a ciertas características epidemiológicas que tienen algunos de ellos, y también los costes de la determinación de los marcadores serológicos y de las vacunas.

Los objetivos de nuestro trabajo han sido conocer la prevalencia de inmunización frente al VHA y al VHB en los individuos con hepatopatía crónica por VHC de nuestro medio y comparar los costes de la vacunación selectiva frente a la universal para cada uno de estos virus en estos pacientes.

PACIENTES Y MÉTODOS

Entre enero de 2003 y mayo de 2004 estudiamos 313 pacientes adultos con infección crónica por VHC seguidos en las consultas ambulatorias de Aparato Digestivo del Hospital del Río Hortega de Valladolid.

Se analizaron edad, sexo, antecedentes de consumo de alcohol, presencia de tatuajes, adicción a drogas por vía parenteral (ADVP), transfusión sanguínea y cirugía anteriores a 1990 y vacunación previa frente al VHA o al VHB.

En todos ellos se determinaron los marcadores serológicos del VHC (anti-VHC) mediante enzoinmunoanálisis de micropartículas con el autoanalizador AxSYM HCV 3.0 (Abbott Laboratories), del VHA (anti-VHA de tipo Ig G) empleándose un enzoinmunoanálisis con el autoanalizador AxSYM HABAB 2.0 (Abbott Laboratories) y del VHB (HBs Ag, anti-HBs, anti-HBc), mediante un inmunoensayo de electroquimioluminiscencia con los reactivos Elecsys HBsAg, Elecsys Anti-HBs y Elecsys anti-HBc, respectivamente, con el analizador automático de Roche Elecsys 1010/2010.

Para el análisis estadístico los datos fueron tratados mediante el programa Statiscal Package For Social Sciences, versión 12.0, considerándose para la significación estadística un error $\alpha < 5\%$. Se calculó la prevalencia de anti-VHA y de anti HBc, por grupos de edad en los pacientes con infección crónica por VHC. Tomando como referencia el valor del grupo más joven (≤ 40 años), se calcularon la prevalencias relativas en el resto de grupos de edad y sus correspondientes intervalos de confianza al 95%.

Para realizar el estudio costo-económico de las dos estrategias de vacunación frente a los virus de las hepatitis A y B se consideraron los costes de las vacunas y de los reactivos necesarios para la realización del cribado serológico en nuestro medio, así como los costes del personal sanitario encargado de las extracciones sanguíneas, de las determinaciones serológicas y de la administración de las vacunas (Tabla I). Para minimizar los costes, tanto la indicación de la vacunación en ambas estrategias como la de la realización de la serología en la selectiva se hicieron en las consultas médicas programadas dentro de la revisiones de los pacientes con un infección crónica por el VHC, por lo que el número de consultas médicas en ambas estrategias fue el mismo. El estudio fue autorizado por la Comisión de Ética de nuestro centro y todos los pacientes incluidos consintieron formar parte del mismo permitiendo la utilización de los datos recogidos en su

Tabla I. Costes en nuestro medio hospitalario de la determinación de los marcadores de inmunidad de los virus de la hepatitis A y B, y de la vacunación frente a estos virus

Determinación de HBs Ag	18,04 €
Determinación de anti-HBs	19,54 €
Determinación de anti-HBc	19,89 €
Determinación de Ig G anti-VHA	19,70 €
Vacuna anti-VHA Havrix® 1440 EL.U.	
Una dosis	31,64 €
Dos dosis	63,28 €
Vacuna anti-VHB Engerix® 20 µg	
Una dosis	20,00 €
Tres dosis	60,00 €
Vacuna combinada VHA + VHB Twinrix®	
Una dosis	64,55 €
Tres dosis	192,00 €

historia clínica y el estudio serológico de los virus de la hepatitis A y B en caso de que no estuviese realizado. Además se cumplió la normativa legal vigente sobre protección de datos personales.

RESULTADOS

De los 313 pacientes estudiados 185 eran varones y 128 mujeres, con una edad media de 50,7 años (rango 24-82 años). Los antecedentes de consumo de alcohol, presencia de tatuajes, adicción a drogas por vía parenteral (ADVP), transfusión sanguínea y cirugía previas a 1990 estaban presentes en el 24,9, 11,2, 21,1, 36,7 y 51,1% de los casos, respectivamente. Ningún paciente había sido vacunado frente al VHA y 9 habían recibido la vacuna anti-VHB.

La prevalencia de anti-VHA encontrada en nuestros pacientes con infección crónica por el VHC fue del 81,2%. La tabla II recoge como la prevalencia de anti-VHA aumenta de forma lineal con la edad, aumentando desde un 50% en los menores de 40 años, hasta 97,45 en los de 61 y más años. Tomando como valor de referencia el grupo más joven, el exceso de riesgo, medido mediante la prevalencia relativa, es de 70, 88 y 94%, en los tres

Tabla II. Prevalencia de anti-VHA por grupos de edad en pacientes con infección crónica por VHC

Edad	n	Prevalencia anti-VHA (%)	RP (IC 95%)*
≤ 40	76	50 (38/76)	1
41-50	107	85,0 (91/107)	1,70 (1,34-2,15)
51-60	54	94,4 (51/54)	1,88 (1,49-2,38)
≥ 61	76	97,4 (74/76)	1,94 (1,55-2,44)

n: número individuos; *Razón de prevalencia y su intervalo de confianza al 95% (valor de referencia: ≤ 40 años).

grupos de edad siguientes, siendo en todos los casos estadísticamente significativa.

En cuanto a los marcadores de VHB, el HBsAg estaba presente en el 1,3%, el anti-HBs en el 20,1% y el anti-HBc en el 24,6%. Respecto a la relación del anti-HBc con la edad observamos que, a diferencia de los que ocurría con la prevalencia de anti-VHA, la prevalencia del anti-HBc, no presenta una tendencia lineal en los pacientes con infección crónica por el VHC. Es máxima en el grupo de 41-50 años con un valor de 33,6% y una RP de 1,96 (IC 95%: 1,12-3,35) en relación con la del grupo de ≤ 40 años. En el resto de los grupos, las razones de prevalencia, ni muestran una tendencia clara, ni son estadísticamente significativas (Tabla III).

Tabla III. Prevalencia de anti-HBc por grupos de edad en pacientes con infección crónica por VHC

Edad	n	Prevalencia anti-HBc	RP (IC 95%)*
≤ 40	76	17,1 (13/76)	1
41-50	107	33,6 (36/107)	1,96 (1,12-3,45)
51-60	54	20,4 (11/54)	1,19 (0,55-2,45)
≥ 61	76	22,4 (17/76)	1,30 (0,68-2,50)

n: número individuos. *Razón de prevalencia y su intervalo de confianza al 95% (valor de referencia: ≤ 40 años).

Para conocer los costes directos de la vacunación frente al VHA de nuestros pacientes con infección crónica por el VHC, calculamos las diferencias entre el empleo de una estrategia universal, consistente en la vacunación de los 313 pacientes con dos dosis de vacuna Havrix® 1440 (SmithKline Beecham Biologicals), que ascendería a 19.806,64 €, con la aplicación de una estrategia selectiva, cuyo coste global de 9.899,62 € sería el resultado de sumar los costes de la determinación del Ig G anti-VHA en los 313 individuos (6.166,1 €) más la vacunación de los 59 pacientes anti-VHA negativo (3.733,52 €). La tabla IV recoge los resultados de ambas estrategias por grupos etarios.

Tabla IV. Costes de la vacunación universal y selectiva frente al VHA de los pacientes con infección crónica por VHC divididos en dos grupos etarios, menores o iguales de 40 años e iguales o mayores de 41 años

	≤ 40 años		≥ 41 años		Global	
	n (V)	100 pc (V%)	n (V)	100 pc (V%)	n (V)	100 pc (V%)
V. universal	76 (76)	100 (100)	237 (237)	100 (100)	313 (313)	100 (100)
VHA	4.809,28 €	6.328 €	14.997,36 €	6.328 €	19.806,64 €	6.328 €
V. selectiva	76 (38)	100 (50%)	237 (21)	100 (8,86%)	313 (59)	100 (18,85%)
VHA	3.901,84 €	5.134 €	5.997,78 €	2.530,71 €	9.899,62 €	3.162,82 €

n: número de pacientes incluidos en cada subgrupo etario; V: número de pacientes susceptibles de vacunación; 100 pc: estimación sobre 100 pacientes; V%: porcentaje de pacientes susceptibles de vacunación.

En cuanto a la inmunización frente al VHB de estos pacientes, la vacunación universal de los 313 pacientes, con tres dosis de vacuna Engerix® 20 (GlaxoSmithKline), supondría un coste de 18.780 €, mientras que la estrategia selectiva, utilizando como marcador de inmunización previa frente al VHB el anti-HBc, ascendería a 20.385,57 €, resultado de sumar los costes de la determinación de dicho marcador en los 313 pacientes (6.225,57 €) más los de la vacunación de los 236 pacientes anti-HBc negativo (14.160 €). Todo ello queda recogido, por grupos etarios, en la tabla V.

Tabla V. Costes de la vacunación universal y selectiva frente al VHB de los pacientes con infección crónica por VHC divididos en dos grupos etarios, menores o iguales de 40 años e iguales o mayores de 41 años

	≤ 40 años		≥ 41 años		Global	
	n (V)	100 pc (V%)	n (V)	100 pc (V%)	n (V)	100 pc (V%)
V. universal	76 (76)	100 (100)	237 (237)	100 (100)	313 (313)	100 (100)
VHB	4.560 €	6.000 €	14.220 €	6.000 €	18.780 €	6.000 €
V. selectiva	76 (63)	100 (82,9%)	237 (173)	100 (73%)	313 (236)	100 (75,4%)
VHB	5.291,64 €	6.962,68 €	15.093,93 €	6.368,75 €	20.385,57 €	6.512,96 €

n: número de pacientes incluidos en cada subgrupo etario; V: número de pacientes susceptibles de vacunación; 100 pc: estimación sobre 100 pacientes; V%: porcentaje de pacientes susceptibles de vacunación.

Si el cribado serológico se realizase mediante el anti-HBc y el anti-HBs la estrategia selectiva tendría un coste de 24.062,59 €, mientras que ascendería a 28.770,11 € si se utilizase la combinación de estos dos marcadores serológicos con el HBsAg.

La utilización de la vacuna combinada Twinrix® (Glaxo Smith Kline), siguiendo un estrategia universal con tres dosis, supondría un coste de 60.096 € para los 313 pacientes. Este coste descendería a 33.721,19 € si se utilizase la vacuna combinada en la inmunización selectiva de los 50 pacientes identificados como anti-VHA y anti-HBc negativo y la correspondiente vacuna monovalente en los individuos con un único marcador serológico negativo.

DISCUSIÓN

Pese a que diferentes estudios (3,4) han demostrado una mayor morbimortalidad de las infecciones por el VHA y por el VHB cuando se producen en individuos con una enfermedad hepática crónica y a las recomendaciones dadas al respecto por los diferentes organismos sanitarios internacionales (1,2), las vacunas frente a estos virus en los pacientes con infección crónica por el VHC están infrautilizadas (14). Uno de los obstáculos más importantes que se interponen en la adecuada vacunación de estos pacientes es el elevado coste que esta medida preventiva supone (15), siendo por tanto fundamental dise-

ñar las estrategias de vacunación que resulten más costoeficaces.

En nuestra serie de pacientes con infección crónica por el VHC hemos encontrado un porcentaje de inmunización frente al VHA del 81,2%, similar al hallado por otros autores (16). Debido a que la prevalencia de anti-VHA es menor entre los individuos más jóvenes, el 50% de nuestros pacientes con infección crónica por VHC menores de 41 años son susceptibles de padecer una infección aguda por el VHA, como se recoge en un estudio epidemiológico realizado por nuestro grupo en esta misma población (17).

En cuanto al VHB, un 24,6% de nuestros pacientes con infección crónica por VHC son anti-HBc positivo. Este marcador serológico no muestra asociación con la edad ya que, aunque es más elevado en los mayores de 41 años, no sigue posteriormente aumentando.

Conjugando estos porcentajes de inmunización con los costes del cribado serológico y de las vacunas, concluimos que la estrategia de vacunación frente al VHA más costoeficaz para los pacientes con infección crónica por VHC en nuestro medio es la selectiva, ya que supone un ahorro de 9.907,02 € respecto a la vacunación universal.

Además, comparando las dos estrategias de vacunación en los iguales o menores de 40 años y en los mayores de 41 años (Tabla IV), encontramos que según aumenta la prevalencia de anti-VHA en función de la edad también lo hace el ahorro obtenido con la vacunación selectiva. Por ello, si bien en ambos grupos la vacunación selectiva es la más costoefectiva, entre los menores de 40 años la diferencia entre los costes de ambas estrategias es ya muy escasa y, si incorporásemos mayor representación de los grupos etarios más jóvenes, habría un punto en que la vacunación universal pasaría a ser la estrategia más costoefectiva al disminuir el porcentaje de pacientes inmunizados frente al VHA. Esto, en nuestro medio, ocurriría cuando la prevalencia de anti-VHA fuese menor del 31%.

Pese a las importantes limitaciones debidas al escaso número de menores de 30 años incluido en nuestra serie, observamos que, mientras que en el subgrupo de 30 a 35 años la prevalencia de anti-VHA era del 47%, por debajo de los 30 años ya era menor del 20%, concretamente un 14%. Por tanto, en nuestro medio, la vacunación selectiva frente al VHA es la estrategia más costoefectiva para los pacientes con hepatopatía crónica por el VHC excepto probablemente en los menores de 30 años en los que la vacunación universal podría ser la más recomendable.

Otros trabajos previos han aportado resultado similares a los nuestros. Un estudio español (18) concluyó que la vacunación selectiva debía ser la utilizada en aquellos colectivos con una prevalencia de anti-VHA mayor del 27% y recomendaba la vacunación universal de los sujetos menores de 24 años de edad incluidos en alguno de los grupos de riesgo. Como este estudio se publicó en 1995 la disparidad entre esta edad de corte y la encontrada en nuestro trabajo podría ser en parte debida al progre-

sivo descenso de inmunización natural frente al VHA que se está produciendo en los individuos jóvenes de los países desarrollados.

Más recientemente un estudio francés (19) mostró que la vacunación selectiva de los pacientes con hepatopatía crónica por el VHC resulta más económica que la vacunación universal, especialmente en los menores de 40 años.

Otros autores americanos concluyen, en relación con los costes y la prevalencia de anti-VHA en su entorno, que la vacunación universal será la más recomendable cuando la prevalencia de anti-VHA sea menor del 12% (20), 22% (21) o del 50% (22). Siddiqui y cols. (21) concluyen que la vacunación selectiva está especialmente indicada en los mayores de 40 años y en los afroamericanos, debido a la elevada prevalencia de anti-VHA en estos sujetos, mientras que Duncan y cols. (20) establecen la edad de corte en los 30 años.

En otros dos estudios (23,24), la vacunación selectiva frente al VHA de los pacientes con infección crónica por VHC se ha mostrado costoefectiva para reducir la morbi-mortalidad debida al VHA.

Respecto la vacunación frente al VHB de los enfermos con hepatopatía crónica por el VHC de nuestro medio, las estrategias universal y selectiva, utilizando el anti-HBc, son muy similares en términos de costoefectividad (18.780 € vs. 20.385,57 €) (Tabla V). Ahora bien, con nuestros costes, la vacunación selectiva sería la más costoefectiva a partir de un porcentaje de positividad para el anti-HBc del 32%. La utilización de una combinación de los diversos marcadores serológicos del VHB elevaría el coste de la vacunación selectiva muy por encima del de la universal.

Nuestros resultados concuerdan con los descritos previamente por otros autores. Así, mientras que el cribado previo a la vacunación frente al VHB no es costoefectivo en la población general (25), podría serlo en los pacientes con enfermedad hepática crónica por el VHC (5,26) al ser en ellos más elevada la prevalencia de inmunización frente al VHB. En este sentido dos trabajos recientes afirman que la vacunación selectiva es la más recomendable cuando el porcentaje de inmunización frente al VHB sea mayor del 10% (21) o del 30% (27), respectivamente.

Además la vacunación selectiva será especialmente rentable en los subgrupos de pacientes con infección crónica por el VHC con un porcentaje de inmunización frente al VHB más elevado, como los ADVP, los homosexuales masculinos, los asio-americanos o los inmigrantes de áreas de elevada endemidad (21,26,28). En nuestro trabajo encontramos un porcentaje de anti-HBc positivo del 48,5% en los pacientes ADVP (n = 66) y del 18,22% en los no ADVP (n = 247), mientras que en los portadores de tatuajes (n = 35) este porcentaje era del 45,7% en comparación con el 21,94% encontrado en los no tatau-

dos (n = 278). Es decir, tanto el antecedente de ADVP como los tatuajes se asocian significativamente con la presencia del anti-HBc en nuestros pacientes con infección crónica por el VHC (p = 0,000 y p = 0,003, respectivamente) por lo que en ellos la vacunación selectiva podrá ser la más recomendable.

Existen diferentes opiniones respecto a cuál es el mejor marcador serológico para realizar el cribado prevacunacional en la inmunización selectiva frente al VHB. La determinación única del anti-HBs podría ser insuficiente debido a que hasta un 5% de los individuos pueden tener el anti-HBc aislado como único marcador de infección por VHB (29), lo que en la mayoría de los sujetos significa inmunidad permanente tras una infección resuelta aunque el anti-HBs no sea positivo. Por eso algunos autores recomiendan utilizar el anti-HBc como marcador de la inmunización frente al VHB (21,28). Sin embargo, su utilización aislada no permite distinguir entre una hepatitis crónica por VHB o una exposición previa al virus con inmunización permanente y además existen falsos positivos, por lo que otros autores aconsejan la determinación del HBsAg y del anti-HBs (30), mientras que otros emplean la combinación del HBsAg, el anti-HBc (Ig G) y el anti-HBs (31). Nuestra opinión es que puede ser suficiente el cribado mediante el anti-HBc debido a que su ausencia identifica a la mayoría de los pacientes susceptibles de sufrir una infección aguda por el VHB, pues excluye a los que sufren una infección crónica y a los que padecieron una infección aguda que no cronificó y aunque no detecta a los pacientes vacunados este es un dato relativamente fácil de obtener mediante la anamnesis.

La utilización de la vacuna combinada frente al VHA y al VHB, aunque inicialmente tiene un coste mayor, podría ser costoefectiva al disminuir el número de punciones y de visitas a la consulta de enfermería, mejorando el cumplimiento por parte de los enfermos que es un factor determinante para aumentar la costoefectividad (32).

También debe tenerse en cuenta que en los centros sanitarios públicos donde los costes del personal sanitario pueden englobarse dentro de la actividad propia de cada centro, la estrategia selectiva alcanzará una mayor costoeficacia, si bien un reciente trabajo (33) estudia la mejor estrategia de vacunación frente al VHA y al VHB en los pacientes con infección crónica por VHC concluyendo que, aunque la vacunación selectiva es la más costoefectiva, la vacunación universal puede tener en sus pacientes una eficacia mayor al conseguir inmunizar a un mayor número de ellos con un incremento del coste por paciente inmunizado pequeño y asumible teniendo en cuenta la morbimortalidad evitada.

En todo caso parece claro que necesitamos realizar nuevos estudios que valoren, entre otros aspectos, los costes indirectos de cada estrategia para poder establecer recomendaciones más precisas.