

# Vacunación universal frente a la varicela. ¿Qué podemos esperar en España?

J. Díez Domingo, AM. Gandía Giménez, A. Ballester Sanz  
CS Nazaret, Valencia.

---

*Rev Pediatr Aten Primaria. 2005;7 Supl 4:S107-115*  
Javier Díez Domingo, diez\_jav@gva.es

## Introducción

La vacuna de la varicela fue desarrollada en Japón en 1974. A pesar de su seguridad y eficacia es poco utilizada en los niños. En muy pocos países está recomendada su administración sistemática en niños (EE.UU., Canadá, Australia, Alemania, Corea, Japón y algún país latinoamericano). En España se acaba de recomendar la utilización en adolescentes sin historia de haber padecido la enfermedad.

Existen en la actualidad dos vacunas de varicela comercializadas en España, ambas derivadas de la cepa OKA, que ha sido atenuada, y que presentan discretas variaciones genéticas. Prácticamente las dos vacunas son similares, y en España presentan diferencias importantes en el registro en el ministerio, de forma que la vacuna Varivax®, de Sanofi Pasteur MSD, está únicamente indicada para su-

jetos sanos mayores de 12 meses, mientras que la vacuna Varilrix®, de GlaxoSmithKline, está autorizada para sujetos sanos mayores de 13 años, y entre 12 meses y 13 años para niños de riesgo.

La explicación de por qué no se generaliza su uso es variada.

1. Inicialmente se pensaba que la varicela era una enfermedad banal; no obstante, se han hecho revisiones y estudios prospectivos donde se demuestra que aunque en la mayoría de los niños la enfermedad cursa sin problemas, existen complicaciones leves frecuentes (hasta en el 14%)<sup>1</sup>, hospitalizaciones en un 0,15% de los casos de varicela<sup>2,3</sup>, e incluso mortalidad en niños previamente sanos e inmunocompetentes<sup>4</sup>, de forma que en España vienen a morir de 4 a 8 niños/año.

2. El coste económico de la administración de la vacuna se ha pensado que

superaría el coste de la enfermedad. Se han realizado diversos estudios de coste-beneficio y coste-efectividad por todo el mundo<sup>5</sup>, y en general la constante es que en cuanto al coste directo, o el coste al pagador (al sistema sanitario), es inferior el del tratamiento de la enfermedad que su prevención. Sin embargo, si analizamos los costes sociales o indirectos, la prevención de la enfermedad es la mejor opción.

Si analizamos el coste de diversas estrategias, la vacunación del adolescente es la más coste-efectiva<sup>6</sup>, ya que la utilización de la vacuna es muy escasa y en teoría se evitarían casos del adulto, más graves y de mayor costo. Sin embargo, el impacto social de esta medida es mínimo y, posiblemente, como ha ocurrido en otros programas de vacunación sobre población seleccionada, las coberturas vacunales que se consigan serán bajas entre aquellos que deberían recibirlas.

En el año 2003 hicimos un estudio sobre el valor del "recuerdo de los padres" (si recuerdan si el niño pasó la varicela) y de la historia de salud de Atención Primaria (si consta el antecedente de varicela) como método diagnóstico de haber padecido la varicela en los adolescentes<sup>7</sup>. Los resultados confirmaban que el recuerdo de los padres es la mejor medida, con una sensibilidad del 86% para detectar los casos y una es-

pecificidad del 74%, lo que da un valor predictivo positivo del 96% (de aquellos padres que recuerdan haberla pasado sólo un 4% no presenta anticuerpos) y un valor predictivo negativo del 48% (aproximadamente la mitad de los niños cuyos padres no recuerdan que hayan pasado la varicela no tienen anticuerpos). Es por ello que consideramos innecesario realizar una serología previa a la vacunación.

3. Varicela y zóster. La relación entre la vacuna de la varicela y el herpes zóster es motivo de debate continuo y hay dos escenarios a comentar:

- a. ¿Disminuirá la vacuna la incidencia de herpes zóster en los sujetos vacunados?
- b. ¿Se incrementará el herpes zóster en los sujetos no vacunados?

## Varicela y herpes zóster

---

### Herpes zóster en individuos vacunados

Es prácticamente imposible analizar si los niños vacunados ahora tendrán menor incidencia de herpes zóster en la senectud. Hasta ahora la información disponible está basada en los resultados de los ensayos clínicos y el estudio de seguimiento de los efectos adversos post-vacunales que se está llevando a cabo en los EE.UU.

La incidencia de herpes zóster en niños vacunados en los ensayos clínicos es de 13 casos por 100.000 personas-año de observación<sup>8</sup>, mientras que en no vacunados es de 30<sup>9</sup>.

En los niños con leucemia se han hecho diferentes estudios, y en la mayoría se ha demostrado que aquellos vacunados con la cepa OKA tienen una incidencia significativamente menor de zóster que los niños que pasaron la varicela natural<sup>10</sup>.

Entre las explicaciones a esta menor incidencia de zóster está la de que al ser virus atenuados tienen menor capacidad de reactivarse una vez están acantonados en las raíces dorsales, o bien que al provocar menor viremia y menor afectación de la piel la posibilidad de que alcance la raíz es menor.

### Herpes zóster en no vacunados

Existe una hipótesis de que la desaparición de la circulación del virus debido a la vacunación sistemática de la varicela provocaría una epidemia de herpes zóster en sujetos de edad superior a los 50 años a partir de los 5 años tras la supresión de la circulación<sup>11,12</sup>.

¿En qué está basada esta hipótesis? Se han descrito varias observaciones que apuntan que los sujetos en contacto con el virus de la varicela tendrían una menor incidencia de herpes zóster,

lo que podría sugerir que de esta forma se estimularía la inmunidad linfocitaria tipo T, que es la que está evitando la reactivación del virus varicela zóster acantonado en los ganglios de las raíces dorsales. De los cinco estudios que sugieren esto hay dos que concluyen que la exposición laboral al virus (en pediatras y médicos de familia) tiene una menor incidencia de zóster<sup>13</sup>; sin embargo, tienen unas tasas de respuesta tan bajas a los cuestionarios que sus resultados pueden ser inválidos (uno de los estudios, en japonés, no se ha podido obtener y el comentario ha sido extraído de otras revisiones). Otros dos estudios utilizan bases de datos de consultas en Gran Bretaña<sup>11,14</sup>. Garnett y Grenfell<sup>14</sup>, mediante análisis de series temporales, concluyen que cuando hay un exceso de incidencia de varicela en niños menores de 5 años, se acompaña de una disminución de la incidencia de zóster en el grupo de edad de 15 a 44 años. Brisson et al.<sup>11</sup> usando otra base de datos muestran que los adultos que viven con niños tienen menor riesgo de zóster y mayor de varicela, sugiriendo que estos adultos están más expuestos a ésta última. Por último, se ha realizado un estudio de casos y de controles<sup>15</sup> que analizan el riesgo que supone para padecer herpes zóster en adultos el haber tenido contacto con varicela en los últi-

mos 10 años así como el contacto con niños. El contacto con varicela reduce significativamente el riesgo de zóster, así como también protege el tener contactos con múltiples niños fuera del hogar, lo que los autores explican por mayor número de contactos con varicela.

Los estudios de casos y de controles tienen un nivel de prueba científica III dado que pueden esconder múltiples sesgos. De hecho, hay autores que sugieren que el contacto con niños con varicela lo tendrían aquellos sujetos más sanos, y que el verdadero factor de protección sería una menor inmunosenectud<sup>16</sup>.

Utilizando esta hipótesis, como ya dijimos, Brisson construye un modelo matemático y sugiere que en los 50 años siguientes a la disminución de la circulación del virus de la varicela, se produciría un incremento significativo de herpes zóster en sujetos que padecieron la enfermedad antes de la vacunación. La validez de las predicciones de los modelos matemáticos está muy influida por la calidad y la precisión de los datos en el modelo. En el caso de Brisson, la duración de la inmunidad estimulada por los contactos externos es muy imprecisa, con un intervalo amplio (hasta de 20 años), lo que indica un gran nivel de incertidumbre. Dado que este valor es el más importante del modelo en cuanto a la relación

de la vacuna y el zóster, la estimación de lo que ocurrirá en el futuro puede ser imprecisa y asume que, dependiendo de la duración de la inmunidad, los casos de zóster pueden desde prácticamente no modificarse hasta incrementarse en 1/3 en el peor de los casos. De hecho, el modelo predice ya un incremento significativo de casos de zóster antes de los 10 años de iniciado un programa de vacunación sistemático con vacunación de susceptibles hasta los 11 años. En los EE.UU., donde se está haciendo un seguimiento estricto de los casos de herpes zóster poblacional, no se ha descrito un incremento significativo tras 10 años de vacunación universal, si bien tardaron varios años en conseguir una cobertura vacunal suficiente que garantizara la disminución de la transmisión del virus.

Para otros autores<sup>17</sup> la reactivación asintomática del virus HZ también estimularía la inmunidad frente a esta enfermedad, dato no contemplado en el modelo matemático referido, por lo que el efecto de la ausencia de estímulo externo sería menor del propuesto por el modelo matemático.

No obstante, dada la posible relación de la vacuna con el herpes zóster, el tema se está monitorizando muy estrechamente en los EE.UU.

## Impacto de la vacunación sistemática en España

---

### Epidemiología

¿Qué podemos esperar en España de una campaña de vacunación universal frente a la varicela en niños en el segundo año de vida?

Para contestar esta pregunta hicimos un análisis de la situación epidemiológica, que está muy bien estudiada en España. Se construyó un modelo matemático siguiendo la propuesta de Halloran<sup>18,19</sup>, y que ha demostrado, por la experiencia americana, que tiene un comportamiento adecuado. El modelo permite analizar qué ocurrirá en cuanto al número de casos, distribución etaria de los casos, complicaciones leves, hospitalizaciones y mortalidad en un espacio temporal de 50 años. A diferencia de otros modelos que publicamos previamente<sup>20</sup>, que eran modelos estáticos, en éste se tiene en cuenta el efecto comunitario de la vacunación, es decir, la disminución de la transmisión del virus provocada por la protección frente a la infección que da la vacuna<sup>21</sup>.

Los datos epidemiológicos son obtenidos en su totalidad de estudios españoles excepto el que concierne a la mortalidad, que es derivado de un meta-análisis que se basa en datos de Norteamérica y el Reino Unido<sup>4</sup>. Aunque se obtuvieron da-

tos de mortalidad españoles de un estudio de ingresos hospitalarios<sup>2,3</sup> y del Instituto Nacional de Estadística (INE), no se consideraron suficientemente específicos.

Impacto sobre la epidemiología: el impacto de la vacunación sobre la varicela es importante, se prevendría el 89% de los casos de varicela en el período de estudio (50 años), de forma que se evitarían 387.000 casos anuales. El modelo predice, como ocurre en los EE.UU., que habría fallos vacunales, pero, con la experiencia en aquel país, se sabe que en estos sujetos ocurren varicelas modificadas (llamadas *breakthrough varicella*) y que son enfermedades menores, con escaso número de lesiones, siendo la mayoría pápulas y máculas, y con incrementos de la temperatura que raramente alcanzan los 38 °C. Además, las hospitalizaciones en estos niños son excepcionales<sup>22</sup>.

El uso de la vacuna induce un incremento en la proporción de casos en adultos; sin embargo, como la mayoría de éstos serían fallos vacunales, el impacto de esta modificación sería menor.

Resultaría una disminución del 80% de las hospitalizaciones producidas por varicela, tanto en niños como en adultos, y se reduciría la mortalidad al menos en un 65%.

Si además del programa de vacunación en el segundo año de vida se

acompaña de un *catch up* de los niños sin historia de haber padecido varicela hasta los 11 años, se obtendrían beneficios adicionales marcados (Tabla I), produciéndose una disminución adicional del 43% de los casos de varicela, un 39% de las complicaciones y un 20% de la mortalidad.

### Análisis de costes

Si añadimos al modelo matemático construido los costes generados por la vacunación y los beneficios económicos de prevenir los casos, las complicaciones y las hospitalizaciones evitadas, obtenemos que en cuanto a los costes directos del programa de vacunación, es decir, los costes médicos, son discretísimamente superiores los del tratamiento a los de la prevención, es decir, es más barato prevenir que tratar. Des-

de el punto de vista del pagador, es decir, del sistema sanitario, que no cubre medicaciones OTC (sin prescripción *-over the counter-*) y que no trata a un porcentaje de niños que acuden a médicos privados o a compañías, la prevención de la enfermedad supone un incremento de costes del 8,6% anual (Tabla II).

Al tener en cuenta todos los costes de la sociedad, tanto los médicos o directos como los sociales, sobre todo los días laborales perdidos, el beneficio del programa de vacunación es indudable.

En resumen: la vacuna de la varicela, administrada rutinariamente a los niños en el segundo año de vida, tendrá unas repercusiones epidemiológicas, sociales y económicas importantes en España, basadas en la experiencia de los EE.UU. y

**Tabla I.** Número medio de casos, complicaciones, hospitalizaciones y muertes por varicela en un período de 50 años. Se considera una cobertura vacunal como la triple vírica en España. Se indica el número de casos y el porcentaje de variación sobre la columna de "sin vacuna"

	Sin vacuna	Vacuna sin <i>catch-up</i>		Vacuna y <i>catch-up</i> hasta los 11 años, en el primer año	
Casos de varicela natural	437.070	50.063	-89%	28.462	-93%
Fallos vacunales		38.794		42.805	
Complicaciones	19.778	3.214	-84%	1.975	-90%
Hospitalizaciones	1.544	314	-80%	252	-84%
Muertes	6	2	-65%	1	-83%

**Tabla II.** Costes anuales asociados a varicela antes y después de la introducción de un programa de vacunación universal en el segundo año de vida (euros 2004)

	Sin vacuna	Vacunación rutinaria	Diferencia
<b>Perspectiva social</b>			
<i>Costes directos</i>			
Vacunación	0,0	12,8	12,8
Tratamiento médico	16,2	2,8	-13,4
Consultas	7,6	1,2	-6,4
Medicación recetada	5,4	0,9	-4,5
Hospitalizaciones	2,4	0,5	-1,9
Pruebas complementarias	0,5	0,1	-0,5
Medicación OTC	0,3	0,1	-0,2
Total coste directo	16,2	15,6	-0,6
<i>Costes indirectos</i>	50,8	17,2	-33,6
<i>Total coste social</i>	67,0	32,7	-34,2
<b>Perspectiva Sistema Nacional Salud</b>			
Vacunación	0,0	12,8	12,8
Tratamiento médico	14,0	2,4	-11,6
Consultas	7,6	1,2	-6,4
Medicación recetada	3,5	0,6	-2,9
Hospitalizaciones	2,4	0,5	-1,9
Pruebas complementarias	0,5	0,1	-0,4
Medicación OTC	0,0	0,0	0,0
<i>Total perspectiva del pagador</i>	14,0	15,2	1,2

en los modelos matemáticos publicados. El impacto que tendrá sobre el herpes zóster es dudoso y se requieren más estudios para confirmarlo, si bien parece que disminuirá la incidencia en los sujetos vacunados. Respecto al aumento de la incidencia de zóster en adultos no vacunados, es una hipótesis basada en es-

tudios de calidad científica de nivel III y sobre ellos se construye un modelo matemático con incertidumbre. Hay posibilidad de que se produzca este incremento de casos; si así fuera, se dispondrá en los próximos meses de la vacuna frente al herpes zóster, que modificaría este impacto<sup>23</sup>.

## Bibliografía

1. Díez Domingo J, Aristegui J, Calbo F, y cols. Epidemiology and economic impact of varicella in immunocompetent children in Spain. A nation-wide study. *Vaccine*. 2003;21(23):3236-3239.
2. Gil A, San Martín M, Carrasco P, González A. Epidemiology of severe varicella-zoster virus infection in Spain. *Vaccine*. 2004;22:3947-3951.
3. Gil A, González A, Oyaguez I, Martín MS, Carrasco P. The burden of severe varicella in Spain, 1995-2000 period. *Eur J Epidemiol*. 2004;19:699-702.
4. Meyer PA, Seward JF, Jumaan AO, et al. Varicella mortality: trends before vaccine licensure in the United States, 1970-1994. *J Infect Dis*. 2000;182:383-390.
5. Thiry N, Beutels P, Van Damme P, Van Doorslaer E. Economic Evaluations of Varicella Vaccination Programmes. *Pharmacoeconomics*. 2003; 21:13-38.
6. Beutels P, Clara R, Tormans G, et al. Costs and benefits of routine varicella vaccination in German Children. *J Infect Dis*. 1996;174 (Suppl 3):S335-341.
7. Díez Domingo J, Úbeda Sansano MI, Graullera M, y cols. Seroprevalencia de anticuerpos frente a varicela en niños y adolescentes de la Comunidad Valenciana. Madrid: 53 Congreso de la Asociación Española de Pediatría; 2004.
8. Mangano MF. Varicella vaccine reflux [letter]. *Pediatrics*. 1992;89(2):353-354.
9. Guess H, Broughton DD, Melton KL, Kurland L. Epidemiology of herpes zoster in children and adolescents: a population-based study. *Pediatrics*. 1985;76:512-517.
10. Hardy IB, Gershon A, Steinberg S, et al. The incidence of zoster after immunization with live attenuated varicella vaccine: a study in children with leukemia. *N Eng J Med*. 1991;325: 1545-1550.
11. Brisson M, Edmunds WJ, Gay NJ, et al. Modelling the impact of immunization on the epidemiology of varicella zoster virus. *Epidemiol Infect*. 2000;125(3): 651-669.
12. Brisson M, Edmunds WJ. The cost-effectiveness of varicella vaccination in Canada. *Vaccine*. 2002;20:1113-1125.
13. Solomon B, Kaporis A, Glass A, Simon S, Baldwin H. Lasting immunity to varicella in doctors study (LIVID study). *J Am Acad Dermatol*. 1998;38:763-765.
14. Garnett G, Grenfell B. The epidemiology of varicella-zoster virus infections: the influence of varicella on the prevalence of herpes zoster. *Epidemiol Infect*. 1992;108:513-528.
15. Thomas S, Wheeler J, Hall A. Contacts with varicella or with children and protection against herpes zoster in adults: A case-control study. *Lancet*. 2002;360:678-682.
16. Wagenpfeil S, Neiss A, Wutzler P. Effects of varicella vaccination on herpes zoster incidence. *CMI*. 2004;10:954-960.
17. Seward J, Jumaan A, Galil K, Wharton M. Varicella vaccine and shingles: in reply. *JAMA*. 2002;287:2211-2212.
18. Halloran ME, Cochi SL, Lieu TA, et al. Theoretical epidemiologic and morbidity effects of routine varicella immunization of preschool children in the United States. *Am J Epidemiol*. 1994; 140:81-104.
19. Lenne X, Díez Domingo J. The value of childhood varicella vaccination in Spain. Valencia: ESPID; 2005.
20. Díez Domingo J, Ridao M, Latour J, Ballester A, Morant A. A cost benefit analysis of routine varicella vaccination in Spain. *Vaccine*. 1999;17:1306-1311.
21. Brisson M, Edmunds WJ. Economic evaluation of vaccination programs: the impact of herd-immunity. *Med Decis Making*. 2003;23:76-82.
22. Walter EB, Simmons SS, Bland CL, et al. Modified varicella-like syndrome in children previously vaccinated with live attenuated measles, mumps, rubella and varicella vaccine. *Pediatr Infect Dis J*. 1997;16:626-627.
23. Oxman NM, Levin MJ, Johnson GR, et al. A Vaccine to Prevent Herpes Zoster and Postherpetic Neuralgia in Older Adults. *JAMA*. 2005; 352:2271-2284.