



ORIGINAL BREVE

Aparición temprana de varicela modificada en niños vacunados con una dosis

M.J. Redondo Granado^a, I. Vizcaíno López^{a,*}, P. García Saseta^b, C. Torres Hinojal^a y R. Nieto Sánchez^c

^a Centro de Salud Rondilla I, Valladolid, España

^b Centro de Salud Rondilla I. Servicio de Pediatría, Hospital Clínico Universitario, Valladolid, España

^c Centro de Salud Peñafiel, Valladolid, España

Recibido el 27 de abril de 2012; aceptado el 15 de octubre de 2012

Disponible en Internet el 1 de diciembre de 2012

PALABRAS CLAVE

Varicela modificada;
Vacuna de varicela;
Calendario vacunal

KEYWORDS

Breakthrough
varicella;
Chickenpox vaccine;
Immunization
schedule

Resumen

Introducción: El uso sistemático de la vacuna de la varicela en niños ha conseguido una reducción significativa de la morbimortalidad. Sin embargo, persiste la incidencia de varicela en sujetos vacunados, varicela modificada (VM), lo que ha motivado la incorporación de una segunda dosis a los calendarios vacunales, a una edad que podría ser demasiado tardía. Se pretende medir el tiempo transcurrido desde la vacunación hasta la aparición de la VM.

Pacientes y métodos: Se presentan 23 casos de niños diagnosticados de VM (media de edad al diagnóstico: 4,85 años), vacunados con una dosis (media de edad de vacunación: 2,37 años).

Resultados: El tiempo medio transcurrido desde la vacunación hasta la VM fue de 2,48 años y la mediana 2,0 años. El 13% de los niños diagnosticados de VM habían sido vacunados el año previo y el 52%, en los 2 previos, tiempo inferior al recomendado para recibir la segunda dosis de vacuna según los calendarios vigentes.

Conclusiones: Para disminuir los fallos vacunales, podría considerarse la aproximación de las dosis de vacuna e incluso la administración consecutiva.

© 2012 Asociación Española de Pediatría. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Early presentation of breakthrough varicella in vaccinated children

Abstract

Introduction: The introduction of a routine varicella vaccination program for children has achieved a significant reduction in morbidity and mortality due to varicella. However, there is still an incidence of chickenpox in those vaccinated, called "varicella breakthrough" (VB). This has led to the inclusion of a 2nd dose vaccination schedule, at an age which could be too late.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: i.vizcaino@hotmail.com (I. Vizcaíno López).

Patients and methods: This study presents 23 cases of children diagnosed with VB (mean age at diagnosis 4.85 years) who had been vaccinated with one dose of varicella vaccine (mean age of vaccination 2.37 years).

Results: The mean time between the vaccine and the disease was 2.48 years, with a median of 2.0 years. VB was diagnosed in 13% of children who had been vaccinated the previous year, and 52% diagnosed in the previous two. Therefore many of these patients had suffered the disease before the recommended time of administration of the second dose of vaccine according to the current vaccine schedules.

Conclusions: To avoid these vaccine failures, it would be appropriate to bring the two doses of varicella vaccine closer, or even assess the pattern of two consecutive doses.

© 2012 Asociación Española de Pediatría. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

Se define la «varicela posvacunal» (VP) como aquella que aparece entre el 15.º y 42.º día tras la vacuna y se considera originada por el virus contenido en ella, y la «varicela modificada» (VM), o «*varicella breakthrough*» la que aparece más allá del 42.º día tras la vacunación y es ocasionada por el virus salvaje, debido a un fallo vacunal.

La VM se manifiesta generalmente como una enfermedad leve, con escasas lesiones cutáneas y sintomatología más discreta y de menor duración que la varicela «natural», por lo que puede pasar desapercibida, si bien también se manifiesta en ocasiones con la intensidad habitual. La VM puede ser contagiosa.

El uso sistemático de la vacuna de la varicela (VV) se produjo en 1995 en EE. UU. con la recomendación de una dosis en niños y 2 en adolescentes y adultos. Tras la extensión de su uso, aquellos países que consiguieron elevadas coberturas asistieron a mejoras importantes en las cifras de morbimortalidad¹⁻³. Sin embargo, al margen de la alta efectividad demostrada por la vacuna para prevenir formas graves, se siguieron observando casos de varicela en vacunados, incluso en poblaciones con alta cobertura^{1,3-5}. Se ha descrito un mayor riesgo de VM cuanto menor es la edad de vacunación y mayor el tiempo transcurrido desde esta, así como con una dosis en comparación con 2⁵⁻¹⁰.

Ante esta situación, en el año 2006, la Asociación Americana de Pediatría introdujo la recomendación actual de una segunda dosis de vacuna en niños: la primera a los 12-15 meses y la segunda a los 4-6 años, con la opción alternativa de la administración consecutiva de las 2 dosis, separadas por 3 meses^{2,11}.

En España también se detectaron casos de VM en niños vacunados con una dosis^{12,13}. Y en el 2008 el Comité asesor de vacunas de la Asociación Española de Pediatría (AEP) introdujo así mismo la recomendación de 2 dosis, la primera a los 12-15 meses y la segunda a los 3-4 años¹⁴.

Algunos de los casos de VM observados se presentaron tras un periodo inesperadamente corto después de la vacunación, menor incluso que el intervalo recomendado para la segunda dosis de vacuna en los calendarios. El objetivo de este estudio es constatar esta observación midiendo el tiempo transcurrido desde la recepción de la vacuna.

Pacientes y métodos

Estudio ambispectivo del tiempo transcurrido desde la administración de la vacuna, en los casos diagnosticados de VM en 3 centros de salud, 2 de ámbito urbano y uno rural, desde el año 2000 hasta el 2009, según los siguientes criterios de inclusión:

- Diagnóstico de VM realizado por un pediatra o por un médico de familia, sobre la base de la sospecha clínica (tabla 1) y epidemiológica (contexto epidémico en el medio familiar y/o escolar).
- Edad menor de 14 años.
- Haber sido vacunados con una dosis de VV de cualquiera de las marcas comerciales.

Se registraron 23 casos, 7 de ellos se captaron mediante un estudio retrospectivo de diagnóstico de VM en la historia clínica, desde el año 2000 hasta el 2006, y los 16 restantes a través de estudio prospectivo desde el año 2007 hasta el 2009. Eran 13 mujeres y 10 varones. La enfermedad fue leve en la mayoría, excepto en 3 casos que cursaron con una intensidad similar a la de la varicela «natural». Uno de los niños con VP contagió a sus compañeros de aula.

En cada caso se registró la edad (decimal) a la que el niño padeció la VM, así como la edad (decimal) a la que cada paciente había recibido la vacuna, y se calculó para cada caso el tiempo trascurrido entre la vacunación y el padecimiento de la enfermedad.

Resultados

Las características clínicas de los pacientes se describen en la tabla 1.

La media de la edad a la que los niños padecieron VM fue de 4,85 años (entre 1,58 y 10,08 años). La mediana fue de 4,75 años. El 21,7% presentó VM antes de cumplir los 3 años de edad y el 56% antes de los 5 años (tabla 2).

La media de edad de la vacunación fue de 2,37 años (entre 1 y 8,16 años). La mediana fue 1,9 años de edad; el 61% (14 de 23) había sido vacunado entre los 12 y 24 meses de edad.

Tabla 1 Resultados

| Casos | Sexo | Edad vacuna | Edad VM intervalo | N.º y tipo lesiones | Fiebre. Otros síntomas | Tto | Duración | Inten |
|----------|-------|-------------|-------------------|----------------------------|------------------------|---------|----------|-------|
| 020109MV | Mujer | 2 a 4 m | 4 a 4 m/2 a | 1 vesícula 3 pápulas | No | No | 3 días | Leve |
| 001017ML | Mujer | 3 a 4 m | 5 a 4 m/2 a 4 m | 20 páp y ves | | Antiter | 2-3 días | Leve |
| 010215HK | Varón | 3 a 5 m | 5 a 5 m/2 a | 250 ves y pápulas | 39 prurito +++- | Antiter | 7 días | Media |
| 020904CS | Mujer | 12 m | 5 a 5 m/2 a 5 m | 80 pápulas y vesículas | 37,5 prurito -+ | Antiter | 5 días | Media |
| 001124GM | Mujer | 2 a 5 m | 5 a 4 m/2 a 11 m | 100 pápulas | No | No | 6 días | Media |
| 950721HR | Varón | 5 a 6 m | 6 a 5 m/11 m | 30 pápulas | | Antiter | 4 días | Leve |
| 030508LM | Mujer | 1 a 11 m | 3 a 7 m//1 a 8 m | 7 pápulas | No | No | 3 días | Leve |
| 031023SV | Mujer | 3 a 1 m | 5 a 8 m/3 a 1 m | 15-20 vesículas | Febrícula | No | | Leve |
| 030808LM | Mujer | 23 m | 3 a 5 m/29 m | 10 pápulas | Afebril | Cortic | | Leve |
| 010206 | Varón | 3 a 11 m | 7 a 10 m/3 a 11 | 40 lesiones vesiculosas | Febrícula | No | | Leve |
| 030526 | Varón | 19 m | 5 a 7 m/3 a 11 m | 40 lesiones no vesiculosas | Afebril. Prurito | No | 3-4 días | Leve |
| 060618 | Mujer | 1 a 3 m | 3 a/1 a 9 m | Pápulas | No | No | | Leve |
| 011004RL | Mujer | 2 a | 6 m/4 a | 3-4 vesículas | Febrícula | No | | Leve |
| 080205 | Mujer | 18 m | 3 a 2 m/20 m | 6 lesiones | Fiebre y tos | No | 3-4 días | Leve |
| 200704 | Varón | 15 m | 4 a 9 m/3 a 10 m | 12 tronco 6 piernas | Mucosidad bucal | No | | Leve |
| 160407 | Mujer | 15 m | 19 m/4 a | 50 lesiones | Tos productiva | Antihis | | Leve |
| 200803 | Varón | 2 a 11 m | 4 a 11 m/2 a | 20-30 lesiones | Afebril | No | | Leve |
| 200600 | Mujer | 17 m | 8 a 10 m/7 a 5 m | 15-20 lesiones | Afebril | Síntoma | 4 días | Leve |
| 060829 | Varón | 1 a 4 m | 2 a 11 m/1 a 7 m | 5 lesiones vesí y amp | Afebril | No | | Leve |
| 061227 | Varón | 15 m | 2 a 7 m/1 a 4 m | 20 lesiones vesí y amp | Afebril | No | | Leve |
| 060151 | Mujer | 12 m | 3 a 7 m/2 a 7 m | 4 lesiones costrosas | Afebril | No | | Leve |
| 050912 | Varón | 12 m | 4 a 2 m/3 a 2 m | 4 lesiones máculo-pap | Fiebre | No | | Leve |
| 991061 | Mujer | 8 a 2 m | 10 a 1 m/1 a 11 m | 10 lesiones máculo-pap | Afebril | No | | Leve |

Tabla 2 Descripción de tiempos entre edad (decimal) de vacuna y de presentación de varicela modificada

| Casos, N.º | Edad vacuna (años) | Edad VM (años) | Intervalo (años) |
|------------|--------------------|----------------|------------------|
| 1 | 2,33 | 4,33 | 2 |
| 2 | 3,33 | 5,66 | 2,33 |
| 3 | 3,41 | 5,41 | 2 |
| 4 | 1 | 3,41 | 2,41 |
| 5 | 2,41 | 5,33 | 2,92 |
| 6 | 5,5 | 6,41 | 0,91 |
| 7 | 1,91 | 3,58 | 1,67 |
| 8 | 3,91 | 7,83 | 3,92 |
| 9 | 1,58 | 5,5 | 3,92 |
| 10 | 3,08 | 5,66 | 2,58 |
| 11 | 1,9 | 2,4 | 0,5 |
| 12 | 1,25 | 3 | 1,75 |
| 13 | 2 | 6,5 | 4,5 |
| 14 | 1,5 | 3,16 | 1,6 |
| 15 | 1,25 | 4,75 | 3,5 |
| 16 | 1,25 | 1,58 | 0,33 |
| 17 | 2,91 | 4,91 | 2 |
| 18 | 1,41 | 9 | 7,89 |
| 19 | 1,33 | 2,91 | 1,58 |
| 20 | 1,25 | 2,58 | 1,33 |
| 21 | 1 | 3,58 | 2,58 |
| 22 | 1 | 4,16 | 3,16 |
| 23 | 8,16 | 10,08 | 1,92 |

VM: varicela modificada.

La media de los tiempos transcurridos entre la vacuna y la VM fue de 2,48 años (entre 0,33 a 7,59 años). La mediana de tiempo transcurrido fue de 2,0 años (24 meses). El 52% (12/23) de los niños diagnosticados de VM la presentaron en el transcurso de los 2 años inmediatamente siguientes a la vacunación: el 13% (3/23) durante el primer año y el 39% (9/23) durante el segundo año.

Discusión

Las causas de esta desprotección en vacunados frente a la varicela con una única dosis son tanto el fallo primario de la vacuna como la disminución paulatina de anticuerpos con el paso del tiempo^{5,7-10}. Los casos de aparición tras un corto periodo parecen probablemente originados por un fallo primario, circunstancia descrita en la literatura y debida a que un porcentaje de los niños no alcanza títulos de anticuerpos protectores con una única dosis^{10,15,16}. Se ha descrito una mayor probabilidad de fallo primario en vacunados por debajo de los 15 meses de edad^{6,7}. En la serie presentada solo 3 niños habían sido vacunados por debajo de esta edad y ninguno por debajo de los 12 meses.

La pérdida progresiva de anticuerpos se solventa con la dosis de refuerzo en la edad escolar recomendada en los calendarios vacunales. Sin embargo, los niños con fallo primario permanecen desprotegidos tras la primera dosis.

En el estudio de un brote escolar, con elevada cobertura vacunal con una dosis, se detectaron 43 casos de VM. La mediana de la edad de vacunación fue de 18 meses y la del tiempo transcurrido desde la vacuna hasta la VM fue de 59 meses¹⁵. En nuestra serie, la mediana de este intervalo fue menor, de 24 meses, y la mitad de los niños con VM se contagiaron en el primer o el segundo brote epidémico anual tras la vacunación. El más precoz se contagió tan solo 4 meses después de ser vacunado.

Otro estudio demuestra que la probabilidad de presentar VM en los 10 años siguientes a la vacunación es 3,3 veces menor con 2 dosis que con una¹⁰. Varios trabajos han constatado una reducción hasta del 95% en la probabilidad de contraer varicela en los niños después de la implantación de la recomendación de 2 dosis^{17,18}.

Se admite pues, con alguna excepción¹⁹, que la administración de una segunda dosis disminuye la posibilidad de contagio.

No obstante, según los diversos calendarios vigentes, el tiempo que pasa desde la primera dosis hasta la segunda es de entre 2 y 5 años, permaneciendo aquellos niños con fallo primario susceptibles de contagio durante este periodo. Esta circunstancia podría evitarse adelantando la segunda dosis o administrándolas consecutivas.

En esta línea parece acertada la tendencia a adelantar la segunda dosis de VV a los 2 (preferentemente) o 3 años de edad recogida en las recientes recomendaciones del calendario de la AEP²⁰.

En la serie presentada hay que considerar el contexto epidémico en nuestro país en los años en los que se produjeron los casos. Esta circunstancia parece estar cambiando gracias a las recomendaciones de vacunación, si bien la cobertura de esta vacuna sigue siendo baja al no estar incluida en la mayoría de los calendarios vacunales

infantiles autonómicos, aplicándose a criterio de cada pediatra y bajo financiación privada.

En resumen, con la fiabilidad limitada por el tamaño de la muestra, uno de cada 7-8 niños diagnosticados de VM habían sido vacunados (con una dosis) hacía menos de un año y más de la mitad hacía menos de 2 años, o sea que se contagiaron al enfrentarse a los primeros brotes epidémicos. Sería interesante proyectar estudios comparativos de efectividad de diferentes pautas vacunales frente a la varicela, así como monitorizar el impacto de los programas de vacunación tanto en la transmisión como en la expresión de la enfermedad.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. 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;287:606-11.
2. Committee on Infectious. American Academy of Pediatrics. Committee on Infectious Diseases. Prevention of varicella: recommendations for use of varicella vaccines in children, including a recommendation for a routine 2-dose varicella immunization schedule. *Pediatrics*. 2007;120:221-31.
3. Marin M, Meissner HD, Seward JF. Prevención de la varicela en Estados Unidos: revisión de los éxitos y los retos. *Pediatrics*. 2008;66:181 (ed. esp.).
4. Izurieta HS, Strebel PM, Blake PA. Postlicensure effectiveness of varicella vaccine during an outbreak in a child care center. *JAMA*. 1997;278:1495-9.
5. Galil KLB, Strine T, Carraher C, Baughman AL, Eaton M, Montero J, et al. Outbreak of varicella at day-care center despite vaccination. *N Eng J Med*. 2002;347:1909-15.
6. 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;186:102-5.
7. Vazquez M, LaRussa PS, Gershon AA, Niccolai LM, Muehlenbein CE, Steinberg SP, et al. Effectiveness over time of varicella vaccine. *JAMA*. 2004;18:851-5.
8. CDC. Outbreak of varicella among vaccinated children-Michigan, 2003. *MMWR*. 2004;53:389-92.
9. 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;190:477-83.
10. Kuter B, Matthews H, Shinefield H, Black S, Dennehy P, Watson B, et al. Study group of varivax. Ten year follow-up of healthy children who received one or two injections of varicella vaccine. *Pediatr Infect Dis J*. 2004;23:132-7.
11. AAP 2012. Childhood and adolescent immunization schedule. En: <http://www.aap.org> [consultado 17 Nov 2012].
12. Fidalgo Álvarez I, Rodríguez Gallego Y, de Castro Valentín S, Meilán Rodríguez MV, López Pacios D y Corullón Fernández MJ. XX Congreso Nacional de la Sociedad Española de Pediatría Extrahospitalaria y Atención Primaria, Granada, octubre de 2006. *Pediatría Integral*, libro de comunicaciones: 101.
13. Pérez Sanchez-Cuadrado M, Serrano Lacouture E, Redondo Granada MJ. Varicela de intensidad media o moderada en vacunados. III Reunión de la AEPap, Vitoria 2007. *Rev Pediatr At Primaria*. 2007;IX Suppl. 2:184-5.
14. Bernaola Iturbe E, Giménez Sánchez F, Baca Cots M, de Juan Martín F, Díez Domingo J, Garcés Sánchez M, et al. Calendario

- de la Asociación Española de Pediatría: recomendaciones 2008. *An Pediatr (Barc)*. 2008;68:63–9.
15. López SA, Guris D, Zimmerman L, Gladden L, Moore T, Haselow DT, et al. Una sola dosis de vacuna de la varicela no evita brotes escolares: ¿ha llegado el momento de administrar una segunda dosis? *Pediatrics*. 2006;61:405 (ed. esp.).
 16. Li S, Chan IS, Matthews H, Heyse JF, Chan CY, Kuter BJ, et al. Inverse relationship between rm breakthrough infection. *Pediatr Infect Dis J*. 2002;21:337–42.
 17. Shapiro ED, Vazquez M, Esposito D, Holabird N, Steinberg SP, Dziura J, et al. Effectiveness of 2 doses of varicella vaccine in children. *J Infect Dis*. 2011;203:312–5.
 18. Kattan JA, Sosa LE, Bohnwagner HD, Hadler JL. Impact of 2-dose vaccination on varicella epidemiology: Connecticut —2005–2008. *J Infect Dis*. 2011;203:509–12.
 19. Gould PL, Leung J, Scott C, Schmid DS, Deng H, Lopez A, et al. An outbreak of varicella in elementary school children with two-dose varicella vaccine recipients-Arkansas, 2006. *Ped Infect Dis J*. 2009;28:678–81.
 20. Moreno-Pérez D, Álvarez García FJ, Arístegui Fernández J, Barrio Corrales F, Cilleruelo Ortega MJ, Corretger Rauet JM, et al. Calendario de vacunaciones de la Asociación Española de Pediatría: recomendaciones 2012. *An Pediatr (Barc)*. 2012;76:42e1–3e.