

# VARICELA

Epidemiología y Situación Actual

Vacunas: Características y Eficacia/Efectividad

Recomendaciones de Vacunación y sus  
Implicaciones en Salud Pública

Mayo 2005



MINISTERIO DE SANIDAD Y CONSUMO

Secretaría General de Sanidad

Dirección General de Salud Pública

Subdirección General de Promoción de la Salud y Epidemiología

Este documento también está disponible en Internet (varicela1 pdf), en la siguiente dirección:

[www.msc.es](http://www.msc.es)



Edita y distribuye:

© MINISTERIO DE SANIDAD Y CONSUMO

Centro de Publicaciones

NIPO: 680-18-107-3

El documento ha sido elaborado por:

Isabel Pachón del Amo

Carmen Amela Heras

SUBDIRECCIÓN GENERAL DE PROMOCIÓN DE LA SALUD Y EPIDEMIOLOGÍA

DIRECCIÓN GENERAL DE SALUD PÚBLICA (MINISTERIO DE SANIDAD Y CONSUMO)

Maria Victoria Martínez de Aragón

Patricia Santa Olalla Peralta Isabel

Peña-Rey Lorenzo

Marta Cortés García

CENTRO NACIONAL DE EPIDEMIOLOGÍA

INSTITUTO DE SALUD CARLOS III

Diseño Gráfico y Maquetación:

M<sup>a</sup> Rosario Bris Coello

SUBDIRECCIÓN GENERAL DE PROMOCIÓN DE LA SALUD Y EPIDEMIOLOGÍA

DIRECCIÓN GENERAL DE SALUD PÚBLICA (MINISTERIO DE SANIDAD Y CONSUMO)

---



## ÍNDICE

---

1.	Descripción de la enfermedad varicela-zóster	7
1.1.	Agente etiológico y patogenia	7
1.2.	Epidemiología	7
1.3.	Características clínicas	8
1.4.	Complicaciones	9
1.5.	Varicela en el embarazo, infección congénita y perinatal	9
1.6.	Diagnóstico de la varicela	10
2.	Importancia de la enfermedad como problema de salud pública	11
2.1.	Incidencia de la enfermedad en España	11
2.2.	Complicaciones de la enfermedad	11
2.3.	Mortalidad por varicela en España	14
2.4.	Carga de la enfermedad en la infancia atribuible a varicela	14
2.5.	Perfil de susceptibilidad de la población española frente al virus de la varicela	15
3.	La vacuna de la varicela	17
3.1.	Características de las vacunas disponibles	17
3.2.	Inmunogenicidad de las vacunas	18
3.3.	Eficacia y efectividad de las vacunas	18
3.4.	Duración del efecto protector de la vacuna	22
3.5.	Transmisión del virus de la varicela vacunal	23
3.6.	Vacunación en niños inmunodeprimidos	24
3.7.	Seguridad de la vacuna	25
3.8.	Profilaxis post exposición	26
3.9.	Contraindicaciones y Precauciones	27
4.	Coste efectividad de la vacunación de varicela	29
5.	Asociación entre infección primaria con el virus varicella-zoster y el herpes-zoster	33
6.	Impacto del programa de vacunación en la incidencia de la enfermedad	35
7.	Recomendaciones de vacunación de varicela en España	37
8.	Vacunación de Varicela en otros países	39
9.	Conclusiones	41
10.	Bibliografía	43
11.	RESUMEN DEL DOCUMENTO	49

---



## 1. Descripción de la enfermedad varicela-zóster

El virus de la Varicela-zoster (VVZ) produce dos formas clínicas diferentes, la varicela, que es la infección primaria y se caracteriza por una erupción exantemática generalizada, y el herpes zoster (HZ) que es debido a la reactivación de la infección latente y se trata de una enfermedad con afectación cutánea localizada.

### 1.1. Agente etiológico y patogenia

El virus varicela-zoster es un DNA virus y pertenece a la familia de los Herpesvirus con los que comparte características morfológicas y biológicas como son la capacidad de permanecer en estado latente en el ser humano.

El virus entra en el organismo a través de la vía respiratoria, a partir de las secreciones respiratorias o el fluido de las lesiones cutáneas de un paciente infectado, y se replica localmente en la nasofaringe y en los nódulos linfáticos regionales. Posteriormente se produce una viremia primaria que disemina el virus al hígado, bazo y ganglios sensitivos (4 ó 6 días tras la infección). Una segunda viremia transportará el virus a la piel produciendo la erupción cutánea característica de la enfermedad (de 10 a 14 días tras la infección) (1).

Tras la primoinfección, el virus permanece de forma latente acantonado en los ganglios sensitivos de las raíces dorsales de la médula espinal y su reactivación produce la clínica del HZ. La mayoría de los pacientes que desarrollan el HZ no tiene antecedentes de exposición a otras personas infectadas por el VVZ. Hay factores que se asocian con la reactivación de la infección como son: la edad avanzada, la inmunodepresión, la exposición intrauterina y sufrir la varicela a una edad temprana (<18 meses) (2-3).

### 1.2. Epidemiología

La varicela es una infección de distribución mundial. En climas templados más del 90% de la población ha padecido la enfermedad antes de los 15 años de edad, por lo que la incidencia anual de la varicela debe estar próxima a la tasa de natalidad anual.

Las epidemias anuales que ocurren durante el invierno y principios de la primavera son típicas de climas templados; sin embargo, en climas tropicales, el patrón estacional no es tan evidente. El HZ no presenta variación estacional, siendo una enfermedad de aparición esporádica (4).

El único reservorio del VVZ es el hombre y la forma más frecuente de transmisión es persona a persona por contacto estrecho de un individuo susceptible con las secreciones respiratorias de un infectado o también, por contacto directo o inhalación de aerosoles del fluido de las vesículas de la piel debidas tanto a varicela como al zoster.

La varicela es altamente contagiosa, se estima que la tasa de ataque secundaria en un ambiente familiar puede llegar a ser del 86%. Aunque el virus se pueda transmitir desde pacientes con HZ, la tasa de ataque secundaria en un ambiente familiar es menor que por varicela (5).

El período de transmisibilidad varía desde 1 a 2 días antes del comienzo del exantema hasta que todas las lesiones están en fase de costra —unos 4-5 días después de la aparición del exantema—. Los pacientes inmunocomprometidos pueden ser contagiosos más tiempo.

El período de incubación, tras la exposición, es de 14 a 15 días por término medio, pudiendo variar entre 10 y 21 días. Puede ser más prolongado en el caso de pacientes inmunocomprometidos o que han recibido gammaglobulina frente a la varicela-zoster (2).

### 1.3. Características clínicas

#### *Infección Primaria, Varicela*

La varicela se manifiesta por un exantema generalizado, fiebre y malestar. Los pródromos consisten en fiebre, malestar general, anorexia y cefalea. Aparecen 1 ó 2 días antes del comienzo del exantema y son más frecuentes en jóvenes y adultos. La fiebre suele ser moderada, de 37,7 a 38,8 ° C, y junto con los demás síntomas sistémicos descritos, suele persistir durante los primeros 2 a 4 días tras la aparición de la erupción cutánea. Dicha erupción es generalizada, pruriginosa y rápidamente progresiva, evolucionando las lesiones, en pocas horas, de pequeñas máculas a pápulas, vesículas y finalmente a costras. Aparece inicialmente en cabeza, cara y tronco (donde más lesiones se concentran) y se extienden de forma centrífuga hacia el resto del cuerpo. También puede aparecer lesiones, pero con menos frecuencia, en mucosas (orofaringe, conjuntiva y vagina) (2).

Una característica distintiva de esta enfermedad es la presencia simultánea de lesiones cutáneas en diferente fase de evolución.

La intensidad de la erupción es muy variable, el número medio de lesiones es de 300 aunque, puede limitarse a 10 o extenderse a más de 1.500, dependiendo de factores como la edad y la inmunidad del huésped. Se puede decir que prácticamente la totalidad de los niños susceptibles en contacto estrecho con el virus de la varicela, presentarán una erupción, aunque sea limitada a un pequeño número de vesículas.

La varicela en niños sanos es generalmente una enfermedad benigna que dura entre 3 y 5 días aunque en niños inmunocomprometidos (con leucemia, linfoma o infectados por el VIH) así como en adultos es más severa y duradera.

La primoinfección proporciona una inmunidad para toda la vida aunque se puede dar una recurrencia de varicela en personas inmunocomprometidas.

#### *Enfermedad recurrente, Herpes zóster*

Se manifiesta como un exantema vesiculoso circunscrito a un dermatoma, generalmente asociado a dolor intenso, hiperestésias y prurito. La erupción vesicular del zóster ocurre de forma unilateral con más frecuencia en los segmentos torácicos (50% de los casos) y lumbares. Entre los pares craneales (14-20% de los casos) el trigémino y, en particular la rama oftálmica, es el que se halla implicado más a menudo. Cuando se afecta la rama sensitiva del nervio facial en su paso por el ganglio geniculado se conoce como el Síndrome de Ramsay-Hunt, apareciendo vesículas en el conducto auditivo externo, pérdida del gusto en las 2/3 partes anteriores de la lengua y parálisis facial homolateral (2).

Alrededor del 50% de las personas afectadas presentan síntomas constitucionales prodrómicos. El primer síntoma local es el dolor en el dermatoma afecto, seguido 2-3 días después de la aparición de las lesiones inicialmente máculopapulosas y rápidamente vesiculares. Estas lesiones continúan formándose durante 3 a 5 días y la duración total de la enfermedad es de 10 a 15 días, aunque suelen transcurrir de 2 a 4 semanas hasta que la piel vuelve a la normalidad.

El herpes zoster es una enfermedad que se presenta en el 20% o más de la población. Aunque puede aparecer a cualquier edad, la mayoría de los casos ocurren en individuos de más de 45 años y es muy poco frecuente en menores de 10 años. La incidencia entre mayores de 60 años es de 5-10 casos por 1.000 habitantes.

En niños tiene una evolución benigna, sin embargo, en los pacientes inmunocomprometidos es grave con aparición de lesiones durante 2 semanas. Es frecuente en los pacientes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), presentándose entre el 8 y el 11% de los mismos.

El 4% de los pacientes con HZ sufrirán una recidiva de lesiones dermatoméricas producidas, en general, por el herpes simple (2).

Los factores de riesgo asociados al HZ son: en la infancia, haber sufrido una infección de vari-



cela intraútero o haber tenido varicela durante el primer año de vida y en el adulto, la edad avanzada y la inmunosupresión.

#### 1.4. Complicaciones

##### *De la Varicela*

Aunque la varicela es generalmente benigna y autolimitada en algunos casos puede complicarse. El riesgo de complicaciones por varicela varía según la edad; son poco frecuentes en niños sanos y existe mayor riesgo para los mayores de 15 años, menores de 1 año y personas inmunocomprometidas. Los niños infectados por el VIH tienen mayor riesgo de morbilidad por varicela y herpes zóster (2).

La complicación más frecuente es la sobreinfección bacteriana de la piel por *Staphylococcus aureus* o *Streptococcus pyogenes*, siendo además la causa más frecuente de hospitalización y de atención ambulatoria por varicela en niños.

La incidencia de complicaciones extracutáneas es baja y se localizan con mayor frecuencia en el sistema nervioso central, manifestándose por una ataxia cerebelosa o una encefalitis. Suelen aparecer entre 2 a 6 días tras la aparición del exantema, en ocasiones hasta 3 semanas después, y ambas son benignas siendo muy raro que produzcan secuelas. Se ha estimado que la ataxia cerebelosa ocurre en 1 de cada 4.000 casos en niños menores de 15 años, pero por lo general es una complicación benigna en niños y remite en 2 a 4 semanas (1-2).

En adultos, la encefalitis es una complicación más grave y potencialmente fatal y se estima que afecta a un 0,1-0,2% de los pacientes con varicela. La encefalopatía del Síndrome de Reye es muy inusual actualmente y ocurre casi exclusivamente en niños que han tomado aspirina.

La neumonía por varicela es una de las complicaciones más grave de esta infección, y es más frecuente en adolescentes y adultos que en niños. Suele aparecer a los 3 a 5 días de

evolución de la enfermedad. Se estima una frecuencia de 1 de cada 400 casos en adultos (2-3).

Otras complicaciones más raras de la varicela son: la meningitis aséptica, la mielitis transversa, el Síndrome de Guillain-Barré, trombocitopenia, la varicela hemorrágica, la púrpura fulminante, glomerulonefritis, miocarditis, artritis, orquitis, uveítis, iritis y hepatitis.

Estados Unidos, en la época prevacunal, registraba una tasa de hospitalización de 4,1 por 100.000 habitantes y una mortalidad anual de 0,4 por millón de habitantes, siendo la tasa de letalidad de 20-25 veces mayor en adultos que en niños de edad pre-escolar. Diferentes estudios muestran amplios rangos de tasa de hospitalización desde 4-4,5 por 100.000 habitantes a 9,9 por 100.000 habitantes(1).

##### *Del Herpes zoster*

La complicación más debilitante del HZ es la neuralgia posherpética, rara en jóvenes, pero entre el 25 y el 50% de los mayores de 50 años refiere sentir dolor en el dermatoma afecto meses después de que hayan desaparecido las lesiones cutáneas (2). Son frecuentes las alteraciones sensitivas que conducen a hipo o hiperestesia de la zona.

La afectación neurológica se manifiesta como meningoencefalitis o encefalitis. Una manifestación menos frecuente es la angitis cerebral secundaria generalmente al zóster oftálmico.

#### 1.5. Varicela en el embarazo, infección congénita y perinatal

La infección intrauterina en el primer trimestre del embarazo (primeras 20 semanas) se puede manifestar clínicamente en el neonato por el "síndrome de varicela congénita" que incluye: bajo peso al nacer, hipoplasia de extremidades, cicatrices cutáneas, atrofia muscular localizada, atrofia cortical, coriorretinitis y microcefalia. El riesgo de anomalías congénitas por infección primaria de la madre durante el primer trimestre de embarazo se considera entorno al 2%. (1,3).

Aunque la transmisión del virus puede ocurrir en el segundo y tercer trimestre del embarazo, rara vez se asocia a defectos en el nacimiento.

La infección materna por varicela entre 5 días antes y 2 días después del parto, tiene un riesgo muy elevado de acompañarse de una infección neonatal grave, con una tasa de ataque del 20% y una tasa de letalidad del 30%. Esta grave enfermedad se cree que es debida a la exposición fetal a la varicela sin la protección de los anticuerpos maternos y a la inmadurez del sistema inmune neonatal; en cambio los neonatos de madres infectadas en los 5 o más días previos al parto, normalmente tienen un curso benigno por la protección de los anticuerpos maternos. La infección neonatal se asocia con la aparición temprana de HZ en los niños, si bien el riesgo exacto se desconoce (3,6).

### 1.6. Diagnóstico de la varicela

Para establecer el diagnóstico clínico de varicela son suficientes el antecedente de exposición reciente, la típica erupción cutánea con lesiones en diferentes fases evolutivas y su distribución y no se precisa confirmación microbiológica rutinaria.

Antes de la erradicación de la viruela, éste era el primer diagnóstico diferencial que había que descartar. Actualmente, el diagnóstico diferencial de las lesiones vesiculosas de la varicela puede plantearse con el impétigo, la erupción variceliforme por el virus herpes simple (VHS) y las infecciones enterovirales diseminadas originadas principalmente por virus Coxsackie del grupo A (2).

El diagnóstico de laboratorio puede establecerse por métodos virológicos y serológicos.

Los procedimientos virológicos se basan en la detección directa de antígeno viral (inmunofluorescencia directa), partículas infectivas (cultivo celular) o ADN (PCR) en muestras clínicas. En el caso de varicela, el virus puede detectarse en las lesiones vesiculares en los 2-3 primeros días. En cuadros de herpes zoster la identificación del virus a partir de las lesiones cutáneas puede prolongarse durante una semana o más.

El aislamiento en cultivo aporta el diagnóstico definitivo. Sin embargo, los cultivos celulares presentan algunos inconvenientes: el cultivo es lento y su sensibilidad resulta marcadamente inferior que la obtenida con otros virus del grupo herpes; además, los efectos citopáticos observados son similares a los ocasionados por herpes simple o citomegalovirus. Esto obliga a realizar una confirmación mediante el uso de antisueros específicos.

Los métodos de amplificación de ADN vírico mediante PCR resultan más sensibles que el cultivo, como ocurre en el caso de otros virus herpes con posibilidad de latencia, pero no prueban la presencia actual de virus infectivos

Están disponibles diferentes tests serológicos para el diagnóstico de varicela. Las técnicas más utilizadas son la fluorescencia indirecta contra antígeno de membrana (FAMA), la aglutinación con látex y enzimo-inmunoanálisis (ELISA). En general para el diagnóstico serológico se requieren muestras de fase aguda y convaleciente.

A diferencia de otras enfermedades infecciosas, la detección de IgM frente al virus de varicela puede carecer de sensibilidad y especificidad. La aparición de falsos negativos es relativamente frecuente en presencia de títulos altos de IgG (esto puede ocurrir en sujetos con infección aguda). Por otra parte, la reactivación del virus (meses o años tras la infección aguda) induce en muchos pacientes la producción de IgM. Una elevación significativa de los títulos de IgG (seroconversión) puede resultar útil para el diagnóstico de herpes zoster. Sin embargo, la mayor utilidad de la detección de IgG radica en la valoración del estatus inmunológico en relación con la varicela. Esto es de gran importancia en el caso de pacientes inmunocomprometidos en los que la presencia de IgG (en ausencia de inmunización pasiva) constituye un marcador de infección latente y por tanto define la posibilidad de una reactivación.

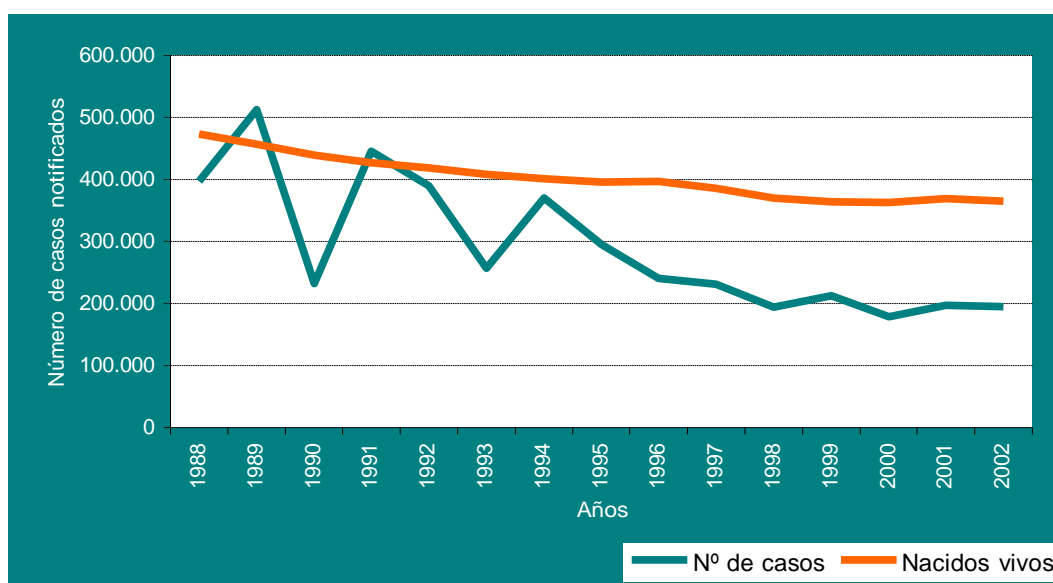
## 2. Importancia de la enfermedad como problema de salud pública

### 2.1. Incidencia de la enfermedad en España

La información sobre el número de casos de varicela notificados se obtiene de la base de datos de la Red Nacional de Vigilancia Epide-

miológica (RENAVE) a donde se notifica desde 1904. La incidencia anual de varicela durante los últimos 15 años se observa en la Figura 1. Durante este período se han notificado una media de 289.782 casos anuales. El tamaño medio de una cohorte de nacidos vivos en este mismo período es de 400.800 niños. Si se asume que se infectan en España, como media, un número de personas similar al número de nacidos vivos en un año, la infranotificación a la RENAVE puede ser de un 27% anual para el periodo de estudio (7)

Figura 1. Casos de varicela y nacidos vivos en España, 1988-2003.



Fuente: Red Nacional de Vigilancia. Instituto Nacional de Estadística

A través de la información obtenida de la Red de Médicos Centinela (RMC), en dos Comunidades Autónomas (CC.AA), País Vasco y Castilla y León (8,9), se ajustó la incidencia total por edad y se comparó con datos de tres países europeos (Reino Unido, Holanda y Portugal) (10) correspondientes a los seis primeros meses del año 2000. Se obtuvieron datos diferentes para los dos CC.AA, con una incidencia en el País Vasco de 57/10.000 habitantes y en Castilla y León de 27/10.000 hab, ésta incidencia fue similar a la detectada en los tres países europeos (8,9). En la Comunidad de Madrid para el año 2002, también a través de la Red de Médicos Centinela, se ha notificado una tasa de incidencia total de 17,2 casos por 10.000 habitantes, ponderada por la cobertura de notificación y población asignada a cada

médico. El 53% de ellos son mujeres y el 46,9% varones (11).

No se dispone de datos de incidencia de enfermedad por edad a nivel estatal.

### 2.2. Complicaciones de la enfermedad

El estado de la enfermedad en España, en cuanto a morbilidad y hospitalización, se observa en el análisis realizado a partir del Conjunto Mínimo Básico de Datos (CMBD) del año 1999, que recoge el diagnóstico principal al alta, así como 9 diagnósticos concomitantes (7). En cada uno de los diagnósticos se realizó

la búsqueda del código específico de la varicela y de cada una de sus complicaciones (052.0-052.9) recogidas en la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE-9-MC).

Para calcular la tasa de hospitalización, como denominador (número de casos anuales en cada grupo de edad) se ha utilizado la proporción de población susceptible, según la encuesta seroepidemiológica nacional, en el grupo de <14 años y ≥14 años, asumiendo que la distribución anual por edad es estable y que todos los susceptibles se infectarán en algún momento de su vida (11).

Se considera ingreso hospitalario la estancia superior a 24 horas y se asume que los ingresos son debidos a la presencia de complicaciones, aunque éstas no se encuentren recogidas como diagnóstico al alta (12).

Referente a la hospitalización, en el año 1999 hubo 1.633 ingresos por complicaciones de varicela y 2.930 por HZ. El 97,4% de los ingresos por HZ se observó en mayores de 14 años. La estancia media, el número de casos y la incidencia estimada de complicaciones se observa en la Tabla 1.

**Tabla 1.** Estancia hospitalaria en días para complicaciones de varicela y herpes zóster por grupos de edad.

	<14 años	≥14 años	TOTAL
<b>Varicela</b>			
Nº de ingresos (%)	1.023 (62,6)	610 (37,4)	1.633
Promedio de estancia	6,9	8,9	7,6
Tasa de incidencia estimada	2,6*1000	15,5*1000	
<b>Herpes Zóster</b>			
Nº de ingresos (%)	77 (2,6)	2.853 (97,4)	2.930
Promedio de estancia	7,6	13,3	13,1

**Tabla 2.** Número y porcentaje de ingresos por varicela y herpes zóster por grupos de edad

<b>Varicela</b>		<b>Herpes Zóster</b>	
Grupos de edad	Casos (%)	Grupos de edad	Casos (%)
0-4 años	747 (46)	≥14 años	77 (2,6)
5-13 años	276 (17)	15-39 años	391 (13,3)
≥14 años	610 (37)	40-59 años	453 (15,5)
Total	1.633	≥60 años	2.009 (68,6)
		TOTAL	2.930

El 63% de los ingresos por varicela se producen en menores de 14 años, con una tasa de hospitalización de 2,6 por 1.000 casos de varicela, mientras que en los mayores de 14 años la tasa de hospitalización asciende a 15,5 por 1.000 casos de varicela.

En la tabla 3 se observa el tipo de complicaciones por grupo de edad. En el 60% de los casos no se especifica el tipo de complicación. Las complicaciones cutáneas son las más frecuentes en los menores de 14 años, salvo en los menores de 1 año en los que predomi-

nan las neumonías. En los mayores de 14 años las neumonías suponen un 40% de las complicaciones.

Las complicaciones descritas como más frecuentes, sobre-infecciones bacterianas en la infancia y neumonía en los adultos, coinciden con las descritas en otros estudios tanto de ámbito nacional como internacional (12,13). Las estancias más largas están asociadas a neumonía, sepsis e infección vírica del SNC y, en cuanto a la edad, son más largas en los mayores de 14 años.

**Tabla 3.** Tipo complicaciones por grupo de edad. Número y porcentaje de casos y promedio de días de ingreso

	<1año		1-4años		5-9años		10-13años		≥14años	
	Casos(%)	Días	Casos(%)	Días	Casos(%)	Días	Casos(%)	Días	Casos(%)	Días
Micosis			2(0,3)	2,5			1(1,8)	55	9(1,5)	30,3
Micosis e infección bacteriana									1(0,2)	9
Cutáneas	9(5,8)	6	114(19,2)	7,2	31(14,1)	6,3	4(7,1)	15	7(1,1)	9,6
Infección vírica del SNC	2(1,3)	16,5	19(3,2)	7,6	14(6,4)	8,9	7(12,5)	46,9	16(2,6)	12,9
Infección bacteriana			25(4,2)	6,5	3(1,4)	4			4(0,7)	14,8
Respiratorias							1(1,8)	4		
Neumonía	14(9,1)	10,1	82(13,8)	7,3	15(6,8)	8,6	2(3,6)	5,5	238(39,0)	9,2
Neumonía y enfermedad cutánea			3(0,5)	9					2(0,3)	15
Neumonía y sepsis			4(0,7)	25,8			1(1,8)	9	2(0,3)	59,5
Sepsis	9(5,8)	6,9	6(1,0)	16					7(1,1)	20,3
Sepsis y enfermedad cutánea			1(0,3)	18,5					2(0,2)	12
Conjuntivitis			1(0,2)	4						
Polineuritis									2(0,3)	16
Sin especificar	120(77,9)	4,84	336(56,7)	4,87	157(71,4)	4,6	40(71,4)	8,88	320(52,5)	3,5
<b>Total</b>	<b>154</b>		<b>593</b>		<b>220</b>		<b>56</b>		<b>610</b>	

La hospitalización por complicaciones es más frecuente en menores de 5 años, lo que coincide con los datos de otros estudios tanto a nivel nacional como internacional (14-20). Por lo que se refiere al HZ, su presentación es más frecuente en mayores de 14 años (1). No se observa diferencia en cuanto al género.

En la información recogida del CMBD se observa que el 5,8% de los menores y el 20,5% de los mayores de 14 años, presentan alguna patología de base que predispone a padecer una varicela complicada. Estas personas entrarían dentro del grupo en el que actualmente se recomienda la vacunación de varicela (12).



### 2.3. Mortalidad por varicela en España

La mortalidad global por esta enfermedad en España es muy baja si se compara con países como los Estados Unidos (EE.UU), donde se

introdujo la vacunación de los niños a los 15 meses en 1995.

Sin embargo, como se observa en la tabla 4, el 83% de los fallecidos son mayores de 14 años, porcentaje superior a lo que la OMS reseña, a nivel mundial, para este grupo de edad.

Tabla 4. Número de defunciones de varicela en España. 1987-2000.

Años	Grupos de edad					TOTAL
	<1 año	1-4 años	5-9 años	10-14 años	> 14 años	
1987		1	2			3
1988					3	3
1989					4	4
1990	1	1			4	6
1991	1				3	4
1992			1	1	4	6
1993					2	2
1994			1		3	4
1995					4	4
1996				1	3	4
1997		1			3	4
1998			1	1	4	6
1999		1	2	1	4	8
2000		1			8	9
2001		1			2	3
2002	1	3			6	10
TOTAL	3	9	7	4	57	80

Fuente: Instituto Nacional de Estadística

Las complicaciones son más frecuentes en mayores de 14 años y, como se puede observar, la mortalidad también es mayor en este grupo de edad, lo cual apoya la teoría de que en la infancia la varicela es una enfermedad benigna (21-23).

### 2.4. Carga de la enfermedad en la infancia atribuible a varicela

Una manera de valorar conjuntamente la mortalidad, morbilidad y discapacidad de las distintas enfermedades, en este caso la varicela, es a través de indicadores "sintéticos" o "resumen" que miden la Carga de Enfermedad

(CdE) atribuible a cada causa en la salud de una población. Actualmente se recomienda utilizar este tipo de indicadores en la toma de decisiones.

Para estimar la carga de morbilidad se utilizan los años de vida ajustados en función de discapacidad (AVAD). Un AVAD puede considerarse un año de vida "sana" perdido, y la carga de morbilidad puede interpretarse como una medida de la diferencia entre el estado de salud actual de la población y una situación ideal en la que todos los miembros de la población llegarían a la vejez con una salud perfecta.

Los AVAD de una enfermedad se calculan sumando los años de vida perdidos (AVP) por muerte prematura en la población (en función de la esperanza de vida a la edad de la muerte) y los años perdidos por discapacidad (AVD) en función de la incidencia por grupos de edad y sexo, edad media de inicio de la enfermedad y duración de la misma y el grado de discapacidad que se atribuya a cada estado de enfermedad en una escala que mide del 0=muerte al 1=sano (24).

Para estos cálculos se puede usar el paquete informático GesMor disponible en <http://www.funsalud.org.mx/red-jlb/gesmor.htm>.

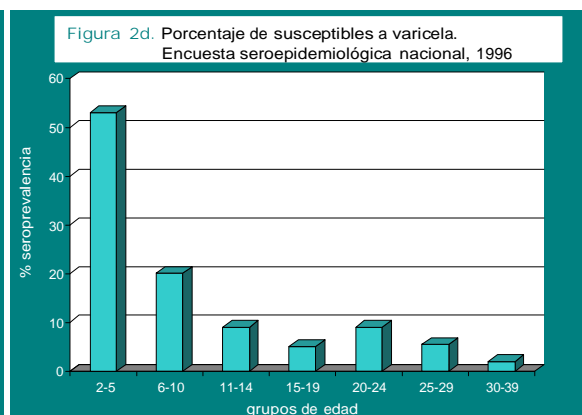
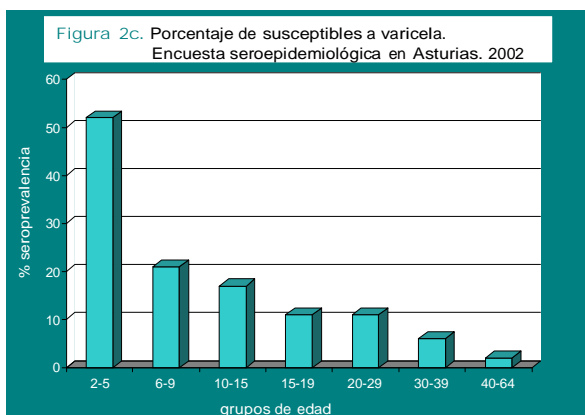
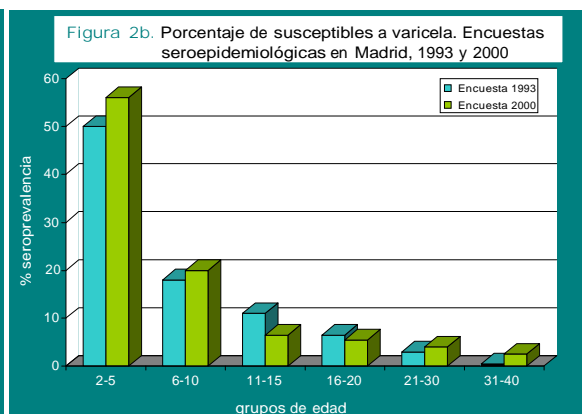
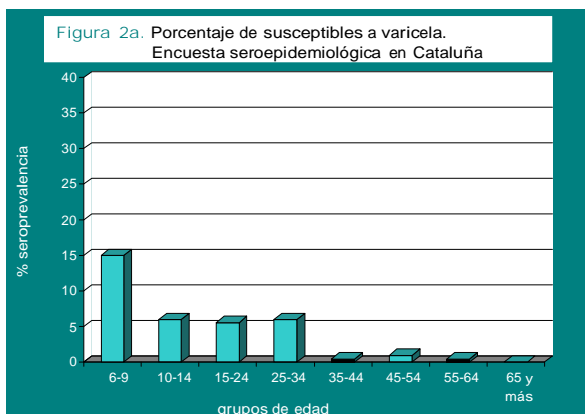
En un reciente estudio realizado para estimar la carga de enfermedad en afecciones inmunoprevenibles en población infantil y juvenil española, se ha observado que dichas enfermedades representan el 1,21% del total de la CdE para toda la población del estudio, siendo un 0,022% por enfermedades incluidas en el calendario de vacunación y un 1,19% de las no incluidas en calendario (25). De las dos enfermedades estudiadas no incluidas en calendario (enfermedad neumocócica y varicela), ésta última representa el 0,13% del total de AVAD, en la población de 1 a 4 años y el 0,15% de 5 a 14 años.

## 2.5. Perfil de susceptibilidad de la población española frente al virus de la varicela

Las encuestas seroepidemiológicas detectan anticuerpos de la clase IgG en suero. La detección de estos anticuerpos, a un nivel previamente establecido como protector, es un buen indicador de que ha habido un contacto previo con el virus, a consecuencia del cual, la persona se encuentra protegida frente a la infección.

La inmunidad frente al virus varicela-zoster, se adquiere por contacto previo con el mismo, ya sea por infección natural o por vacunación. En España, la vacuna no ha estado disponible en farmacias hasta el año 2004, en años anteriores solo era de uso hospitalario y se administraba a grupos de población considerados de riesgo. Por tanto, en los países en los que no se ha introducido la vacuna en el calendario infantil, se puede asumir que la población ha adquirido la inmunidad después de haber estado infectada.

En la figura 2 (a-d), se observa los resultados de cinco encuestas seroepidemiológicas representativas de la población, que se llevaron a cabo en: Cataluña en 1999 (26), Madrid en los años 1993 y 2000 (27,28), Asturias en 2002 (29) y en 1996 una representativa a nivel nacional (30).



Los resultados son muy similares en todas ellas, como corresponde a la dinámica de una infección que se adquiere de forma natural, en función del reemplazo de susceptibles y frente a la que no se administra una vacuna. A los 5 años de edad el 50% de la población ya ha tenido contacto con el virus y se encuentra protegida, este porcentaje aumenta con la

edad y en el grupo de 10-15 años un 90% ya son inmunes.

En algunas encuestas seroepidemiológicas se preguntó a los padres si recordaban que su hijo/a hubieran padecido la varicela y el valor predictivo positivo de esta pregunta, obtenido al compararlo con la presencia de anticuerpos protectores está alrededor de un 95% (28).



### 3. La vacuna de la varicela

#### 3.1. Características de las vacunas disponibles

La vacuna antivariçela es una preparaci3n liofilizada de virus vivos atenuados, derivados de la cepa Oka del virus de la varicela-zoster, y obtenidos por propagaci3n en c3lulas diploides humanas MRC5. La cepa de virus Oka/Biken fue desarrollada por Takahashi (31,32) en Jap3n en 1974 y es la 3nica aprobada por la Organizaci3n Mundial de la Salud (OMS) para la producci3n de la vacuna (33).

La vacuna antivariçela fue registrada inicialmente para uso exclusivo en pacientes inmunodeprimidos (Europa, 1984; Jap3n, 1986). Posteriormente se autoriz3 para uso general y vacunaci3n sistemática en Jap3n y Corea del Sur en 1988 y en EEUU, Suecia y Alemania en 1995 (34).

En Espa1a, en 1998 se autoriz3 una vacuna, VARILRIX©, virus cepa OKA-RIT, con la indicaci3n de uso hospitalario y solo para grupos de riesgo. En 2003 pasa a ser de diagn3stico hospitalario y contin3a la indicaci3n de grupos de riesgo. En este mismo a1o se autoriz3 otra vacuna, VARIVAX©, virus cepa OKA/MERCK, con indicaciones m3s amplias que la anterior, seg3n se recoge en la ficha t3cnica (35,36).

La **vacuna VARILRIX** est3 comercializada por GlaxoSmithKline y, seg3n su ficha t3cnica, est3 indicada para:

- La inmunizaci3n activa frente a la varicela en adultos y adolescentes sanos ( $\geq 13$  a1os) seronegativos para el virus de la varicela-z3ster y que, por lo tanto, tienen riesgo de desarrollar varicela.
- La inmunizaci3n activa frente a la varicela de pacientes susceptibles de riesgo con leucemia, tratamiento inmunosupresor, enfermedades cr3nicas y trasplante programado de 3rgano y a sus contactos pr3ximos sanos seronegativos con riesgo grave

de padecer varicela incluidos menores de 13 a1os y personal sanitario

En adolescentes ( $\geq 13$  a1os) y adultos deben administrarse dos dosis (de 0,5 ml de vacuna reconstituida cada una de ellas), con un intervalo entre las dosis de aproximadamente ocho semanas (intervalo m3nimo de seis semanas).

VARILRIX no est3 indicado para su uso sistemático en ni1os. Sin embargo, bajo las circunstancias descritas anteriormente, se debe administrar una dosis reconstituida de 0,5 ml.

La **vacuna VARIVAX** est3 comercializada por Aventis Pasteur MSD y, seg3n su ficha t3cnica, est3 indicada para:

- Inmunizaci3n activa para la prevenci3n primaria de la varicela en individuos de edad igual o superior a 12 meses.
- VARIVAX tambi3n se puede administrar a individuos susceptibles que han estado expuestos a varicela. La vacunaci3n dentro de los 3 d3as posteriores a la exposici3n puede prevenir una infecci3n cl3nicamente aparente o modificar el curso de la infecci3n. Adem3s, existen algunos datos que indican que la vacunaci3n hasta 5 d3as despu3s de la exposici3n puede modificar el curso de la infecci3n.

Los individuos de edad comprendida entre 12 meses y 12 a1os deben recibir una dosis 3nica de 0,5 ml. VARIVAX no se debe administrar a individuos menores de 1 a1o. Los individuos de 13 a1os de edad y mayores deben recibir dos dosis de 0,5 ml administradas con un intervalo de 4-8 semanas.

La vacuna debe ser empleada inmediatamente despu3s de su reconstituci3n, ya que es muy termol3bil. Una vez reconstituida, la preparaci3n es estable durante 30 minutos entre +20°C y +25°C (VARIVAX) y 1 hora a +2°C/+8°C (en nevera) (VARILRIX) (35,36).

Una vez descongelada no puede volver a congelarse.

Se administra exclusivamente por vía subcutánea. El lugar preferible para la inyección es la parte superior del brazo (región deltoidea) o la región anterolateral superior del muslo.

No debe administrarse por vía intradérmica. No debe administrarse por vía intravenosa bajo ninguna circunstancia.

Se recomienda emplear el mismo preparado comercial para ambas dosis.

No debe mezclarse con otros medicamentos en la misma jeringa.

### 3.2. Inmunogenicidad de las vacunas

La infección natural induce una respuesta inmune humoral y celular frente al virus varicela-zóster, que puede ser rápidamente detectada tras la infección. Normalmente las IgG, IgM e IgA frente a las proteínas virales, aparecen al mismo tiempo en que puede demostrarse la respuesta inmune celular, siendo difícil establecer la relativa contribución de la inmunidad humoral y celular en la progresión de la enfermedad. La vacunación ha mostrado inducción tanto de la inmunidad humoral como de la inmunidad mediada por células.

La inmunogeneidad de la vacuna varía en función del colectivo de población vacunada. Los mejores resultados se dan en niños sanos. En los niños inmunodeprimidos y en los adultos la inmunogeneidad es menor y, por lo general, se requieren dos dosis administradas con un intervalo de 1-2 meses para alcanzar porcentajes de seropositividad semejantes a los de los niños sanos (1).

En estudios de inmunogenicidad realizados en Estados Unidos se observó una tasa de seroconversión del 96% en niños y de 79% en adolescentes de 13 a 17 años. Después de una segunda dosis el 99% de los adolescentes desarrollaban anticuerpos, administradas con un intervalo de 4-8 semanas (37).

En varios estudios se ha documentado la persistencia de anticuerpos frente a la varicela durante 10 a 15 años después de la vacunación (38,39), aunque todos estos estudios se han realizado en presencia de infección natural de varicela, lo que proporciona una dosis de recuerdo natural. Si la utilización de la vacuna contra la varicela se convierte en habitual y, en consecuencia, la enfermedad se hace menos común, habrá menos recuerdo natural. En estas condiciones puede ser necesario administrar una dosis de recuerdo algún tiempo después de la inmunización primaria.

No existen datos de la eficacia protectora ni de la respuesta inmune a la vacuna contra la varicela en personas seronegativas mayores de 65 años. Debe considerarse que la mayoría de los adultos con una historia incierta de varicela tienen anticuerpos frente al virus varicela-zóster. En principio, la administración de la vacuna a personas ya inmunes no ofrece beneficio adicional (35,36).

### 3.3. Eficacia y efectividad de las vacunas

El término eficacia vacunal se relaciona con la estimación de la protección frente a la enfermedad que confiere la administración de una vacuna en condiciones óptimas, en las que normalmente se estiman los efectos directos de la vacuna (ensayos aleatorios controlados).

El término efectividad vacunal se relaciona con la estimación de la protección frente a la enfermedad que confiere la administración de una vacuna en condiciones reales (almacenamiento, administración, cobertura), en la que se estiman los efectos directos e indirectos de la vacuna (generalmente estudios observacionales).

En el primer estudio publicado sobre la vacuna de la varicela, la vacunación se utilizó para controlar un brote nosocomial de varicela (31). Todos los niños sanos que fueron vacunados desarrollaron anticuerpos específicos, y el brote fue controlado. Los niños vacunados continuaron protegidos en cuatro exposiciones

hospitalarias posteriores a la varicela (40). Aunque este no fuera un estudio de eficacia clásico, estos datos sugerían que la vacuna contra la varicela de virus vivos atenuados sería efectiva en la prevención de la enfermedad.

La eficacia de la vacuna VARILRIX (tabla 5) se ha establecido en base a dos ensayos clínicos controlados con placebo:

- El primero de ellos fue realizado en Finlandia, en niños sanos de 10 a 30 meses. Fueron divididos en tres grupos: aquellos a los que se administró una dosis elevada de la vacuna (10.000 o 15.850 UFP), aquellos a los que se dio una dosis baja (1.260 o 630 UFP) y aquellos a los que se dio placebo. Hubo una tasa de seroconversión en los vacunados cercana al 100% (determinada por FAMA). Los niños fueron observados durante una media de 29 meses. Durante este tiempo, hubo 65 casos de varicela confirmados serológicamente, 5 en el grupo de dosis elevada (tasa de ataque 3%), 19 en el de dosis baja (tasa de ataque de 11,4%), y 41 (tasa de ataque del 25,5%) en el grupo placebo. Las diferencias en la protección fueron significativas para cada grupo, comparado con el otro y con el grupo control.

La eficacia frente cualquier tipo de varicela (1 o más vesículas) fue del 88% a los 29 meses de seguimiento y de 77% a los cuatro años. La varicela por fallo vacunal en los vacunados fue una enfermedad leve con una media de menos de 30 lesiones cutáneas (41).

- El segundo de los estudios se realizó en adultos y la eficacia de la vacuna, con dos dosis, frente a cualquier tipo de varicela fue de un 76% tras un seguimiento de 22 meses.

La eficacia de la vacuna VARIVAX (tabla 5) está basada en un ensayo clínico doble ciego y controlado con placebo en niños sanos, realizado a principios de los años 80 en Filadelfia (42). En este estudio, 468 niños fueron vacu-

nados con una dosis de la vacuna contra la varicela que contenía aproximadamente 17.000 UFP (la notificación original de 8.700 UFP era errónea) y 446 niños recibieron placebo. Durante los siguientes 9 meses, se registraron 39 casos de varicela, todos en el grupo placebo, lo que mostraba una eficacia vacunal del 100%. Durante el segundo año de seguimiento, un niño vacunado desarrolló un cuadro de varicela modificada consistente en 17 lesiones tras la exposición al virus (salvaje) de la varicela, lo que suponía una eficacia vacunal del 98%. Durante un seguimiento de 7 años, se estimó que el 95% de los vacunados permanecieron libres de varicela (43). Sin embargo, estos datos son difíciles de comparar con los de estudios posteriores realizados en EEUU, porque estos niños recibieron la dosis más alta que se ha utilizado en los EEUU, y esta dosis no está actualmente disponible o considerada para su uso en el futuro (44).

La evaluación de la protección frente a la enfermedad tras la exposición a familiares a lo largo de 7 a 9 años de observación (N=259) dio una eficacia del 81 al 88%; formulación conteniendo 1000 - 9000 UFP (36).

Un estudio de comparación de las tasas de varicela a lo largo de 7 a 9 años en los vacunados frente a datos de controles históricos desde 1972 a 1978 (N=5404), dio una eficacia del 83 al 94%; formulación conteniendo 1000 - 9000 UFP (36)

Los estudios de efectividad post-comercialización generalmente son de tipo observacional. El diseño de estos estudios es variable: a) estudios comparativos, comparación de la incidencia anual en los vacunados con la incidencia en el conjunto de la población, o bien comparación de las tasas de ataque en vacunados y no vacunados en casos de exposición familiar, escolar u hospitalaria al virus de la varicela); b) estudios de cohortes; c) estudios de casos y controles; d) estudios de brotes.

Muchos de estos estudios se han realizado en Estados Unidos donde la vacuna se incluyó en el programa de vacunación infantil en 1995. La mayoría de ellos han obtenido estimaciones de la efectividad de la vacuna muy similares a las encontradas en los estudios previos a la comercialización de la misma, entre un 71% a un 100%, con valores superiores al 95% de protección frente a la enfermedad moderada o grave (45).

Existen aspectos metodológicos a destacar en estos estudios que pueden influir en los resultados de la efectividad de la vacuna tales como la diferente definición de caso de varicela (de moderada a grave) o la utilización de definición clínica de caso frente al caso confirmado por laboratorio, el aumento de las pérdidas a medida que aumenta el tiempo de seguimiento (hasta el 62%) y el uso de enfermedad autodeclarada para determinar la efectividad (1,46,47).

En un estudio de un brote en una guardería, la tasa de ataque en niños no vacunados fue de 88% frente a un 14% en los vacunados; la estimación de la efectividad de la vacuna fue de 86% (73%-92%) para todo tipo de varicela y del 100% (96%-100%) para varicela moderada o grave. La varicela en los niños vacunados fue mucho más leve que en los no vacunados (48). Los niños vacunados y con antecedentes de asma u otras enfermedades respiratorias tuvieron más probabilidad de tener varicela que los vacunados sin antecedentes de procesos respiratorios: 7,1 (IC95%:2,4-21,3).

Otros estudios de brotes han estimado una efectividad de la vacuna entre 71% a 100% para todo tipo de varicela, con unas estimaciones medias en torno al 87%. La efectividad frente a la varicela moderada o grave fue entre 90%-100%, verificando que la varicela en vacunados "breakthrough" es mucho menos grave que la varicela en los no vacunados (49-55). Algunos de estos estudios han aportado estimaciones bajas de la efectividad, 44% (-6%-67%) para todo tipo de varicela y 86% para varicela moderada o grave (53). La razón de esta baja estimación no está clara; se han

aportado diversas razones como la edad en que se administró la vacuna u otros factores de riesgo que hagan disminuir la efectividad de la misma

Un estudio de cohortes prospectivo realizado en niños que acuden a diversos colegios en Carolina del Norte (EE.UU) estiman una efectividad de la vacuna en 83% (IC95% 69%-91%) para todo tipo de varicela y del 100% frente a varicela moderada o grave (56).

Un gran estudio caso-control realizado en Estados Unidos entre 1997 y 2000 detectó que la efectividad de la vacuna para todo tipo de varicela era del 85% (IC95%:78-90%); frente a varicela moderada o grave la efectividad era del 97% (IC95%:93-99%) (57).

En los adultos, la efectividad de la vacuna viene apoyada por un ensayo clínico no aleatorizado (58) y dos estudios de cohortes prospectivos (11,45), con una duración máxima del seguimiento de seis años. A excepción de un estudio (58), el resto calculó la efectividad en base a enfermedad autodeclarada. Los adultos y niños vacunados con contacto estrecho con la varicela también están protegidos (37,42,43,61)

Un hecho preocupante en la vacunación de varicela es la presentación de varicela tras la vacunación "breakthrough" (varicela moderada); son cuadros de varicela que se presenta en vacunados aunque hayan seroconvertido correctamente a la vacuna, aparecen al menos 42 días después de la vacunación y mantienen la capacidad de transmitir la enfermedad a otros susceptibles (62). La varicela que presentan estos casos es significativamente más leve, con menor número de lesiones (normalmente menos de 50), muchas de las cuales son máculo-papulares en lugar de vesiculares; la mayoría de ellos no presentan fiebre y no se han observado complicaciones importantes. Diversos estudios han mostrado casos de varicela "breakthrough" en niños vacunados sanos con valores que oscilan entre un 6-12% (63-68); rango más altos han sido dados por otros autores, entre 10-20% (69) y un estudio japonés notifica hasta un 34% (70).



Un factor de riesgo potencial de “breakthrough” es el tiempo transcurrido desde la vacunación. Si el riesgo aumentara con el tiempo esto sugeriría una pérdida de la inmunidad inducida por la vacuna. Algunas investigaciones han demostrado que es más probable que se presenten cuadros de “breakthrough” en personas vacunadas hace más de 3 años que en los recién vacunados, con un riesgo relativo de 2,6 (IC95%:1,3-5,3) (53,55). Otro factor que puede influir es la edad; la vacunación temprana aumenta el riesgo de presentar “breakthrough”. Algunos estudios han encontrado que niños vacunados antes de los 14 meses tienen mayor riesgo que los vacunados a partir de los 15 meses (54). También el presentar asma puede aumentar el riesgo de fallo de vacunación (48).

Por último, la interferencia con otras vacunas de virus vivos administradas antes que la vacuna contra la varicela también pueden reducir la efectividad de la vacuna. Un estudio realizado en Estados Unidos encontró que los niños que habían recibido la vacuna antivariólica en menos de 30 días tras la vacunación con la

triple vírica tenían mayor riesgo, de 2,5 (IC95%:1,3-4,9), de presentar una varicela comparados con aquellos que habían recibido la vacuna antivariólica a la vez o más de treinta días tras la administración de triple vírica. Las vacunas inactivadas (DTaP, Hib, VPI y hepatitis B) y la VPO no aumentaban el riesgo de fallo vacunal si se administraban simultáneamente con la vacuna de varicela (61,71,72).

En un estudio multicéntrico, doble ciego y aleatorizado se compara la seguridad, tolerabilidad e inmunogenicidad de la vacuna de la varicela VARIVAX (OKA/MERCK) con VARILRIX (OKA/RIT), en niños sanos de 12-24 meses de edad. El estudio demostró que la vacuna de varicela VARIVAX es más inmunógena que VARILRIX al determinar las respuestas de anticuerpos para la varicela mediante ELISA a las 6 semanas de la vacunación. Ambas vacunas fueron bien toleradas, con unas tasas similares de acontecimientos adversos. Las distintas respuestas inmunitarias pueden reflejar diferencias en el grado de atenuación de las cepas que se utilizan en la fabricación de las mismas (73).

Tabla 5. Estudios postcomercialización de efectividad de la vacuna de la varicela

Estudio	País/ año	Diseño	EFECTIVIDAD			
			En la prevención de todas las formas de varicela		En la prevención de la varicela moderada/ grave	
			%	IC del 95%	%	IC del 95%
Izurieta HS et al <sup>48</sup>	EE.UU/1997	Cohortes históricas	86	73-92	100	96-100
Clements DA et al <sup>56</sup>	EE.UU/1999	Cohortes prospectivas	83	69-91	100	#
Vázquez M et al <sup>57</sup>	EEUU/ 2001	Casos- controles	85	78-90	97	93-99
Galil K et al <sup>53</sup>	EE.UU/ 2002	Cohortes retrospectivo	44	6,9 - 66,3	86	38,7 - 96,8
Galil K et al <sup>54</sup>	EE.UU/ 2002	Cohortes retrospectivo	79	66-88	95	84-98
Vázquez M et al <sup>74</sup>	EE.UU/ 2004	Casos- controles	87	81 -91	98	93-99
Tugwell BD et al <sup>49</sup>	EE.UU/ 2004	Cohortes retrospectivo	72	3-87	#	#
Buchholz U et al <sup>50</sup>	EE.UU/1999	Brote	71	#	93	#
Watson B et al. <sup>52</sup>	EE.UU/2000	Brote	81	60-91	100	#
CDC	EE.UU/ 2004	Cohortes retrospectivo	84,7	77,4 - 89,7	97,6	95 - 98,9

### 3.4. Duración del efecto protector de la vacuna

Los resultados recientemente publicados, en 2004, (74) de la continuación del estudio caso-control llevado a cabo por Vázquez M et al. (57) muestran, tras un período de 7-8 años de seguimiento, una efectividad global para la vacuna del 87% (OR 0,13 [IC 95%, 0.09 – 0.20];  $p < 0.001$ ). La varicela fue significativamente más grave en los niños no vacunados en comparación con los vacunados. La efectividad global de la vacuna contra la enfermedad moderada o grave fue del 98% (IC 95%, 93 – 99%;  $p < 0,001$ ). La efectividad de la va-

cuna en el primer año después de la vacunación fue del 97%, con un descenso en el segundo año después de la vacunación (86%) y con una efectividad del 81% a los 7 – 8 años (Tabla 6). La diferencia entre la efectividad en el 1<sup>er</sup> año y el 2<sup>o</sup> fue estadísticamente significativa ( $p = ,007$ ), así como entre el 1<sup>er</sup> año y los siguientes años. Sin embargo, la diferencia entre el 2<sup>o</sup> año y el resto no fueron estadísticamente significativa ( $p = 0,63$ ). La tendencia de descenso de la efectividad de la vacuna con el tiempo no fue lineal, presentando un descenso significativo en el 2<sup>o</sup> año después de la vacunación, después del cual no es estadísticamente significativo, al menos hasta 7-8 años después de la vacunación

Tabla 6. Efectividad de la vacuna de la varicela según tiempo transcurrido desde la vacunación\*

Tº desde la vacunación (años)	Nº vacunados		Efectividad %, (IC 95%)	Valor P
	Casos	Controles		
1 <sup>#</sup>	4	84	97 (91 - 99)	<,001
2	22	108	86 (76 - 92)	<,001
3	26	92	83 (69 - 90)	<,001
4	24	68	81 (62 - 90)	<,001
5	24	65	84 (67 - 93)	<,001
6	13	33	82 (54 - 93)	<,001
7-8	9	20	81 (40 - 94)	,005
2-8 <sup>#</sup>	118	386	84 (76 - 89)	<,001

IC: Intervalo de confianza

\* Los resultados han sido ajustados por sexo, raza, asistencia a guardería/colegio, asma, uso de corticoides y vacunación contra la varicela en los 28 días siguientes a la vacunación contra la Triple Vírica. Los valores de P en la tabla indican si las diferencias en las estimaciones ajustadas de la efectividad de la vacuna son estadísticamente significativas.

<sup>#</sup>La diferencia en la efectividad global del 1er año con respecto al período de 2-8 años es (97% vs 84%;  $p = ,003$ ).

Vázquez, M. (JAMA; 2004) Effectiveness over time of varicella vaccine (64)

Otro de los hallazgos de este estudio es que la efectividad en el primer año después de la vacunación fue substancialmente menor si la vacuna se administraba cuando el niño tenía menos de 15 meses (73% vs 99% en mayores de 15 meses,  $p = 0,01$ ), aunque la diferencia no fuera significativa a partir del segundo año.

La disminución de la efectividad de la vacuna con el tiempo y el hecho de que los estudios realizados hasta la fecha lo hayan sido en un contexto en el que el virus salvaje de la varicela circula ampliamente, plantean la posible necesidad de incorporar una segunda dosis de recuerdo (74).

Estos hallazgos son consistentes con las observaciones de otros estudios, anteriormente mencionados, en los que el riesgo de breakthrough/fallo vacunal aumenta con el tiempo y con una edad menor de 15 meses en el momento de la vacunación (53,54,72).

### 3.5. Transmisión del virus de la varicela vacunal

Los datos disponibles sugieren que la transmisión del virus vacunal desde sujetos vacunados a sus contactos es rara (1,75). La tasa de transmisión de la cepa OKA en el entorno familiar es de 4-5 veces menor que la del virus salvaje. Las infecciones sintomáticas debidas a la transmisión de la cepa vacunal, se asocian con un número pequeño de lesiones en la piel y mínimas manifestaciones sistémicas (1).

Se han notificado 92 casos sospechosos de transmisión secundaria del virus vacunal (cepa OKA/MERCK) ocurridos entre los días 10-56 de la vacunación del caso origen/fuente. Entre estos vacunados, 37 presentaron exantema, 25 no y de 30 no se disponía de información. Los casos secundarios notificados consistieron en 62 notificaciones de varicela, 16 de herpeszoster y 14 exantemas inespecíficos. Se recogieron 29 muestras de los casos sospechosos de transmisión secundaria: se identificó el virus VZ salvaje en 18, 5 fueron negativas para el virus VZ, 3 muestras eran inadecuadas y en 3 se identificó la cepa vacunal OKA (76). Se ha notificado también un cuarto caso de transmisión de la cepa vacunal OKA/RIT (77) (tabla 7).

Tabla 7. Estudios de transmisión del virus vacunal

Caso origen	Cuadro clínico	Tº desde vacunación	Caso secundario	Cuadro clínico	Tº desde síntomas caso origen	Relación	Cepa vacunal
Niño 12m	30 lesiones vesiculares	24 días	Mujer 30a	100 lesiones vesiculares	16 días	Hijo/ Madre	Oka/ Merck (76,78)
Niño 12m	2 lesiones vesiculares	14 días	Niño 4m	25 lesiones vesiculares	19 días	Hermanos	Oka/ Merck (76)
Niño 12m	12 lesiones vesiculares	17 días	Varón 35a	>100 lesiones vesiculares	17 días	Hijo/ Padre	Oka/ Merck (76)
Mujer 38a	25 lesiones vesiculares	12 días	Niño 2,5a	5 lesiones	16 días	Madre/ Hijos	Oka/RIT (77)
			Niño 8a	20 lesiones vesiculares			

La transmisión ocurre mayoritariamente, y puede que sólo, cuando existe exantema postvacunal (79). También se ha observado la transmisión del virus vacunal desde vacunados con leucemia, pero sólo cuando el niño leucémico presentó un exantema asociado a la vacuna. La probabilidad de transmisión es directamente proporcional al número de lesiones cutáneas del vacunado. En estos casos la probabilidad de transmisión en el entorno familiar es del 25%, a diferencia de la tasa de un

90% para el virus salvaje (80). Se ha documentado un caso de transmisión terciaria.

Sin embargo, en estudios de contactos familiares, se ha observado en ocasiones seroconversión asintomática (en ausencia de cualquier manifestación clínica de la infección) (35).

Si un vacunado desarrolla un exantema que se cree relacionado con la vacunación (especialmente vesicular o papulovesicular) dentro de las 4-6 semanas tras la administración de la vacuna, se recomienda evitar el contacto es-

trecho con personas con riesgo elevado de complicaciones por varicela hasta que el exantema haya desaparecido.

En ausencia de exantema en el vacunado, el riesgo de transmisión de la cepa vacunal es extremadamente bajo. Sin embargo, los vacunados (p.ej. personal sanitario) que tengan una elevada probabilidad de entrar en contacto con personas susceptibles de alto riesgo, es preferible que eviten cualquier contacto durante el período entre la administración de las dos dosis de vacuna y durante 4-6 semanas después de la segunda dosis. Si ello no fuera posible, los vacunados deben estar atentos para informar de cualquier exantema durante este período, y deben tomarse las medidas antes citadas si éste apareciese.

En aquellas circunstancias en las que sea inevitable el contacto con personas de alto riesgo, antes de la vacunación se deberá valorar el riesgo potencial de transmisión del virus de la vacuna frente al riesgo de adquirir y transmitir el virus de la varicela de tipo salvaje (35).

Entre las personas susceptibles de alto riesgo se encuentran:

- Individuos inmunocomprometidos;
- Mujeres embarazadas sin historia documentada de varicela ni evidencia de laboratorio de infección previa;
- Recién nacidos de madres sin historial documentado de varicela ni evidencia de laboratorio de infección previa.

Se ha demostrado que la cepa vacunal Oka es sensible al aciclovir (35).

### 3.6. Vacunación en niños inmunodeprimidos

La vacuna frente a la varicela ha sido utilizada en niños con leucemia linfoblástica aguda (LLA) en remisión completa desde al menos un año, con más de 750 linfocitos/ $\mu$ l y más de  $10^5$  plaquetas/ $\mu$ l, suspendiendo la quimioterapia

una semana antes y una después de la administración de la vacuna (80-82). Aproximadamente un 80% de los niños desarrolla respuestas humorales y celulares tras una dosis, y más del 90% tras dos dosis (83-84). La persistencia de anticuerpos en el tiempo es menor que en los niños sanos, y desaparece en casi un 15% a los 11 años de la vacunación con dos dosis de vacuna. Este fenómeno es todavía más frecuente cuando se vacuna con una sola dosis. Sin embargo, la ausencia de anticuerpos en pacientes vacunados no significa necesariamente falta de protección, ya que muchos de ellos no desarrollan la enfermedad tras exposición o padecen formas leves.

Un 5% de los niños con LLA en los que se suspende la quimioterapia para llevar a cabo la vacunación tienen un exantema leve tras la primera dosis, mientras que presentan hasta un 50-75% cuando se continúa con la quimioterapia (83-84). Tras la segunda dosis, sólo aparece exantema en un 10%, incluso aunque se mantenga la quimioterapia. La eficacia de la vacuna en niños con LLA, valorada por el grado de protección tras contacto domiciliario es superior al 85%. Además, los niños que desarrollan la enfermedad tienen formas leves con menos de 100 lesiones que muchas veces son pequeñas pápulas. Por otra parte, no hay evidencia de que la incidencia o gravedad de la varicela en vacunados aumenten a medida que pasa el tiempo, incluso aunque disminuya el título de anticuerpos. La incidencia de zoster es tres veces menor en los niños vacunados que en los no vacunados que padecieron la varicela (80,82-83).

En niños con tumores sólidos, la vacuna contra la varicela tiene una inmunogenicidad, eficacia y seguridad similares a los de LLA (85-86)), aunque el número de casos no permite obtener conclusiones. En los niños con linfoma, sin embargo, la frecuencia de exantemas y fiebre tras la vacunación es muy elevada (87).

No hay experiencia suficiente en la vacunación frente a varicela en los niños con trasplante de médula ósea. Se ha vacunado a algunos niños un año después del trasplante (88), sin



que se hayan observado efectos secundarios importantes. Entre los niños vacunados no apareció ningún caso de varicela ni de zoster en los 2 años siguientes, mientras que la incidencia de enfermedad en los que no recibieron la vacuna fue del 25% (88). Sin embargo, en la actualidad y hasta que no se disponga de más experiencia, no se recomienda la vacunación frente a la varicela en esta población (89).

Los niños con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) no parecen tener un riesgo elevado de diseminación visceral de la varicela. Sin embargo, son muy frecuentes las recurrencias en forma de nuevos episodios de varicela y, sobre todo, de zoster. Hasta un 70-80% de los niños que tienen menos del 15% de linfocitos CD4 (inmunodepresión grave) en el momento de contraer varicela, desarrollan zóster en los 3 años siguientes (63,90). Por tanto, considerando que la mayoría de los niños con infección por el VIH, al igual que el resto de los niños, padecerá varicela en algún momento de su vida, se ha recomendado su vacunación frente a esta enfermedad cuando estén asintomáticos o con síntomas leves y no tengan inmunodepresión (porcentaje de linfocitos CD4 > 25%), administrándose dos dosis separadas por un intervalo de 3 meses (75).

En niños con enfermedades renales crónicas, hepatopatías y trasplantes renales, la vacuna es también segura y eficaz, aunque menos inmunógena que en niños sanos (91,92). En un estudio en el que se administró la vacuna a niños con insuficiencia renal crónica antes de realizar el trasplante renal, se demostró que reducía la frecuencia de varicela casi cuatro veces (92). Además, la gravedad de la enfermedad y la incidencia de zóster fue notablemente menor en los niños que recibieron la vacuna. Sin embargo, al año de la vacunación, sólo un 62% de los niños tenían anticuerpos y

sólo un 42% después de 10 años. Por último, la vacunación de niños con trasplante renal sin modificar la terapia inmunosupresora no parece acompañarse de efectos secundarios importantes (93).

### 3.7. Seguridad de la vacuna

El seguimiento de los efectos secundarios de la vacuna, realizado durante un período en el que se han administrado casi 10 millones de dosis, demuestra que es muy segura (94). La incidencia de efectos adversos ha sido 67/100.000 dosis de vacuna, siendo los exante- mas los más frecuentes (37/100.000 dosis). El examen de los exantemas utilizando la PCR demuestra que los que aparecen en la primera semana tras la vacunación se deben al virus salvaje (se trata de casos de varicela que ocurren antes de que la vacuna haya inducido protección), mientras que los que aparecen más allá de 4 semanas postvacunación están producidos por la cepa OKA. Los exantemas que ocurren entre la primera y cuarta semana de vacunación pueden estar causados tanto por el virus salvaje como por el vacunal (94). Como quiera que una mayoría substancial de los exantemas que siguen a la vacunación aparecen en la primera semana (76), está claro que en la mayor parte de las ocasiones la asociación es temporal y no causal. En general, los exantemas generalizados que aparecen en niños vacunados se deben al virus salvaje, mientras que los exantemas zosteriformes suelen estar causados por la cepa OKA de la vacuna (95). Los efectos adversos graves fueron muy infrecuentes (3/100.000 dosis), incluyendo entre ellos 14 muertes que se produjeron en los casi 10 millones de niños vacunados, la mayoría de las cuales se atribuyeron a causas diferentes a la vacuna (94) (tabla 8).

Tabla 8. Notificaciones de Efectos Adversos de la Vacuna de la Varicela al VAERS\* (77)

Edad	Severidad			Sexo		
	Muertes	Otros Efectos Adversos graves	Efectos Adversos no graves	Mujeres	Varones	Total#
<12m	0	6	37	19	20	43
12-23m	6	119	1.250	662	693	1.375
2-4 a	3	51	1.486	675	830	1.540
5-9 a	1	25	1.016	520	508	1.042
10-17 a	1	9	310	177	138	320
>17 a	3	46	1.365	1.094	306	1.414
Desconocida	0	15	825	261	152	840
<b>Total</b>	<b>14</b>	<b>271</b>	<b>6.289</b>	<b>3.408</b>	<b>2647</b>	<b>6.574</b>

\* VAERS: Sistema de Notificación de Efectos Adversos de las vacunas (CDC & FDA)

Según la FDA, las notificaciones de efectos adversos graves incluyen: muertes, procesos con riesgo vital, hospitalizaciones, discapacidad permanente o significativa, anomalías congénitas y otros procesos de importancia médica.

# Las tasas de notificación (p.ej. notificaciones por 100.000 dosis distribuidas, no pueden calcularse por sexo o grupo de edad sin el correspondiente denominador estratificado). El total de 6574 notificaciones se corresponde con una tasa de 67.5 notificaciones por 100.000 dosis distribuidas. Incluye 519 pacientes sin datos sobre sexo, muchos de los cuales (82%) carecían de datos de edad.

Las reacciones adversas más frecuentes tras la vacunación con la vacuna antivariela son las molestias relacionadas con el lugar de inyección como dolor, inflamación y enrojecimiento. Según la información de los ensayos clínicos realizados por los fabricantes, el 19% de los niños y un 24% de los adultos refirieron reacciones locales (33% de los adultos tras la segunda dosis). Generalmente estas reacciones locales son leves y autolimitadas. Un 3% de los niños presentaron un exantema similar al de la varicela en el lugar de inyección, así como un 1% de los adolescentes y adultos tras la segunda dosis. En ambos casos se presentó una mediana de 2 lesiones. Estas lesiones aparecen generalmente en las dos primeras semanas, y son más maculo papulares que vesiculares. En las fichas técnicas de ambas vacunas se recoge información detallada de los efectos adversos (35-36).

Se ha comunicado la administración accidental de más dosis de la recomendada de vacuna antivariela de virus vivos (cepa OKA/MERCK) (se inyectó una dosis mayor a la recomendada, o se administró más de una inyección, o el intervalo entre las inyecciones fue menor que el recomendado). En estos casos, se describieron los siguientes efectos

adversos: enrojecimiento en el lugar de inyección; molestias; inflamación; irritabilidad; molestias gastrointestinales (p.ej. hematemesis, emesis fecal, gastroenteritis con vómitos y diarrea); tos e infección viral. Ninguno de estos casos tuvo secuelas a largo plazo (94).

### 3.8. Profilaxis post exposición

Datos de diferentes estudios en EEUU y Japón indican que la vacuna contra la varicela es efectiva en la prevención o modificación de la gravedad (del curso clínico) de la enfermedad si se utiliza en los 3, y puede que hasta 5, días siguientes a la exposición (6). El ACIP recomienda el uso de la vacuna en personas susceptibles tras una exposición a la varicela. Si la exposición no ha causado infección, la vacunación debería inducir protección frente a exposiciones posteriores. Si la exposición ha producido infección, no hay evidencias de que la administración de la vacuna durante el período de incubación o durante la etapa prodrómica aumente el riesgo de reacciones adversas asociadas a la vacuna (75). Aunque la vacuna pueda utilizarse como medida de control en centros sanitarios tras una exposición a la varicela, la medida preventiva recomendada

es la inmunización previa de los trabajadores sanitarios susceptibles.

La vacuna contra la varicela se ha usado con éxito en el control de brotes en determinados medios (hospitales, guarderías, escuelas) (51,67).

### 3.9. Contraindicaciones y Precauciones

La vacuna está contraindicada en las personas con historia de hipersensibilidad a cualquiera de los componentes de la vacuna o con reacciones alérgicas a una dosis previa de la vacuna.

En personas con inmunodeficiencia primaria o adquirida, tales como leucemias, linfomas, enfermedad tumoral diseminada/generalizada, discrasias sanguíneas, evidencia clínica de infección por el VIH, o pacientes que están recibiendo tratamiento inmunosupresor (incluyendo la administración de corticoesteroides a dosis elevadas) deberá tenerse en cuenta las indicaciones que figuran en las fichas técnicas (6,7).

No debe vacunarse durante el embarazo o a aquellas mujeres con gran posibilidad de quedarse embarazadas. Se desconocen los efectos de la vacuna en el feto. Sin embargo, dado que la infección con el virus salvaje supone

sólo un riesgo bajo para el feto, se cree que el riesgo del virus vacunal es aún menor. El ACIP y la Academia Americana de Pediatría recomiendan evitar el embarazo durante al menos un mes tras la vacunación. Debido al riesgo teórico de transmisión de la cepa vacunal de madre a hijo, las mujeres no deben vacunarse durante la lactancia. (6,7,75).

La vacunación de personas con enfermedad aguda moderada o grave debe posponerse hasta su mejoría. Enfermedades menores, como la otitis media y las infecciones del tracto respiratorio superior, antibiótico terapia concurrente y la exposición o convalecencia de otras enfermedades no son contraindicaciones para la vacunación contra la varicela.

Aunque no existe evidencia sobre si la varicela o la vacuna de la varicela exacerban la tuberculosis, no se recomienda la vacunación de personas con tuberculosis activa no tratada. No es necesario realizar un PPD previo a la vacunación contra la varicela.

En las correspondientes fichas técnicas se detallan otras precauciones y advertencias especiales de empleo (6,7).

No se ha evaluado la administración concomitante de la vacuna contra la varicela y vacunas tetravalentes, pentavalentes o hexavalentes (preparadas a partir de la vacuna de difteria, tétanos y tos ferina acelular [DTPa]).



## 4. Coste efectividad de la vacunación de varicela

Los estudios coste efectividad son balances comparativos de dos o más estrategias poniendo en relación sus costes y sus efectos. Hay diversos enfoques desde los que se puede hacer un estudio coste-efectividad según sea el posicionamiento del analista de los datos: la perspectiva social, la del paciente, la del asegurador, la de las autoridades o la del proveedor de los servicios. Los estudios fármaco económicos permiten la evaluación de estrategias futuras empleando un horizonte temporal más o menos lejano, a conveniencia del investigador. Los costes se contabilizan en unidades monetarias, y pueden ser contables o incontables. Los contables (tangibles) pueden ser costes médicos directos, los derivados del gasto farmacéutico, de la asistencia sanitaria, etc, o costes indirectos, relacionados con las pérdidas económicas por ausencias laborales o costes no médicos (96).

Se ha realizado un estudio del coste-efectividad de introducir una vacuna en el calendario de vacunación en España, en personas susceptibles a los 13 años de edad (97).

El estudio plantea un modelo dinámico, en el que se observa la evolución de la enfermedad en toda una cohorte real de niños. Los modelos dinámicos hacen una mejor representación de la realidad que los estáticos al basar el estudio en una población real; sin embargo son pocos los estudios que usan modelos dinámicos, aunque la tendencia actual se dirige hacia ellos (96).

Se ha diseñado un modelo fármaco-económico, apoyado en los árboles de decisión, con dos ramas iniciales que representan cada una de las estrategias: vacunar o no vacunar.

Las ramas del árbol incorporan las diferentes probabilidades de las categorías clínicas y el resultado será el producto de las probabilidades de cada una de ellas. Para el cálculo de las probabilidades de tener varicela o HZ se

utilizó el teorema de Bayes (98) que permite conocer la probabilidad condicionada de padecer la varicela a una determinada edad dado que no se ha padecido hasta ese momento.

Estrategias planteadas en los modelos:

### 1. Estrategia de No vacunación:

Se recogen los costes de la varicela y del HZ, tanto de la atención primaria como hospitalaria.

La población para realizar estos cálculos se obtienen del Censo del año 2001 del Instituto Nacional de Estadística y es de 426.863 niños de 13 años. Los datos se analizan desde la perspectiva del proveedor de servicios sanitarios, el Sistema Nacional de Salud y el horizonte temporal elegido ha sido de 30 años, limitado por la comparación con los otros estudios europeos e internacionales sobre esa estrategia. Sólo se tienen en cuenta los costes directos médicos (costes por consulta, hospitalización, pruebas de laboratorio y costes de vacunación).

Dado que no hay datos de incidencia de varicela por edad a nivel nacional, como se explicó anteriormente, se asume que las tasas de incidencia por edad de varicela en los países del hemisferio norte son similares y se utilizan las tasas por edades de Reino Unido de un estudio a 2 años (99). Se conoce a través de estos datos que la enfermedad se presenta de forma benigna en un 99,4% de los casos y en España se estima que necesitaron hospitalización por complicaciones en 1999 (del registro de altas hospitalarias Conjunto Mínimo Básico de Datos, CMBD) un 0,5% con una mortalidad del 0,00026% ocurriendo el 50% en menores de 14 años. Estos datos son similares a países de nuestro entorno (100).

La densidad de incidencia del HZ se obtuvo de un trabajo realizado en Estados Unidos en menores de 19 años y otro realizado en Holanda, y se aplicó a las poblaciones del INE (101-102).

Los costes que se utilizan se obtuvieron por consulta directa con diferentes fuentes: Gerencias de Atención Primaria, Unidades de Contabilidad Analítica, búsqueda en la literatura científica, y se han adaptado a euros del 2002 a través de un factor de corrección (1,068) correspondiente al incremento de los precios entre el año 1999 y el año 2002.

Los datos sobre la población inmune se obtuvieron de la encuesta seroepidemiológica del año 1996, en la que a los 13 años el 91% de la población ya ha tenido contacto con el virus y el 9% restante lo tendrá en algún momento de su vida (30)

En diversas encuestas seroepidemiológicas se recogía información sobre el antecedente de haber padecido la enfermedad, y se analizaba junto con el título de anticuerpos protectores frente a varicela, observándose que el valor predictivo positivo (VPP) de esta respuesta era cerca del 95% (28,30). Este VPP permite considerar a la respuesta de haber padecido la enfermedad como un parámetro fiable para estimar la susceptibilidad. Considerando que existe un porcentaje de no-respuesta se puede estimar que un máximo de un 30% de la población no lo sabe o no ha padecido la enfermedad a la edad de 13 años.

## 2. Estrategia de vacunación.

Se considera que la efectividad de la vacuna es del 95%, pero en un 24% será parcial apareciendo una varicela leve; varicela en vacunandos (breakthrough) y en el 5% restante no será eficaz y la enfermedad se comportará igual que en la población no vacunada

El coste aplicado a la vacuna es el coste hospitalario, 34 €, sumado al coste de la adminis

tración de una dosis que son 5 €. La indicación de la vacunación a los 13 años recomienda dos dosis, luego el total por persona es de 78 €.

Los únicos gastos que se presentan en la población inmune de forma natural, son los referentes al HZ.

Se asume una cobertura del 100%, y la determinación de la IgG al 30% de la población.

Cuantificación de los costes de las diferentes ramas del árbol.

Se aplica un factor de descuento a los costes finales de cada persona en función de la edad a la que van a enfermar, basado en el principio de prioridad sobre el presente. La fórmula para el cálculo del factor de descuento es:  $1/(1+r)^t$ , donde "t" representa el período de tiempo del estudio y "r" representa el factor de descuento. Se utiliza un factor de descuento del 3% (96).

En los estudios de coste-efectividad se calcula el ratio incremental (RI) que representa el coste de evitar un nuevo caso de varicela con la estrategia de vacunación frente a la de no vacunación.

Los resultados que aporta el estudio es que los casos evitados de varicela tanto leve como complicada con la estrategia de vacunación serán 27.278. Evitar un nuevo caso de varicela le costaría al Sistema Nacional de Salud 131 € (97).

Los costes de las estrategias de vacunación y no se observan en la tabla 9:



Tabla 9. Costes de la varicela y el herpes zóster en las estrategias de vacunación y no vacunación

<b>Estrategia de vacunación</b>			
	<b>Número de casos</b>	<b>Coste total</b>	<b>Coste por persona</b>
<b>Varicela</b>	11.139	152.255 €	14 €
<b>Herpes Zóster</b>	58.553	6.622.863 €	113 €
<b>Estrategia de no vacunación</b>			
	<b>Número de casos</b>	<b>Coste total</b>	<b>Coste por persona</b>
<b>Varicela</b>	38.417	717.143 €	19 €
<b>Herpes Zóster</b>	64.029	6.831.352 €	107 €

Otros estudios coste-efectividad de la vacuna:

Un estudio coste-efectividad realizado en España refiere que los costes de la enfermedad fueron menores que los costes de la vacunación (ratio 0,54:1); sin embargo cuando se incluyen costes indirectos, como las jornadas laborales perdidas de los padres, la vacunación es mejor alternativa. No se considera en el estudio el posible efecto de la vacuna sobre la epidemiología de la enfermedad (103). Sugieren que los resultados son concordantes con otros estudios realizados en países industrializados si bien el coste beneficio en España es menor probablemente debido al menor coste médico, salarios más bajos y menos días laborales perdidos por los padres y mayor tasa de desempleo en las mujeres. Estos mismos aspectos han sido señalados en un estudio posterior realizado también en España (104).

Diversos estudios realizados en otros países ponen de manifiesto hallazgos similares. Coinciden en que la vacunación es coste-efectiva desde un punto de vista social y que el precio de la vacuna tiene una gran influencia en los resultados finales de los estudios de coste-efectividad. Estos mismos resultados se encuentran aplicando un programa de vacunación infantil con o sin programa de catch-up complementario en menores de 12 años (105-110).

Sin embargo, estudios de coste efectividad de la vacunación de varicela realizados en Francia refieren la ventaja de la vacunación teniendo en cuenta tantos los coste directos como los costes indirectos (111-112). Resultados similares han encontrado en un estudio realizado en Italia, aplicando un modelo dinámico adaptado a la situación italiana y analizando diversos escenarios tanto de estrategias de vacunación como de cobertura (113).

En un estudio en el que se realiza una revisión de las diferentes metodologías y resultados de diversas evaluaciones económicas de la vacuna de la varicela se concluye que la aceptabilidad de un programa de vacunación infantil universal depende de la perspectiva que sea analizada (114). A pesar de la variabilidad en los datos y las asunciones que se realizan, el estudio sugiere que la vacunación infantil universal es atractiva desde el punto de vista social debido al importante ahorro que supone el evitar la falta al trabajo de los padres. Desde el punto de vista del pagador de salud, la vacunación infantil no genera ahorro, siendo la vacunación de adolescentes la opción más viable propuesta por algunos autores. La opción de vacunación de inmunodeprimidos y de trabajadores de salud se presenta con un relativo coste-efectividad. Muchos estudios refieren una alta sensibilidad del precio de la vacuna en sus resultados. El estudio refiere que hay muchos aspectos metodológicos que deben ser mejorados:

- Dado que se espera un aumento de la gravedad de la varicela con la edad se deberían utilizar modelos dinámicos para valorar las estrategias de vacunación infantil universal.
- Para evaluar la estrategia de vacunación infantil se debe tener en cuenta la efectividad de la vacuna, el impacto sobre el HZ y la modificación en la edad media de presentación de la enfermedad.

Concluye el estudio que, dado que la ausencia de las consideraciones anteriores podría tener importantes efectos adversos de salud pública, sugiere que la vacunación de los adolescentes es la alternativa más segura, sin dejar de realizar futuros análisis.

Un reciente estudio realizado sobre el coste-efectividad de la vacunación en mayores de 15 años (entre 15 y 45 años), concluye que la vacunación de adolescentes no inmunes y adultos podría reducir la actual carga médica y financiera de la varicela en países que no han implantado una vacunación infantil de rutina y es probable que la vacunación ahorrara costes incluso desde una perspectiva social (115).

Es difícil encontrar estudios coste-efectividad de la vacuna de la varicela que introduzcan en el análisis el coste producido por el HZ. Probablemente se debe a que el HZ aparece en población mayor y han pasado pocos años desde la introducción de la vacuna en los programas de vacunación de algunos países. En este sentido, una de las primeras publicaciones a este respecto, refería que hay pocas

dudas acerca de los beneficios de la vacunación de varicela en grupos de alto riesgo, pero que hay diversas preguntas sin contestar acerca de la duración de la inmunidad inducida por la vacuna, la posible latencia del virus varicela y los potenciales cambios adversos en el patrón epidemiológico de la enfermedad. El artículo refiere que todo ello genera un importante debate acerca del uso de la vacuna en población infantil (116).

Un estudio mas amplio realizado en Canadá, aplica un modelo determinístico con diversos supuestos: 1º) sin tener en cuenta el impacto de la vacunación sobre el zoster, 2º) teniendo en cuenta el impacto de la varicela “moderada o breakthrough” y 3º) teniendo en cuenta el impacto del zoster (117). Si no se tiene en cuenta el impacto de la vacunación sobre el zoster los resultados son similares a los encontrados en otros estudios -antes citados- en los que el atractivo económico depende desde la perspectiva que se realice el análisis. La vacunación de rutina de los adolescentes de 12 años se predice como una opción óptima desde la perspectiva del pagador de salud. Sólo sería inefectiva si los costes de la vacunación superaran los 94\$. Por otra parte, esta es la estrategia con menos riesgo de efectos adversos sobre la epidemiología de la enfermedad (aumento de la edad de la infección, no produce aumento de los casos de zoster al no reducir la transmisión del virus). Los hallazgos sobre los beneficios de la vacunación infantil, con o sin catch-up, son muy sensibles al coste de la vacuna, a la eficacia de la misma y al impacto sobre el zoster.



## 5. Asociación entre infección primaria con el virus varicela-zoster y el herpes-zoster

La infección primaria con el virus varicela-zoster, tras producir la varicela, queda latente en las raíces de los ganglios dorsales. Hay estudios que encuentran que la exposición a la varicela reduce el riesgo de reactivación del virus y por tanto reduce la incidencia del herpes-zoster, al reforzar la inmunidad específica frente al virus VVZ.

El vínculo entre los patrones de presentación de la varicela y la incidencia de herpes zoster fue propuesto inicialmente por Hope Simpson, que en 1965 publicó un estudio de los 192 casos de herpes-zoster vistos en su consulta durante 16 años; en ese tiempo se podían explicar la mayoría de los factores que explicaban la historia natural del zoster, aunque no se comprendía por qué, en general, transcurría tanto tiempo entre el cuadro de varicela y el primer episodio de zoster. Propuso la hipótesis de la estimulación externa, cada vez que una persona que hubiera tenido varicela, se encontrara con otra persona que padeciera la varicela o zoster, tendría contacto de nuevo con el virus y recibiría un refuerzo en su inmunidad (booster exógeno) que disminuirá la caída de sus anticuerpos y así reducirá el riesgo de que se desarrolle el herpes-zoster hasta que la inmunidad vuelva a decaer (118).

Años después se observó que en niños con leucemia vacunados frente a la varicela con vacuna viva atenuada, la incidencia de zoster era menor que en los niños que habían adquirido la varicela de forma natural (119).

Se estudió la tasa de zoster en personas con leucemia que habían recibido al menos una dosis de vacuna frente a la varicela, hubieran o no estado expuestas a un caso de varicela familiar, resultando que la incidencia de zoster era muy inferior en los que habían recibido más de una dosis y en aquellos que habían estado re-expuestos al VVZ en la familia (120).

Así cada vez se va haciendo más evidente que para introducir una vacuna frente a la varicela es necesario conocer el papel del efecto booster, ya que la disminución o el cese de la circulación del virus VZ puede provocar un aumento en la incidencia del zoster entre las personas con inmunidad adquirida de forma natural (121).

Otros estudios aportan que los niños vacunados tienen un menor riesgo de desarrollar posteriormente un zoster (122).

En el año 2002 Thomas SL, publica un estudio de caso-control para probar la hipótesis de que la exposición exógena al virus varicela-zoster protege a las personas previamente infectadas por el VVZ, de desarrollar el herpes-zoster, al reforzar específicamente la inmunidad frente al VVZ (123). Para ello, valora si el contacto con niños aumenta la exposición del VVZ y protege a los adultos contra el zoster.

Los autores concluyen que la re-exposición al VVZ, mediante el contacto con niños, protege a las personas con infección latente de padecer zoster. También advierten que la reducción en el número de casos en la infancia por la vacunación, puede aumentar la incidencia de zoster en adultos.

A partir de datos de la Encuesta Nacional de Morbilidad en Medicina General, en Inglaterra y Gales entre 1991 y 1992, se realizó un estudio sobre una muestra del 1% de los pacientes (124). Se recogieron todos los casos de varicela primaria y zoster en menores de 16 años y los episodios de varicela y zoster en adultos; en estos casos, cuando estaba disponible, se recogía la información de si vivía con un menor de 16 años. Se estimó la incidencia ajustando las tasas de consulta por las tasas específicas por edad (previamente estimadas) ya que no todos los niños con varicela acuden al médico.

El estudio encontró que vivir con niños tiene un efecto protector frente al zoster, con una razón de incidencia de 0,75 (IC95%:0,63-0,89;  $p < 0,001$ ); no se encontraron factores de confusión por sexo, clase socioeconómica ni gru-

po étnico. El factor protector no varía significativamente con la edad. Es posible que haya una infraestimación de dicho efecto protector debido a que muchos adultos, que no vivían en ese momento con niños, pudieran haber estado viviendo no hace mucho tiempo.

El estudio evaluó también si los adultos que viven con niños están más expuestos al virus de la varicela y se encontró una tasa de incidencia mayor entre los que convivían con niños solamente en las edades de 20 a 40 años, razón de incidencia 1,29 (IC95%:1,08-1,55;  $p < 0,005$ ).

Los primeros modelos matemáticos que se aplicaron para simular el efecto que la vacunación de varicela podría tener sobre la epidemiología de la enfermedad concluyeron que la vacunación reduciría la incidencia de varicela y de hospitalización (125). Sin embargo este modelo tiene una serie de limitaciones: usa parámetros de eficacia vacunal muy alta; no explora diferentes rangos de vacunación (70% a 90%); ignora el impacto sobre el zoster y utiliza una matriz de encuentros inapropiada.

Posteriormente se han aplicado modelos que tienen en cuenta los parámetros antes mencionados para simular el impacto de la vacunación de varicela en la epidemiología de la enfermedad. Brisson et al. (126) obtienen que la exposición a la varicela refuerza la inmunidad al herpes-zoster y encuentran, que vivir con niños tiene un efecto protector contra el zoster (razón de incidencia IC95%:0,75 (0,63-0,89); este efecto se observa en los diferentes grupos de edad estudiados (excepto entre 25 y 29 años). Ajustan un modelo matemático que captura las diferencias entre la exposición a la varicela en los adultos que viven con niños y en los que no viven y estiman que la exposición a la varicela refuerza la inmunidad frente al zoster durante 20 años (IC95%:7-41 años). El modelo predice que antes de introducir la vacunación, el 33% de la población estará a riesgo de desarrollar zoster a lo largo de toda su vida (estimación un poco elevada). El riesgo de desarrollar zoster, cuando comience el programa de vacunación, aumentará un 50% para el grupo que tuviera de 10 a 44 años

durante los 20 años posteriores. El aumento del herpes zoster puede prolongarse en un plazo de entre 30 a 50 años, transcurridos el cual disminuirían los casos de zóster por ser menos frecuente esta patología en vacunados.

En otro estudio se aplica un modelo matemático dinámico de transmisión de VVZ para predecir el efecto de diferentes estrategias de vacunación sobre la incidencia de la enfermedad (127). El estudio refiere que eficacias vacunales más bajas y menores coberturas de vacunación, paradójicamente, pueden ser más eficaces en la reducción de la morbilidad, ya que producen menor desplazamiento de la edad media de infección al permitir que suficientes casos de varicela ocurran cada año.

La estrategia de vacunación a los niños de 1 año de edad más un "catch-up" entre 1-11 años, es la que produce mayor reducción en el número de casos. Con coberturas superiores al 90% todas las estrategias producen un periodo de muy baja incidencia (luna de miel) que dura de 15-25 años. El efecto sobre el zoster sugiere que se espera un aumento significativo del zoster, seguido de una disminución a niveles inferiores a los de la etapa prevacunal y que cuanto más disminuya la incidencia de varicela, más aumentará la incidencia de zoster.

En resumen, parece que existen evidencias epidemiológicas de que la exposición exógena al virus de la varicela previene el desarrollo del herpes-zoster. Por ello, estrategias de vacunación que provoquen la interrupción de la transmisión del virus VZ, conducirán a un aumento de la incidencia del herpes-zoster entre población adulta. Este efecto tendrá un impacto en las estimaciones de efectividad y coste-efectividad del programa de vacunación, que habrá que tener en cuenta.

Todos los autores concluyen siempre que después de la implementación de la vacunación, el papel de los modelos es más limitado, por lo que se hace necesario la vigilancia de la enfermedad, tanto de la varicela como del zoster, para poder evaluar los efectos de la vacunación.

## 6. Impacto del programa de vacunación en la incidencia de la enfermedad

Estados Unidos implantó en 1995 la vacunación infantil de varicela, junto a la vacunación de preadolescentes susceptibles. En una primera estimación del efecto, tras cinco años de vacunación, se detecta un descenso del número de casos y hospitalizaciones de varicela; el descenso se detecta principalmente entre 1-4 años de edad. Tras la implantación del programa de vacunación la incidencia de varicela ha descendido entre 71% y 84% en el año 2000 en aquellas áreas donde existe vigilancia activa y de 82% a 61% en aquellas áreas donde hay vigilancia pasiva (128-130). Los autores refieren una cobertura de vacunación muy desigual, con una media de 68% y un rango entre los distintos estados de 20-82% (128), inferior a la cobertura del 90% que apuntan algunos autores para poder alcanzar un buen control de la enfermedad (125).

Datos recientes de la Vigilancia Centinela muestran que desde 1995 la incidencia ha disminuido hasta un 90% en Estados Unidos, sin embargo la mortalidad registra un descenso del 66% (131). El mayor descenso de la incidencia y de la mortalidad ha ocurrido en el grupo objeto de vacunación de varicela –niños de 1 a 4 años de edad, aunque no se registra descenso en personas mayores de 50 años.

Aunque otros autores admiten que está claro el efecto de la vacuna de la varicela, a corto plazo, en la disminución de la morbilidad y

mortalidad de la misma, comentan las principales preocupaciones que existen respecto a esta vacunación (132). La duda acerca de la duración a largo plazo de la inmunidad adquirida por la vacuna y la existencia de casos de varicela moderada “breakthrough” en vacunados, que pueden transmitir la infección. Esto podría hacer necesaria la administración de una segunda dosis de refuerzo para que sea más efectivo el control de la enfermedad. Y el posible aumento de zoster, al disminuir la incidencia de la varicela y por lo tanto el booster exógeno, en personas que han tenido varicela, así como la disminución en la edad a la que el zoster ocurre.

Algunos programas de vigilancia local en Estados Unidos no han detectado ningún aumento apreciable en las tasas de zoster en adultos en Seattle (Washington), a partir de datos de 1992-2001, o en Massachussets con datos de 1998 a 2000, si bien es un sistema de vigilancia menos sensible. Tampoco se ha detectado aumento de zoster en adolescentes, según resultados preliminares en un estado de California (133). Sin embargo, es muy probable que sea muy pronto para poder detectar aumento de herpes zoster en adultos y es necesario mantener un sistema de vigilancia adecuado.

Todos los estudios de evaluación del efecto de la vacunación insisten en la importancia de tener un buen sistema de vigilancia tanto de varicela como de zoster para evaluar los efectos a corto y largo plazo de la vacunación universal en ambas enfermedades.



## 7. Recomendaciones de vacunación de varicela en España

Las recomendaciones de vacunación frente a varicela en España, aprobadas al comercializarse la primera vacuna frente a la enfermedad son:

□ Pacientes con leucemia linfoblástica aguda:

Deberá suprimirse la terapia de mantenimiento una semana antes y otra después de la vacunación. Los pacientes sometidos a radioterapia normalmente no deberían vacunarse durante la fase de tratamiento.

□ Pacientes sometidos a tratamiento inmunosupresor:

Incluida la terapia con corticosteroides, para tumores sólidos malignos o para enfermedades crónicas graves (tales como insuficiencia renal crónica, enfermedades autoinmunes, colagenosis, asma bronquial grave).

A los pacientes generalmente se les vacuna cuando están en remisión hematológica completa de la enfermedad. Es aconsejable que el recuento total de linfocitos sea de, al menos, 1.200 por mm<sup>3</sup>, o no exista otra evidencia de falta de competencia inmunitaria.

□ Pacientes con un trasplante programado de órgano:

Si está siendo considerado un trasplante de órgano (p.e. trasplante renal), debe realizarse la vacunación algunas semanas antes de la administración del tratamiento inmunosupresor.

□ Pacientes con enfermedades crónicas: Otras enfermedades crónicas, tales como trastornos metabólicos y endocrinos, enfermedades pulmonares crónicas y cardiovasculares, mucoviscidosis y anomalías neuromusculares.

□ Contactos inmediatos sanos:

Estos incluyen los padres y hermanos, el personal médico y paramédico y otras personas

que estén en contacto estrecho con pacientes con varicela o pacientes de alto riesgo.

La Comisión de Salud Pública del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud (CISNS), tras propuesta de la Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones, aprobó el 30 de enero de 2005, ampliar la recomendación de vacunación de varicela en los siguientes términos:

“Recomendar la vacunación de varicela en una cohorte elegida por cada Comunidad Autónoma entre las edades de 10 y 14 años (ambas inclusive), en aquellas personas que refieran no haber pasado la enfermedad ni haber sido vacunadas con anterioridad”.

Cada Comunidad Autónoma, en su ámbito territorial, establecerá durante el año 2005 las medidas oportunas para la aplicación de esta recomendación.

Teniendo en cuenta que, según las diversas encuestas de seroprevalencia realizadas tanto a nivel nacional como de comunidad autónoma, solo un 10% de ese grupo de edad será susceptible a la enfermedad y que el valor predictivo positivo de la recogida de información sobre antecedentes de enfermedad es muy alto (en torno al 95%), no se considera necesario realizar test serológico a la población objeto de vacunación. Se considerará susceptible y, por lo tanto, objeto de vacunación toda aquella persona –incluida en el rango de edad recomendado de vacunación– que conste en su historial clínico que no ha pasado la enfermedad o, en su defecto, que sus padres o tutores refieran no haberla pasado o no lo recuerden y que no ha recibido anteriormente vacunación de varicela por cualquier otra causa.

Esta recomendación de vacunación ha sido aprobada de forma definitiva en el Consejo Interterritorial del SNS celebrado el 2 de marzo de 2005.

Se mantienen las recomendaciones de vacunación a personas susceptibles con un alto riesgo de padecer la enfermedad, tanto en niños como en adultos, y a sus contactos más próximos, existentes hasta este momento.



## 8. Vacunación de Varicela en otros países

La posición de OMS ante el uso de la vacunación frente a varicela es (33):

- La inclusión en el programa de vacunación infantil puede ser considerada en aquellos países en los que la enfermedad represente un importante problema de salud pública y socioeconómico. En caso de inclusión deberá asegurarse que se alcanza, y se mantiene, una alta cobertura de vacunación (85%-90%).
- Adicionalmente la vacuna puede ser ofertada a los adolescentes y adultos sin antecedentes de enfermedad, en particular a aquellos que tienen un aumento de riesgo de contraer o transmitir la infección.

**Estados Unidos** recomienda la vacunación de varicela en (134):

- Niños entre 12-18 meses, incluido en el programa de inmunización infantil
- Personas entre los 19 meses y 12 años, se administrará en cualquier momento a los que no pasaron la varicela o que no fueron vacunados.
- Personas  $\geq 13$  años:
  - Se recomienda la vacunación a todas las personas susceptibles en contacto con personas con un alto riesgo de complicaciones graves (Ej.: personal sanitario y contacto familiares de inmunocomprometidos).
  - Se considerará la vacunación en personas susceptibles incluidas en grupos de alto riesgo de exposición.
  - La vacunación de otras personas susceptibles puede ser deseable y puede ofrecerse en las visitas rutinarias de salud.

En menores de 13 años se administra una sola dosis. A partir de esta edad se administran dos dosis separadas entre sí 4-8 semanas; si pasan más de 8 semanas se administra la segunda dosis sin reiniciar la vacunación.

En **Canadá**, el Comité Nacional Asesor de Inmunizaciones (NACI) realizó en 1999 recomendaciones de vacunación de varicela que han sido revisadas, con fecha 1 de febrero de 2004 (135), con objeto de que sean implantadas en todas las provincias y territorios durante el año 2005. Estas recomendaciones incluyen:

- Niños de 12 a 18 meses, integrado en el programa nacional de inmunización.
- Niños hasta los 12 años de edad, inclusive, susceptibles a varicela (sin antecedentes de enfermedad ni vacunación).
- Personas  $\geq 13$  años susceptibles a varicela, sin antecedentes de infección anterior; ante una historia dudosa de enfermedad puede realizarse un test serológico de detección de anticuerpos. En este grupo se consideran prioritarios de vacunación:
  - Personal sanitario
  - Personas ocupacionalmente expuestas a varicela así como adultos procedentes de climas tropicales.
  - Personas susceptibles con contactos familiares o contacto próximo de individuos inmunocomprometidos.
  - Mujeres susceptibles en edad fértil.
- Personas susceptibles con riesgo de presentar una varicela grave o complicada

Entre los 12 meses y 12 años se administra una sola dosis. A partir de los 13 años se administran dos dosis separadas entre sí al menos 4 semanas (28 días). No es necesario

reiniciar esquema si la segunda dosis se ha retrasado.

En **Japón y Corea del Norte**, la vacuna de la varicela se utilizó por primera vez en 1974 (31) y fue recomendada para niños inmunocomprometidos en 1986 y para vacunación sistemática en niños sanos en 1988 (65).

En **Australia**, el 7 de marzo de 2005 se ha aprobado el programa nacional de vacunación de varicela, que incluye la vacunación de todos los niños a los 18 meses de edad y a los 10-13 años sólo para aquellos niños sin antecedentes de enfermedad de varicela ni de vacunación. Este programa entrará en vigor el 1 de noviembre de 2005 (136).

En **Europa**, hasta el momento actual, el único país que ha introducido la vacunación frente a varicela en el calendario de inmunización sistemático infantil es **Alemania** (julio 2004), con una dosis entre los 12-14 meses (137). Así mismo se recomienda un catch-up para niños mayores y adultos, en particular personas de 9 a 17 años que no han pasado la enfermedad.

En **Italia**, la región de Sicilia incluyó, en 2002, la vacunación universal en el segundo año de

vida y para todas las personas de 12 años seronegativas al VVZ (138).

**Suiza** recomienda la vacunación en personas de 11 a 15 años sin antecedentes de haber padecido varicela y en sujetos no inmunes (seronegativos) que presenten un riesgo elevado de complicaciones. Así mismo, recomienda la vacunación en jóvenes y adultos menores de 40 años sin antecedentes de enfermedad, especialmente mujeres que deseen tener un hijo (139). Con el fin de simplificar las recomendaciones, se administrará en todos los casos el mismo esquema de vacunación, dos dosis, a pesar de que en las fichas técnicas de las vacunas figuren otras pautas.

**Lituania, Chipre, Israel, Eslovenia y Malta** están considerando la incorporación a corto-medio plazo de la vacunación de varicela en el programa de inmunización infantil (138).

En **Francia** y en el **Reino Unido** está actualmente en discusión la decisión acerca de las posibles recomendaciones (140-141).

Otros países europeos tienen en el momento actual recomendaciones dirigidas a grupos de riesgo (138).



## 9. Conclusiones

- La varicela es una enfermedad de alta incidencia y típica de la infancia, antes de los 15 años más del 90% de la población ha padecido la enfermedad.
- Es generalmente benigna y autolimitada en la infancia.
- El riesgo de complicaciones varía según la edad: son muy poco frecuentes en niños sanos y existe mayor riesgo para los mayores de 15 años, menores de 1 año y personas inmunocomprometidas.
- Tras la infección primaria el virus latente en los ganglios dorsales puede reactivarse y causar el herpes-zoster, en un 15-20% de los casos.
- En España se ha notificado a la Red Nacional de Vigilancia una media anual de unos 300.000 casos, en los últimos 15 años.
- La tasa de hospitalización para menores de 14 años fue de 2,6 por 1000 casos de varicela, mientras que en los mayores de 14 años asciende a 15,5 (CMBD,1999).
- La mortalidad por esta enfermedad en España es muy baja si nos comparamos con otros países, como los Estados Unidos. Un 83% de la mortalidad en España se produce en los mayores de 14 años.
- La carga de enfermedad de varicela en España representa el 0,13% del total de en la población de 1 a 4 años y el 0,15% de 5 a 14 años.
- Existen dos vacunas comercializadas en España: VARILRIX®, virus cepa OKARIT, y VARIVAX®, virus cepa OKA/MERCK, con características diferentes: los cultivos seriados de la cepa OKA, el número de unidades formadoras de placa mínimo por dosis, los componentes y las condiciones de conservación son distintas.
- VARILRIX®, está indicada para la inmunización activa frente a la varicela en adultos y adolescentes sanos ( $\geq 13$  años) seronegativos.
- VARIVAX®, está indicada para la Inmunización activa de varicela en individuos de edad igual o superior a 12 meses.
- Diversos estudios han estimado la efectividad de la vacuna entre 71% a 100% con unas estimaciones medias en torno al 86% para todo tipo de varicela y entre 90%-100%, para la varicela moderada o grave.
- La frecuencia de “breakthrough” (varicela moderada), tras la vacunación oscila entre un 6-12% aunque rango más altos han sido dados por otros autores, entre 10-20% y un estudio Japonés notifica hasta un 34%.
- Un estudio reciente de duración de la inmunidad indica que la efectividad de la vacuna en el primer año después de la vacunación fue del 97%, con un descenso en el segundo año después de la vacunación (86%) y con una efectividad del 81% a los 7 – 8 años.
- Los estudios coste efectividad coinciden generalmente en determinar que la vacunación es coste-efectiva desde un punto de vista social pero no desde la perspectiva del pagador de salud.
- Es difícil encontrar estudios coste-efectividad de la vacuna de la varicela que introduzcan en el análisis el coste producido por el HZ.
- Recientemente se ha publicado el impacto positivo de la vacunación en Estados Unidos, tras la incorporación en 1995. Una cobertura superior al 80% ha permitido una reducción del 80% de hospitalizaciones y de mortalidad ligada a varicela. La mortalidad no ha descendido en mayores de 50 años.
- Las consecuencias negativas de la disminución de la circulación del virus varicela inducido por la vacunación (estrategia de vacunación infantil con o sin catch-up), dependerán de la cobertura de vacuna-

- ción alcanzada, de la eficacia de la vacuna y de la duración de la inmunidad producida por la misma.
- Una cobertura de vacunación media, producirá un aumento de la edad media de infección por varicela, cuando la tasa de complicaciones y mortalidad es mayor.
  - Los estudios que aplican modelos matemáticos advierten que la reducción en el número de casos en la infancia por la vacunación por coberturas altas, puede aumentar la incidencia de zoster en adultos durante un período de tiempo de hasta 50 años.
  - Los datos de los estudios de Estados Unidos no confirman este aumento de zoster, hasta el momento, pero los límites en la calidad de la vigilancia del zoster y el hecho de que las altas coberturas de vacunación alcanzadas sea un hecho reciente, hace prematura cualquier conclusión al respecto.
  - Para aumentar la efectividad de la vacunación a los 12 meses de edad se requeriría implantar adicionalmente un programa de catch-up entre los 1-11 años o un catch-up anual a los 11 años y durante los primeros 11 años del programa.
  - La disminución de la efectividad de la vacuna con el tiempo y el hecho de que los estudios realizados hasta la fecha lo hayan sido en un contexto en el que el virus salvaje de la varicela circula ampliamente, plantean la posible necesidad de incorporar una segunda dosis de recuerdo a la estrategia de vacunación de los 12 meses.
- Una alternativa es la estrategia de vacunación en adolescentes susceptibles; es la estrategia con menos riesgo de efectos adversos sobre la epidemiología de la enfermedad: no produce aumento de la edad de la infección y no produce aumento de los casos de zoster al no reducir la transmisión del virus y es la estrategia más coste-efectiva desde el punto de vista del pagador. Permite evitar las formas más graves de la enfermedad.
  - Es necesario la vigilancia de la enfermedad, tanto de la varicela como del zoster, para poder evaluar los efectos de la vacunación sobre el patrón epidemiológico de la enfermedad.

El Consejo Interterritorial del SNS celebrado el 2 de marzo de 2005 ha aprobado:

“Recomendar la vacunación de varicela en una cohorte elegida por cada Comunidad Autónoma entre las edades de 10 y 14 años (ambas inclusive), en aquellas personas que refieran no haber pasado la enfermedad ni haber sido vacunadas con anterioridad”.

Se considerará susceptible y, por lo tanto, objeto de vacunación toda aquella persona – incluida en el rango de edad recomendado de vacunación– que conste en su historial clínico que no ha pasado la enfermedad o, en su defecto, que sus padres o tutores refieran no haberla pasado o no lo recuerden y que no ha recibido anteriormente vacunación de varicela por cualquier otra causa.

## 10. Bibliografía

1. Gershon AA, Takahashi M and Seward J. Varicella Vaccine. In: Plotkin SA, Orenstein WA eds. Vaccines, 4th ed. Philadelphia: Saunders Company 2004:783-823.
2. Whitley RJ. Virus varicela-zoster. En: Mandell, Douglas y Bennett. Enfermedades Infecciosas. Principios y práctica, 5ª ed. Panamericana. 2000:1931-8.
3. Whitey Rj. Varicella-Zoster Virus Infections. Eu: Harrson's. Principles of Internal Medicine. 15th. Ed. Me graw-Hill.2001:1106-11.
4. Chin J. Varicela-Herpes Zoster. En: El control de las enfermedades transmisibles. American Public Health Association. J. Chin editor. 17ª ed. Publicación Científica y Técnica No.158.OPS. 2000:665-74.
5. Hope-Simpson HE. Infectiousness on communicable diseases in the household (measles, mumps and chickenpox). Lancet 1952;2:549-54
6. Centers for Disease Control and Prevention. Varicella. Epidemiology & Prevention of Vaccine-Preventable Diseases. Atkinson W, Hamborsky J, Wolfe S, eds. 8th ed. Washington DC: Public Health Foundation. 2004:159-175.
7. Peña-Rey I, Martínez MV, Cortés M, Amela C. La varicela en España: incidencia y hospitalización. Rev Pediatr Aten Primaria 2004;6:559-71.
8. Pérez Yarza E, Arranz L, Alustiza B y col. Grupo de Varicela de Guipúzcoa. Hospitalizaciones por complicaciones de la varicela en niños menores de 15 años. An Pediatr 2003;59(3):229-33.
9. Boletín epidemiológico de Castilla y León 2000;43:2-3.  
<http://www.jcyl.es/csbs/dgspa/sve/informacion>
10. Fleming DM, Schellevis FG, Falcao I, Alonso TV, Padilla ML. The incidence of chickenpox in the community. Eur J Epidemiol 2001;17(11):1023-27.
11. Comunidad de Madrid. Red de Médicos Centinela.
12. Estudio seroepidemiológico: situación de las enfermedades vacunables en España. Madrid: Instituto de Salud Carlos III, 1996.
13. Zielbold CH, von Kries R, Lang R, Weigl J, Schmitt H. Severe complications of varicella in previously healthy children in Germany: A 1-year survey. Pediatrics 2001;108:E79.
14. Choo P, Donahue J, Manson E, Platt R. The epidemiology of Varicella and its complications. The journal Of Infectious Disease 1995;172:706-12.
15. Preblud S. Age-specific risks of varicella complications. Pediatrics 1981;68:14-17.
16. Riaza Gómez M, de la Torre M, Mencía S, Molina JC, Tamariz-Martel A. Complicaciones de la varicela en niños. An Esp Pediatr 1999;50:259-62.
17. Moraga FA, Domínguez A, Roca J, Jané M, Torner N, Salleras L. Pediatrics complications of varicella requiring hospitalization. Vacunas Inves Pract 2000;1:106-11.
18. Guess HA, Broughton D, Melton L, Kurland T. Population-based studies of varicella complications. Pediatrics 1986;78 (Suppl):723-2.
19. Coplan P, Black S, Rojas C et al. Incidence and hospitalization rates of varicella and herpes zoster before varicella vaccine introduction: a baseline assessment of the shifting epidemiology of varicella disease. Pediatr Infect Dis J 2001;20:641-5.
20. Gil A, San Martín M, Carrasco P, González A. Epidemiology of severe varicella-zoster infection in Spain. Vaccine 2004;22:3947-51.
21. Ruiz J, Aristegui JM, Moraga F. Vacunación frente a la varicela. Vacunas 2001; 2(1):25-31.
22. Pachón I, Alvarez E. Varicela:incidencia y estacionalidad en el sistema de notificación español. Vacunas 2001; 2(1):5-11.
23. Halloran ME. Epidemiologic effects of varicella vaccination. Infect Dis Clin North Am 1996;10:631-55.
24. Pereira J, Cañón J, Álvarez E, Génova R. La medida de los problemas de salud en el ámbito internacional;los estudios de carga de enfermedad. Rev Admin. Sanitaria 2001;V(19):441-66.
25. Cortés M, Pereira J, Peña-Rey I, Génova R, Amela C. Carga de enfermedad atribuible a las afecciones inmunoprevenibles en la población infantojuvenil española. Gac Sanit 2004;18(4)312-20.
26. Salleras L, Domínguez A, Vidal J, Plans P, Salleras M, Taberner JL. Seroepidemiology of varicella-zoster virus infection in Catalonia (Spain). Rationale for universal vaccination programmes. Vaccine 200;19:183-8.

27. III Encuesta de Serovigilancia de la Comunidad de Madrid. Boletín Epidemiológico de la Comunidad de Madrid 2002;8:3-40.
28. II Encuesta de Serovigilancia de la Comunidad de Madrid. Documento Técnico de Salud Pública nº 29. Comunidad de Madrid. 1995.
29. Consejería de Salud y Bienestar Social. Principado de Asturias. Primera Encuesta de Seroprevalencia, Asturias 2002.
30. Estudio seroepidemiológico: situación de las enfermedades vacunables en España. Madrid: Instituto de Salud Carlos III, 1996.
31. Takahashi M, Otsuka T, Okuno Y, Asano Y, Yazaki T. Live vaccine used to prevent the spread of varicella in children in hospital. *Lancet* 1974;2:1288-90.
32. Takahashi M, Okuno Y, Otsuka T, Osame J, Takamizawa A. Development of a live attenuated varicella vaccine. *Biken J* 1975; 18(1):25-33.
33. Varicella vaccines: WHO position paper. *Weekly Epidemiological Record* 1998; 73:241-248.
34. Clements DA. Vacunación contra la varicela en la infancia. *BioDrugs* 2000; 14(1):49-61.
35. Agencia Española del Medicamento. Fichas técnicas. Resumen de las características del producto VARILRIX: <http://sinaem.agemed.es:83/presentacion/principal.asp>
36. Agencia Española del Medicamento. Fichas técnicas. Resumen de las características del producto VARIVAX. <http://sinaem.agemed.es:83/presentacion/principal.asp>
37. Kuter BJ, Ngai A, Patterson CM, Staehle BO, Cho I, Matthews H et al. Safety, tolerability, and immunogenicity of two regimens of Oka/Merck varicella vaccine (Varivax) in healthy adolescents and adults. Oka/Merck Varicella Vaccine Study Group. *Vaccine* 1995; 13(11):967-972.
38. Asano Y, Nagai T, Miyata T, Yazaki T, Ito S, Yamanishi K et al. Long-term protective immunity of recipients of the OKA strain of live varicella vaccine. *Pediatrics* 1985; 75(4):667-671.
39. Johnson CE, Stancin T, Fattlar D, Rome LP, Kumar ML. A Long-term Prospective Study of Varicella Vaccine in Healthy Children. *Pediatrics* 1997; 100(5):761-766.
40. Asano Y, Takahashi M. Clinical and serologic testing of a live varicella vaccine and two-year follow-up for immunity of the vaccinated children. *Pediatrics* 1977; 60(6):810-814.
41. Varis T, Vesikari T. Efficacy of high-titer live attenuated varicella vaccine in healthy young children. *J Infect Dis* 1996; 174 Suppl 3:S330-S334.
42. Weibel RE, Neff BJ, Kuter BJ, Guess HA, Rothenberger CA, Fitzgerald AJ et al. Live attenuated varicella virus vaccine. Efficacy trial in healthy children. *N Engl J Med* 1984; 310(22):1409-1415.
43. Kuter BJ, Weibel RE, Guess HA, Matthews H, Morton DH, Neff BJ et al. Oka/Merck varicella vaccine in healthy children: final report of a 2-year efficacy study and 7-year follow-up studies. *Vaccine* 1991; 9:643-647.
44. Krause PR, Klinman DM. Efficacy, immunogenicity, safety, and use of live attenuated chickenpox vaccine. *J Pediatr* 1995; 127(4):518-525.
45. Seward JF. Update on varicella. *Pediatr Infect Dis J* 2001;20:619-621.
46. Ngai AL, Staehle BO, Kuter BJ, Cyanovich NM, Cho I, Matthews H et al. Safety and immunogenicity of one vs. two injections of Oka/Merck varicella vaccine in healthy children. *Pediatr Infect Dis J* 1996; 15(1):49-54.
47. White CJ, Kuter BJ, Ngai A, Hildebrand CS, Isganitis KL, Patterson CM et al. Modified cases of chickenpox after varicella vaccination: correlation of protection with antibody response. *Pediatr Infect Dis J* 1992; 11(1):19-23.
48. Izurieta H, Strelbel P, Blake P. Post licensure effectiveness of varicella vaccine during an outbreak in a child care center. *JAMA* 1999;278(18):1495-1498.
49. Tugwell B, Lee L, Gillette H, Lorber E, Hedberg K, Cieslak P. Chickenpox Outbreak in a Highly Vaccinated School Population. *Pediatrics* 2004;113:455-459.
50. Buchholz U, Moolenaar R, Peterson C, Mascola L. Varicella Outbreaks After Vaccine Licensure: Should They Make You Chicken? *Pediatrics* 1999;104:561-563.
51. Hall S, Karin G, Watson B, Seward J. The Use of School-Based Vaccination Clinics to Control Varicella Outbreaks in Two Schools. *Pediatrics* 2000;105:17e-17.
52. Watson B, Seward J, Yang A, et al. Postexposure effectiveness of varicella vaccine. *Pediatrics*. 2000;105:84-88.

53. Galil K, Lee B, Strine T, Carraher C, Baughman AL, Eaton M et al. Outbreak of varicella at a day-care center despite vaccination. *N Engl J Med* 2002; 347(24):1909-1915.
54. Galil K, Fair E, Mountcastle N, Britz P, Seward J. Younger age at vaccination may increase risk of varicella vaccine failure. *J Infect Dis* 2002; 186(1):102-105.
55. Lee BR, Feaver SL, Miller CA, Hedberg CW, Ehresmann KR. An elementary school outbreak of varicella attributed to vaccine failure: policy implications. *J Infect Dis* 2004;190(3):477-483.
56. Clements DA, Moreira SP, Coplan PM, Bland CL, Walter EB. Postlicensure study of varicella vaccine effectiveness in a day-care setting. *Pediatr Infect Dis J* 1999; 18(12):1047-1050.
57. Vazquez M, LaRussa PS, Gershon AA, Steinberg SP, Freudigman K, Shapiro ED. The effectiveness of the varicella vaccine in clinical practice. *N Engl J Med* 2001; 344(13):955-960.
58. Ndumbe PM, Cradock-Watson JE, MacQueen S, Dunn H, Holzel H, Andre F et al. Immunisation of nurses with a live varicella vaccine. *Lancet* 1985; 1(8438): 1144-1147.
59. Gershon AA, Steinberg SP, Gelb L. Live attenuated varicella vaccine use in immunocompromised children and adults. *Pediatrics* 1986; 78(4 Pt 2):757-762.
60. Gershon AA, Steinberg SP, LaRussa P, Ferrara A, Hammerschlag M, Gelb L. Immunization of healthy adults with live attenuated varicella vaccine. *J Infect Dis* 1988; 158(1):132-137.
61. Watson BM, Laufer DS, Kuter BJ, Staehle B, White CJ, Starr SE. Safety and immunogenicity of a combined live attenuated measles, mumps, rubella, and varicella vaccine (MMR(II)V) in healthy children. *J Infect Dis* 1996; 173(3):731-734.
62. Centers for Disease Control and Prevention. Outbreak of varicella among vaccinated children. Michigan, 2003. *MMWR Morbidity and Mortality Weekly Report* 2004;53:389-92
63. Johnson CE, Stancin T, Fattlar D, Rome LP, Kumar ML. A Long-term Prospective Study of Varicella Vaccine in Healthy Children. *Pediatrics* 1997; 100(5):761-766.
64. Johnson C, Rome LP, Stancin T, Kumar ML. Humoral immunity and clinical reinfections following varicella vaccine in healthy children. *Pediatrics* 1989; 84(3):418-421.
65. Asano Y. Varicella vaccine: the Japanese experience. *J Infect Dis* 1996; 174 Suppl 3:S310-S313.
66. Watson BM, Piercy SA, Plotkin SA, Starr SE. Modified chickenpox in children immunized with the Oka/Merck varicella vaccine. *Pediatrics* 1993; 91(1):17-22.
67. Arbeter AM, Starr SE, Plotkin SA. Varicella vaccine studies in healthy children and adults. *Pediatrics* 1986; 78(4 Pt 2):748-756.
68. Clements DA, Armstrong CB, Ursano AM, et al. Over five-years following of Oka/merck varicella vaccine recipients in 465 infants and adolescents. *Pediatr Infect Dis J* 1995;14:874-879.
69. Gershon AA. Live-attenuated varicella vaccine. *Infect Dis Clin North Am.* 2001;15:65-81.
70. Takayama N, Minamitani M, Takayama M. High incidence of breakthrough varicella observed in healthy Japanese children immunized with live attenuated varicella vaccine (Oka strain). *Acta Paediatr Jpn* 1997; 39(6):663-668.
71. Centers for Disease Control and Prevention. Simultaneous Administration of Varicella Vaccine and Other Recommendations Childhood Vaccines. United States, 1995-1999. *MMWR* 2001; 50(47):1-3.
72. Verstraeten T, Jumaan AO, Mullooly JP, Seward JF, Izurieta HS, DeStefano F et al. A retrospective cohort study of the association of varicella vaccine failure with asthma, steroid use, age at vaccination, and measles-mumps-rubella vaccination. *Pediatrics* 2003; 112(2):e98-103.
73. Lau YL, Vessey SJ, Chan SF et al. A comparison of safety, tolerability and immunogenicity of Oka/Merck varicella vaccine and VARILRIX<sup>TM</sup> in healthy children. *Vaccine* 2002;20:2942-2949.
74. Vazquez M, LaRussa PS, Gershon AA, Nicolai LM, Muehlenbein CE, Steinberg SP et al. Effectiveness over time of varicella vaccine. *JAMA* 2004; 291(7):851-855.
75. Centers for Disease Control and Prevention. Update recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep* 1999; 48(RR- 6):1-5.
76. Sharrar RG, LaRussa P, Galea SA, Steinberg SP, Sweet AR, Keatley RM et al.



- The postmarketing safety profile of varicella vaccine. *Vaccine* 2000; 19(7-8):916-923.
77. LaRussa P, Steinberg S, Meurice F, Gershon A. Transmission of vaccine strain varicella-zoster virus from a healthy adult with vaccine-associated rash to susceptible household contacts. *J Infect Dis* 1997; 176(4):1072-1075.
  78. Salzman M, Sharrar R, Steinberg S, LaRussa P. Transmission of varicella-vaccine virus from a healthy 12-month-old child to his pregnant mother. *J Pediatr* 1997; 131(1):151-154.
  79. Arvin AM, Gershon AA. Live attenuated varicella vaccine. *Annu Rev Microbiol* 1996; 50:59-100.
  80. Gershon AA, Steinberg SP, for the NIAID Collaborative Varicella Vaccine Study Group. Persistence of immunity to varicella in children with leukemia immunized with live attenuated varicella vaccine. *N Engl J Med* 1989;320:892-897.
  81. Hardy I, Gershon AA, Steinberg SP, LaRussa P. The incidence of zoster after immunization with live attenuated varicella vaccine. A study in children with leukemia. Varicella Vaccine Collaborative Study Group. *N Engl J Med* 1991; 325(22):1545-1550.
  82. Gershon AA, Steinberg SP, Gelb L. Live attenuated varicella vaccine use in immunocompromised children and adults. *Pediatrics* 1986; 78(4 Pt 2):757-762.
  83. LaRussa P, Steinberg S, Gershon AA. Varicella vaccine for immunocompromised children: results of collaborative studies in the United States and Canada. *J Infect Dis* 1996; 174 Suppl 3:S320-S323.
  84. Gershon AA, LaRussa P, Steinberg S. The varicella vaccine. Clinical trials in immunocompromised individuals. *Infect Dis Clin North Am* 1996; 10(3):583-594.
  85. Heath RB, Malpas JS, Kangro HO, Ward A, McEniery JM, Kingston JE. Efficacy of varicella vaccine in patients with solid tumours. *Arch Dis Child* 1987; 62(6):569-572.
  86. Ecevit Z, Buyukpamukcu M, Kanra G, Sevinir B, Ueda S. Oka strain live varicella vaccine in children with cancer. *Pediatr Infect Dis J* 1996; 15(2):169-170.
  87. Takahashi M. Clinical overview of varicella vaccine: development and early studies. *Pediatrics* 1986; 78(4 Pt 2):736-741.
  88. Sauerbrei A, Prager J, Hengst U, Zintl F, Wutzler P. Varicella vaccination in children after bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 1997; 20(5):381-383.
  89. Centers for Disease Control and Prevention. Guidelines for preventing opportunistic infections among hematopoietic stem cell transplant recipients. *MMWR Recomm Rep* 2000; 49(RR-10):1-7.
  90. Derryck A, LaRussa P, Steinberg S, Capasso M, Pitt J, Gershon AA. Varicella and zoster in children with human immunodeficiency virus infection. *Pediatr Infect Dis J* 1998; 17(10):931-933.
  91. Webb NJA, Fitzpatrick MM, Hughes DA, Brocklebank TJ, Judd BA, Lewis MA et al. Immunisation against varicella in end stage and pre-end stage renal failure. *Arch Dis Child* 2000; 82(2):141-143.
  92. Broyer M, Tete MJ, Guest G, Gagnadoux MF, Rouzioux C. Varicella and Zoster in Children After Kidney Transplantation: Long-term Results of Vaccination. *Pediatrics* 1997; 99(1):35-39.
  93. Zamora I, Simon JM, Da Silva ME, Piqueras AI. Attenuated varicella virus vaccine in children with renal transplants. *Pediatr Nephrol* 1994; 8(2):190-192.
  94. Wise RP, Salive ME, Braun MM, Mootrey GT, Seward JF, Rider LG et al. Postlicensure safety surveillance for varicella vaccine. *JAMA* 2000; 284(10):1271-1279.
  95. LaRussa P, Steinberg SP, Shapiro E, Vazquez M, Gershon AA. Viral strain identification in varicella vaccinees with disseminated rashes. *Pediatr Infect Dis J* 2000; 19(11):1037-1039.
  96. Drumond M, Torrange G, Stoddard G. Méotodopara la evaluación económica de los programas de atención a la salud. Madrid: Ediciones Díaz de Santos,1991.
  97. Peña-Rey I, Pérez-Fariños N, Cortés M, Amela C. Coste-efectividad de la vacunación contra la varicela en adolescentes en España. *Gac Sanit* 2004;18(4):287-94.
  98. Rosner B. Fundamentals of biostatistics, 4th ed. Belmont: Duxbury Press 1995.
  99. Brisson M, Edmundo WJ, Law B, Gay NJ, De Serres G. Epidemiology of varicella and zoster in Canada and the United Kingdom. *Epidemiol Infect* 2001;127:305-314.
  100. Brisson M, Edmunds WJ. The cost-effectiveness of varicella vaccination in Canada. *Vaccine* 2002;20:1113-1125.
  101. Goldman GS: Incidence of herpes zoster among children and adolescents in a com-

- munity with moderate varicella vaccination coverage. *Vaccine* 2003;21:4243-4249.
102. Opstein W, Mauritz JW, De Wit NJ, Van Wijck AJM, Stalman WAB, Van Essen GA. Herpes zoster and postherpetic neuralgia: incidence and risk indicators using a general practice research database. *Family Practice* 2002;19:471-475.
  103. Díez J, Ridao M, Latour J, Ballester A, Morante A. A cost benefit analysis of routine varicella vaccination in Spain. *Vaccine* 1999;17:1306-1311.
  104. Díez J, Arístegui J, Calbo F, González J, Moraga F, Peña J, Ruiz J. Epidemiología y coste de la varicela en niños atendidos en centros de salud de España. *Vacunas* 2001;supl 1:16-19.
  105. Lieu TA, Cochi SL, Black SB et al. Cost-effectiveness of a routine varicella vaccination program for US children. *JAMA* 1994; 271:375-378.
  106. Beutels P, Clara R, Tormans G, Van Doorslaer E, Van Damme P. Costs and benefits of routine varicella vaccination in German children. *J Infect Dis* 1996;174 (suppl 3):S335-341.
  107. Preblud SR, Orenstein WA, Koplan JP, Bart KJ, Hinman AR. A benefit-cost analysis of a childhood varicella vaccination programme. *Postgrad Med J* 1985;61(suppl 9):17-22.
  108. Huse DM, Meissner HC, Lacey MJ, Oster G. Childhood vaccination against chickenpox: an analysis of benefits and costs. *J Pediatr* 1994;124:869-874.
  109. Schuffhman PA, Lowin AV, Burges MA. The cost-effectiveness of varicella vaccine programs for Australia. *Vaccine* 2000;18:407-415.
  110. Getsios D, Caro J, Caro G, De Walls P, et al. Instituting a routine varicella vaccination program in Canada: an economic evaluation. *Pediatr Infect Dis J* 2002;21:542-547.
  111. Saddier, P., Floret, G., Guess, H.A., Durr, F., Peyrieux, JC, Weber, DJ., and Plotkin, SA. Cost of varicella in France: a study in day care centers. *J Infec Dis* 174; S3: 335-341, 1998.
  112. Coudeville, L., Parea, F., Lebrun, T. and Saily, J. The value of varicella vaccination in healthy children: cost-benefit analysis of the situation in France. *Vaccine* 17; 142-151, 1999.
  113. Coudeville L, Brunot A, Giaquinto C, Lucioni C, Dervaux B. Varicella vaccination in Italy : an economic evaluation of different scenarios. *Pharmacoeconomics*. 2004;22(13):839-55.
  114. Thiry N, Beutels P, Van Damme P, Van Doorslaer E. Economic evaluations of varicella vaccination programmes: a review of the literature. *Pharmacoeconomics* 2003;21(1):13-38.
  115. Hanslik T, Bóelle PY, Schwarzinger M et al. Varicella in French adolescents and adults: individual risk assessment and cost-effectiveness of routine vaccination. *Vaccine* 2003 (21):3614-3622.
  116. Preblud SR. Varicella: Complications and Costs. *Pediatrics* 1986;78 (suppl): 728-735.
  117. Brisson M, Edmunds WJ. The cost-effectiveness of varicella vaccination in Canada. *Vaccine* 2002;(20):1113-1125.
  118. Hope Simpson RE. The Nature of Herpes Zoster: a Long-term Study and a New hypothesis. *Proc R Soc Med* 1965;58:9-20.
  119. Hardy I, Gershon AA, Steinberg SP, LaRussa P. The incidence of zoster after immunization with live attenuated varicella vaccine. A study in children with leukemia. *Varicella Vaccine Collaborative Study Group. N Engl J Med*. 1991;325(22):1545-1450.
  120. Gershon AA, LaRussa P, Steinberg S, Merivish N, Lo SH, Meier P. The protective effect of immunologic boosting against zoster: an analysis in leukemic children who were vaccinated against chickenpox. *J Infect Dis*. 1996;173(2):450-453.
  121. Garnett Gp, Grenfell BT. The epidemiology of varicella-zoster virus infections: the influence of varicella on the prevalence of herpes-zoster. *Epidemiol Infect* 1992;108:513-528.
  122. Krause PR, Klinman DM. Efficacy, immunogenicity, safety, and use of live attenuated chickenpox vaccine. *J Pediatr* 1995;127:518-525.
  123. Thomas SL, Wheeler JG, Hall AJ. Contacts with varicella or with children and protection against herpes zoster in adults: a case-control study. *Lancet* 2002;360:678-682.
  124. Edmunds WJ, Brisson M, Rose JD. The epidemiology of herpes zoster and potential cost-effectiveness of vaccination in England and Wales. *Vaccine* 2001(19):3076-3090
  125. Halloran ME, Cochi SL, Lieu TA, Wharton M, Fehrs L. Theoretical Epidemiologic and Morbidity Effects of Routine Varicella Immuniza-



- tion of Preschool Children in the United States. *Am J Epidemiol* 1994;140:81-104.
126. Brisson M, Gay NJ, Edmunds WJ, Andrews NJ. Exposure to varicella boosts immunity to herpes-zoster: implications for mass vaccination against chickenpox. *Vaccine* 2002;20:2500-7.
127. Brisson M, Edmunds WJ, Gay NJ, De Serres G. Modelling the impact on the epidemiology of varicella zoster virus. *Epidemiol. Infect.* 2000;125:651-669
128. Watson B. Varicella: A Vaccine Preventable Disease? *Journal of Infection* 2002;44:220-225.
129. Seward JF, Watson BM, Peterson CL, et al. Varicella Disease After Introduction of Varicella Vaccine in the United States, 1995-2000. *JAMA* 2002;287:606-611.
130. Centers for Disease Control and Prevention. Decline in annual incidence of varicella-selected states 1990-2001. *MMWR. Morb Mortal Wkly Rep* 2003;52:884-885.
131. Nguyen HQ, Jumaan AO, Seward JF. Decline in Mortality Due to Varicella after Implementation of Varicella Vaccination in the United States. *N Eng J Med* 2005;352:450-458.
132. Vázquez M, Shapiro E. Varicella vaccine and infection with varicella-zoster virus. *N Eng J Med* 2005;352:439-440.
133. Goldman GS. Incidence of herpes zoster among children and adolescents in a community with moderate varicella vaccination coverage. *Vaccine* 2003;21:4243-49.
134. Centers for Disease Control and Prevention. Prevention on varicella--- recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR.* 1996;45:(no.RR-11).
135. Canada Communicable Disease Report. Update on varicella. *CCDR.* 2004;30:1-25. <http://www.phac-spc.gc.ca/publicat/ccdr-rmtc/04vol30/acs-dcc-1/index.html>
136. The Australian Standard Vaccination Schedule. <http://immunise.health.gov.au>
137. Rasch G, Hellenbrand W. Germany adds varicella vaccine to the national vaccination programme. *Eurosurveillance weekly* 2004;8(31). <http://www.eurosurveillance.org/ew/2004/040729.asp>
138. Pinot de Moira A, Nardone A. Varicella zoster virus vaccination policies and surveillance strategies in Europe. *Eurosurveillance weekly* 2005;10:1. <http://www.eurosurveillance.org/em/v10n01/1001-222.asp>
139. Office Fédéral de la Santé Publique. Vaccination contre la varicelle. [http://www.bag.admin.ch/infekt/publ/bulletin/fvariz\\_bu4504.pdf](http://www.bag.admin.ch/infekt/publ/bulletin/fvariz_bu4504.pdf)
140. Lévy-Bruhl D. Editorial: Faut-il vacciner les nourrissons contre la varicelle?. De la difficulté de la décision vaccinale. *Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire* 2005 ;8. [http://www.invs.sante.fr/beh/2005/08/beh\\_08\\_2005.pdf](http://www.invs.sante.fr/beh/2005/08/beh_08_2005.pdf)
141. Brisson M, Edmunds W. Varicella vaccination in England and Wales: cost-utility analysis. *Arch Dis Child* 2003;88:862-869.

## 11. RESUMEN DEL DOCUMENTO

### Epidemiología:

- La varicela es una enfermedad causada por el virus varicella-zoster. Es un DNA virus que pertenece a la familia de los Herpesvirus con los que comparte características morfológicas y biológicas como son la capacidad de permanecer en estado latente en el ser humano.
- El virus entra en el organismo a través de la vía respiratoria y se replica localmente en la nasofaringe y en los nódulos linfáticos regionales. Se produce una viremia primaria que disemina el virus al hígado, bazo y ganglios sensitivos (4 ó 6 días tras la infección). Una segunda viremia transportará el virus a la piel produciendo la erupción cutánea característica de la enfermedad (de 10 a 14 días tras la infección).
- Tras la primoinfección el virus permanece latente en los ganglios dorsales y, como resultado de la pérdida de la inmunidad celular puede reactivarse y causar el herpes-zoster en un 15-20% de los casos.
- La primoinfección proporciona inmunidad para toda la vida aunque se puede dar una recurrencia de varicela en personas inmunodeprimidas.
- La enfermedad presenta una alta incidencia y es típica de la infancia; antes de los 15 años más del 90% de la población ha padecido la enfermedad.
- La varicela es generalmente benigna y autolimitada en la infancia.
- El riesgo de complicaciones varía según la edad: son muy poco frecuentes en niños sanos y existe mayor riesgo para los mayores de 15 años, menores de 1 año y personas inmunocomprometidas.
- La infección intrauterina en el primer trimestre del embarazo (primeras 20 semanas) se puede manifestar clínicamente en el neonato por el "síndrome de varicela congénita", con un riesgo de un 2% de presentar anomalías congénitas.
- La infección materna por varicela entre 5 días antes y 2 días después del parto, tiene un riesgo muy elevado de presentar una infección neonatal grave.
- En climas templados la varicela se manifiesta en epidemias anuales que ocurren durante el invierno y primavera.
- El único reservorio es el hombre.
- La varicela es altamente contagiosa, se estima que la tasa de ataque secundaria en un ambiente familiar puede llegar a ser del 86%.
- El período de transmisibilidad varía desde 1 a 2 días antes del comienzo del exantema hasta que todas las lesiones están en fase de costra.
- El período de incubación, tras la exposición, es de 14 a 15 días por término medio, pudiendo variar entre 10 y 21 días.
- La varicela se manifiesta por un exantema generalizado, fiebre y malestar general. La fiebre suele ser moderada (37,7-38,8°C) y persiste durante los 2-4 días primeros del exantema; éste es de tipo vesicular y se distribuye de forma centrífuga existiendo de forma simultánea lesiones cutáneas en distinta fase de evolución.
- El herpes zoster se manifiesta como un exantema vesiculoso circunscrito a un dermatoma, generalmente asociado a dolor intenso, hiperestésias y prurito. La erupción vesicular del zóster ocurre de forma unilateral con más frecuencia en los segmentos torácicos y lumbares.
- El herpes zoster es una enfermedad que se presenta en el 20% o más de la población. Aunque puede aparecer a cualquier edad, la mayoría de los casos ocurren en individuos de más de 45 años y es muy poco frecuente en menores de 10 años.

### Situación de la varicela en España:

- En España se ha notificado a la Red Nacional de Vigilancia una media anual de unos 300.000 casos, en los últimos 15 años (figura 1).

- Según información del CMBD, en el año 1999 se produjeron 1633 ingresos hospitalarios por varicela, 63% en menores de 14 años y 2.930 ingresos por HZ, el 97,4% en mayores de 14 años (84,1% en mayores de 40 años).
- La tasa de hospitalización para menores de 14 años fue de 2,6 por 1000 casos de varicela, mientras que en los mayores de 14 años asciende a 15,5 (tabla 1).
- La mortalidad por esta enfermedad en España es muy baja si nos comparamos con otros países, como los Estados Unidos. Se observa mayor mortalidad entre los mayores de 14 años, constituyendo un 83% del total en el periodo entre 1987 y 2002 (tabla 5).
- Las encuestas de seroprevalencia realizadas tanto a nivel nacional como en algunas Comunidades Autónomas, indican que a los 5 años de edad el 50% de la población ya ha tenido contacto con el virus y se encuentra protegida, este porcentaje aumenta con la edad y en el grupo de 10-15 años un 90% ya son inmunes.
- La carga de enfermedad (CdE) por enfermedades inmunoprevenibles en población infantil y juvenil española, representan el 1,21% del total de la CdE para toda la población, siendo un 0,022% por enfermedades incluidas en el calendario de vacunación y un 1,19% de las no incluidas en calendario (enfermedad neumocócica y varicela). Esta última representa el 0,13% del total de AVAD, en la población de 1 a 4 años y el 0,15% de 5 a 14 años.
- Existen dos vacunas comercializadas en España: VARILRIX®, virus cepa OKARIT, y VARIVAX®, virus cepa OKA/MERCK, con características diferentes: los cultivos seriados de la cepa OKA, el número de unidades formadoras de placa mínimo por dosis, los componentes y las condiciones de conservación son distintas.
- VARILRIX®, según ficha técnica, está indicada para la inmunización activa frente a la varicela en adultos y adolescentes sanos ( $\geq 13$  años) seronegativos así como para inmunización activa frente a la varicela de pacientes susceptibles de riesgo y sus contactos próximos. No está indicada

para su uso sistemático en niños. Deben administrarse dos dosis con un intervalo aproximado de 8 semanas. No hay datos suficientes para determinar la eficacia protectora de la vacuna a largo plazo.

- VARIVAX®, según ficha técnica, está indicada para la Inmunización activa de varicela en individuos de edad igual o superior a 12 meses. Los individuos de edad comprendida entre 12 meses y 12 años deben recibir una dosis única de 0,5 ml. Los individuos de 13 años de edad y mayores deben recibir dos dosis de 0,5 ml administradas con un intervalo de 4-8 semanas.

#### Estudios de efectividad y duración de la inmunidad:

- Diversos estudios han estimado la efectividad de la vacuna entre 71% a 100% con unas estimaciones medias en torno al 86% para todo tipo de varicela y entre 90%-100%, para la varicela moderada o grave (tabla 5).
- Algún estudio ha aportado estimaciones bajas de la efectividad, de 44% (-6%-67%) contra todo tipo de varicela, sin que esté claro la razón de esta baja estimación.
- Un hecho preocupante en la vacunación de varicela es la presentación de varicela tras la vacunación "breakthrough" (varicela moderada); son formas más leves y con menos lesiones. Su frecuencia oscila entre un 6-12% aunque rango más altos han sido dados por otros autores, entre 10-20% y un estudio Japonés notifica hasta un 34%.
- La transmisión del virus vacunal ocurre solo cuando existe exantema postvacunal y la probabilidad de transmisión es directamente proporcional al número de lesiones cutáneas del vacunado.
- Estudio reciente de duración de la inmunidad, tras un período de 7-8 años de seguimiento, detecta una efectividad global para la vacuna del 87%. La efectividad de la vacuna en el primer año después de la vacunación fue del 97%, con un descenso en el segundo año después de la vacunación (86%) y con una efectividad del 81% a los 7 – 8 años.

- La disminución de la efectividad de la vacuna con el tiempo y el hecho de que los estudios realizados hasta la fecha lo hayan sido en un contexto en el que el virus salvaje de la varicela circula ampliamente, plantean la posible necesidad de incorporar una segunda dosis de recuerdo.
- Estudios de coste-efectividad de la vacunación:
  - Un estudio coste efectividad realizado en España concluye que, con la estrategia de vacunación a las personas susceptibles de 13 años, evitar un nuevo caso de varicela le costaría al Sistema Nacional de Salud 131 €
  - Los estudios coste efectividad coinciden generalmente en determinar que la vacunación es coste-efectiva desde un punto de vista social pero no desde la perspectiva del pagador de salud.
  - Desde el punto de vista del pagador de salud, la vacunación infantil no genera ahorro, siendo la vacunación de adolescentes la opción más viable propuesta por algunos autores
  - Los hallazgos sobre los beneficios de la vacunación infantil, con o sin catch-up, son muy sensibles al coste de la vacuna, a la eficacia de la misma y al impacto sobre el zoster.
  - Es difícil encontrar estudios coste-efectividad de la vacuna de la varicela que introduzcan en el análisis el coste producido por el HZ.
- Las estimaciones realizadas sobre los efectos de las diferentes estrategias de vacunación indican:
  - Estrategia de vacunación infantil:
    - Si el número de inmunes no alcanza el punto crítico para romper la transmisión (coberturas inferiores al 70%), la enfermedad se desplazará a edades más avanzadas en las que existe la posibilidad de una mayor número de complicaciones graves y con un especial riesgo para mujeres embarazadas y sus hijos (varicela congénita y neonatal).
    - Para aumentar su efectividad, la vacunación a los 12 meses de edad requiere un programa de catch-up entre los 1-11 años con el objetivo de minimizar el número de casos de varicela a corto plazo.
    - La vacunación a los 12 meses con una catch-up anual a los 11 años y durante los primeros 11 años del programa retrasa y minimiza la epidemia que se produciría tras un período de baja incidencia (luna de miel) de 15-25 años.
    - La disminución de la efectividad de la vacuna con el tiempo y el hecho de que los estudios realizados hasta la fecha lo hayan sido en un contexto en el que el virus salvaje de la varicela circula ampliamente, plantean la posible necesidad de incorporar una segunda dosis de recuerdo a la estrategia de vacunación de los 12 meses.
    - El efecto de la vacunación sobre el zoster sugiere que se espera un aumento significativo del mismo en un periodo entre 30-50 años, seguido de una disminución a niveles inferiores a los de la etapa pre-vacunal y que cuanto más disminuya la incidencia de varicela, más aumentará la incidencia de zoster.
    - Los estudios coste-efectividad de la estrategia de vacunación infantil sólo aportan beneficios desde una perspectiva social.
    - Si el número de casos en vacunados de varicela moderada “breakthrough” son significativos, aún con coberturas de vacunación altas, la eliminación de

Impacto de la vacunación sobre el herpes zoster y modificación de la epidemiología de la enfermedad:

- Diversos estudios demuestran que la re-exposición al VVZ mediante el contacto con niños con varicela protege, a las personas con infección latente, de padecer zoster. Así mismo advierten que la reducción en el número de casos en la infancia por la vacunación, puede aumentar la incidencia de zoster en adultos durante un período de tiempo de hasta 50 años.

la enfermedad es poco probable que pueda ser planteada como un objetivo de salud pública del programa de vacunación. Tampoco es posible un objetivo de eliminación dada la latencia del virus salvaje en los infectados por varicela.

- Estrategia de vacunación en adolescentes susceptibles:
  - Tiene poco impacto en la incidencia de la enfermedad pero evita la varicela en edades en que las complicaciones son más graves y hay más mortalidad.
  - Es la estrategia con menos riesgo de efectos adversos sobre la epidemiología de la enfermedad: no produce aumento de la edad de la infección y no produce aumento de los casos de zoster al no reducir la transmisión del virus.
  - Es la estrategia más coste-efectiva desde el punto de vista del pagador.
- Es interesante y necesario seguir realizando estudios tanto de incidencia de la enfermedad, como estudios de coste-efectividad con diferentes estrategias incorporando los cambios asociados a la dinámica tanto de la varicela como del herpes zoster.
- Estudios recientes de Estados Unidos muestran que desde 1995 la incidencia ha disminuido hasta un 90% y la mortalidad registra un descenso del 66%. El mayor descenso de la incidencia y de la mortalidad ha ocurrido en el grupo objeto de vacunación de varicela –niños de 1 a 4 años de edad, aunque no se registra descenso en personas mayores de 50 años.
- Aunque otros autores admiten que está claro el efecto de la vacuna de la varicela, a corto plazo, en la disminución de la morbilidad y mortalidad de la misma, co-

mentan las principales preocupaciones que existen respecto a esta vacunación.

- Todos apuntan a que es necesario la vigilancia de la enfermedad, tanto de la varicela como del zoster, para poder evaluar los efectos de la vacunación sobre el patrón epidemiológico de la enfermedad.

### Recomendaciones de vacunación en España:

El Consejo Interterritorial del SNS celebrado el 2 de marzo de 2005 ha aprobado:

“Recomendar la vacunación de varicela en una cohorte elegida por cada Comunidad Autónoma entre las edades de 10 y 14 años (ambas inclusive), en aquellas personas que refieran no haber pasado la enfermedad ni haber sido vacunadas con anterioridad”.

Se considerará susceptible y, por lo tanto, objeto de vacunación toda aquella persona – incluida en el rango de edad recomendado de vacunación- que conste en su historial clínico que no ha pasado la enfermedad o, en su defecto, que sus padres o tutores refieran no haberla pasado o no lo recuerden y que no ha recibido anteriormente vacunación de varicela por cualquier otra causa.

Se mantendrá las recomendaciones de vacunación a personas susceptibles con un alto riesgo de padecer la enfermedad, tanto en niños como en adultos, y a sus contactos más próximos.