



## VACUNACIÓN FRENTE A LA VARICELA: IMPLICACIONES EN SALUD PUBLICA

### INTRODUCCION

La **varicela** es una enfermedad infectocontagiosa de distribución mundial, producida por la infección primaria del virus varicela zóster (VVZ) en personas susceptibles. Es endémica en los países desarrollados, con ondas epidémicas cada 2-3 años y su distribución es estacional con predominio en los meses de marzo, abril y mayo. Se considera una enfermedad transmisible muy contagiosa, típica de la infancia, que afecta al 90% de los sujetos susceptibles cuando el virus se difunde en comunidades semicerradas como guarderías o escuelas. La mayoría de los casos se registran en escolares, siendo de carácter benigno. En cambio, cuando afecta a los recién nacidos y a los adultos puede cursar con complicaciones graves, y en los pacientes inmunodeprimidos suele ser muy grave.

El **herpes zóster** es la expresión de la reactivación del virus que ha permanecido latente en las raíces sensoriales de los ganglios dorsales medulares desde la infección primaria. La infección latente se produce en la mayoría de los primoinfectados por el virus, pero sólo el 15% desarrolla el herpes zóster en algún momento de su vida. Afecta principalmente a los adultos, sobre todo a los ancianos, y a los pacientes inmunodeprimidos de cualquier edad. Es de carácter endémico o esporádico.

El **agente causal** de la varicela y el herpes zóster es un virus ADN que pertenece a la familia Herpesviridae, subfamilia *Alfaherpesviridae*, género *Varicellavirus*. El VVZ es estable, con pequeñas diferencias entre las diferentes cepas,



difícil de aislar y cultivar “in vitro”. Se multiplica con gran rapidez en las células dérmicas del ser humano, por lo que es muy contagioso.

Tras la infección primaria, el VVZ se replica en la orofaringe y en los ganglios linfáticos regionales. A los tres días se produce una viremia primaria poco intensa mediante la cual el virus se disemina a los órganos del sistema retículoendotelial, replicándose en el interior de los linfocitos T. Al cabo de 1-2 semanas se produce una segunda viremia con diseminación cutánea causante del exantema característico de la enfermedad en su fase de estado. Tras la infección de la piel, el VVZ asciende por las raíces nerviosas sensitivas (en especial las de los dermatomas que corresponden al trigémino, nervios torácicos y lumbares) hasta los ganglios dorsales medulares.

Tras la primera infección por VVZ se desarrolla una respuesta inmunitaria humoral y celular que confiere protección frente a la enfermedad e inhibe la replicación viral, quedando el virus en situación latente, con un cierto grado de replicación endógena sin traducción clínica, que contribuye a reforzar la inmunidad. El VVZ puede reactivarse en aquellas situaciones que produzcan un descenso de la inmunidad celular, dando lugar al herpes zóster.

Es importante resaltar que el mantenimiento de la inmunidad y la situación de latencia viral requiere la existencia de dos condiciones: que exista circulación del virus salvaje reinfectando a los sujetos inmunes y reforzando su capacidad de respuesta, y que los virus acantonados en los ganglios sensitivos de las raíces nerviosas medulares se repliquen endógenamente y provoquen una nueva respuesta inmune.

La **transmisión** del virus VVZ se produce de persona a persona por el contacto directo con las vesículas cutáneas que contienen el virus o mediante las secreciones respiratorias. Puede haber, aunque muy infrecuentemente, transmisión intrauterina del virus por infección aguda de la gestante no inmune durante el primero o segundo trimestres del embarazo, ocasionando el síndrome de varicela congénita o un herpes zóster en el primer año de la vida cuando el contagio tiene lugar entre las semanas 20 y 37 de gestación.



El **periodo de contagio** es el comprendido entre 1-3 días antes de la aparición del exantema hasta 5 días después de que aparezcan las primeras vesículas cutáneas.

En los pacientes inmunodeprimidos la duración del periodo de incubación es más prolongada.

Los **síntomas clínicos** de la varicela aparecen tras un periodo de incubación de 14-21 días. En niños sanos inmunocompetentes la enfermedad suele ser leve y cursar con un exantema vesicular pruriginoso en diferentes estadios evolutivos, de distribución centrífuga, acompañado de febrícula y escasas manifestaciones sistémicas. Tiende a la curación en 7-10 días. Esta forma clínica es la más frecuente, pero a veces puede acompañarse de complicaciones cuya frecuencia y gravedad dependen de una serie de factores de riesgo, entre los que cabe destacar la edad inferior al año de vida o superior a los 14 años.

El herpes zóster cursa con una erupción eritemato-vesiculosa unilateral (lesiones de distribución en 1-3 dermatomas sensitivos) a veces acompañado de neuralgia, con pocos síntomas sistémicos. En inmunocomprometidos puede generalizarse y presentar complicaciones viscerales.

Las personas con mayor riesgo de padecer **complicaciones** de la varicela son:

- Pacientes con leucemia aguda y otras hemopatías malignas.
- Pacientes en tratamiento inmunosupresor, incluida la terapia con corticosteroides para tumores sólidos malignos o enfermedades crónicas graves tales como insuficiencia renal crónica, enfermedades autoinmunes, colagenosis y asma bronquial grave.
- Pacientes transplantados.
- Pacientes con enfermedades crónicas, como enfermedades pulmonares crónicas y cardiovasculares, enfermedad cutánea diseminada, diabetes, neuropatías crónicas, síndrome nefrótico y mucoviscidosis.



- Niños con tratamiento prolongado con salicilatos.
- Mayores de 14 años, menores de 12 meses y neonatos cuando la madre padece varicela una semana antes o después del parto.

## **EPIDEMIOLOGÍA**

La incidencia mundial de varicela se estima en 60 millones de nuevos casos al año, de los que 57 millones corresponderían a niños. El herpes zóster es responsable de 5.200.000 nuevos casos anuales.

La edad media de padecimiento de la enfermedad se sitúa alrededor de los 4 años. El 50% padece la varicela antes de los 5 años y el 90% antes de los 12 años.

La letalidad en países desarrollados es del  $30 \times 10^5$  casos en adultos, del  $1.5 \times 10^5$  en individuos de 1 a 19 años y del  $7 \times 10^5$  en menores de 12 meses.

En España, según la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica (1), se produce una media anual de 300.000 casos y de 3 a 9 muertes, de las que el 80% ocurren en mayores de 14 años. Las tasas de hospitalización por varicela son de 14 por cada 1.000 infecciones en mayores de 14 años y de 2.1 por cada 1.000 infecciones en menores de esa edad. En el año 1999 se registraron en España 1.633 ingresos hospitalarios por varicela. Según el C.M.B.D. (2), en el periodo 1999-2000, precisaron anualmente hospitalización por varicela 1.542 personas, de los que el 47.5% eran menores de 5 años. El 78% de los ingresos por herpes-zóster fueron en mayores de 50 años. La letalidad alcanzó el 7.3% para los mayores de 50 años hospitalizados y el 0.14% en menores de 5 años.



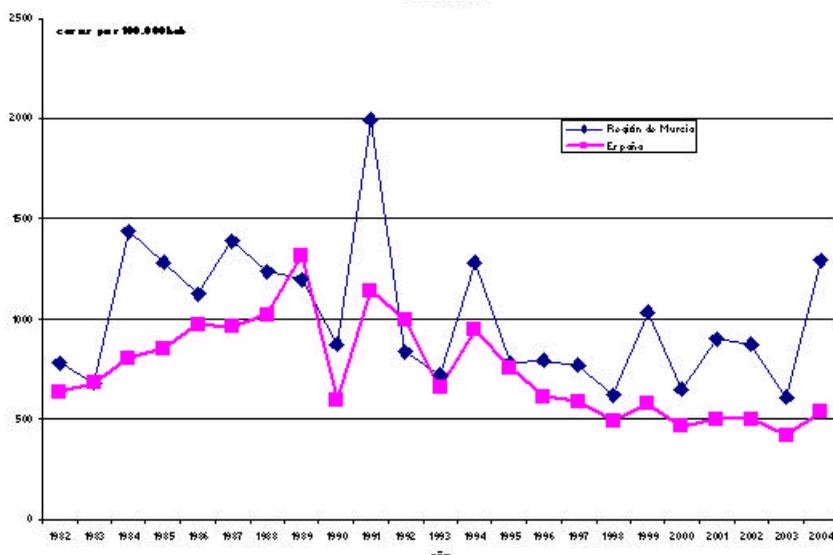
En la Región de Murcia, según la Red de Vigilancia Epidemiológica se produjeron, en el quinquenio 1999-2003, una media anual de 9.406 casos lo que representa una tasa media anual de 811,62 casos por 100.000 habitantes, con una tasa media global de hospitalización de 5.38 por cada 1.000 casos. El 58% de los ingresos eran menores de 14 años, habiéndose registrado en ese grupo de edad 1 fallecido en el 2002 y otro en el 2004 por esta causa. Para poner en contexto esta cifra hay que hacer notar que durante el periodo 1997/2002 y para ese mismo grupo de edad, las caídas accidentales representaron 6 muertes, los ahogamientos 10, la muerte súbita 21, y los accidentes de tráfico 38.

Durante el año 2004 se ha declarado un número muy elevado de casos de varicela al Sistema de Vigilancia Epidemiológica (16.384 casos), lo que representa un incremento del 61% respecto a la mediana de casos para el periodo 1999-2003. La tasa de varicela para el 2004, 1.291 casos por 100.000 habitantes, duplica la tasa del año 2003 e incrementa un 25% respecto a la tasa de varicela del año 1999 (1.031,4 casos/10<sup>5</sup> habitantes), aunque es similar a la alcanzada en los años 1984, 1987 y 1994, e inferior a la de 1991 (2.000 casos por 100.000 habitantes). Los ingresos hospitalarios representaron el 1% de todos los casos de varicela, produciéndose un incremento del 39 % respecto al año anterior. En el quinquenio anterior el porcentaje de hospitalizaciones osciló entre un 0,47 % a un 0,65 % del total de casos.

En este mismo año, los ingresos de menores de 14 años han representado el 66,6% de las hospitalizaciones por varicela, mientras que el 20% se debe a ingresos en mayores de 35 años. El 51% de los ingresos se debió a casos de varicela “no complicada” y el 49% a ingresos por varicela complicada o con complicaciones sin especificar.



Evolución Anual de las Tasas de Varicela en la Región de Murcia y España  
1982-2004



## INMUNIZACION ACTIVA

Las vacunas frente a varicela autorizadas actualmente en España son:

**Varivax<sup>®</sup>** (Sanofi Pasteur MSD): presenta en su ficha técnica como indicación terapéutica la inmunización activa para la prevención de la varicela en individuos de edad igual o superior a los 12 meses de edad (en menores de esta edad el número de fallos vacunales no es aceptable). Los individuos sanos con edades comprendidas 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 a 8 semanas, debido a la inferior respuesta inmunológica inducida por la vacuna al aumentar la edad. Existen estudios que determinan la eficacia protectora de la vacuna actual de 31 pases a largo plazo (10 años), aunque según la propia ficha técnica “se desconoce la duración de la respuesta inmune frente a la varicela tras la administración de la vacuna antivariélica de virus vivos en ausencia de contacto con el tipo salvaje”. No hay datos suficientes para determinar la eficacia protectora a largo plazo de la vacuna fabricada con 32 pases que podríamos disponer en un futuro.



**Varilrix®** (GlaxoSmithKline): según ficha técnica, está indicada para la inmunización activa frente a la varicela en adultos y adolescentes sanos seronegativos, a partir de los 13 años de edad. También está indicada para la inmunización activa frente a la varicela de pacientes susceptibles de riesgo y sus contactos próximos sanos. No está indicado su uso sistemático en niños con edades entre 12 meses y 12 años, ya que su seguridad solo ha sido evaluada en sujetos mayores de 13 años (contiene albúmina en su composición). Deben administrarse dos dosis de 0,5 ml. con un intervalo entre dosis de aproximadamente 8 semanas. El intervalo mínimo es de 6 semanas. No hay datos suficientes para determinar la eficacia protectora a largo plazo de la vacuna.

## ESTRATEGIAS DE VACUNACION

1. Vacunación universal en la primera infancia: la adopción de esta estrategia implica el compromiso de obtener altas coberturas vacunales para inducir inmunidad de grupo (superiores al 70%). En caso contrario podría producirse una modificación del patrón epidemiológico de la enfermedad, con un incremento de la edad media de primoinfección, desplazándose el grupo de susceptibles a edades en que la frecuencia de complicaciones graves es mayor, con especial riesgo para las embarazadas y sus hijos (aumento de casos de varicela congénita). Complementariamente, esta estrategia requiere que la distribución de edad de los casos de varicela sea estrechamente monitorizada a través de un sistema adecuado de declaración.

Por otra parte, en caso de alcanzarse coberturas elevadas de vacunación desde la implantación de la medida, como pudiera ser el caso de España, debiera considerarse el efecto que esta estrategia podría tener sobre el aumento de casos de herpes zóster en adultos, con el consiguiente incremento de los costes sanitarios. La exposición exógena al virus salvaje constituye un mecanismo protector frente al herpes zóster, ya que la reinfección natural actúa como refuerzo inmunitario para mantener el estado de latencia del virus en personas



infectadas. Una alta cobertura de vacunación interrumpiría la circulación del virus salvaje y por tanto la reinfección natural de los adultos. La aplicación de modelos matemáticos para estudiar el impacto de la vacuna predice un aumento del herpes zóster durante 30 a 50 años desde la puesta en marcha de la vacunación. Transcurridos este plazo disminuirían los casos de zóster por ser menos frecuente esta patología en vacunados (3-6).

Esta estrategia, por tanto, haría necesario considerar la implantación de las siguientes pautas de vacunación:

- Vacunación universal en el primer año de vida.
- ¿Recuerdo a los 4-6 años, para prevenir fallos vacunales secundarios (7-19)?.
- Vacunación de susceptibles que no han pasado la enfermedad, a los 10-14 años.
- ¿Vacunación de adultos para prevenir herpes zóster, que duraría entre 30 y 50 años (2 dosis)?.

Los estudios disponibles de coste efectividad de la vacunación universal están realizados contemplando la administración de una única dosis en el segundo año de vida, por lo que son motivo de controversia (20,21). Los casos de “breakthrough varicella” (varicela en vacunados) son relativamente frecuentes aunque con menos lesiones, pero mantienen capacidad contagiante (7,15,16,22,23).

Estados Unidos es el único país que desde 1995 ha implantado esta estrategia, junto a la vacunación de preadolescentes susceptibles. No se han detectado cambios en la incidencia de herpes zóster entre los individuos de 10-14 años, que fueron inmunizados en el segundo año de vida, pero la incidencia habitual de herpes zóster en este grupo de edad es muy baja y aún es pronto para constatar el descenso en la circulación del virus. Por otra parte, en ese País, la capacidad de evaluar cambios en la incidencia y gravedad del herpes zóster se ve obstaculizada por dos motivos: la vigilancia epidemiológica es relativamente



pobre y solo se diagnostican los casos más graves (15). Además, hay que tener presente que existen grandes diferencias de coberturas entre los Estados y también en un mismo Estado según la raza y nivel socioeconómico, y que la cobertura alcanzada en la vacunación universal no ha alcanzado niveles importantes hasta los dos últimos años (>80%) como para tener impacto en el patrón epidemiológico de la enfermedad. En Europa, Alemania es el único país que ha introducido la vacunación frente a varicela en el calendario de inmunización sistemático infantil (julio 2004), con una dosis entre los 12-14 meses. La región de Sicilia incluyó en 2002 la vacunación universal en el segundo año y la de preadolescentes susceptibles (24).

Por último, concluir que la vacunación no permitirá eliminar la enfermedad (como puede ser el caso del sarampión a medio plazo), ya que todos los individuos infectados por el virus salvaje son portadores del mismo. Al reactivarse produciendo herpes zóster, el virus salvaje se puede transmitir a los individuos seronegativos. La enfermedad solo se eliminaría, por tanto, tras la desaparición (fallecimiento) de todos los infectados por el virus salvaje y siempre que desapareciera la transmisión al conseguir que el 100% de la población mundial no infectada por el virus salvaje quedara inmunizada tras la vacunación.

2. Vacunación en preadolescentes-adolescentes susceptibles: esta opción no tendría un gran impacto en la incidencia de la varicela, pero permitiría proteger a los jóvenes que no han pasado la enfermedad en la infancia y evitar que padezcan la varicela a edades en que las complicaciones son más graves, eliminando así a esta bolsa de susceptibles y no modificando el patrón epidemiológico de distribución de frecuencias de edad de la enfermedad. Al permitirse la circulación del virus, tampoco modificaría la presentación de herpes zóster.

Con esta estrategia, únicamente se utiliza una dosis en individuos de 10-12 años (2 dosis si se vacuna a los 13-14 años).



En la Unión Europea, utiliza esta estrategia Suiza vacunando a los seronegativos de entre los 11 y 15 años (25), y se encuentra en discusión actualmente en Francia (26) y en el Reino Unido (27).

## **ESTRATEGIA DE VACUNACIÓN EN MURCIA**

El Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud ha acordado, en su reunión de 2 de marzo de 2005, la adopción de las siguientes recomendaciones nacionales:

“Recomendar la vacunación frente a varicela en un rango de edad entre 10-14 años (ambos inclusive) en aquellas personas que no refieran 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. La vacunación quedará incorporada al calendario de vacunación del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud”.

Con el fin de hacer efectiva la recomendación, la estrategia a adoptar en la Región de Murcia es:

- Incluir la vacunación frente a la varicela en el calendario sistemático infantil a los 10 años de edad, que será administrada mediante una dosis coincidiendo con la vacunación frente a la hepatitis B en 5º de Educación Primaria, a aquellos escolares susceptibles que no refieran haber pasado la enfermedad ni haber sido vacunados con anterioridad. Esta medida entrará en vigor a partir del próximo curso escolar 2005-2006.
- Mantener las recomendaciones de vacunación en las personas susceptibles, previa serología específica negativa, con mayor riesgo de padecer



complicaciones de la varicela, tanto niños como adultos. En este último caso se precisarán dos dosis de vacuna, teniendo en cuenta que en mujeres en edad fértil debe evitarse un embarazo hasta transcurridas 4 semanas desde la última dosis.

## **CONCLUSIONES**

La varicela es una enfermedad infecciosa de alta incidencia en niños y baja incidencia en adultos, y de baja mortalidad, que cursa sin complicaciones en la mayoría de los casos, concentradas éstas en los menores de 1 año y en adultos, frente a la que se dispone actualmente de vacunas comercializadas en España. La vacunación sistemática de los lactantes plantea cuestiones aún no resueltas. Por una parte, no se conoce con certeza el número de dosis necesarias para garantizar una protección duradera frente a cualquier tipo de manifestación de la enfermedad, ni tampoco si un nivel alto de coberturas puede repercutir en un aumento de casos de herpes zóster en el adulto. Por otra, un nivel de cobertura de vacunación intermedio puede desplazar la edad de padecimiento a la edad adulta donde las complicaciones y la mortalidad es mayor.

En tanto en cuanto no se despejen los interrogantes, y teniendo en cuenta que llegado el caso la Autoridad Sanitaria valoraría la introducción universal de la vacuna, es responsabilidad de todos los actores implicados en el proceso de vacunación, autoridades sanitarias, asociaciones científicas, industria farmacéutica y sanitarios implicados en la atención al ciudadano, el evitar que se llegue a una situación preocupante desde la perspectiva de la Salud Pública.



## BIBLIOGRAFÍA

1. Peña-Rey I, Martínez de Aragón MV, Cortés García M, Amela Heras C. La varicela en España: incidencia y hospitalización. *Rev Pediatr Aten Primaria* 2004;6:559-571
2. Gil A, San-Martín M, Carrasco P, González A. Epidemiology of severe varicella-zoster virus infection in Spain. *Vaccine* 2004;22:3947-3951
3. Brisson M, Edmunds W, Gay J. Varicella vaccination: impact of vaccine efficacy on the epidemiology of VZV. *J Med Virol* 2003;70:S31-S37
4. Brisson M, Gay J, Edmunds W, Gay J. Exposure to varicella boosts immunity to herpes-zoster: implications for mass vaccination against chickenpox. *Vaccine* 2002;20:2500-2507
5. Edmunds W, Brisson M. The effect of vaccination on the epidemiology of varicella zoster virus. *J Infect* 2002;44:211-219
6. Brisson M, Edmunds W, Gay J, Miller E. Varicella vaccine and shingles. *JAMA* 2002;287:2211-2212
7. Lee B, Feaver Sh, Miller C, Hedberg C, Ehresman K. An elementary school outbreak of varicella attributed to vaccine failure: Policy implications. *J Infect Dis* 2004;190:477-483
8. Tugwell B, Lee L, Gillete H, Lorber E, Hedberg K, Cieslak P. Chickenpox outbreak in a highly vaccinated school population. *Pediatrics* 2004;113:455-459
9. Kuter B, Matthews H, Shinefield H, Black S, Dennehy P, Wtson B et al. Ten year follow-up of healthy children who received one or two injections of varicella vaccine. *Pediatr Infect Dis J* 2004;23:132-137
10. Vazquez M, LaRussa P, Gershon A, Niccolai L, Muehlenbein C, Steinberg S et al. Effectiveness over time of varicella vaccine. *JAMA* 2004;291:851-855



11. Gershon A. Varicella vaccine--are two doses better than one?. *N Eng J Med* 2002;347:1962-1963
12. Arvin A. Varicella vaccine--the first six years, *N Eng J Med* 2001;344:1007-1009
13. Centers for Disease Control and Prevention. *MMWR* 2004;53:389-392
14. Hoey J. Varicella vaccine update: need for a booster?. *CMAJ* 2003; 168: 589
15. Vázquez M, Shapiro E. Varicella vaccine and infection with varicella-zoster virus. *N Eng J Med* 2005;352:439-440
16. Gershon A. Contagiousness of varicella in vaccinated cases: a household contact study. *J Pediatr* 2005,146:147
17. Gershon A, Hambleton S. Varicella vaccine for susceptible adults: do it today *Clin Infect Dis* 2004,39:1640-1641
18. Centers for Disease Control and Prevention. National Immunization Program. Record of the meeting of the Advisory Committee on Immunization Practices. June 23-24, 2004. Disponible en: <http://www.cdc.gov/nip/ACIP/minutes/acip-min-jun04.pdf>
19. Miron D, Lavi I, Kitov R, Hendler A. Vaccine effectiveness and severity of varicella among previously vaccinated children during outbreaks in day-care centers with low vaccination coverage. *Pediatr Infect Dis J* 2005;24:233-236
20. Díez Domingo J, Ridao M, Latour J, Ballester A, Morant A. A cost benefit analysis of routine varicella vaccination in Spain. *Vaccine* 1999;17:1306-1311
21. Díez Domingo J, Arístegui J, Calbo J, González Hachero J, Moraga F, Peña Guitián J et al. Epidemiology and economic impact of varicella in immunocompetent children in Spain. A nation-wide study. *Vaccine* 2003;21:3236-3239
22. Seward J, Zhang J, Maupin T, Mascola L, Jumaan A. Contagiousness of varicella in vaccinated cases. A household contact study. *JAMA* 2004;292:704-708



23. Galil K, Lee B, Strine T, Carraher C, Baughman A, Eaton M et al. Outbreak of varicella at a day-care center despite vaccination. *N Eng J Med* 2002;347:1909-1915
24. Pinot de Moira A, Nardone A. Varicella zoster virus vaccination policies and surveillance strategies in Europe. *Eurosurveillance weekly* 2005;10:1. Disponible en: <http://www.eurosurveillance.org/em/v10n01/1001-222.asp>
25. Office Fédéral de la Santé Publique. Vaccination contre la varicelle. Disponible en : [http://www.bag.admin.ch/infekt/publ/bulletin/f/variz\\_bu4504.pdf](http://www.bag.admin.ch/infekt/publ/bulletin/f/variz_bu4504.pdf)
26. Lévy-Bruhl D. Editorial: Faut-il vacciner les nourrissons contre la varicelle ?. De la difficulté de la décision vaccinale. *Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire* 2005 ;8. Disponible en : [http://www.invs.sante.fr/beh/2005/08/beh\\_08\\_2005.pdf](http://www.invs.sante.fr/beh/2005/08/beh_08_2005.pdf)
27. Brisson M, Edmunds W. Varicella vaccination in England and Wales: cost-utility analysis. *Arch Dis Child* 2003;88:862-869