

# CONTROVERSIAS EN LA VACUNACIÓN FRENTE A LA VARICELA

## LA EXPERIENCIA EN NAVARRA

**Manuel García Cenoz**

F.E.A. Medicina Preventiva y Salud Pública. Instituto de Salud Pública de Navarra.

✉ [mgcenoz@navarra.es](mailto:mgcenoz@navarra.es)

📧 @mgcenoz

El virus varicela-zóster (VVZ) produce dos formas clínicas, la varicela y el herpes zóster. La varicela es una enfermedad aguda que cursa con fiebre, síntomas generales y una erupción cutánea que evoluciona a vesículas y costras. Generalmente es benigna en la infancia, pero en adultos puede ocasionar neumonía o encefalitis, dejar secuelas permanentes y causar la muerte [1-3]. En ausencia de vacunación el virus de la varicela circula ampliamente, infectando a la mayor parte de la población durante la infancia. En países con clima templado, el 90% de la población padece la varicela antes de los 15 años de edad y el 95% antes de llegar a la vida adulta [1]. Normalmente aparece durante el curso escolar, con brotes que afectan a compañeros de clases y miembros de la familia [4-7]. Se transmite persona a persona desde dos días antes de la aparición de la erupción hasta que desaparecen las vesículas. El herpes zóster es la manifestación local de una reactivación del VVZ en los ganglios de las raíces dorsales o del trigémino [8], que tiene lugar en situaciones de disminución de la inmunidad celular [9].

La vacuna frente a la varicela ha demostrado alta eficacia en la prevención primaria de la enfermedad [10]. En 1995 se introdujo la primera vacuna frente a la varicela en el calendario de vacunación infantil de los Estados Unidos y en los años posteriores se ha observado una reducción, no sólo los casos de varicela, sino también las hospitalizaciones debidas a sus complicaciones [11-13]. La aparición de fallos de vacunación durante diferentes brotes de varicela ocurridos en EE.UU. en comunidades con elevadas cobertura de vacunación, llevó al *Advisory Committee on Immunization Practices* (ACIP) en 2007, a recomendar la segunda dosis de vacuna de varicela, tanto en la primo vacunación como en la vacunación de adolescentes y adultos susceptibles, además de realizar “*catch-up*” de todas aquellas

personas que habían sido vacunadas con una sola dosis [6]. Por ese motivo, desde entonces se recomienda la vacunación con dos dosis con el fin de disminuir la probabilidad de aparición de fallos de vacunación [6] dando lugar a un impacto mayor y más rápido en el control de la circulación del VVZ [14].

Desde su autorización, la vacunación de la varicela ha suscitado el debate sobre la necesidad o no de incluirla en los calendarios de vacunación de la infancia. Uno de los argumentos que se ha utilizado es que la varicela es una enfermedad benigna y por lo tanto su prevención tiene un escaso interés. Aunque es cierto que en los niños la varicela es por lo general, una enfermedad leve y autolimitada, debemos tener en cuenta que a veces se producen complicaciones como son las sobre infecciones bacterianas cutáneas, que pueden dar lugar a focos bacteriémicos o sépticos, además de complicaciones neurológicas o infecciones pulmonares o bien otras complicaciones relacionadas con las manifestaciones propias de la varicela [15]. En ocasiones las complicaciones de la enfermedad pueden llevar a la muerte. Según los datos de la estadística de mortalidad por causas de muerte se produjeron 14 muertes por varicela en menores de 14 años en el periodo 2000-2013, lo que supone el 12% de las muertes por varicela [16].

Otra de las justificaciones tradicionalmente utilizadas ha sido el que no se conociera con exactitud la inmunogenicidad de la vacuna, la duración de la inmunidad y la efectividad de la misma. Un estudio llevado a cabo en 2002 mostró que el 95,5% niños con títulos de  $Ac \geq 5$  unidades gpELISA/mL, 6 semanas después de la vacunación estaban protegidos frente a la varicela, mientras que los niños con títulos de  $Ac < 5$  tiene un probabilidad 3,5 veces mayor de desarrollar "varicela breakthrough" Además el 99,5% de los niños, vacunados con dos dosis, mantenían títulos protectores a las 6 semanas de vacunación. [17]. Los estudios de efectividad realizados en países con larga tradición de vacunación muestran una efectividad de la vacuna de superior al 98% después de 10 años de seguimiento [18], principalmente desde la autorización de la segunda dosis de vacuna que hace que disminuya la probabilidad de aparición de fallos de vacunación [19]. En Alemania un estudio realizado entre niños mayores de 11 meses mostró una efectividad del 94% para los que habían recibido dos dosis de vacuna [20]. En las cohortes vacunadas de Navarra la vacuna mostró una efectividad muy alta en un programa donde la mayoría de los niños habían recibido dos dosis (99,2%). En un estudio reciente Prymula *et al.* estimaron una eficacia de dos dosis de vacuna del 94,9%,

para prevenir cualquier tipo de varicela, y del 90,7% y del 99,5% para prevenir casos de varicela moderada o severa respectivamente [21].

En la actualidad, dos son los argumentos que más han pesado para no incluir la vacuna en los programas de vacunaciones; el primero es que la varicela es una enfermedad típicamente infantil y la vacunación podría ocasionar un desplazamiento de la enfermedad hacia edades de la adolescencia y del adulto, en las que la enfermedad presenta más complicaciones y es más grave y el segundo es que la vacunación frente a la varicela podría incrementar la incidencia de zóster en los vacunados.

Diversos autores han mostrado cierta preocupación porque la vacunación universal de niños pudiera tener un efecto poblacional negativo desplazando la enfermedad a edades mayores, por lo se ha sugerido, que además de mantener elevadas coberturas de vacunación que permitan disminuir la circulación del virus en la población, se mantenga una estrategia de vacunación de adolescentes y adultos susceptibles [22]. Los datos del estudio de *Baxter* en el que se evaluaron 15 años de programa de vacunaciones en los EEUU han mostrado la elevada efectividad de la vacunación infantil y la existencia de protección indirecta a los no vacunados, no aumentando la edad de presentación de la enfermedad [23]; hecho similar ocurre en Navarra, donde desde el inicio del programa de vacunación se han mantenido unas coberturas elevadas, en torno al 98% para la primera dosis y del 89% para la segunda, dando lugar a una muy rápida y notable reducción de la incidencia de la enfermedad, tanto en las cohortes vacunadas como en las no vacunadas [24].

Que disminución de la exposición al VZV salvaje de lugar a un aumento del herpes zóster en los adultos ha sido otro motivo de controversia que ha puesto en duda la puesta en marcha de programas universales de vacunación frente a la varicela [25]. Los modelos matemáticos tradicionales han sugerido que la exposición periódica al VZV, es esencial para mantener la inmunidad a largo plazo para VZV [Brisson, 2002 #438]. Modelos más actuales hablan de la fuerza de infección, esto es lo precozmente que la población se infecta frente a la varicela, como una de las posibles explicaciones del aumento del herpes zóster en el caso de incluir la vacuna en los programas de vacunación [26]. Otros estudios más recientes, no encuentran relación entre exposición al virus salvaje y herpes zóster; un estudio francés, en el que se comparó la incidencia de HZ en una población no expuesta al VZV (monjes y monjas de clausura) con la de la población general, no mostró diferencias en la frecuencia de HZ y

concluyó que no se puede demostrar que hubiera un mayor riesgo de HZ en la población no expuesta al VVZ, en relación con la población general. Además añadía que aunque las personas con una elevada exposición al VVZ podrían tener un menor riesgo de HZ en comparación con la población general, lo contrario, no tendría porqué ser cierto [27]. Diversos estudios apuntan a que la incidencia de HZ está aumentando en los Estados Unidos, el incremento comenzó mucho antes de que la vacuna frente a la varicela fuera autorizada en 1995 [28]. Del mismo modo un estudio reciente establece que la incidencia del herpes zóster es similar en todo Europa, independientemente de las políticas de vacunación adoptadas por los diferentes países [29]. El aumento en la incidencia de HZ es, multifactorial y probablemente la mejora en el diagnóstico, así como el envejecimiento de la población o la utilización de tratamientos inmunosupresores que conllevan a una reducción de la inmunidad celular contribuyan a esto [30].

En definitiva la vacunación universal frente a la varicela ha llevado a una gran disminución de la incidencia de la varicela en los lugares donde se ha implantado, disminución de la incidencia observada tanto en vacunados como en no vacunados y no da lugar al temido desplazamiento de la edad de presentación de la enfermedad; del mismo modo disminuyen los casos graves de varicela y por consiguiente los ingresos hospitalarios. La segunda dosis de vacuna hace que disminuyan los fallos de vacunación, lo que da lugar a un incremento de la efectividad de la vacunación a largo plazo. No podemos afirmar que el aumento del herpes zóster en los pacientes de edad avanzada sea debido a la vacunación universal de la varicela en la infancia, dado que existen otros factores que hacen que ese hecho sea cierto.

## **BIBLIOGRAFÍA**

- [1] Whitley RJ. Virus varicela-zoster. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin D, eds. *Enfermedades Infecciosas Principios y Prácticas*. 4ª ed. Madrid: Editorial Médica Panamericana 1997:1506-13.
- [2] Gil A, San-Martin M, Carrasco P, Gonzalez A. Epidemiology of severe varicella-zoster virus infection in Spain. *Vaccine*. 2004;22(29-30):3947-51.
- [3] Gil A, Gonzalez A, Oyaguez I, Martin MS, Carrasco P. The burden of severe varicella in Spain, 1995-2000 period. *Eur J Epidemiol*. 2004;19:699-702.
- [4] World Health Organization. Varicella vaccines. WHO position paper. *Wkly Epidemiol Rec*. 1998;73(32):241-8.

- [5] Arnedo-Pena A, Puig-Barbera J, Aznar-Orenga MA, Ballester-Albiol M, Pardo-Serrano F, Bellido-Blasco JB, et al. Varicella vaccine effectiveness during an outbreak in a partially vaccinated population in Spain. *Pediatr Infect Dis J*. 2006;25(9):774-8.
- [6] Marin M, Guris D, Chaves SS, Schmid S, Seward JF. Prevention of varicella: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep*. 2007;56(RR-4):1-40.
- [7] Ross AH. Modification of chicken pox in family contacts by administration of gamma globulin. *N Engl J Med*. 1962;267:369-76.
- [8] Jumaan A, Lavanchy D. Varicela-herpes zoster. In: Heymann DL, ed. *El control de las enfermedades transmisibles*. 19 ed. Washington: OMS 2011:784-92.
- [9] Gershon AA, Takahashi M, Seward J. Vacuna frente a la varicela. In: Plotkin SA, Orenstein WA, Picazo JJ, eds. *Vacunas*. 1ª ed. Madrid: Acindes 2007:803-44.
- [10] Vazquez M, LaRussa PS, Gershon AA, Steinberg SP, Freudigman K, Shapiro ED. The effectiveness of the varicella vaccine in clinical practice. *N Engl J Med*. 2001;344(13):955-60.
- [11] 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.
- [12] Grose C. Varicella vaccination of children in the United States: Assessment after the first decade 1995-2005. *J Clin Virol* 2005;33(2):89-95.
- [13] Seward JF, Marin M, Vazquez M. Varicella vaccine effectiveness in the US vaccination program: A review. *J Infect Dis*. 2008;197(suppl 2):S82-S9.
- [14] Kattan JA, Sosa LE, Bohnwagner HD, Hadler JL. Impact of 2-dose vaccination on varicella epidemiology: Connecticut-2005-2008. *J Infect Dis*. 2011;203(4):509-12.
- [15] Moraga F. Complicaciones de la varicela en el niño inmunocompetente. *An Pediatr*. 2003;59 (Supl 1):18-26.
- [16] National Statistics Institute (NSI). Death Statistic according to Cause of Death : NSI. [Accesed 15 octc 2015]. Available from: <http://www.ine.es/jaxi/menu.do?type=pcaxis&path=/t15/p417/&file=inebase&L=1>.
- [17] Li S, Chan IS, Matthews H, Heyse JF, Chan CY, Kuter BJ, et al. Inverse relationship between six week postvaccination varicella antibody response to vaccine and likelihood of long term breakthrough infection. *Pediatr Infect Dis J*. 2002 Apr;21(4):337-42.
- [18] 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(3):312-5.
- [19] Bonanni P, Gershon A, Gershon M, Kulcsar A, Papaevangelou V, Rentier B, et al. Primary versus secondary failure after varicella vaccination: implications for interval between 2 doses. *Pediatr Infect Dis J*. 2013;32(7):e305-13.
- [20] Spackova M, Wiese-Posselt M, Dehnert M, Matysiak-Klose D, Heininger U, Siedler A. Comparative varicella vaccine effectiveness during outbreaks in day-care centres. *Vaccine*. 2010;28(3):686-91.
- [21] Prymula R, Bergsaker MR, Esposito S, Gothefors L, Man S, Snegova N, et al. Protection against varicella with two doses of combined measles-mumps-rubella-varicella vaccine

versus one dose of monovalent varicella vaccine: a multicentre, observer-blind, randomised, controlled trial. *Lancet*. 2014;383(9925):1313-24.

[22] Halloran ME, Cochi SL, 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(2):81-104.

[23] Baxter R, Tran TN, Ray P, Lewis E, Fireman B, Black S, et al. Impact of vaccination on the epidemiology of varicella: 1995-2009. *Pediatrics*. 2014;134:24–30.

[24] García Cenoz M, Castilla J, Chamorro J, Martínez-Baz I, Martínez-Artola V, Irisarri F, et al. Impact of universal two-dose vaccination on varicella epidemiology in Navarre, Spain, 2006 to 2012. *Euro Surveill*. 2013;18(32):pii=20552. Available online: <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=20552>

[25] Hope-Simpson RE. The Nature of Herpes Zoster: a Long-Term Study and a New Hypothesis. *Proc R Soc Med*. 1965;58(1):9-20.

[26] Poletti P, Melegaro A, Ajelli M, Del Fava E, Guzzetta G, Faustini L, et al. Perspectives on the impact of varicella immunization on herpes zoster. A model-based evaluation from three European countries. *PLoS One*. 2013;8(4):e60732.

[27] Gaillat J, Gajdos V, Launay O, Malvy D, Demoures B, Lewden L, et al. Does monastic life predispose to the risk of Saint Anthony's fire (herpes zoster)? *Clin Infect Dis*. 2011;53(5):405-10.

[28] Donahue JG, Choo PW, Manson JE, Platt R. The incidence of herpes zoster. *Arch Intern Med*. 1995;155(15):1605 - 9.

[29] Pinchinat S, Cebrian-Cuenca AM, Bricout H, Johnson RW. Similar herpes zoster incidence across Europe: results from a systematic literature review. *BMC Infect Dis*. 2013;13:170. doi: 10.1186/471-2334-13-170.

[30] Gershon AA, Gershon MD. Pathogenesis and Current Approaches to Control of Varicella-Zoster Virus Infections. *Clin Microbiol Rev*. 2013 Oct;26(4):728-43.