

Varicela: ¿es útil su prevención?

M^a Belén Roldán Martín*
David Rodríguez Morales*
M^a Dolores San José Hernando**

*C.S. Emigrantes, Área 4, Madrid

**C.S. Panaderas I, Área 9, Madrid

Resumen

La varicela ha sido considerada durante mucho tiempo una enfermedad benigna e inevitable en los niños. La disponibilidad y comercialización de una vacuna antivariela ha convertido a esta enfermedad en objeto de múltiples publicaciones sobre el análisis epidemiológico y el estudio de los costes que produce sobre la sociedad y la ha devuelto a un primer plano de la actualidad. Los expertos se cuestionan que ésta haya de ser la última de las enfermedades exantemáticas que resulte inevitable y plantean la aplicación rutinaria de la vacunación antivariela a la población general.

En este artículo revisaremos la epidemiología de la varicela y detallaremos cuales son las estrategias vacunales aceptadas.

Palabras clave: Varicela; epidemiología; seroprevalencia; vacuna.

Abstract

Varicella (chickenpox) has long been considered a benign and inevitable disease of childhood. The availability and commercialization of a varicella vaccine has increased the interest on epidemiological studies, community impact of childhood varicella infections and costs of the disease in the normal population. Different authors suggest it shouldn't be lasta exantematic disease that results inevitable and consider the potential benefits of a childhood varicella vaccine program.

This article reviews the epidemiology of varicella, seroprevalence studies after vaccination and the different strategies accepted for vaccination.

Key Words: Varicella; epidemiology; seroprevalence; vaccine.

Epidemiología de la Varicela y del Herpes Zoster

La varicela es una enfermedad exantemática producida por el virus varicela-zoster, ubicua, generalizada y altamente contagiosa, con una tasa de ataque se-

cundario en familiares convivientes susceptibles de contraer la enfermedad de más del 85%^{1,2}. Es una de las enfermedades infantiles más comunes, estimándose que cada año en Estados Unidos se producen 3,7 millones de casos³.

En **España**, la **tasa de varicela** por 100.000 habitantes fue, para el año 1996 de 611,3 (240.143 casos)⁴, observándose una tendencia mantenida en el número de casos en los últimos cinco años.

El herpes-zoster (HZ) es el cuadro clínico que se presenta tras la reactivación del virus varicela-zoster (VVZ) que ha permanecido latente en las raíces dorsales. Los principales factores de riesgo para el desarrollo de HZ son la edad, inmunosupresión en infección por VVZ adquirido intraútero o durante el primer año de vida, probablemente por existir una respuesta inmune frente al virus menos a edades más tempranas^{5,6}. Las tasas de incidencia de HZ aumentan de forma importante en mayores de 60 años, habiendo sido estimada una tasa de incidencia de 74/100.000 casos por año en niños menores de 10 años, con un aumento del número de casos hasta 1.010/100.000 personas en edades entre 80-90 años⁷.

Sólo los sujetos que han tenido la varicela (aparente o subclínica) tienen riesgo de desarrollar HZ. La reactivación se produce por un descenso en la inmunidad celular del sujeto, aunque se mantenga a un nivel adecuado de inmunidad humoral. Tras un episodio de reinfección por VVZ se reinstaura la tasa de

células T específicas, manteniéndose el nivel de inmunidad celular durante periodos prolongados. Esto explica que sea raro que se presente un segundo episodio de HZ (<5%)⁸.

Los estudios de **seroprevalencia** realizados⁹ demuestran que son susceptibles de contraer la varicela el 34% de niños entre 4-5 años, 18% de niños entre 6-10 años, 6% de los sujetos entre 11-19 años y sólo el 4% de los adultos entre 20-29 años de edad. En un estudio realizado en España el 96,5% de los niños de 1 a 15 años presentaron serología positiva a varicela, con incremento de los porcentajes de positividad con la edad. Este hecho estaba favorecido con la rápida incorporación de nuestros niños al medio escolar¹⁰. El 33% de los casos de varicela ocurre en niños en edad preescolar y el 44% en escolares, presentándose en el 90% de los pacientes desde el año a los 14 años de edad¹¹.

En un estudio de seroprevalencia realizado en la Comunidad Autónoma de Madrid (CAM), entre octubre de 1993 y febrero de 1994¹², en población sin patología de tipo inmunosupresor (Tabla I) se observó que antes de la edad de 5 años, el 50% de la población ha adquirido la varicela y el 90% de la población a los 15 años ya presenta anticuerpos.

En este trabajo de la CAM se estudió además la **asociación con factores de riesgo** que pueden estar influyendo en el sistema inmunitario, encontrándose que:

- El nivel de instrucción del padre y de la madre se relacionan inversamente: según aumenta el nivel de instrucción, la probabilidad de presentar anticuerpos disminuye.
- El número de hermanos también presenta asociación: a mayor número de hermanos, mayor porcentaje de personas con anticuerpos positivos.
- Los niños que acuden a guardería tienen mayor probabilidad de presentar anticuerpos frente al virus de la varicela.

Las estadísticas muestran una tendencia cada vez mayor a que la varicela se presente a edades más tempranas, probablemente porque los niños acuden también antes a guarderías^{11,13,14}. La ma-

yoría de los casos se producen en invierno y primavera.

El modo de **trasmisión** de la varicela es poco conocido. El virus infecta al huésped a través de la conjuntiva y/o mucosa del tracto respiratorio superior o por contacto directo a partir de las lesiones vesiculares y llega a los ganglios linfáticos regionales a los 2-3 días siguientes, produciéndose una primera viremia en los 4-6 días que siguen a la infección. El virus se replica en hígado y bazo y posiblemente en otros órganos, ocurriendo una segunda viremia a los 10-14 días. Esta viremia coincide con la aparición del rash vesicular característico de la varicela. Las lesiones son pruriginosas y se pueden descamar si se sobreinfectan, brotando nuevos elementos a lo largo de 5-6 días.

El periodo de **contagio**¹⁵ se extiende desde 1-2 días antes de la aparición del

Tabla I. Seroprevalencia frente a la varicela por grupos de edad en la CAM.

Grupos de edad Años	Total	Seroprevalencia %	Intervalo inferior	Confianza superior (95%)
2-5	282	50,0	43,6	56,4
6-10	297	82,0	78,0	85,9
11-15	290	88,7	85,0	92,4
16-20	318	93,8	90,8	96,7
21-30	416	96,6	94,0	98,1
31-40	332	99,8	99,2	100,0

exantema hasta 5 días después de que aparezca el primer brote de vesículas (en los pacientes inmunocomprometidos la duración de la contagiosidad es más prolongada). En los contactos domésticos la contagiosidad es muy elevada, con una tasa de ataque secundario del 90% y en ellos la enfermedad se caracteriza por ser más grave que en los casos índice.

El periodo de **incubación** es de 14 a 16 días (rango: 10 a 21 días) pero puede ser más corto en pacientes inmunocomprometidos o prolongarse en los que han recibido inmunoprofilaxis pasiva. Hasta un 5% de los casos pueden permanecer asintomáticos.

La tasa de **complicaciones** de la varicela es significativamente mayor en personas mayores de 15 años de edad y en lactantes menores de 1 año¹⁶, así como en inmunodeprimidos. Los adultos suelen presentar la enfermedad con un curso clínico más severo, con fiebre más prolongada y mayor tendencia a asociar una neumonía. Los fetos de mujeres que contraen la varicela en las 20 primeras semanas de gestación tienen un riesgo de desarrollar un síndrome de varicela congénita en un 2% de los casos¹⁷ y, las gestantes que contraen la enfermedad en el último trimestre de embarazo presentan un riesgo mayor de de-

sarrollar una neumonía severa y morir. Cuando la infección materna ocurre desde los 5 días previos a los 2 días después del nacimiento del niño, éste puede manifestar la enfermedad en los 5 a 10 días siguientes al parto, incrementándose el riesgo de muerte para el niño hasta un 31%¹⁸.

Las complicaciones más frecuentes en niños menores de 5 años son secundarias a la infección bacteriana de la piel y a neumonías. La encefalitis cerebelosa y el síndrome de Reye son más frecuentes en niños de 5 a 14 años de edad. La ataxia cerebelosa es la complicación neurológica más frecuente y ocurre en 1 de cada 4.000 casos en niños menores de 15 años. El síndrome de Reye ocurre en 1 de cada 11.000 niños en este grupo de edad y su incidencia ha disminuido al contraindicarse el uso de ácido acetilsalicílico en la varicela.

El riesgo de **hospitalización** en adultos con varicela es de 14-18% y sólo del 1-2% en niños^{11,19}. Los adultos tienen un riesgo mayor de desarrollar complicaciones que los niños. El ratio de **muer-**tes estimadas por varicela/casos de varicela en niños de 1-14 años es de 1,4/100.000 casos de varicela²⁰ y este ratio es 5 veces mayor en lactantes.

Recientemente, en un estudio poblacional prospectivo llevado a cabo en

Italia²¹, la edad media de padecimiento de la varicela fue de 4 años, el 23% de los pacientes presentaron fiebre superior a 38°C, precisó hospitalización el 0,12%, no hubo fallecimientos y como complicación más prevalente destacó el impétigo con una frecuencia del 4,95%.

Las personas con una inmunidad alterada (enfermedades malignas, radioterapia, quimioterapia, tratamiento esteroideo e inmunodeficiencias) presentan un riesgo mayor de desarrollar complicaciones en relación con la varicela. Los niños con leucemia o linfoma tienen un riesgo de diseminación de la enfermedad del 36% y 7% respectivamente²², siendo las complicaciones más frecuentes neumonía, hepatitis y encefalitis.

Respuesta inmune frente al Virus Varicela-Zoster

Las respuestas humoral y celular son necesarias para eliminar la infección y mantener una inmunidad persistente. Los anticuerpos frente al VVZ (IgM, IgG e IgA) no se detectan hasta 1-3 días después de la aparición del rash vesicular²³. La respuesta celular se asocia con una rápida inducción de linfocitos T que reconocen ciertas proteínas del VVZ y a una inducción no específica de IFN- α y IFN- γ que tienen un efecto an-

tiviral directo sobre la replicación del VVZ²⁴.

Parece ser que la inmunidad celular juega un importante papel limitador de la progresión de la enfermedad, siendo esencial en la terminación de la fase de viremia y limitando la replicación viral²⁵. Así, se observa que la infección es fatal en niños con inmunodeficiencias que afectan la inmunidad celular y no en niños con agammaglobulinemia que, suelen presentar la enfermedad sin complicaciones.

La inmunidad parece ser duradera, de por vida, después de presentar la enfermedad natural²⁶. Los pacientes inmunocomprometidos que habían pasado la infección con anterioridad suelen desarrollar HZ con más frecuencia que varicela. La persistencia de la inmunidad puede estar relacionada con la reexposición periódica al virus salvaje durante las epidemias de varicela, exposición a HZ y/o reactivación subclínica del virus latente endógeno²⁷.

La respuesta inmune al HZ difiere de la respuesta primaria frente al VVZ en que, aunque también existe un rápido aumento de anticuerpos IgM, IgG e IgA, la subclase IgG predominante es IgG1 en el HZ e IgG3 en la infección primaria. La respuesta de anticuerpos no se correlaciona con la severidad del HZ.

Se produce además una proliferación de células T coincidiendo con la aparición del rash cutáneo, y la respuesta celular es menor en pacientes inmunocomprometidos²⁸. La resolución del HZ se acompaña de la producción local de IFN- α .

Diagnóstico de Varicela y de Herpes-Zoster

El diagnóstico de varicela y HZ es habitualmente clínico.

Cuando se precisa iniciar una terapia antiviral específica es necesaria la confirmación rápida²⁹, utilizándose la tinción de anticuerpos monoclonales frente a las glucoproteínas del VVZ. Éstas se marcan con fluoresceína y se obtienen de las extensiones en porta del raspado de las lesiones sospechosas, confirmándose el diagnóstico en 1 hora. La reacción en cadena de la polimerasa (PCR) permite distinguir entre la infección por el virus salvaje y la debida al virus vacunal.

Tratamiento de la Infección por el Virus de la Varicela-Zoster

El **aciclovir** es usado como fármaco antiviral de elección para el tratamiento de pacientes inmunocomprometidos con varicela. Es controvertido su uso en sujetos inmunocompetentes. La admi-

nistración del aciclovir al principio de la varicela podría disminuir la cantidad de virus que permanecen latentes en los ganglios y por lo tanto el riesgo de reactivación. Cuando se administra después del inicio de la varicela puede o no afectar a la viremia pero, parece disminuir los síntomas y el número de lesiones en los pacientes tratados³⁰.

La Academia Americana de Pediatría no recomienda la aplicación del aciclovir de forma rutinaria en sujetos sanos con varicela no complicada puesto que su eficacia no ha sido demostrada en estudio a doble ciego realizados con el fármaco y un placebo^{31,32}. Además, el uso generalizado del aciclovir entre los niños con varicela podría aumentar los casos resistentes al tratamiento. Probablemente los adultos se beneficien más de la aplicación del aciclovir³³, y aún cuando previene de padecer la varicela a los contactos familiares de niños con varicela no es empleado en convivientes porque aumentaría la resistencia del virus de la varicela³⁴. Podría emplearse en los segundos o terceros casos en un grupo familiar en el que el primer caso fue severo.

El VVZ es mucho menos sensible al aciclovir que el herpes virus simple y el tratamiento requiere dosis mucho mayores³⁵ (cuadro 1).

Prevención de la Infección por el Virus Varicela-Zoster

Inmunización Pasiva

Para prevenir la enfermedad después de un contacto se podría utilizar **inmunoglobulina intramuscular inespecífica**, que confiere una protección de corta duración (<3 meses). En el momento actual no se encuentra disponible en España la **inmunoglobulina específica antivari-cela-zoster (VZIG)**, pero sí la **gammaglobulina antivari-cela-zoster intravenosa**.

La gammaglobulina sólo está indicada en aquellos pacientes que cumplan dos supuestos: los de ser potencialmente susceptibles de padecer formas graves de varicela y haber tenido una exposición considera como significativa o importante³⁶. Los sujetos expuestos de for-

ma continua a convivientes son los de mayor riesgo. Son sujetos con especial susceptibilidad, y en los que está indicada la inmunización pasiva, los pacientes inmunodeprimidos, neonatos cuya madre padeció varicela 5 días antes del parto a 2 días después y prematuros hospitalizados que puedan tener un contacto con el virus de la varicela.

La inmunoglobulina antivari-cela-zoster interfiere en la replicación viral inicial y su beneficio es máximo cuando se administra lo más precozmente posible después de una exposición, pero sigue siendo útil si se indica hasta 96 horas después del contacto (mejor hasta 72 horas).

La administración de gammaglobulina antivari-cela-zoster a sujetos inmunocomprometidos con HZ no afecta al curso de la enfermedad³⁷.

Cuadro 1.

En sujetos sanos	La dosis sería de 80 mg/Kg/día	Dividido en 4 dosis, vía oral (v.o.)	Durante 5 días (dosis máxima: 3.2 g/día)
Para el tratamiento del HZ en un huésped sano	La dosis sería de 80 mg/Kg/día	Dividido en 5 dosis (v.o.),	Durante 5-7 días (dosis máxima: 4 g/día)
En huéspedes inmunocomprometidos con varicela o HZ, neumonía o encefalitis varicelosa	La dosis recomendada es en casos leves de 30 mg/Kg/día	Dividido en 3 dosis, intravenoso (i.v.)	Durante 7 días
	La dosis recomendada es en casos graves de 1.500 mg/m ²	Dividido en 3 dosis, i.v.	Durante 7-10 días

Inmunización Activa: Vacunación Antivaricela

La **vacuna** frente al virus varicela-zoster es una vacuna de virus vivos atenuados y fue descubierta en Japón por Takahashi en 1974³⁸. El VVZ fue obtenido a partir del fluido de vesículas de varicela de un niño de 3 años cuyo apellido era OKA, nombre con el que se conoce a la cepa vacunal.

La vacuna fue aprobada para su uso en los Estados Unidos en 1995, tras 14 años de investigación clínica. La AAP (Academia Americana de Pediatría)³⁹ y el Comité sobre Vacunas del CDC (Centers for Disease Control and Prevention)¹⁶ recomiendan desde entonces su uso universal en niños de 12 meses a 12 años de edad, habiendo sido integrada en el calendario vacunal de los Estados Unidos en 1996. También es recomendada en poblaciones de adolescentes y adultos susceptibles de padecer la enfermedad. En Europa su uso se restringe en los últimos 10 años a niños inmunosuprimidos y en España la vacuna está indicada de manera genérica para la prevención en pacientes de alto riesgo (inmunodeprimidos) y en sus contactos seronegativos.

El desarrollo y licencia de la vacuna frente a la varicela ha sido más lento que el de otras vacunas de virus vivos

atenuados empleados en enfermedades exantemáticas propias de la infancia como sarampión, rubeola o parotiditis. Las causas que justifican ésto son varias:

- Dificultades técnicas para el cultivo y atenuación del virus. El VVZ es un virus difícil de cultivar "in vitro", lo que ha dificultado la producción de la vacuna de virus atenuados. La vacuna se obtiene por propagación secuencial en cultivos de células pulmonares embrionarias humanas, células embrionarias de cobayas y células diploides humanas.
- Difícil conservación de la mayoría de los preparados, que precisan mantenerse congelados a -20°C.
- Consideración de la varicela como una enfermedad benigna hasta que fueron publicados los estudios que muestran cifras sobre la morbi-mortalidad que ocasiona²⁰.
- Progresiva disponibilidad de datos sobre el impacto de la vacuna frente a varicela y de conocimientos sobre la persistencia de la inmunidad tras la vacunación.

Actualmente existen cuatro preparados comerciales en el mundo⁴⁰ (Tabla II).

Todos ellos son vacunas de virus vivos atenuados de la cepa OKA y contienen una solución libre de células con títulos

entre 1.400 y 2.000 unidades formadoras de placa (UFP).

En España y en los países de la Unión Europea se dispone de una vacuna frente a la varicela que es de fácil conservación (a +2°/+8°C). Con ello comienzan a surgir interrogantes acerca de cual debe ser el ámbito de su aplicación, universal o selectivo⁴¹.

El nombre comercial de esta vacuna es Varilrix, SKF. Es una vacuna de virus vivos atenuados cultivados en células diploides humanas, cepa OKA, con >2.000 UFP, que contiene neomicina como preservante y 0,5 ml de disolvente. Se presenta liofilizada en viales mo-

nodosis (dosis=0,5 ml) y se administra vía subcutánea. Se conserva congelada a -20°C durante 24 meses y se puede mantener a +2°C/+8°C durante 3 meses hasta su administración.

Inmunogenicidad

Aún cuando la inmunogenicidad de la vacuna antivariela depende de la inmunidad celular y humoral, los estudios sobre respuesta vacunal son realizados en inmunidad humoral. Los estudios en vacunados muestran que la respuesta de linfocitos T se incrementa con la inmunización con la vacuna. La respuesta de anticuerpos frente al anti-

Tabla II. Preparados comerciales de vacuna antivariela disponibles en el mundo.

Nombre comercial (Laboratorio)	Características. Indicaciones	País donde está disponible	Conservación	Esquema de vacunación
Varivax, MSD®	Eficaz y segura. Similar a la disponible en España. Indicada en niños sanos >12 meses, adolescentes y adultos y en grupos de alto riesgo	EE.UU.	-15°C/-20°C. Duración 18 meses	<12 años: 1 dosis. >12 años: 2 dosis
Vacuna varicela®, Pasteur-Merieux	Eficaz y segura. Indicada en grupos de alto riesgo	Francia	+2°C/+8°C. Duración 12 meses	2 dosis
Varilrix®, SKF	Eficaz y segura. Indicada en niños sanos, adolescentes, adultos y en grupos de alto riesgo	Unión Europea	+2°C/+8°C. Duración 24 meses	<12 años: 1 dosis. >12 años: 2 dosis
Vacuna varicela®, BIKEN	Eficaz y segura. Indicada en niños sanos y grupos de alto riesgo. Ampliamente utilizada en los países donde está disponible	Japón, Corea	<5°C. Duración 14 meses	1 dosis

geno vacunal (cepa OKA) es unas 10 veces menor que la que sigue a la infección natural⁴².

Los métodos empleados para medir la respuesta humoral frente a VVZ son variados²⁹, siendo la prueba de anticuerpos fluorescentes frente al antígeno de membrana (FAMA) la más sensible y específica aunque, la menos disponible. También se utilizan pruebas de ELISA, gp-ELISA (ELISA-glicoproteína) y aglutinación por latex (LA).

La respuesta frente a la vacuna parece ser menor en los adultos que en niños después de una sola dosis de vacuna⁴³, incrementándose después de una segunda dosis de la vacuna. Las respuestas de anticuerpos y celular son aumentadas por la vacuna y por la exposición al virus de la varicela salvaje. Los individuos que presentaron una varicela natural después de la vacunación tuvieron una evolución clínica mucho más leve que los controles no vacunados, con menor número de lesiones y menor duración de la enfermedad.

Más del 95% de los niños vacunados desarrollan inmunidad humoral y celular frente al virus de la varicela-zoster tras la vacuna y las respuestas inmunológicas persisten hasta 6-10 años después de la vacunación^{44, 45, 46}, observándose un aumento de los niveles postvacunales

hasta el 100% en estudios de seguimiento a los 20 años²⁷. Esto se podría explicar por la existencia de reinfecciones asintomáticas a través del contacto con el virus salvaje.

En los adolescentes mayores de 13 años y adultos sanos la tasa de seroconversión es del 78% después de la administración de una sola dosis de vacuna y del 99% tras la segunda dosis a las 4-8 semanas⁴⁷.

Se estima, en seguimientos de más de 9 años, que la tasa de varicela es de <1,4-4% de los vacunados por año¹⁶ o de 2-3% por año durante más de 10 años⁴⁸, cifra que contrasta con la tasa anual del 7-8% entre los niños no vacunados. La vacuna antivariela proporciona una protección del 70-90% frente a la infección y del 95% frente a la aparición de complicaciones.

En los contactos familiares y en contactos ocurridos en colectividades cerradas (hospitales, guarderías, internados,...) la vacunación de los contactos susceptibles en las primeras 72 horas de la exposición ha demostrado una protección considerable. En estos casos, la eficacia de la vacuna es menor en adultos que en niños (de un 50 a un 73%)⁴⁹.

La respuesta inmunológica es menor en sujetos inmunodeprimidos, reco-

mendándose en éstos la administración de 2 dosis de vacuna separadas por un intervalo de 2 meses⁵⁰. Los estudios a largo plazo de estos pacientes indican que cuando un sujeto ha seroconvertido en algún momento tras la vacunación no es preciso administrar la inmunoglobulina antivari-cela-zoster tras una nueva exposición, aún cuando haya negativizado los anticuerpos en el momento de la exposición. Los pacientes inmunocomprometidos presentan con más frecuencia que los sujetos sanos rashes tras la vacunación, aconsejándose la administración de aciclovir si desarrollan más de 50 lesiones o si el rash dura más de 7 días⁵¹.

Tras la vacunación contra la varicela se ha observado que la incidencia de HZ es menor que tras la infección natural, tanto en niños y adultos sanos¹⁶ como en los pacientes de alto riesgo^{49,52}. La vacuna de virus vivos atenuados permanecería latente en los ganglios después de la vacunación, probablemente en menor cantidad que tras la varicela natural puesto que las lesiones cutáneas y los síntomas sistémicos, que son marcadores de la viremia, son poco frecuentes tras la vacunación y no se detecta viremia tras la vacuna⁵³. La incidencia estimada de erupciones tipo HZ en sujetos vacunados es de 18/100.000 perso-

nas/año y en todos los casos descritos el HZ fue leve.

Transmisión vacunal

La transmisión del virus vacunal de niños sanos o adultos a contactos susceptibles es poco probable⁵⁴ pero sería teóricamente posible pues el virus vacunal puede ser aislado a partir de las lesiones vesiculares. La transmisión ha sido descrita a partir de inmunodeprimidos vacunados que desarrollan el rash vacunal¹⁶ y en estos casos el riesgo de transmisión es proporcional al número de lesiones del exantema y los casos que se desarrollan son subclínicos o leves⁵².

El embarazo de una conviviente no supone una contraindicación para la vacunación de un niño ya que la transmisión es infrecuente, la viremia postvacunal es rarísima (condición imprescindible para la afectación fetal), más del 90% de los adultos son inmunes y la vacunación del niño protegerá a la gestante frente a la exposición al virus salvaje. Si la madre es susceptible, puede demostrarse la vacunación del niño al 3º trimestre o al postparto inmediato⁵⁵. La existencia de recién nacidos o inmunodeprimidos contactos de un niño a vacunar tampoco se consideran una contraindicación pues estos grupos son los

que deben estar en un ambiente de contactos inmunizados⁵⁶.

Efectos adversos

No se ha observado una mayor incidencia de reacciones entre los individuos seropositivos antes de ser vacunados¹⁶.

La vacuna antivaricela es bien tolerada en niños sanos, pudiendo aparecer enrojecimiento y dolor en el lugar de inyección (19,3%), fiebre entre los días 1 y 42 tras la vacunación y en posible relación con un proceso intercurrente (14,7%), y rash (3,8%). El rash postvacunal puede ser maculopapular, con ≤ 10 lesiones y ocurrir 5 a 29 días tras la vacuna o bien consistir en 2-4 lesiones en la zona de inyección y aparecer a los 8 a 19 días.

En mayores de 13 años, el 10,2% presenta fiebre después de la primera dosis de vacuna y el 9,5% después de la segunda dosis, en los 42 días posteriores. Un 0,9-5,5% de los vacunados desarrolla un exantema.

Los pacientes inmunocomprometidos presentan con mayor frecuencia y severidad el rash (5% de los niños leucémicos fuera de tratamiento y 50% de los niños que siguen quimioterapia de mantenimiento). No se ha descrito ningún caso de infección diseminada por

VVZ cuando los pacientes fueron vacunados tras suspender la quimioterapia una semana antes y 1-2 semanas después de la vacunación²⁶.

La vacuna está contraindicada cuando existe historia de reacción anafiláctica a la neomicina, aunque se puede administrar en casos de dermatitis de contacto a la misma.

Opiniones sobre el uso de la vacuna desde un punto de vista de salud comunitaria

El padecimiento de la varicela genera costes médicos importantes (visitas médicas, medicación sintomática y/o terapéutica, ocasionalmente complicaciones y hospitalizaciones...). Debido a la alta contagiosidad de la enfermedad el niño precisa quedarse en casa durante varios días, lo cual conlleva una pérdida de escolaridad y con frecuencia una pérdida laboral por parte de alguno de los progenitores que lo cuidan.

Los estudios llevados a cabo sobre el coste-beneficio de la vacunación sistemática en niños sanos han mostrado resultados favorables debido fundamentalmente al ahorro económico que se produce al evitarse el coste social y laboral que la enfermedad produce. Se estima que la relación coste/beneficio es de 1/6^{20, 25, 57}. Así, cuando se analizan

los costes directos, los derivados de las pérdidas de trabajo y los de medicación sintomática, la vacunación rutinaria de lactantes y de niños en edad preescolar es claramente beneficiosa⁵⁷. Si se tienen en cuenta solamente los costes médicos (complicaciones que requieran hospitalización, muertes, discapacidades por encefalitis, visitas a urgencias...), la vacunación rutinaria no tiene una relación coste/beneficio favorable⁵⁸.

La vacunación rutinaria frente al virus de la varicela-zoster en niños sanos podría prevenir el 94% de los casos potenciales de esta enfermedad y proporcionaría una cobertura vacunal del 97% al ingreso de los niños en el colegio si éstos fueran vacunados a partir de los 12 meses de edad. Con esta cobertura y, asumiendo una efectividad vacunal del 83-95%, la transmisión endógena de varicela podría eliminarse en los primeros 30 años tras la introducción de la vacuna pero, con coberturas inferiores al 70%, se seguirían observando nuevos casos de enfermedad⁵⁹.

La implantación de un programa de vacunación en niños y adolescentes se traduciría en una elevación de la edad de los pacientes afectados por varicela y en una disminución de la relación entre el número de casos de varicela no complicados/casos que precisarían ingreso⁶⁰.

En EE.UU., tras considerar estas estimaciones, el CDC¹⁶ recomendó la vacunación antivariela de manera rutinaria y esta vacuna fue incluida en el calendario vacunal actualizado de 1996.

Estrategias vacunales

Se puede adoptar una estrategia de vacunación universal frente a la varicela o bien una estrategia de vacunación selectiva. Los autores que son contrarios a una vacunación rutinaria se apoyan en los estudios sobre el coste directo (sanitario) derivado de la enfermedad y en la teoría que sugiere que, pese a la vacunación, la varicela no sería una enfermedad erradicable puesto que el virus permanece latente en los ganglios raquídeos y puede reactivarse, transmitiendo la infección a niños muy pequeños y a adultos susceptibles⁶¹.

La estrategia de **vacunación universal** adoptada en EE.UU.³⁹ establece las siguientes recomendaciones vacunales:

1. Vacunar a todos los niños entre los 12-18 meses de edad que no hayan pasado la varicela.
2. Vacunar a todos los niños entre los 18 meses y los 13 años de edad con historia incierta de haber tenido varicela.
3. Vacunar a mayores de 13 años no inmunizados previamente y de los que no se tenga certeza de que hayan pasa-

do la varicela. Deberán recibir dos dosis vacunales separadas por un intervalo de 4 a 8 semanas.

4. Vacunar a los contactos íntimos de los individuos de alto riesgo.

5. En adultos se considera que los antecedentes positivos de haber padecido la enfermedad son indicativos de inmunidad y se calcula que un 71-93% de los adultos que no la han padecido son inmunes⁴². Los adultos recibirán dos dosis vacunales. Considerar la vacunación de todos aquellos trabajadores que desarrollen sus labores donde haya una alta posibilidad de transmisión (personal sanitario asistencial, reclutas, estudiantes y profesores). Vacunar a las mujeres no embarazadas en edad fértil.

En España y países de la Unión Europea se ha optado por una **vacunación selectiva**⁴⁰ contra la varicela en pacientes de alto riesgo y en sus contactos seronegativos:

1. Niños con leucemia linfoblástica aguda.

2. Niños con tumores sólidos malignos.

3. Niños con enfermedades crónicas (trastornos metabólicos, endocrinos, afecciones pulmonares, renales, cutáneas, cardiovasculares...) que no reciban corticoides sistémicos a dosis elevadas.

4. En niños en programa de trasplante de órganos sólidos (riñón) la vacuna puede administrarse unas semanas antes de iniciar el tratamiento inmunosupresor.

5. Personas seronegativas en contacto con inmunodeprimidos. Incluye a los familiares y al personal sanitario que atiende a estos pacientes.

Como precauciones generales en la administración de la vacuna¹⁶, saber que:

1. La vacuna no debe administrarse en pacientes inmunodeprimidos graves (inmunodeficiencias congénitas, infección por el virus de la inmunodeficiencia humana –VIH–), leucemias, linfomas y otros procesos malignos tratados con inmunosupresores, excepto:

– Pacientes con leucemia linfoblástica aguda en remisión de por lo menos 1 año y cuando la cifra de linfocitos sea superior a 700/mm³ y las plaquetas superiores a 100.000/mm³ en las 24 horas previas a la vacunación y no reanudarse hasta una semana después.

– Niños tratados con corticoides durante más de 1 mes a una dosis superior a 2mg/Kg de prednisona (o dosis equivalente) o a 20mg/día de prednisona, cuando su peso sea superior a los 10 Kg. Si estas dosis se

han utilizado de forma discontinua durante 3 meses pueden vacunarse, aunque mejor hacerlo después de 1 mes.

Evitar el contacto de individuos sanos en los que se observa el exantema post-vacunal con pacientes inmunodeprimidos. Si la persona inmunodeprimida se expone a un vacunado con exantema no es necesario administrar inmunoglobulina, ya que la hipotética enfermedad desarrollada sería leve.

Los corticoides inhalados o intranasales no son una contraindicación para la vacuna.

2. No debe administrarse la vacuna durante el embarazo porque se desconoce su efecto sobre el feto. Las mujeres fértiles vacunadas deben evitar el embarazo durante el mes siguiente. Se desconoce si el virus vacunal es secretado por la leche materna, pero si la madre es susceptible y el riesgo de la exposición al virus salvaje elevado, puede considerarse su vacunación.

3. La vacuna está contraindicada en pacientes con antecedentes de reacción anafiláctica a la neomicina.

4. No debe administrarse la vacuna a los niños que tengan enfermedades intercurrentes, moderadas o graves, porque pueden interferir con el desarrollo de la inmunidad.

5. En pacientes que han recibido inmunoglobulinas o productos sanguíneos (excluidos los hematíes lavados) se recomienda no administrar la vacuna hasta al menos 5 meses después.

6. Los laboratorios recomiendan que los sujetos vacunados no reciban salicilatos hasta 6 semanas después de la vacuna. En los niños que reciben un tratamiento crónico el pediatra debe valorar los riesgos teóricos asociados con la vacuna respecto a los derivados de la asociación del virus salvaje y la terapia prolongada con salicilatos.

La vacuna antivariela puede ser administrada junto a la triple vírica³⁹ puesto que no se produce interacción con ninguno de los componentes virales contenidos en las vacunas si se aplican simultáneamente en localizaciones anatómicas diferentes. Si no se administran juntas se recomienda un intervalo de 1 mes entre ambas vacunas.

Probablemente, y de acuerdo con estudios ya en marcha, en un futuro se consiga una vacuna cuádruple (triple vírica y antivariela), que facilite la administración de la vacuna antivariela a la población general.

En la actualidad se desconoce si será preciso revacunar frente a varicela para obtener una protección inmunitaria indefinida. Probablemente se adopte una po-

lítica similar a la ya adoptada con la vacuna triple vírica, realizándose una revacunación a los 6-12 años después de la primera dosis para conseguir la seroconversión de los sujetos que no respondieron a la vacuna y amplificar la respuesta inmune para asegurar una protección más duradera³⁹ así como para, probablemente, disminuir la incidencia de HZ en personas mayores de 60 años de edad⁶².

La potencial disponibilidad de una vacuna antivariola segura, efectiva y de fácil conservación puede traducirse en que la vacunación rutinaria se extienda a la población infantil y con ello en la posibilidad de que la variola sea eliminada. La morbimortalidad asociada con la enfermedad debe hacernos reflexionar a los pediatras sobre la probable utilidad de esta vacuna.

Bibliografía

1. Simpson REH. *Infectiousness of communicable diseases in the household (measles, chickenpox and mumps)*. Lancet 1952; II: 549-554.
2. Ross AH. *Modification of chickenpox in family contacts by administration of gamma globulin*. N Engl J Med 1962; 267: 369-376.
3. Lieu TA, Black BB, Rieser N, Ray P, Lewis EM, Shinefield HR. *The cost of childhood chickenpox: parent's perspective*. Pediatr Infect Dis J 1994; 13: 173-177.
4. Centro Nacional de Epidemiología. Instituto de Salud Carlos III. *Comentario epidemiológico de las Enfermedades de Declaración Obligatoria y Sistema de Información Microbiológica*. España, 1996. Bol Epidemiol Semanal 1997; 5: 1-12.
5. Baba K, Yabuuchi H, Takahashi M, Ogra PL. *Increased incidence of herpes zoster in normal children infected with varicella zoster virus during infancy: community-based follow up*. J Pediatr 1986; 108: 372-377.
6. Guess HA, Broughton DD, Melton LJ III, Kurland LT. *Epidemiology of herpes zoster in children and adolescents: a population-based study*. Pediatrics 1985; 76: 512-517.
7. Hope-Simpson RE. *The nature of herpes zoster: a long term study and a new hypothesis*. Proc Roy Soc Med 1965; 58: 9-20.
8. Irani DN, Johnson RT. *New approaches to the treatment of Herpes Zoster and Postherpetic Neuralgia*. Infect Med 1996; 13: 897-902.
9. Van Loon F, Markowitz L, McQuillan G, et al. *Varicella seroprevalence in U.S. population*. In: Program and abstracts of the 33rd Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (New Orleans). Washington, DC: American Society for Microbiology, 1993.
10. Gil A, Lasheras ML, Jiménez R, Calle ME, Santos M, Rey J, Martín D. *Seroepidemiología del virus de la varicela-zoster en niños y adolescentes*. Atención Primaria 1993; 11: 416-418.
11. Guess HA, Broughton DD, Melton LJ, Kurland LT. *Population-based studies of varicella complications*. Pediatrics 1986; 78 (suppl): 723-727.
12. Instituto de Salud Carlos III. Ministerio de Sanidad y Consumo. Bol Epidemiol Semanal 1995; 3: 49-64.
13. The Child Day Care Infectious Disease Study Group. *Public health considerations of infectious diseases in child day-care centers*. J Pediatr 1984; 105: 683-701.
14. Jones SE, Armstrong CB, Bland C, Walter EB, Clements DA. *Varicella pre-*

valence in day-care centers. *Pediatr Infect Dis* 1995; 14: 404-405.

15. Weller TH. *Varicella-herpes zoster virus*. En Evans AS (ed): *Viral infections of humans*. Epidemiology and Control (tercera edición). Plenum Publish 1989; 660-682.

16. Centers for Disease Control and Prevention. *Prevention of varicella*. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 1996; 45 (RR-11): 1-36.

17. Pastuszak AL, Levy M, Schick B, et al. *Outcome after maternal varicella infection in the first 20 weeks of pregnancy*. *N Engl J Med* 1994; 330: 901-905.

18. Strauss SE, Ostrove JM, Inchauspe G, et al. *Varicella-zoster virus infections: biology, natural history, treatment and prevention (NIH conference discussion)*. *Ann Intern Med* 1988; 108: 221-337.

19. Preblud SR, Orenstein WA, Bart KJ. *Varicella: clinical manifestations, epidemiology and health impact in children*. *Pediatr Infect Dis* 1984; 3: 505-509.

20. Preblud SR. *Varicella: complications and costs*. *Pediatrics* 1986; 78 (suppl): 728-735.

21. Giaquinto C, Cantarutti L, Sturkenbom M, Arpinelli F, Pararatti U. *The natural history of varicella zoster (VZ) in childhood. Results from a large study*. En: Program and Abstracts of the 38th Interscience Conference on An-

timicrobial Agents and Chemotherapy; 24-27 de septiembre 1998. San Diego [resumen H-3].

22. Feldman SF, Hughes WT, Daniel CB. *Varicella in children with cancer: seventy-seven cases*. *Pediatrics* 1975; 12: 606-613.

23. Schmidt NJ, Lennette EH. *Neutralizing antibody responses to varicella-zoster virus*. *Infect Immun* 1975; 12: 606-613.

24. Arvin AM. *Cell-mediated immunity to varicella-zoster virus*. *J Infect Dis* 1992; 166 (suppl I): 35-41.

25. Whitley RJ. *Varicella-zoster virus*. In: Falasso G, Whitley R, Merigan TC, eds. *Antiviral agents and viral diseases of man*. New York: Raven Press, 1990: 235-264.

26. White CJ. *Varicella-zoster virus vaccine*. *Clin Infect Dis* 1997; 24: 753-761.

27. Salleras LI, Pujals JM, Wennberg CA, Salleras M. *Vacuna antivari-cella-zoster*. En: Salleras Sanmartí, eds. *Vacunaciones preventivas*. Barcelona: Mas-son, 1998: 463-479.

28. Stevens DA, Ferrington RA, Jordan GW, Merigan TC. *Cellular events in zoster vesicles: relation to clinical course and immune parametes*. *J Infect Dis* 1975; 131: 509-515.

29. Seward, Reef S, Meyer P, Kilgore

P, Wharton M. *Varicella*. En: Manual National Immunization Program: C.D.C. septiembre, 1997.

30. Balfour HH Jr, Rotbart HA, Feldman S. *Acyclovir treatment of varicella in otherwise healthy adolescents*. J Pediatr 1992; 120: 727-733.

31. Balfour H Jr, Kelly JM, Suárez CS, et al. *Acyclovir treatment of varicella in otherwise healthy children*. J Padiatr 1990; 116: 633-639.

32. Dunkle LM, Arvin AM, Whitley RJ, et al. *A controlled trial of acyclovir for chickenpox in normal children*. N Engl J Med 1991; 325: 1539-1544.

33. Wallace MR, Bowler WA, Murray NB, et al. *Treatment of adult varicella with oral acyclovir: a randomized, placebo-controlled trial*. Ann Intern Med 1992; 117: 358-363.

34. Asano Y, Nakayama H, Yakazi T, et al. *Protection against varicella in family contacts by immediate inoculation with live varicella vaccine*. Pediatrics 1977; 59: 3-7.

35. Fisher RG, Edwards KM. *Varicella-zoster*. Pediatrics in Review 1998; 19: 94-99.

36. Comité Asesor de Vacunas. Asociación Española de Pediatría. *Indicaciones de inmunoterapia pasiva*. En: Manual de Vacunas en Pediatría 1ª de Madrid: Egraf, S.A., 1996; 295-312.

37. Stevens DA, Merigan TC. *Zoster immune globulin prophylaxis of disseminated zoster in compromised hosts: a randomized trial*. Arch Intern Med 1980; 140: 52-54.

38. Takahashi M, Geshon A. *Varicella vaccine*. En: Plotkin, Mortimer. Vaccines 2th de Philadelphia: W.B. Saunders, 1994; 387-418.

39. Committee of Infectious Diseases. *American Academy of Pediatrics. Recommendations for the use of live attenuated varicella vaccine*. Pediatrics 1995: 225-235.

40. Comité Asesor de Vacunas. Asociación Española de Pediatría. *Vacunación contra la varicela*. En: Manual de Vacunas en Pediatría 1ª ed. Madrid: Egraf, S.A., 1996: 225-235.

41. Navarro JA. *Varicela. ¿Vacunación universal o selectiva?* Atención Primaria 1998; 22: 457-464.

42. Esteve-Pardo M. *Vacunación antivariela*. VI Jornadas Internacionales sobre Actualización en Vacunas, 1988: 151-159.

43. Arbeter AM, Starr SE, Plotkin SA. *Varicella vaccine studies in healthy children ad adults*. Pediatrics 1986; 78 (suppl): 748-756.

44. Johnson C, Rome LP, Stancin T, Rumar ML. *Humoral immunity ad clinical reinfections following varicella vac-*

cine in healthy children. Pediatrics 1989; 84: 418-421.

45. Kuter BJ, Weibel RE, Guess HA, et al. *Oka/Merck varicella vaccine in healthy children: final report of a 2-year efficacy study ad 7-year follow-up studies. Vaccine* 1991; 9: 643-647.

46. White CJ, Kuter BJ, Hildebrand CS, et al. *Varicella vaccine (Varivax) in healthy children and adolescents: results form clinical trials, 1987 to 1989. Pediatrics* 1991; 87: 604-610.

47. Kuter BJ, Ngai A, Patterson CM, et al. *Safety, tolerability and immunogenicity of two regimens of OKA/Merck varicella vaccine (Varivax) in healthy adolescents ad adults. Vaccine* 1995; 13: 967-972.

48. Johnson C, Stancin T, Fattlar D, et al. *A long term prospective study of varicella vaccine in healthy children. Pediatrics* 1997; 100: 761-766.

49. Gershon AA, Steinberg SP, Larussa P, et al. *Immunization of healthy adults with live attenuated varicella vaccine. J Infect Dis* 1988; 158: 132-137.

50. Gershon AA, Larussa P, Steinberg S. *Live attenuated varicella vaccine: current status ad future uses. Semin Pediatr Infect Dis* 1991; 2: 171-178.

51. Gershon AA. *Varicella-zoster virus: prospects for control. Adv Pediatr Infect Dis* 1995; 10: 93-124.

52. Gershon AA. *Varicella vaccine: its past, present and future. Pediatr Infect Dis J* 1995; 14: 742-744.

53. Asano Y, Itakura N, Hiroishi Y, et al. *Viral replication and immunologic responses in children naturally infected with varicella-zoster virus and in varicella vaccine recipients. J Infect Dis* 1985; 152: 863-868.

54. La Russa P, Steinberg S, Meurice F, Gershon A. *Transmission of vaccine strain varicella-zoster virus from a healthy adult with vaccine-associated rash to susceptible household contacts. J Infect Dis* 1997; 176: 1072-1075.

55. Long S. *Toddler-to-mother transmission of varicella-vaccine virus, hoy bad is that?. J Pediatr* 1997; 131: 10-12.

56. Plotkin S. *Vacuna de la varicela. Pediatrics* 1996; 41: 69-72.

57. Lieu TA, Cochi SK, Black SB, et al. *Cost-effectiveness of a routine varicella vaccination program for U.S. children J.A.M.A.* 1994; 271: 375-381.

58. Huse D, Meissner C, Lacey M, Oster G. *Childhood vaccination against chickenpox: an analysis of benefits and costs. J Pediatr* 1994; 124: 869-874.

59. Halloran E. *Epidemiologic effects of varicella vaccination. Infect Clin North Am* 1996; 10: 631-655.

60. Halloran MF, Cochi SK, Lieu TA, Wharton M, Fehrs L. *Theoretical epidemiologic and morbidity effects of routine varicella immunization of preschool children in the United States*. Am J Epidemiol 1994; 140: 81-104.

61. Friedman L, Lantos J. *Immunization against chickenpox*. Better to con-

fine immunization to those at high risk. BMJ 1995; 310: 2-3.

62. Levin MJ, Murray M, Zerbe GO, White CJ, Hayward AR. *Immune responses of elderly persons 4 years after receiving a live attenuated varicella vaccine*. J Infect Dis 1992; 166: 253-259.

