

Recomendaciones de la vacuna antivaricela

T. Hernández-Sampelayo Matos

Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid. España.

La vacuna contra la varicela es una vacuna de virus vivos atenuados (cepa Oka) desarrollada por Takahashi y sus colaboradores por propagación del virus salvaje de la varicela-zóster en cultivo celular, tras la realización de 35 países. El virus vacunal (cepa Oka) es inmunogénico, pero menos patógeno que el virus salvaje, lo que ha permitido utilizarlo como vacuna para la inmunización de niños y adultos susceptibles a la infección por este virus.

La vacuna contra varicela, aprobada en Japón en 1986 para la inmunización de niños inmunocomprometidos, de forma progresiva ha ido incorporándose a los calendarios vacunales de muchos países europeos y americanos para la inmunización de niños sanos de forma universal. Estudios muy amplios pre y poscomercialización, han demostrado la inmunogenicidad, eficacia y seguridad de la vacuna.

En España, la vacuna aprobada en 1999, Varilrix[®], de virus vivos atenuados y estable a + 2°/+ 8 °C tiene unas indicaciones restringidas de uso que en concreto son: adultos y adolescentes sanos seronegativos \geq 13 años, inmunización activa de pacientes susceptibles de padecer varicela y sus contactos próximos sanos.

En este artículo se revisan las recomendaciones de vacunación en otros países y se comentan las indicaciones y recomendaciones que podrían hacerse en el nuestro, basadas en nuestra situación epidemiológica, morbimortalidad asociadas a la infección por varicela, evitables, y en una relación coste-beneficio favorables.

Palabras clave:

Varicela. Indicaciones de vacunación. Recomendaciones de vacunación. Vacuna varicela.

RECOMENDACIONES DE LA VACUNA ANTIVARICELA

La vacuna antivaricela es una vacuna compuesta por virus vivos atenuados (cepa Oka) utilizada para la inmunización frente al virus de la varicela-zóster (VVZ) en pacientes susceptibles de padecer la infección por este virus.

El origen de esta vacuna se remonta al año 1952, cuando Weller y Stoddard consiguieron recuperar el VVZ mediante cultivo celular, y publicaron la transmisión *in vitro* por primera vez de dicho herpesvirus¹. En 1974, un investigador japonés, Takahashi, y sus colaboradores consiguieron atenuar la cepa de virus salvaje de varicela Oka mediante pases sucesivos en cobaya y células humanas lo que permitió su utilización por vía subcutánea, siendo inocua, pero conservando su poder inmunogénico².

Este fue el nacimiento de la primera vacuna antivaricela, atenuada, de cuya cepa original (Oka) derivan todas las vacunas antivaricela disponibles en la actualidad.

A raíz de estos estudios en Japón y poco después en Estados Unidos se pusieron en marcha ensayos clínicos³⁻⁶ que en poco tiempo demostraron la eficacia, seguridad e inmunogenicidad de la vacuna.

Esta vacuna comercializada en sus primeras fases para grupos restringidos de población (inmunodeficientes en Japón, 1986), paulatinamente y de forma progresiva se ha ido incorporando a los calendarios vacunales de muchos países, con indicaciones cada vez más generales, recomendándose en muchos de ellos como vacunación sistemática de los niños sanos, tal como se resume en este artículo.

En España, la vacuna disponible contra varicela (Varilrix[®]) ha sido autorizada para la prevención de varicela en pacientes de alto riesgo y sus contactos seronegativos, a partir de los 9 meses de edad, con especial énfasis en las situaciones clínicas que se resumen en la tabla 1⁷ y se comentan en otro capítulo de esta monografía.

Las indicaciones en España de la vacuna antivaricela, a nuestro juicio excesivamente restrictivas, hace que de forma continua nos enfrentemos a pacientes y situaciones clínicas que exceden las recomendaciones actuales de vacunación y plantean importantes problemas de: morbilidad, coste sanitario y social, manejo de la infección y aislamiento dentro del hospital y, en algunos casos, secuelas irreversibles y mortalidad evitable.

Correspondencia: Dra. T. Hernández-Sampelayo Matos.
Hospital General Universitario Gregorio Marañón.
Dr. Esquerdo, 46.
28009 Madrid. España.
Correo electrónico: teresa.hsampelayo@madrid.org

TABLA 1. Indicaciones de Varilrix® en España 2002

1. Inmunización activa frente a varicela en adultos y adolescentes sanos (≥ 13 años) susceptibles (seronegativos)
2. Profilaxis postexposición en pacientes con historia negativa de varicela
3. Inmunización activa de pacientes susceptibles de riesgo. Se recomienda la vacunación entre otros, en los siguientes casos:
3.1. Niños con leucemia linfoblástica aguda en las siguientes condiciones:
a) Remisión hematológica desde hace al menos 12 meses
b) Recuento de linfocitos $> 1.200/\mu\text{l}$
c) No sometidos a radioterapia
d) Sin quimioterapia una semana antes y otra después de vacunación
3.2. Niños con tumores sólidos malignos , con las mismas precauciones que en leucémicos
3.3. Niños con enfermedades crónicas (trastornos metabólicos y endocrinos, afecciones pulmonares, renales, cutáneas, cardiovasculares, etc.)
a) Que no estén inmunodeprimidos
b) Que no reciban corticoides sistémicos a dosis elevadas ($> 2 \text{ mg/kg}$ de prednisona o dosis equivalente a otros corticoides)
3.4. Niños en programa de trasplante de órganos sólidos
a) Cuatro semanas antes de administrar tratamiento inmunosupresor
4. Seronegativos en contacto con pacientes de riesgo de varicela grave (incluye familiares, personal sanitario y cuidadores)

Esto nos obliga a revisar cuáles son las recomendaciones que de la vacuna antivariçela se hace en otros países o por parte de organismos e instituciones sanitarias de indiscutible prestigio; con el fin de valorar si en nuestro medio, a la luz de estos datos, podrían revisarse las indicaciones actuales de vacunación.

VACUNACIÓN ANTIVARIÇELA: RECOMENDACIONES INTERNACIONALES

Son varios los países que recomiendan la vacunación universal frente a varicela en niños sanos, incluyendo dicha vacuna en el calendario de vacunaciones sistemáticas de la infancia, como ocurre por ejemplo en Estados Unidos (tabla 2).

Estados Unidos

En 1995 se incluyó la vacuna contra la varicela en Estados Unidos dentro del calendario de vacunación infantil, recomendando que se aplicara en todos los niños susceptibles con edad igual o superior a 12 meses⁸. Posteriormente, el Comité de Inmunización de la American Academy of Pediatrics (ACIP) incluye el uso de la vacuna en tres nuevas situaciones:

1. Para prevenir un brote, utilizando la vacuna como profilaxis postexposición (entre el tercero y quinto día del contacto).
2. Para el control de brotes epidémicos en hospitales u otras instituciones.
3. Para vacunación de niños infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) con una inmunodeficiencia celular leve; $\text{CD4} \geq 25\%$ ⁹.

Además, la ACIP insistió en su recomendación de vacunar a todas las personas mayores de 13 años de edad susceptibles y recomendaron que todos los estados tuvieran como requisito previo a la escolarización que los niños hubieran pasado la varicela o bien se vacunaran frente a ella⁹.

Poco después de iniciarse esta campaña de vacunación, aparecieron preguntas sobre el uso y posibles efectos adversos de la misma¹⁰. Actualmente en Estados Unidos, tras 5 años de experiencia en la vacunación contra la varicela, varios autores del Center for Disease Control (CDC) concluyen que la vacuna es eficaz en la prevención de la varicela y segura, tal como se había demostrado en los ensayos precomercialización. Insisten en conseguir coberturas amplias de vacunación haciendo captación activa de las personas susceptibles, lo que llevará indefectiblemente a una reducción de morbilidad y mortalidad secundaria a esta enfermedad^{11,12}.

Canadá

El Comité Nacional Canadiense de Inmunización NACI (National Committee on Immunization) en mayo de 1999 recomendó la vacuna contra la varicela (Varivax®) a todos los niños sanos de edad igual o superior a 12 meses susceptibles de infectarse¹³.

No recomiendan por el momento la inmunización de inmunodeprimidos.

Reconocen el coste-efectividad de dicha vacuna¹⁴.

América del Sur

Muchos países de Sudamérica (Argentina, Bolivia, Brasil, Chile, Colombia, Ecuador, Paraguay, Perú, Uruguay y Venezuela) hacen las siguientes recomendaciones de vacunación con Varilrix®.

1. Vacunación de todos los niños sanos de 12-18 meses.
2. Vacunación de niños a partir de 12 años sin historia previa de varicela.
3. Vacunación de adultos sin historia previa de varicela¹⁵.

Alemania

El Comité Permanente de vacunación (STIKE) recomendó en su boletín de 2001:

1. Vacunación de todos los niños de 12 a 15 años de edad susceptibles, considerando los adolescentes y adul-

TABLA. 2. Calendario de vacunación infantil (EE.UU.)

Vacuna	Edad											
	0 meses	1 mes	2 meses	4 meses	6 meses	12 meses	15 meses	18 meses	24 meses	4-6 años	11-12 años	13-18 años
Hepatitis B	VHB 1		VHB 2		VHB 3			VHb (3 dosis)				
Difteria, tétanos, tos ferina	DTPa		DTPa	DTPa	DTPa			DTPa	Td			
<i>H. influenzae</i> tipo b	Hib		Hib	Hib	Hib							
Polio inactivada	VPI		VPI	VPI			VPI					
Sarampión, rubéola, parotiditis (SRP)	SRP		SRP			SRP			SRP	SRP		
Varicela	Varicela		Varicela			Varicela						
Neumococo	VCN		VCN	VCN	VCN			VCN		VCN		
Hepatitis A	Vacunas para población de riesgo		Hepatitis A			Hepatitis A						
Gripe	Gripe (cada año)			Gripe (cada año)								

□ Rango de edad recomendada para la vacunación. Cualquier dosis no administrada a la edad recomendada debe darse como vacunación de "rescate" en la primera ocasión que sea posible y esté indicado.

□ Las barras blancas indican que las vacunas sólo se administrarán si no se ha hecho antes o se hizo a una edad menor a la edad recomendada.

tos como población de alto riesgo en los que se debe hacer especial incidencia para vacunar.

2. Vacunación de todos los susceptibles seronegativos con enfermedad de base.

3. La vacunación universal está pendiente de aprobar en calendario a que esté disponible la vacuna tetravérica (MMR-varicela; sarampión-parotiditis-rubéola-varicela) con lo que se espera obtener una cobertura del 90%.

VACUNACIÓN ANTIVARICELA: RECOMENDACIONES DE ORGANISMOS INTERNACIONALES

Organización Mundial de la Salud (OMS)

En 2001, la OMS se define respecto a la vacunación frente a varicela emitiendo un "position paper"¹⁶ en el que recomienda: "La vacunación antivariela de *forma rutinaria* se podría considerar en países en los que la enfermedad sea un problema de salud pública y socio-económico, donde la vacuna pueda financiarse y se pueda alcanzar alta cobertura (85-90%)". Esta situación podría ser superponible a la que tiene España actualmente.

Respecto a la vacunación selectiva de adolescentes y adultos, recomienda: "La vacuna puede ser ofrecida de forma individual en cualquier país a adolescentes y adultos sin historia previa de varicela, en especial a aquellos con mayor riesgo de contagio o mayor riesgo de transmitir la infección".

La OMS reconoce además la eficacia y seguridad de las vacunas actualmente disponibles y basándose en datos de Estados Unidos reconoce una relación coste-beneficio de 5/1.

Recomendaciones de Eurovar

Eurovar es un grupo de trabajo constituido por países europeos entre los que está España, que en los últimos años ha analizado la situación de morbimortalidad de varicela en Europa y estudios de coste-efectividad de la vacuna.

Ha hecho recientemente las siguientes recomendaciones¹⁷:

1. Vacunar de forma sistemática a todos los niños a partir de los 12 meses de edad.
2. Vacunar a los niños susceptibles menores de 13 años.
3. Vacunar a los adolescentes y adultos sin historia previa de varicela.
4. Agregar la vacunación a todos los profesionales sanitarios y sujetos con mayor riesgo de contraer o expandir la enfermedad.
5. Vacunar a todo el personal de alto riesgo: profesores, mujeres en edad fértil, varones susceptibles en contacto con embarazadas o niños, profesores de centros militares.

Recomendaciones en España

En España las indicaciones de vacunación frente a varicela con la vacuna actualmente disponible (Varilrix®) se restringen a determinada población de riesgo, tal como se ha comentado previamente y se resume en la tabla 17.

Son muchos los profesionales sanitarios y algunos organismos oficiales, como la Asociación Española de Pediatría (AEP) y el Comité Asesor de Vacunas de la AEP, que recomiendan la vacunación infantil frente a varicela desde 1999, y la inclusión de esta vacuna en el ca-

TABLA 3.

CALENDARIO VACUNAL DE LA ASOCIACIÓN ESPAÑOLA DE PEDIATRÍA 2003 Comité Asesor de Vacunas										
VACUNAS	E D A D									
	0 mes	2 meses	4 meses	6 meses	12-15 meses	15-18 meses	24 meses	3-6 años	11-12 años	13-16 años
Hepatitis B ¹	HB ²	HB ^{2,3}	HB ³	HB ^{2,3}					HB ⁴	
Difteria, Tétanos, Tosferina ⁵		DTPa	DTPa	DTPa		DTPa		DTPa		Td ó dTpa ¹³
Polio ⁶		VPI	VPI	VPI		VPI		VPI		
H.influenzae b ⁷		Hib	Hib	Hib		Hib				
Meningococo C ⁸		MCC	MCC	MCC						
Sarampión, Rubéola, Parotiditis ⁹					TV			TV		
Varicela ¹⁰					Var				Var	
Neumococo ¹¹		Pn7v	Pn7v	Pn7v		Pn7v				

1 Se pueden emplear dos pautas de vacunación: 1) Con inicio al nacimiento y continuación a los 2 y 6 meses de edad. 2) Con inicio a los 2 meses y continuación a los 4 y 6 meses. Los hijos de madres AgHBs positivo deben recibir una dosis de vacuna junto con 0.5 ml de gammaglobulina antihepatitis B en sitios anatómicos separados dentro de las primeras 12 horas de vida. La segunda dosis se administrará al mes de vida y la tercera a los 6 meses. En los casos de desconocimiento del AgHBs deberá administrarse la vacuna al nacimiento e investigarlo de manera que en caso de ser positivo pueda administrarse la gammaglobulina antihepatitis B en la primera semana de vida.

2 Pauta 0-2-6 meses de vacuna contra la hepatitis B.

3 Pauta 2-4-6 meses de vacuna contra la hepatitis B.

4 Vacunación a los niños de 11-12 años pertenecientes a cohortes no vacunadas en el primer año de vida. Se empleará la pauta 0-1-6 meses.

5 Difteria, Tétanos y Pertussis acelular en todas las dosis.

6 Polio inactivada en todas las dosis.

7 Vacuna conjugada contra *Haemophilus influenzae* tipo b.

8 *Neisseria meningitidis* C. En función de la situación epidemiológica, algunas CCAA pueden aconsejar la vacunación de todos los menores de 18 años que no hayan sido vacunados anteriormente.

9 Sarampión, Rubéola y Parotiditis: triple vírica (TV). La segunda dosis se administrará entre los 3-6 años. En aquellos casos en los que no se haya recibido la segunda dosis, se completará el esquema en la visita de los 11-12 años.

10 Varicela: cuando las Autoridades Sanitarias lo consideren oportuno, el CAV recomienda la vacunación universal de niños sanos a la edad de 12-18 meses. A los 11-12 años, vacunación selectiva de niños no previamente vacunados y con historia clínica fehaciente de no haber pasado la enfermedad. Se administrará una sola dosis, salvo en los mayores de 13 años en los que se deberán administrar dos dosis separadas por 6-8 semanas. Se puede poner coincidiendo con la TV en zona anatómica diferente o con jeringa distinta o bien diferirla un mes de la TV.

11 Vacuna antineumococica conjugada 7-valente: pauta 2-4-6 meses con una dosis de recuerdo entre los 12 y 24 meses de edad.

12 Los recuadros que agrupan a varias vacunas corresponden a vacunas combinadas hexavalentes o pentavalentes.

13 Revacunación cada 10 años.

lendarario de inmunización infantil para el año 2001-2002 (tabla 3)⁷.

Estas recomendaciones se basan en la justificación epidemiológica presente en nuestro país, así como en los estudios coste-beneficio y en la experiencia que existe en otros países con esta vacuna. Así, aconsejan, como medida más eficaz de prevención de la enfermedad, ir a una vacunación universal de todos los niños sanos a partir de los 12 meses de edad.

Recientemente, noviembre de 2002, se han revisado en España las indicaciones de vacunación frente a varicela ampliando las mismas a la inmunización de adolescentes y adultos seronegativos, tal como se recoge en la tabla 1, no recomendándose en el momento actual la inmunización universal de los niños sanos.

Por el momento, en este foro y en espera de la revisión de las indicaciones actuales de vacunación, nos debemos limitar a hacer las siguientes recomendaciones:

1. Hacer una búsqueda activa de todas aquellas situaciones en las que actualmente está indicado vacunar y no se vacuna, como son:

- a) Niños con enfermedades crónicas.
- b) Adultos y adolescentes susceptibles.

- c) Mujeres susceptibles en edad fértil.
- d) Convivientes sanos de sujetos de riesgo de varicela grave.
- e) Personal sanitario susceptible.

2. Facilitar la vacuna en el medio extrahospitalario, de forma que ésta pueda aplicarse en las situaciones que lo requiera por entrar en los supuestos recomendados.

3. Ampliar las indicaciones-recomendaciones a aquellas situaciones que en otros países se ha demostrado que son de alta eficacia y coste-efectivas.

- a) Para control de brotes hospitalarios y en instituciones cerradas.
- b) Vacunación postexposición de los sujetos expuestos y susceptibles al VVZ.
- c) Personal de riesgo laboral (personal sanitario, maestros, etc.).

4. Por último, cuando la vacuna esté accesible, hacer la recomendación de vacunación universal a todos los niños sanos.

Por tanto, el análisis de la situación de la varicela en nuestro medio (revisada en otros capítulos de esta mono-

grafía), la seguridad y eficacia de la vacuna antivariela^{18,19}, el análisis de las recomendaciones de vacunación en otros países y la eficacia de los programas de inmunización antivariela emprendidos en países próximos y no tan próximos, nos obliga, a juicio de este autor, a revisar las indicaciones actuales de vacunación en España. No sabemos por cuánto tiempo más es razonable seguir asumiendo la morbilidad y mortalidad causadas por la varicela que, en gran parte, serían evitables con la vacunación, además del elevado coste sanitario y social no justificados^{20,21}.

La mejor manera de proteger a la población susceptible, y muy especialmente a la de alto riesgo, es la vacunación universal en la infancia. Estos programas deben abordarse de forma simultánea en todas las comunidades autónomas para garantizar una amplia cobertura y evitar la aparición de "bolsas" de susceptibles o la disminución de la enfermedad en determinados grupos de población no vacunados.

BIBLIOGRAFÍA

1. Seller TH, Stoddard MB. Intranuclear inclusion bodies in cultures of human tissue inoculated with varicella vesicle fluid. *J Immunol* 1952;68:311-9.
2. Takahashi M, Otsuka T, Okuno Y, Assano Y, Yazaki T. Live vaccine used to prevent the spread of varicella in children in hospital. *Lancet* 1974;2:1288-90.
3. Krause PR, Klimman DM. Efficacy, immunogenicity, safety and use of live attenuated chickenpox vaccine. *J Pediatr* 1995;127: 518-25.
4. Gershon AA, LaRussa P, Steinberg S. Clinical trials in immunocompromised individuals. *Infect Dis Clin North Am* 1996;10: 583-94.
5. Beutels P, Cara R, Tormans G, Van Doorslaer E. Cost and benefits of routine varicella vaccination in German children. *J Infect Dis* 1996;174:5335-41.
6. Arbeter AM. Clinical trials of varicella vaccine in healthy adolescents and adults. *Infect Dis Clin North Am* 1996;10:609-15.
7. Comité Asesor de Vacunas AEP. Vacunación contra varicela. En: *Manual de Vacunas en Pediatría*. 2ª ed. 2001. Madrid, 2002; p. 316-33.
8. CDC. Prevention of varicella. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR* 1996;45 (RR-11):1-36.
9. CDC. Prevention of varicella; updated recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR* 1999;48 (RR-6):1-5.
10. Johnson CE, Stancin T, Falttar D, Rome LP, Kumar ML. Long-term prospective study of varicella vaccine in healthy children. *Pediatrics* 1997;100:761-6.
11. Seward J. Update on varicella. *Pediatr Infect Dis J* 2001; 619-21.
12. Arvim A. Varicella vaccine. The first six years. *N Engl J Med* 2001;344:1007-9.
13. An Advisory Committee Statement (ACS). National Committee on Immunization (NACI). Statement on recommended use of varicella virus vaccine. *CC Dis Rep* 1999;1-16.
14. Law B, Fitzsiman CF, Jones L. Cost of chickenpox in Canada. Part II. Cost of complicated cases and total economic impact. *Pediatrics* 1999;104:7-14.
15. Immunizations recommended: Varicella. Disponible en: <http://volunteers.gc.adventist.org/avs/avsdatabase/immunization/imSAD.htm>.
16. Who. Int. The Who Position Paper on Varicella. Disponible en: <http://www.who.int/vaccines-diseases/diseases/pp.varicellas.htm>.
17. Eurovar. Varicella-zoster. Septiembre 2002. Disponible en: http://www.ulg.ac.be/virogene/eurovar/page_10.htm.
18. Wise RP, Salive ME, Braum MM. Postlicensure safety surveillance for varicella vaccine. *JAMA* 2000;284:1271-9.
19. Vázquez M, LaRussa PS, Gershan AA, Steinberg SP, Freudigman K, Saphiro ED. The effectiveness of the varicella vaccine in clinical practice. *N Eng J Med* 2001;344:955-60.
20. Diez Domingo J, Ridao M, Latour J, Ballester A, Morant A. A cost benefit analysis of routine varicella vaccination in Spain. *Vaccine* 1999;17:1306-11.
21. Sharrar RG, LaRussa PH, Galea SA, Steinberg SHP, Sweet A, Keatley RM, et al. The postmarketing safety profile of varicella vaccine. *Vaccine* 2000;19:91-2.