

Farmacovigilancia de la vacunación antivaricela

J.A. Gómez Campderá y R. Rodríguez Fernández

Sección de Enfermedades Infecciosas Pediátricas. Departamento de Pediatría.
Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid. España.

Dentro de los diferentes trabajos realizados en esta monografía sobre la vacuna de la varicela, nos ha correspondido revisar el tema de la farmacovigilancia de la vacuna, estudiaremos en qué consiste, qué objetivos persigue y con qué medios contamos para valorar este concepto. Qué es la reactogenicidad de la vacuna, qué son las reacciones adversas provocadas por las vacunas, cuáles pueden encontrarse tras la vacunación de la varicela y en cuántas ocasiones estas posibles reacciones adversas se han podido relacionar directamente con la administración de ésta. Para conocer en qué consiste la seguridad de la vacuna, revisaremos los principales estudios llevados a cabo sobre la misma, artículos en donde se analizan estos aspectos, desde los trabajos realizados durante los períodos prelicenciación de la vacuna para su comercialización (estudios precomercialización) hasta los realizados una vez que la vacuna se administra de forma sistemática o de forma parcial, a grupos de pacientes autorizados (estudios poscomercialización), estudios que en la actualidad ya cuentan con más de 20 años de experiencia.

Palabras clave:

Farmacovigilancia. Reacción adversa. Reacción local. Reacción sistémica. Vacuna antivaricela. Precomercialización. Poscomercialización.

FARMACOVIGILANCIA

La Organización Mundial de la Salud (OMS) en su informe técnico número 425, define la farmacovigilancia como "la identificación, notificación, registro y evaluación sistemática de las reacciones adversas (RA) a los medicamentos administrados con o sin receta médica, así como toda actividad que tiende a establecer la probable relación de causalidad entre los medicamentos y las reacciones adversas".

La aplicación de la farmacovigilancia implica unos objetivos que consisten en:

1. *Detección*, lo más precoz posible, de las supuestas RA que el medicamento pueda causar.
2. *Descripción* de dichas RA y *evaluación* de su posible significado clínico.
3. Conocimiento de la *frecuencia real* de la RA.
4. Búsqueda de los *factores que pudieran predisponer* a la aparición de la RA.
5. *Fomento del desarrollo de programas* de formación al personal sanitario sobre las diferentes RA que pudieran presentarse con la vacunación aplicada.
6. Aportar las medidas oportunas para *tratar o prevenir la aparición de las RA*¹.

La farmacovigilancia estudia y controla la aparición, vigilancia y control de las posibles RA, entendiendo como tal (Decreto 2000/1995; BOE 12/01/1996): "Toda reacción nociva y no intencionada que se produce tras la administración de un medicamento a dosis utilizadas habitualmente en el ser humano para la profilaxis, el diagnóstico, tratamiento de las enfermedades, o para la modificación de una función fisiológica".

La Ley del Medicamento considera las vacunas como medicamentos biológicos, utilizados para provocar inmunidad activa, sometidas al régimen de las especialidades terapéuticas. Aunque en general se consideran seguras y eficaces, son también susceptibles de poder producir RA, a veces graves y muy raramente mortales. Es por ello que antes de su fase de comercialización, toda vacuna es sometida a una serie de estudios, realizados en primer lugar en animales de investigación y, posteriormente, en vo-

Correspondencia: Dr. J.A. Gómez Campderá.

Sección de Enfermedades Infecciosas Pediátricas. Departamento de Pediatría.
Hospital General Universitario Gregorio Marañón.
Doctor Castelo, 49.
28009 Madrid. España.
Correo electrónico: infecc@ipp.hggm.es

luntarios humanos, para definir las propiedades y posibles RA que el medicamento puede producir en el ser humano. A pesar de todo, existen una serie de efectos inesperados, infrecuentes y desconocidos que no pueden conocerse y, por lo tanto, evaluarse en su totalidad hasta

que el fármaco no se haya utilizado de forma general en la práctica diaria.

REACCIÓN ADVERSA

Para que toda reacción, supuestamente causada por la utilización de un medicamento, pueda ser definida como RA debe cumplir una serie de características como son: ser una respuesta perjudicial y no deseada al medicamento, ocurrir tras la administración del medicamento a las dosis habituales, producirse tras ser utilizado como profilaxis, diagnóstico o tratamiento, y existir una relación de causalidad entre la administración del fármaco y la RA, hecho que diferencia la RA de los efectos adversos o efectos secundarios.

Las RA pueden ser de dos tipos.

1. *Tipo A.* Entendida como tal aquella reacción previsible por la propia actividad del medicamento y que causa una respuesta farmacológica aumentada. Este tipo de reacción se halla asociada a una alta morbilidad y una baja mortalidad, suele ser habitual y dosis dependiente.

2. *Tipo B.* Consiste en una reacción imprevisible, poco frecuente, que no depende de la dosis, suele ser clínicamente rara y se halla asociada con baja morbilidad y alta mortalidad.

Los fallos del tratamiento y las sobredosificaciones no se consideran RA.

El Ministerio de Sanidad y Consumo, a través de la Agencia Española del Medicamento (AGEMED) y del Sistema Español de Fármaco-Vigilancia (SEFV), se encarga de coordinar todas estas notificaciones. Todas las RA, posiblemente inducidas por la administración de las vacunas, deben ser notificadas a las autoridades sanitarias a través de los centros regionales de farmacovigilancia que hay en cada comunidad autónoma, según las normas y directrices fijadas por la AGEMED¹.

La notificación de las posibles RA se realizará a través de las tarjetas amarillas, enviadas por los diferentes profesionales a los centros regionales de farmacovigilancia (fig. 1), en donde de forma confidencial, se investigarán todas las RA sospechosas de ser causadas por la administración de una vacuna. En esta ficha se indicarán los datos epidemiológicos expuestos al dorso de dicha (fig. 2) datos que son confidenciales y son requeridos sólo para que una misma reacción no haya sido comunicada a través de distintas vías. También se indicará el medicamento administrado, su dosis diaria y vía de administración, la fecha de comienzo y finalización de la supuesta RA, el motivo de la prescripción, y si el medicamento administrado fuera una vacuna, se indicará su número de lote y el desenlace final de dicha RA (muerte, recuperación, secuelas).

Los laboratorios farmacéuticos también participarán enviando al centro coordinador las posibles RA recibidas de los profesionales sanitarios. Cuando la reacción sea

Figura 1. Anverso de la ficha de envío de datos para la CAM.

Figura 2. Reverso de la ficha de envío de datos para la CAM.

grave (muerte o amenaza de muerte, discapacidad, hospitalización o su prolongación), el laboratorio tiene obligación de comunicarla al centro coordinador en los primeros 15 días desde su comunicación.

En los últimos años se han atribuido muchas RA al uso de vacunas como aparición de autismo coincidiendo con la vacuna de difteria-tétanos-*pertussis* (DTP), sarampión-rubéola-parotiditis (SRP), antipoliomielítica oral (OPV) y vacuna hepatitis B; enfermedad inflamatoria intestinal y SRP; esclerosis múltiple y vacuna hepatitis B; edad de vacunación y diabetes mellitus. En ningún caso se pudo establecer una relación de causalidad entre RA y vacunas, tan sólo en el caso de la vacuna del Rotavirus se pudo relacionar la incidencia de un mayor número de casos de invaginación intestinal asociados con su administración, motivo por el cual la vacuna fue retirada del comercio¹.

Las *reacciones tóxicas*, producidas por algún componente de las vacunas, constituyen un tema de debate en la actualidad como son las intoxicaciones crónicas por mercurio y el uso de vacunas con tiomersal (tiomersal, timesoral o mercuriotolate) como conservante, con liberación de moléculas de etilmercurio al fraccionarse el tiomersal en tiosalicilato y etilmercurio, con un 49% de mercurio en su composición, que a dosis tóxicas pueden producir nefrotoxicidad y neurotoxicidad, aunque las concentraciones de mercurio que contienen la mayor parte de las vacunas (0,01-0,005 µg, no llegan al rango de dosis tóxicas, siendo la dosis máxima permitida de exposición diaria a mercurio de 0,1-0,4 µg/kg/día, muy superior a la contenida en las vacunas con tiomersal¹.

REACCIONES INDUCIBLES POR LAS VACUNAS

Las reacciones inducidas por las vacunas en su mayor parte corresponden a *reacciones locales*. Suelen consistir en dolor, eritema y exantema maculopapuloso en el lugar de la inyección y de pocas horas de duración. En ocasiones pueden presentar mayor gravedad como abscesos en el lugar del pinchazo (estériles, bacterianos o micóticos), linfadenitis, reacciones locales graves como edemas que sobrepasan las articulaciones más próximas; dolor, calor y rubor de más de 3 días de duración; reacciones que exigen ingreso hospitalarios o miofascitis con macrófagos. También pueden presentar *reacciones sistémicas* como exantemas leves a los 5-26 días de la vacunación con fiebre (3-5% de los casos en niños sanos, 8 y 1% en adultos y adolescentes tras la primera y segunda dosis de la vacuna, respectivamente). En pacientes inmunodeprimidos, con leucemia linfoblástica aguda, el exantema aparece en el 5% de los vacunados durante la primera dosis, si se suspendió temporalmente la quimioterapia, y en el 50% de los casos si en el momento de la vacunación continuaba con la medicación, en general los exantemas eran de curso más lento y de mayor duración (> 2 meses). Los exantemas de más de 50 lesiones y con

una duración superior a los 7 días deben ser tratados con aciclovir oral o intravenoso.

Estudios clínicos no controlados realizados a niños sanos de 12 meses a 13 años vacunados y seguidos durante 6 semanas, muestran fiebre de 39 °C, (9,5-14,75%) en general asociada a una enfermedad simultánea, reacciones locales (dolor, eritema, tumefacción, prurito, hematomas, induración y rigidez) (19,35-32,5%) y erupción cutánea similar a la varicela, con menos de 20 lesiones en el lugar de la inyección y entre los 5-26 días posvacunación (1-3,4%), o con una erupción cutánea no localizada entre la primera y tercera semana posvacunación (0,9-5,5%). Convulsiones febriles secundarias a la vacunación aparecen en menos del 0,1%, sin que se haya establecido una reacción causal directa²⁻⁵.

POSIBLES REACCIONES ADVERSAS INDUCIDAS POR LAS VACUNAS

Micromedex recoge desde 1974⁷, fecha en que se licenció la vacuna de la varicela en Japón para pacientes especiales, todas las posibles RA notificadas durante el uso de la vacuna, si bien en su mayoría no se ha hallado una relación causa-efecto que asegure la causalidad de la varicela. Entre estas reacciones se encuentran las siguientes.

Alteraciones sanguíneas

Púrpuras trombocitopénicas, sobre todo en inmunodeprimidos con trombopenia discreta y transitoria, en su mayoría durante la primera dosis vacunal.

Alteraciones del sistema nervioso central

Cefaleas, irritabilidad, alteraciones del nivel de conciencia y rigidez de nuca en más del 1% de los vacunados, y en raras ocasiones convulsiones coincidentes con fiebre (0,1%), encefalitis, convulsiones sin fiebre, síndrome de Guillain-Barré, mielitis transversa, parálisis de Bell, ataxias y parestesias.

Alteraciones metabólicas

Fiebre en el 15% de los niños y el 10% de adolescentes y adultos, que puede aparecer hasta 6 semanas posvacunación. En pacientes inmunodeprimidos, la fiebre puede superar los 40 °C y durar más de 4 días, con escalofríos (> 1%).

Alteraciones digestivas

Náuseas, vómitos, dolor abdominal, anorexia, estreñimiento o diarrea (> 1%).

Alteraciones oculares

En el 1% de los vacunados, la uveítis es de las más habituales, y se trata con aciclovir oral, acetato de prednisona tópico y ciclopentolato, al menos una vez a la semana. Su coincidencia con la vacuna sugiere una relación causa-efecto con ella.

Alteraciones respiratorias

Las enfermedades respiratorias, tanto de vías altas como de vías bajas, con fiebre, tos y otitis se relacionan con más del 1% de los pacientes, mientras que las neumonitis aparecen en aproximadamente el 0,1%.

Alteraciones dermatológicas

Dolor, inflamación, enrojecimiento, prurito, ulceraciones, exantema, hematomas e induración aparecen en el 15-19% de los vacunados, con fiebre y adormecimiento de la piel en el 24-32,5% de los adolescentes y adultos.

Un exantema tipo variceliforme (3,4% de los niños, 1% de adolescentes y 3% de adultos), que puede generalizarse (3,8% de niños, 1% de adolescentes y 5,5% de adultos), y ser pruriginoso en el 1% de los casos. Las reacciones locales como dolor e inflamación son más frecuentes en adultos que en niños (21% frente a 6%). También se ha descrito eritema exudativo multiforme, púrpura de Schönlein-Henoch, síndrome de Stevens-Johnson, e impétigos.

Alteraciones musculoesqueléticas

Mialgias, artralgias y rigidez de nuca aparecen en casi el 1% de los pacientes vacunados, con o sin linfadenopatías.

Teratogenicidad de la vacuna

En 5 años de vigilancia prospectiva de 92 embarazadas, en las que se administró de forma inadvertida la vacuna, no se describió ningún caso de varicela congénita. En un grupo de 270 embarazadas de estatus serológico desconocido y con contacto inadvertido durante su embarazo a varicela, resultaron 234 recién nacidos vivos, sin signos de varicela congénita y 5 casos de anomalías congénitas, no relacionados con el período crítico de exposición a la vacuna de la varicela. Aunque no se han descrito casos de varicela congénita en el feto inducidos por la administración de la vacuna a madres embarazadas, se recomienda evitar la gestación al menos durante los 3 meses siguientes a la vacunación de la varicela, ya que el contacto de casos de varicela con embarazadas se asocia con un riesgo de adquirir síndrome de varicela congénita³⁻⁵.

SEGURIDAD DE LA VACUNA ANTIVARIÉLICA: ESTUDIOS POSCOMERCIALIZACIÓN

Desde la comercialización en 1974 de la vacuna japonesa de la cepa Oka, comercializada por los laboratorios Biken, existen varios trabajos en donde se estudian los perfiles de protección, reactividad y seguridad de la vacuna.

ESTUDIOS JAPONESES

En un estudio realizado entre 1986-1992 en 8.429 pacientes inmunocompetentes vacunados notificaron RA leves en el 6,9% de los casos (2,8% con fiebre > 37,5 °C,

1,8% exantema leve fuera del punto de vacunación y 3,1% enrojecimiento y dolor en el lugar de la inyección⁷). En la actualidad la vacuna japonesa cuenta con 20 años de experiencia⁸.

Michiaki Takahashi, en 1992, revisó niños sanos vacunados con vacunas de la cepa Oka y comprobó el alto índice de seguridad de las diferentes marcas vacunales existentes en el comercio, y encontró la existencia de exantema en el 4,2% de los pacientes vacunados con la vacuna Oka/Merck, 7,2% con la vacuna Oka/Rit, y del 1% con la vacuna Oka/Biken, todas ellas con pocas lesiones y sin aislamiento de virus en los cultivos de las lesiones. En el estudio realizado en pacientes leucémicos halla exantemas en el 18,5% de los pacientes a los que se les suspendió la terapia una semana antes y una semana después de la vacunación, por el 46,8% en los pacientes a los que no se les suspendió la terapia. Los exantemas aparecían en el 5% de pacientes sin quimioterapia, por el 50% en el grupo con quimioterapia suspendida una semana antes y después, con fiebre en el 40% de los casos⁹.

ESTUDIOS AMERICANOS

Clements et al¹⁰ encuentran una eficacia vacunal similar a la de la mayoría de los trabajos publicados, con unos valores de protección que oscilan del 80-95% frente a cualquier forma clínica de la enfermedad y del 100% frente a las formas graves e invasivas.

Weibel et al¹¹, en un estudio realizado con 468 pacientes vacunados y 448 pacientes tratados con placebo, comprobó cómo en el grupo vacunado ningún caso desarrolló la enfermedad por 29 en el grupo control, permaneciendo el 95% de los pacientes vacunados protegidos durante los siguientes 7 años.

Antes de la comercialización de la vacuna de la varicela, esta enfermedad causaba al año en Estados Unidos 4 millones de casos, más de 11.000 ingresos y cerca de 100 muertes. En estudios poscomercialización se pudo comprobar que estas cifras se redujeron drásticamente. En el estudio de Seward se revisan los datos obtenidos durante 6 años (01/1995 y 12/2000) en 3 poblaciones diferentes de Estados Unidos (Antelope Valley en California, Travis County en Texas y West Philadelphia), en las 3 regiones se midió el número y la proporción de casos de varicela aparecidos, su hospitalización, número de muertes y cobertura vacunal, se comprobó una reducción marcada del número de hospitalizaciones en el 71, 84 y 79%, respectivamente, pasando del 2,7 y 4,2 por 10⁵ habitantes en 1995 y 1998 al 0,6 y 1,5 por 10⁵ habitantes en 1999 y 2000; si bien este descenso se dio en todos los grupos de edades, fue más marcado en el grupo de 1 a 4 años, con una cobertura vacunal en niños entre los 9 y 35 meses del 82,1, 73,6 y 88,8%¹².

El National Institute for Allergy and Infectious Diseases, en su estudio NIADID realizado en Canadá y Estados

Unidos, sobre 123 pacientes vacunados, encuentra un 14% de brotes de varicela (17/123), durante un período de tiempo de 10 años, cuando se exponían niños vacunados en contacto con hermano con varicela. El promedio del número de lesiones varicelosas (vesículas) que presentaban los pacientes infectados era de 96, sin necesitar ningún tipo de tratamiento antiviral. Estos autores vieron cómo los pacientes vacunados antes de recibir un trasplante hepático tenían el 25% de casos de varicela leve tras el contacto con una varicela, comparado con niños trasplantados sin vacunación. No existió ningún caso de muertes en el grupo de pacientes vacunados (0/212) frente a 3 casos en el grupo no vacunado (3/49): la mayor parte de los síntomas que aparecen tras la administración de la vacuna son transitorios y se resuelven en menos de 7 días, tanto los síntomas locales (dolor, inflamación e induración), como los generales (fiebre o exantema tipo varicela), sin presentar síntomas graves¹³.

El sistema de notificación de RA a las vacunas después de la concesión de la licencia en Estados Unidos y los informes de los fabricantes de las vacunas sobre RA graves, independientes de su posible reacción de causalidad, han incluido encefalitis, ataxia, eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson, neumonía, trombocitopenia, crisis convulsivas, neuropatías y herpes zóster. Si se tienen en cuenta las RA graves cuya incidencia basal se conoce, las tasas de comunicación del US Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS) son más bajas que las tasas previstas después de sufrir la infección por el virus de la varicela, o las tasas basales de la infección en la comunidad, si bien los datos del VAERS están limitados por la subnotificación y la sensibilidad desconocida del sistema de notificación, lo que limita la posible comparación entre las tasas de incidencia de RA tras la vacunación comunicadas al VAERS y las complicaciones acontecidas por la infección natural. A lo largo de estos años desde la comercialización de la vacuna en Estados Unidos, dos magníficos estudios recogen los datos sobre las posibles RA causadas por la administración de la vacuna de la varicela^{14,15}.

Wise et al¹⁴ revisan la serie de casos con sospecha de RA posvacunales, recogidos por el VAERS. Desde el 17-03-1995 al 25-07-1998 se incluyeron 6.574 casos de supuestas RA en pacientes vacunados de varicela, con una incidencia del 67,5/10⁵ dosis vacunales administradas (DVA). La mayoría de las RA fueron muy leves, y tan sólo el 4% graves, incluidas 14 muertes. En la gran mayoría de los casos no podría confirmarse una relación causa-efecto con la vacuna.

Las RA más habituales son los exantemas (generalmente vesiculosos), y representan más del 50% de las RA notificadas (37,4/10⁵ DVA); el dolor y la inflamación en el lugar de la inyección, durante los primeros días tras la vacunación (5,9/10⁵ DVA); y los fallos vacunales (serología a varicela negativa después de la vacunación, en el

17% de los casos). Presentaron herpes zóster 251 pacientes, de los que tan sólo 26 casos mostraron PCR para el virus del herpes, 14 de los cuales presentaban virus vacunal y 12 tenían virus salvaje. En 30 notificaciones se recogieron casos de anafilaxia, ninguno de ellos mortales. Los autores concluyen que la gran mayoría de las RA asociadas con la vacunación de la varicela son ligeras, y resultan raros los cuadros graves, sin que haya podido confirmarse su asociación directa con la vacunación¹⁴.

Sharra et al¹⁵ revisan 7.963 casos de RA recibidas por Merck & Company desde el 01-05-1995 al 30-04-1999. Durante dicho período se distribuyeron 16,1 millones de dosis de vacunas, con una incidencia de RA de 50/10⁵ DVA. Se notificaron 1.349 casos de exantemas, de los que el 62%, 86% de los casos, aparecieron en las 2 y 3 primeras semanas posvacunación, respectivamente; el 40% de los casos fueron variceliformes, 38% herpes zóster y el 4% fueron exantemas por reacciones de hipersensibilidad. Los exantemas vesiculares que aparecían en las 2 primeras semanas posvacunación no solían ser secundarios a la vacunación, ya que el virus aislado por PCR era virus salvaje (31/33); sin embargo, aquellos que aparecían después de la segunda semana de la vacunación solían ser virus vacunal (22/29). A su vez, el virus salvaje fue aislado en 5 pacientes que desarrollaron herpes zóster de 4 a 21 días de la vacunación. De los 20 casos con eritema multiforme, en ningún caso se realizó estudio de PCR. Existió encefalitis (0,12/10⁵ DVA) en 19 casos, con un intervalo de tiempo desde la fecha de la vacunación hasta el inicio de los síntomas de 4 a 365 días, la PCR para el virus de la varicela-zóster (VVZ) realizado en 6 niños fue negativo. Se aisló virus salvaje de la PCR de especímenes de autopsia de una niña de un año que había muerto de encefalitis. Se observó ataxia (0,152/10⁵ DVA) en 24 casos (media, 1 a 61 días tras vacunación), el 50% de los cuales cursaron con fiebre y exantema; anafilaxia en 7 casos, seis de ellos al poco de ser vacunados; cuatro de los casos presentaron historias de alergias previas y uno enfermedad reactiva de vías aéreas. Apareció trombopenia en 15 casos a los 5-41 días posvacunación, uno de los cuales murió con PCR a VVZ negativo. Se encontró herpes zóster (1,2/10⁵ DVA) en 205 casos, con un intervalo de 43 a 1.330 días (media, 254 días) posvacunación, estudios PCR en 22/32 casos analizados mostraron virus vacunal y en 10/32 virus salvaje. Varicela posvacunal (10/10⁵ DVA) se desarrolló en 1.424 casos entre los 43 y los 1.648 días posvacunación, el 46% de los casos al año de la vacuna, el número de lesiones oscilaron entre 1 y 300 (media de 49), en 7/11 casos que requirieron hospitalización, mostraron virus salvaje en el estudio de PCR por 4 negativos. Se comunicó transmisión secundaria del virus vacunal en 92 casos, a los 10-56 días posvacunación (62 casos de varicela, 16 herpes zóster y 14 exantemas inespecíficos). De los 26 casos estudiados por PCR, 18 casos eran virus salvaje, 3 virus vacunal y 5 resultaron negativos. De

752 estudios serológicos posvacunales que mostraron ausencia de seroconversión para VVZ, gran parte de ellos eran adultos y se testaron a las 6-8 semanas de la vacunación, y muchos de los tests utilizados se estimaron como poco sensibles¹⁵.

En el estudio de Black et al¹⁷, realizado entre 01-04-1995 y el 31-12-1996, recibieron la vacuna un total de 89.753 niños y adultos, con 3.200 posibles RA. En el 60,8% de los casos la varicela era la única vacuna administrada. En el resto de los casos se administró con otras vacunas (22,6% con la triple vírica, 12% con vacuna antipoliomielítica [IPV/OPV], 10,75 con DTP, 7% con vacuna hepatitis B, 3,7% con vacuna de *Haemophilus influenzae* tipo b). Durante el período de estudio hubo tan sólo 2 muertes, ninguna de ellas atribuibles a la vacunación, con 852 hospitalizaciones, 2.086 visitas a los servicios de urgencias hospitalarias y 22.699 visitas al médico.

Se han descrito brotes de varicela posvacunación en el 2,6-18% de niños inmunocompetentes vacunados; ni su número, ni la gravedad de las lesiones debe aumentar con el paso de tiempo desde la vacunación^{8,10}. En estos procesos variceliformes, LaRussa et al¹⁷, por medio de técnicas de PCR, intentaron diferenciar la existencia del virus salvaje del virus vacunal. Identificaron virus vacunal en 57 casos de pacientes con exantema generalizado aparecido al menos 6 semanas después de la vacunación; sin embargo, en los 22 casos en los que se identificó el virus vacunal, la sintomatología era de zóster localizado¹⁷.

ESTUDIOS EUROPEOS

Varis y Vesikari¹⁸, en Finlandia, hallan que ambas vacunas con altas y bajas dosis de unidades formadoras de placa (UFP) presentan un alto índice de seroconversión (100 y 99,4%); sin embargo, el grado de seguridad y protección es mayor en aquellos pacientes vacunados con dosis altas de vacunas > 10.000 UFP. De 65 casos de varicela-like enfermedad confirmados serológicamente durante los 29 meses que siguieron a la vacunación, cinco aparecieron en el grupo con altas dosis de vacunas, 19 en el grupo con bajas dosis de vacunas y 41 en el grupo placebo.

Meurice et al¹⁹ en 1996, recoge 7 estudios realizados entre 1991 y 1993 con la vacuna de la cepa Oka/SK-Bio, en 1576 niños sanos de 7 países (Suiza, Alemania, Finlandia, Bélgica, Turquía, Sudáfrica y Singapur). Fueron vacunados con la vacuna antivariólica 1.372 pacientes, a 173 pacientes se les administró una inyección placebo de la misma composición, pero sin la presencia del virus, y 31 pacientes vacunados con la vacuna SRP (Pluserix®). La vacuna de la varicela fue bien tolerada en el 97,3% de los pacientes que finalizaron el estudio y el 98,6% de los pacientes vacunados seroconvirtieron.

Se observaron RA graves que requirieron ingreso hospitalario en 6 niños, en ninguno de ellos existió una correlación con la vacuna (3 bronquitis, 2 neumonías y

una gastroenteritis). Las RA locales aparecieron en el 0,4% del grupo vacunal (4/1.026) (dos inflamación local, un hematoma, una erupción maculopapular) frente a 7,6% en el grupo placebo (13/172). Durante las 6 semanas posvacunación aparecieron reacciones sistémicas en el 13,9% (143/1.026) de los casos vacunados (fiebre [4,6%], faringitis [3,1%], rinitis [2,5%], tos [2,3%], e infección viral [1,5%]), mientras que en el grupo control aparecieron reacciones generales en 4 y 1 de los 172 pacientes con vacuna sin partículas virales y en 2 y 1 de los 31 pacientes placebo vacunados con Pluserix®¹⁹.

Todos los datos recogidos sobre posibles efectos adversos aparecidos durante el período transcurrido desde la comercialización de la vacuna de la varicela, y atribuidos a la administración de la propia vacuna, muchos de los cuales no se ha podido establecer una relación causal con la administración de ésta, son mucho más benignos que los efectos causados por la propia enfermedad.

BIBLIOGRAFÍA

1. Comité Asesor de Vacunas (CAV) de la AEP. Capítulo 14. Reacciones adversas de las vacunas y farmacovigilancia. En: Manual de Vacunas en Pediatría. 2ª ed. Madrid: Egraf, 2001;514-37.
2. Center of Diseases Control and Prevention. Prevention of varicella. Update recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR: Morbidity and Mortality Weekly Report* 1996;45 (No. RR-6):1-5.
3. Center of Diseases Control and Prevention. Prevention of varicella. Update recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR: Morbidity and Mortality Weekly Report* 1999;48 (No. RR-11):1-36.
4. American Academy of Pediatrics. Committee on Infectious Diseases. Varicella Vaccine Update. *Pediatrics* 2000;105:136-41.
5. An Advisory Committee Statement (ACS), National Committee on Immunization (NACI). Statement on recommended use of varicella virus vaccine. *Canada Communicable Diseases Report* 1999;25 (ACS-1):1-14.
6. Anon: Mailgran: Merck vaccine Resource Center. Mach 1995.
7. Asano Y. Varicella vaccine in Japanese experience. *J Infect Dis* 1996;174 (Suppl 3):S310-3.
8. Asano Y, Suga S, Yoshikawa T, Kobayashi I, Yazaki T, Shibata M, et al. Varicella. Experience and Reason: Twenty-year follow-up of protective immunity of the Oka strain live varicella vaccine. *Pediatrics* 1994;94:524-6.
9. Takahashi M. 25 years' experience with the Biken Oka strain varicella vaccine. *Paediatr Drugs* 2001;3:285-92.
10. Clements DA, Armstrong CB, Ursano AM, Moggio MM, Walter EB, Wilfert CM. Over five-year follow-up of OKA/MERCK varicella vaccine recipients in 465 infants and adolescents. *Pediatr Infect Dis J* 1995;14:874-9.
11. Weibel RE, Neff BJ, Kuter BJ. Live attenuated varicella vaccine: efficacy trial in healthy children. *N Engl J Med* 1984;310:1409-15.
12. Seward JF, Watson BM, Peterson CL, Mascola L, Pelosi JW, Zhang JX, et al. Varicella disease after introduction of varicella vaccine in the United States, 1995-2000. *JAMA* 2002;287:1211-2.

13. Diaz-Mitoma F, Halperin SA, Scheifele D. Reactogenicity to a live attenuated varicella vaccine in Canadian children. *Can J Infect Dis* 2000;11:97-102.
14. Wise RP, Salive ME, Braun MM, Mootrey GT, Seward JF, Rider LG, et al. Postlicensure safety surveillance for varicella vaccine. *JAMA* 2000;284:1271-9.
15. Sharrar RG, LaRussa P, Gales SA, Steinberg SP, Sweet AR, Keatly RM, et al. The postmarketing safety profile of varicella vaccine. *Vaccine* 2001;19:916-23.
16. Black S, Shinefield H, Ray P, Lewis E, Hansen J, Schwalbe J, et al. Postmarketing evaluation of the safety and effectiveness of varicella vaccine. *Pediatr Infect Dis J* 1999;18:1041-6.
17. LaRussa P, Steimberg SP, Shapiro E, Vazquez M, Gershon AA. Viral strain identification in varicella vaccinees with disseminated rashes. *Pediatr Infect Dis J* 2000;19:1037-9.
18. Varis T, Vesikari T. Efficacy of high-titer attenuated varicella vaccine in healthy young children. *J Infect Dis* 1996;174(Suppl 3):S330-4.
19. Meurice F, Ce Bouver JL, Vandevoorde D, Woods S. Immunogenicity and safety of a live attenuated varicella vaccine (Oka/SB Bio) in healthy children. *J Infect Dis* 1996;174(Suppl 3): S324-9.