

## **Vacunas contra la varicela**

### **Documento de posición de la OMS**

La Organización Mundial de la Salud (OMS), por medio de su Programa Mundial de Vacunas e Inmunización (GPV), ya ofrece información y recomendaciones sobre las vacunas utilizadas en el Programa Ampliado de Inmunización. De conformidad con su mandato de ámbito mundial, el GPV está asumiendo ahora una función normativa ampliada en este sector y publicará una serie de documentos de posición actualizados periódicamente sobre otras vacunas y combinaciones de vacunas contra enfermedades que tienen repercusiones en la salud pública internacional. Estos documentos de posición se ocupan principalmente de la utilización de las vacunas en programas de inmunización en gran escala. El recurso limitado a la vacunación con fines de protección individual, que se practica sobre todo en el sector privado, puede ser un complemento valioso de los programas nacionales, pero no se le presta atención en el presente documento. En los documentos de posición se resume la información de base esencial acerca de las enfermedades y las vacunas respectivas y se concluye exponiendo la posición actual de la OMS sobre su utilización en todo el mundo. Los documentos se han sometido al examen de varios expertos de dentro y fuera de la OMS y están destinados fundamentalmente a los funcionarios nacionales de salud pública y los directores de programas de inmunización. Sin embargo, también pueden tener interés para los organismos internacionales de financiación, la industria de la fabricación de vacunas, la comunidad médica y los medios de comunicación científicos.

### **Resumen y conclusión**

La varicela es una enfermedad vírica aguda muy contagiosa presente en todo el mundo. Mientras que en la infancia es casi siempre un trastorno benigno, en los adultos tiende a adquirir mayor gravedad. Puede ser mortal, especialmente en los recién nacidos y las personas inmunodeprimidas. El virus de la varicela-zóster (VZV), que es el agente causante, muestra poca variación genética y no tiene ningún reservorio animal. Tras la infección, el virus se mantiene en estado latente en los ganglios nerviosos y después de una reactivación ulterior puede provocar la aparición de herpes zóster, que afecta sobre todo a las personas de edad y las inmunodeprimidas. Aunque es posible prevenir o modificar casos individuales mediante la inmunoglobulina contra la varicela-zóster o tratarlos con medicamentos antivíricos, la varicela solamente se puede combatir con la vacunación en gran escala. Desde 1974 se comercializan vacunas contra la varicela basadas en la cepa Oka atenuada del VZV y los resultados positivos de los numerosos análisis de la inocuidad, la eficacia y el costo-eficacia han justificado la introducción de estas vacunas en los programas de inmunización infantil de varios países industrializados. La observación de poblaciones de estudio durante periodos de hasta 20 años en el Japón y 10 años en los Estados Unidos de América, puso de manifiesto que más del 90% de las personas inmunocompetentes vacunadas en la infancia seguían estando protegidas contra la varicela.

La información relativa a varios aspectos de la vacunación contra la varicela sigue siendo incompleta. Hay que llegar a conocer mejor la duración de la protección contra la varicela y el herpes zóster sin exposición natural al virus, las consecuencias epidemiológicas de la vacunación infantil con diversos niveles de cobertura y el efecto preventivo que tiene frente al herpes zóster la vacunación de los adultos y las personas

de edad con antecedentes de varicela. Además, se dispone de poca información de los países en desarrollo sobre la carga de morbilidad de la varicela y el herpes zóster y sobre la incidencia y las consecuencias de las infecciones secundarias. Sin embargo, no es probable que la varicela figure entre las enfermedades prevenibles mediante vacunas de carácter prioritario en la mayoría de las regiones en desarrollo.

Las autoridades que estudian la posibilidad de utilizar la vacuna contra la varicela en los programas de inmunización sistemática deben tener en cuenta la epidemiología de la enfermedad y sus repercusiones en la salud pública y socioeconómicas en relación con otras preocupaciones relativas a la salud que compiten por unos recursos escasos. Las recomendaciones siguientes reflejan la realidad actual y probablemente habrá que modificarlas a medida de que se disponga de más información.

- La mayoría de los países en desarrollo tienen otras enfermedades prevenibles mediante vacunas que producen una morbilidad y una mortalidad considerablemente mayores, y la introducción sistemática de la vacuna contra la varicela en sus programas nacionales de inmunización no es prioritaria.
- Se puede plantear la inmunización infantil sistemática contra la varicela en los países en los que la enfermedad sea un problema de salud pública y socioeconómico importante, en los que la vacuna sea asequible y en los que se pueda alcanzar una cobertura elevada (85%-90%) y sostenida de la vacunación. (En teoría la inmunización infantil con una cobertura menor puede modificar la epidemiología de la enfermedad y aumentar el número de casos graves en los niños de más edad y los adultos.)
- Además, se puede ofrecer la vacuna en cualquier país a los adolescentes y los adultos que no tengan antecedentes de varicela, en particular los que corren un riesgo mayor de contraer o propagar la infección. Este uso en los adolescentes y los adultos no supone ningún riesgo de cambio en la epidemiología, puesto que la exposición al VZV durante la infancia no se ve afectada.

## **Antecedentes**

### Aspectos relativos a la salud pública

La varicela es una enfermedad vírica muy transmisible presente en todo el mundo. En los climas templados del hemisferio norte se declara principalmente al final del invierno y al comienzo de la primavera. Las tasas de ataque secundario se acercan al 90% en los contactos susceptibles en la familia. Su agente causante, el virus de la varicela-zóster (VZV), se transmite mediante gotitas o aerosoles o por contacto directo, y los enfermos suelen ser contagiosos desde unos días antes de la aparición de la erupción hasta que ésta ha formado costras. Una vez declarado un caso en una población susceptible, es muy difícil evitar que se produzca un brote. Como la infección subclínica es rara, casi todas las personas contraen la enfermedad. A veces pueden no reconocerse o diagnosticarse mal las infecciones clínicas benignas. Así pues, en las regiones templadas la mayoría de los adultos sin antecedentes de varicela son seropositivos cuando se les realiza un análisis.

En los climas templados, la mayor parte de los casos se producen antes de los 10 años de edad. La epidemiología es menos conocida en las zonas tropicales, en las que hay una proporción relativamente elevada de adultos de algunos países que son seronegativos. La varicela se caracteriza por la aparición de una erupción vesicular con prurito, que suele comenzar en el cuero cabelludo y en el rostro y va acompañada inicialmente de fiebre y malestar. A medida que la erupción se extiende por el tronco y las extremidades se van secando las primeras vesículas. Normalmente se necesitan 7-10 días para la desaparición total de las costras.

Aunque la varicela suele ser una enfermedad infantil benigna y raramente se la define como un problema importante de salud pública, en ocasiones pueden presentarse complicaciones por la aparición de neumonía o encefalitis inducidas por el VZV, que a veces pueden llevar a secuelas persistentes o a la muerte. Como consecuencia de infecciones bacterianas secundarias de las vesículas, pueden producirse cicatrices desfigurantes, y es posible que dichas infecciones den lugar a fascitis necrotizante o septicemia. En los Estados Unidos y el Canadá se han descrito con una frecuencia creciente infecciones invasivas por estreptococos del grupo A como complicación de la varicela. Otras manifestaciones graves son la neumonía inducida por el VZV (más frecuente en adultos), el síndrome raro de varicela congénita (producido por la varicela durante las 20 primeras semanas de embarazo) y la varicela perinatal de los recién nacidos cuyas madres han tenido varicela entre cinco días antes del parto y 48 horas después. En los pacientes que sufren inmunodeficiencias, incluida la infección por VIH, la varicela suele ser grave y el herpes zóster puede ser recurrente. También se puede producir ocasionalmente una varicela grave y mortal en niños que toman esteroides sistémicos para el tratamiento del asma. En general, las complicaciones y las defunciones debidas a la varicela se observan con mayor frecuencia en adultos que en niños. La tasa de casos de letalidad (defunciones por 100 000 casos) en los adultos sanos es de 30 a 40 veces mayor que en los niños de 5-9 años. Así pues, si se lleva a cabo un programa de vacunación, es importante garantizar una cobertura elevada, a fin de que los programas de prevención no lleven a cambios en la epidemiología de la varicela como consecuencia de las mayores tasas de incidencia en adultos.

En el 10%-20% de los casos, la varicela va seguida años más tarde de herpes zóster, erupción vesicular dolorosa que se distribuye siguiendo los dermatomas. La mayor parte de los casos de herpes zóster se producen después de los 50 años de edad o en personas inmunodeprimidas. Es una complicación relativamente frecuente en las personas seropositivas para el VIH. El herpes zóster puede producir en ocasiones daños neurológicos permanentes, como parálisis de los nervios craneales y hemiplejía contralateral, o bien pueden aparecer trastornos de la visión tras una oftalmía por herpes zóster. Casi el 15% de los pacientes presentan dolor o parestesias en el dermatoma afectado por lo menos durante varias semanas, y a veces de manera permanente (neuralgia postherpética). El herpes zóster puede atacar de manera difusa y a veces letal a pacientes con tumores malignos, SIDA u otras afecciones asociadas con una inmunodeficiencia. La transmisión del VZV a partir de los pacientes con herpes zóster puede provocar varicela en los contactos no inmunes.

El patógeno

El VZV es un virus de ADN de cadena doble perteneciente a la familia de los herpesvirus. Solamente se conoce un serotipo y el ser humano es el único reservorio. El

VZV penetra en el huésped a través de la mucosa nasofaríngea y provoca casi invariablemente la enfermedad clínica en las personas susceptibles. El periodo de incubación suele ser de 14-16 (10-21) días. Después de la varicela, el virus persiste en los ganglios nerviosos sensoriales, a partir de los cuales se puede reactivar posteriormente para provocar el herpes zóster. En las pruebas de diagnóstico se utilizan anticuerpos séricos contra las proteínas y las glucoproteínas de la membrana del virus, pero son indicadores menos fidedignos de la inmunidad, en particular contra el herpes zóster. Al igual que con otros herpesvirus humanos, los análogos de nucleósidos como el aciclovir inhiben la replicación del VZV, aunque son menos eficaces que contra el *Herpes simplex*.

### Respuesta inmunitaria

La infección natural induce inmunidad para toda la vida frente a la varicela clínica prácticamente en todas las personas inmunocompetentes. Los recién nacidos de madres inmunes están protegidos durante los primeros meses de vida por los anticuerpos adquiridos pasivamente. Se puede obtener una protección temporal de las personas no inmunes mediante la inyección de inmunoglobulina contra la varicela-zóster en los tres días siguientes a la exposición. La inmunidad adquirida durante la varicela no impide el establecimiento de una infección latente por el VZV ni la posibilidad de una reactivación posterior en forma de herpes zóster. Aunque es conveniente la utilización de valoraciones de anticuerpos como indicación de una infección anterior o de la respuesta a la vacunación, la no detección de anticuerpos contra el VZV no significa necesariamente que haya susceptibilidad, ya que puede seguir intacta la inmunidad correspondiente mediada por células. Por otra parte, alrededor del 20% de las personas de 55 a 65 años no muestran ninguna inmunidad medible contra el VZV, a pesar de la persistencia de la presencia de anticuerpos y de los antecedentes de varicela. Existe una estrecha correlación entre el herpes zóster y el descenso de la concentración de células T específicas del VZV, y su aparición reactivará la respuesta de las células T específicas.

### Justificación de la vacunación

Salvo la vacunación, no hay ninguna medida para combatir con garantías la propagación de la varicela o la frecuencia del herpes zóster en una comunidad susceptible. La inmunoglobulina contra la varicela-zóster y los medicamentos antiherpéticos son muy costosos y se aplican sobre todo para la profilaxis posterior a la exposición o el tratamiento de la varicela en personas con un riesgo elevado de enfermedad grave. Debido a su carácter extraordinariamente contagioso, la varicela afecta a casi todos los niños o adultos jóvenes del mundo. Entre 1990 y 1994, antes de que estuviera disponible la vacuna contra la varicela, cada año se registraban en los Estados Unidos alrededor de cuatro millones de casos de la enfermedad. De ellos, unos 10 000 necesitaron hospitalización y 100 fallecieron. Aunque la varicela no se suele considerar un problema de salud pública importante, no hay que subestimar las consecuencias socioeconómicas en los países industrializados de una enfermedad que afecta prácticamente a todos los niños y obliga a ausentarse del trabajo a las personas encargadas de cuidarlos.

Se ha demostrado que las vacunas contra la varicela comercializadas recientemente son inocuas y eficaces. Desde el punto de vista de la sociedad, un análisis

reciente de los costos-beneficios en los Estados Unidos puso de manifiesto que la vacunación sistemática contra la varicela probablemente permitiría ahorrar cinco veces la inversión efectuada. Incluso considerando solamente los costos directos, los beneficios son prácticamente iguales a ellos. No hay estudios análogos de países en desarrollo. Sin embargo, es probable que el aspecto socioeconómico de la varicela tenga menor importancia en los países con una organización social diferente. Por otra parte, las repercusiones de la varicela y el herpes zóster en la salud pública pueden ir en aumento en las regiones con tasas elevadas de infección endémica por VIH.

Todavía no hay suficientes elementos para afirmar que la vacunación contra la varicela, administrada en la infancia o en poblaciones adultas, proteja contra el herpes zóster. Sin embargo, hay varios indicios alentadores en este sentido, como los resultados de los estudios sobre la vacunación en ciertos grupos con inmunodeficiencia. Las consecuencias para la salud pública y las repercusiones socioeconómicas de esta vacuna serán muy superiores si se demuestra que protege contra el herpes zóster en la población general. En los países industrializados se gastan sumas considerables en la atención médica de los casos complicados de herpes zóster en personas inmunodeprimidas o de edad, y está bien documentada la incidencia creciente del herpes zóster en las zonas afectadas por el VIH.

### **Vacunas contra la varicela**

Las vacunas contra la varicela comercializadas actualmente se basan en la denominada cepa Oka del VZV, que se ha modificado mediante propagación secuencial en distintos cultivos celulares. Se han sometido a numerosas pruebas diversas formulaciones de dichas vacunas vivas atenuadas y se ha autorizado su utilización en el Japón, la República de Corea, los Estados Unidos y varios países de Europa. Se ha autorizado la utilización de algunas formulaciones a partir de los nueve meses de edad.

Después de una dosis única de las vacunas antes mencionadas, se observa seroconversión en alrededor del 95% de los niños sanos. Desde el punto de vista logístico y epidemiológico, la edad óptima para la vacunación contra la varicela es la de 12-24 meses. En el Japón y en varios otros países se considera suficiente una sola dosis de la vacuna, con independencia de la edad. En los Estados Unidos se recomiendan dos dosis con un intervalo de 4-8 semanas para los adolescentes y los adultos, de los cuales han mostrado seroconversión el 78% después de la primera dosis y el 99% después de la segunda. Los niños de menos de 13 años reciben una sola dosis.

En pequeños estudios, en los que se utilizaron formulaciones distintas de la autorizada en la actualidad en los Estados Unidos, se ha comprobado que cuando se administra la vacuna en los tres días siguientes a la exposición al VZV cabe esperar una eficacia protectora posterior a la exposición del 90% como mínimo. La varicela es en las personas que han recibido la vacuna sustancialmente menos grave que en las personas no vacunadas. Se necesitan nuevos estudios para aclarar la eficacia posterior a la exposición del producto autorizado actualmente, especialmente en casos de brotes.

Cuando se administra en puntos separados y con jeringuillas diferentes, la vacunación simultánea contra la varicela y contra otras enfermedades es tan inocua e inmunogénica como cuando se administran las vacunas a intervalos de varias semanas. Sin embargo, con el fin de inducir la misma respuesta inmunitaria que con la vacuna

monovalente contra la varicela, cuando se incluye en una vacuna tetravalente con la combinada contra el sarampión, la parotiditis y la rubéola hay que aumentar la dosis del componente contra la varicela. Todavía no se ha autorizado ninguna vacuna multivalente.

A juzgar por la experiencia japonesa, la inmunidad contra la varicela tras la vacunación dura por lo menos de 10 a 20 años. En los Estados Unidos, la vacunación infantil contra la varicela confiere una protección del 70%-90% contra la infección y >95% contra la enfermedad grave hasta 7-10 años después de la inmunización. En la investigación realizada después de la comercialización con motivo de un brote de varicela en una guardería, se comprobó que la eficacia era del 100% en la prevención de la enfermedad grave y del 86% en la prevención de la enfermedad en general. La tasa de ataques en los niños susceptibles no vacunados fue del 88%. Es probable, aunque todavía no se ha demostrado, que también se consiga cierta protección contra el herpes zóster. Sin embargo, tanto en el Japón como en los Estados Unidos la cobertura de la población por la vacuna es bastante limitada y el VZV de tipo salvaje que sigue circulando probablemente provoque una reactivación después de la vacunación. Por consiguiente, es difícil evaluar por el momento la protección a largo plazo inducida por la vacuna sola.

En las personas inmunodeprimidas, en particular los enfermos con una infección por VIH avanzada, la vacunación contra la varicela está contraindicada en la actualidad por temor a la propagación de la varicela inducida por la vacuna. Sin embargo, se está evaluando la inocuidad de ésta en niños infectados por el VIH asintomáticos con un recuento de CD4 de >1000, y se ha estudiado una vacuna contra la varicela con células muertas en pacientes VZV-positivos sometidos a trasplante de médula ósea en los que se demostró que un calendario de dosis múltiples reducía la gravedad del herpes zóster. Además, en ensayos supervisados cuidadosamente han recibido la vacuna pacientes con leucemia en fase de remisión o con tumores sólidos antes de la quimioterapia, así como pacientes con uremia en espera de un trasplante. En la mayoría de los casos, 1-2 dosis proporcionaron una tasa elevada de protección, con efectos secundarios sólo moderados. También se ha registrado una reducción significativa de la tasa de herpes zóster en estos pacientes.

#### Efectos adversos asociados con la vacuna

En los niños sanos, los efectos adversos de la vacunación se limitan a tumefacción y enrojecimiento locales en el lugar de la inyección durante las primeras horas después de la vacunación (27%), y en un pequeño número de casos (<5%) la aparición de una enfermedad benigna del tipo de la varicela acompañada de erupción en las cuatro primeras semanas. En un estudio controlado con placebo en el que intervinieron 900 niños y adolescentes sanos, los únicos efectos adversos documentados después de la vacunación fueron dolor y enrojecimiento en el lugar de la inyección. La tolerancia de la vacuna fue semejante en las personas inmunes vacunadas inadvertidamente. Los casos raros de herpes zóster benigno después de la vacunación demuestran que las cepas de vacuna utilizadas en la actualidad pueden inducir un fenómeno de latencia, con el riesgo de una reactivación posterior. Desde la autorización y la distribución de más de 10 millones de dosis de vacuna en los Estados Unidos, el Sistema de Notificación de Efectos Adversos de las Vacunas (VAERS) ha recibido informes de aparición de casos de encefalitis, ataxia, neumonía, trombocitopenia, artropatía y eritema multiforme

después de la vacunación. Es posible que estos efectos no tengan una relación causal con la vacunación, y su número es mucho menor que después de la varicela natural.

### Contraindicaciones de la vacunación contra la varicela

Las contraindicaciones son las siguientes: antecedentes de reacciones anafilácticas a algún componente de la vacuna (incluida la neomicina), el embarazo (debido al riesgo teórico para el feto; se debe evitar el embarazo durante las cuatro semanas siguientes a la vacunación), la presencia de una enfermedad grave y los trastornos inmunitarios avanzados de cualquier tipo. Con la excepción de los pacientes con leucemia linfática aguda en fase de remisión estable, se considera que el tratamiento que se esté aplicando con esteroides sistémicos (en los adultos >20 mg/día, en los niños >1 mg/kg/día) constituye una contraindicación para la vacunación contra la varicela. Los antecedentes de trastornos inmunitarios congénitos en miembros de la familia directa representan una contraindicación relativa. Afortunadamente, se dispone tanto de inmunoglobulina contra la varicela-zóster (VZIG) como de medicamentos antivíricos para el caso de que haya personas inmunodeprimidas que reciban la vacuna por equivocación. La administración de sangre, plasma o inmunoglobulina desde cinco meses antes hasta tres semanas después de la inmunización probablemente reducirá la eficacia de la vacuna. Debido al riesgo teórico de aparición del síndrome de Reye, se desaconseja el uso de salicilatos durante las seis semanas siguientes a la vacunación.

### Posición general de la OMS sobre nuevas las vacunas

Las vacunas destinadas a intervenciones de salud pública en gran escala deben:

- cumplir los requisitos de calidad definidos en la declaración de política general del Programa Mundial de Vacunas e Inmunización (GPV) sobre la calidad de las vacunas<sup>1</sup>;
- ser inocuas y tener un efecto significativo contra la enfermedad en todas las poblaciones destinatarias;
- cuando van destinadas a los lactantes o a los niños pequeños, adaptarse fácilmente a los calendarios y la cronología de los programas nacionales de inmunización infantil;
- no interferir de forma significativa con la respuesta inmunitaria a otras vacunas administradas simultáneamente;
- estar formuladas de manera que se tengan en cuenta las limitaciones técnicas normales, por ejemplo en lo referente a la refrigeración y la capacidad de almacenamiento;
- y venderse a precios apropiados para los distintos mercados.

### Posición de la OMS sobre las vacunas contra la varicela

Las vacunas actuales contra la varicela parecen ajustarse a las directrices indicadas de la OMS por lo que respecta a su utilización en los países industrializados. Sin embargo, desde una perspectiva mundial hay limitaciones debidas al precio y el sistema de

---

<sup>1</sup> Documento WHO/VSQ/GEN/96.02, inédito. Se puede solicitar a: Centro de documentación del GPV, Organización Mundial de la Salud, 1211 Ginebra 27, Suiza.

conservación. Por ejemplo, una de las vacunas disponibles ahora se debe conservar a -15°C y hay que utilizarla en 30 minutos desde la reconstitución.

La probabilidad de que todos los niños contraigan la varicela, unida a una estructura socioeconómica que supone unos costos indirectos elevados para cada caso, hace que la varicela sea relativamente importante en los países industrializados de clima templado. Se estima que en dichas zonas la vacunación infantil sistemática contra esta enfermedad es eficaz en función de los costos. De los limitados estudios de seroprevalencia realizados parece deducirse que la susceptibilidad a la varicela es más frecuente en los adultos de clima tropical que en los de zonas templadas. Así pues, desde el punto de vista de la salud pública la varicela podría tener mayor importancia de lo que antes había suponer en las regiones tropicales, en particular en las zonas en las que el VIH es muy endémico. Es necesario seguir investigando las consecuencias de la varicela a escala mundial. Por otra parte, en la mayoría de los países en desarrollo hay otras vacunas nuevas, por ejemplo contra la hepatitis B y los rotavirus y las vacunas conjugadas contra *Haemophilus influenzae* tipo b y antineumocócica, que tienen potencial para repercutir mucho más en la salud pública, por lo que se les debe conceder prioridad sobre las vacunas contra la varicela. Por consiguiente, la OMS no recomienda por el momento la inclusión de la vacunación contra la varicela en los programas de inmunización sistemática de los países en desarrollo.

La vacuna contra la varicela se puede utilizar a escala individual, para proteger a los adolescentes y los adultos sensibles, o a escala de la población, para cubrir a todos los niños como parte de un programa nacional de inmunización. La vacunación de los adolescentes y los adultos protegerá a las personas sujetas a riesgo, pero no tendrá consecuencias significativas para la epidemiología de la enfermedad en la población. Por otra parte, la utilización generalizada en la vacunación sistemática de los niños tendrá repercusiones significativas en la epidemiología de la enfermedad. Si se logra alcanzar y mantener una cobertura alta, la enfermedad podría prácticamente desaparecer. Si sólo se tiene una cobertura parcial, la epidemiología puede cambiar, provocando un aumento del número de casos en los niños de más edad y en los adultos. Por tanto, en los programas de vacunación infantil sistemática contra la varicela se debe tratar de conseguir una cobertura alta y sostenida.

Aunque las observaciones en determinados grupos de personas inmunodeficientes indican que la vacunación infantil contra la varicela también reduce el riesgo de herpes zóster, el periodo de observación desde la introducción de la vacuna es demasiado breve para poder extraer conclusiones sólidas acerca de su efecto preventivo del herpes zóster en la población general. Además, se requieren estudios de vacunación en adultos y personas de edad realizados cuidadosamente antes de formular recomendaciones relativas al uso de las vacunas contra la varicela para la prevención del herpes zóster en esos grupos de edades.

La formulación de recomendaciones sobre la posible utilización de esta vacuna en personas con determinados estados de inmunodeficiencia no entra en el ámbito del presente artículo. Hay varios grupos de expertos que asesoran al respecto, como el Comité Consultivo sobre Prácticas de Inmunización (ACIP) en los Estados Unidos.