

CONSEJERÍA DE SALUD

ACTUALIZACIONES EN **VACUNAS** 2008



ROTAVIRUS
NEUMOCOCO
VARICELA
HERPES ZÓSTER



JUNTA DE ANDALUCÍA

ACTUALIZACIONES EN **VACUNAS** 2008



ROTAVIRUS
NEUMOCOCCO
VARICELA
HERPES ZÓSTER

ACTUALIZACIONES en vacunas 2008 :
rotavirus, neumococo, varicela, herpes zóster.
-- [Sevilla] : Consejería de Salud, [2008]
52 p. : tablas ; 21 cm
1. Vacunación I. Andalucía. Consejería de
Salud
QW 806

Edita: Junta de Andalucía. Consejería de Salud
Diseño y maquetación: OBEMEDIA S.C.
Imprime: xxxxxxxx
Depósito Legal: xxxxxxx

PRESENTACIÓN

Desde hace unos años la investigación sobre vacunaciones ha aumentado considerablemente, lo que ha propiciado que en un corto periodo de tiempo dispongamos de un amplio arsenal de vacunas.

Desde una perspectiva de Salud Pública, el solo hecho de disponer de nuevas vacunas, no conlleva la necesidad de incorporarlas a los calendarios de vacunación, y de su consiguiente aplicación sistemática a la población.

Cada modificación del calendario vacunal, y concretamente la incorporación de nuevas vacunas al mismo, debe ir precedida de una reflexión en la que se analicen aspectos de eficacia, seguridad y eficiencia, así como lo que puede suponer para la salud de la población las alteraciones en la circulación de tipos específicos de un germen, que pueden venir propiciadas o al menos potenciadas, por el empleo de una vacunación, de la cual no se tiene evidencia científica completa.

El objetivo de la Secretaría General de Salud Pública y Participación es poner a disposición de los profesionales sanitarios las principales evidencias científicas encontradas hasta el momento en el ámbito de las vacunas, por un lado, para contribuir a la formación continuada de dichos profesionales, y por otro lado, para aportar con claridad los criterios científicos en los que se sustentan las decisiones sobre vacunaciones en nuestra comunidad autónoma.

Con este propósito presentamos este documento, en el que se recogen, de forma resumida, los aspectos más relevantes de la vacunación frente al **neumococo, rotavirus, varicela y herpes zóster**.

Es intención de la Consejería de Salud seguir aportando evidencias en materia de vacunas, para que los profesionales sanitarios dispongan de información independiente que les permita el correcto cumplimiento de sus funciones.

LA SECRETARIA GENERAL DE SALUD PÚBLICA Y PARTICIPACIÓN



ÍNDICE

SITUACIÓN ACTUAL DE LA VACUNACIÓN FRENTE A ROTAVIRUS EN ANDALUCÍA.....	8
SITUACIÓN ACTUAL DE LA ENFERMEDAD INVASIVA POR STREPTOCOCCUS PNEUMONIAE. IMPLICACIÓN DE LA VACUNACIÓN.....	18
VACUNACIÓN FRENTE A LA VARICELA.....	28
VACUNACIÓN FRENTE AL HERPES ZÓSTER.....	46

SITUACIÓN ACTUAL
DE LA VACUNACIÓN
FRENTE A ROTAVIRUS
EN ANDALUCÍA

1. ASPECTOS MICROBIOLÓGICOS¹

Rotavirus es un virus RNA que causa gastroenteritis principalmente en niños.

El Rotavirus está formado por dos capas proteicas concéntricas: la externa formada por las proteínas VP7 y VP4, que determinan el genotipos/serotipos (G y P, respectivamente), y la interna, formada mayoritariamente por la proteína VP6, que determina el grupo y subgrupo. Se han caracterizado 15 genotipos G y 23 serotipos P, así como 7 grupos y 4 subgrupos.

Se ha comprobado que existen importantes variaciones en la distribución de los tipos antigénicos circulantes entre diferentes poblaciones y/o períodos de tiempo. Se ha documentado más de 40.000 cepas según la combinación de las proteínas de superficie.

2. EPIDEMIOLOGÍA. MECANISMOS DE TRANSMISIÓN¹

El reservorio de la enfermedad es, probablemente, sólo el hombre.

El mecanismo de transmisión es fecal-oral, aunque se han detectado bajos títulos de virus en secreciones respiratorias y otros fluidos corporales. El virus es estable en el medio ambiente por lo que la transmisión puede ocurrir por ingestión de agua o comida contaminada, y mediante el contacto con objetos o superficies contaminadas. También la transmisión aérea, por gotas que se respiran, ha sido sugerida ya que pueden explicar algunas situaciones en las que no hay transmisión fecal-oral durante brotes de diarrea por rotavirus. A pesar de que es raro, también se puede transmitir la enfermedad a través del vómito.

El virus es transmisible durante la fase aguda y mientras persiste la excreción de éste. Generalmente deja de detectarse a los 8 días (puede llegar hasta 10) tras la infección aunque, en pacientes inmunodeprimidos, se ha notificado la excreción incluso pasados los 30 días.

La dosis infectiva es muy pequeña y el rotavirus es excretado en grandes cantidades en las heces de los niños infectados, lo que contribuye a la alta contagiosidad de este virus.

El rotavirus se encuentra en las manos de un 76-78% del personal sanitario, siendo ésta la principal vía de **transmisión nosocomial**. El virus es capaz de sobrevivir durante días en las manos y en superficies secas y poco porosas, en ambiente con poca humedad. La elevada proporción de portadores asintomáticos contribuye a su rápida diseminación.

El período de incubación es de 24 a 72 horas.

La población de riesgo son los niños entre 0 y 5 años de edad, siendo mayor el riesgo de deshidratación en los dos primeros años de vida. La máxima incidencia de infección está entre los 6 y 24 meses, y es menos frecuente en los tres primeros meses de vida, posiblemente debido a la protección conferida por los anticuerpos maternos adquiridos vía transplacentaria o mediante la lactancia.

En países de clima templado como el nuestro, el patrón **estacional** de la enfermedad es de predominio en invierno, con epidemias anuales generalmente entre los meses de noviembre y abril.

3. CLÍNICA, DIAGNÓSTICO, PROFILAXIS Y TRATAMIENTO¹

El rotavirus puede producir desde infección asintomática a enfermedad grave. La infección sintomática consiste en un cuadro de gastroenteritis aguda: vómitos y diarrea acuosa, pudiendo acompañarse de deshidratación y afectación importante del estado general, con presencia frecuente de fiebre y dolor abdominal. La duración de la enfermedad es de 3 a 9 días y en los casos en los se requiere hospitalización, la estancia media es de 4 días.

La infección neonatal, aunque frecuente en los centros hospitalarios es leve o asintomática en la mayoría de los casos, debido entre otros factores a la inmadurez del intestino del recién nacido, la menor virulencia de las cepas neonatales y la protección de los anticuerpos maternos.

En general se trata de un proceso autolimitado, con escasa incidencia de secuelas, siendo las más frecuentes la intolerancia transitoria a proteínas de leche de vaca y/o lactosa. La mortalidad en países desarrollados es prácticamente nula.

Para su **diagnóstico** es necesaria la confirmación de la infección con la detección del rotavirus en heces, mediante técnicas de enzimoimmunoensayo o aglutinación con látex.

El tratamiento es sintomático, encaminado a prevenir y tratar la deshidratación secundaria al proceso. Para ello está indicado el aporte de líquidos en forma de solución rehidratante oral que asegure el aporte hídrico y de electrolitos. En casos de incapacidad de ingesta de líquidos, deshidratación grave o afectación clínica importante será necesario el ingreso hospitalario y la administración de fluidoterapia intravenosa. En la actualidad se indica el comienzo precoz de la alimentación habitual del niño para favorecer la nutrición y la recuperación funcional del enterocito.

La profilaxis va encaminada a la higiene ambiental, con una limpieza adecuada de manos y objetos empleados en la manipulación de niños con cuadros diarreicos y la limpieza de todas las superficies y objetos con antisépticos adecuados (principalmente clorados).

4. VACUNAS FRENTE A ROTAVIRUS

Actualmente existen dos vacunas comercializadas en España y en el resto de Europa, Rotarix^{®2}, y Rota-Teq^{®3}, indicadas en la inmunización activa de niños a partir de 6 semanas de edad para la prevención de la gastroenteritis debida a una infección por rotavirus.

Rotarix[®] se da en dos dosis vía oral: la primera debe ser administrada a partir de las 6 semanas de edad con un intervalo entre dosis de al menos 4 semanas, la segunda dosis debe administrarse preferentemente antes de las 16 semanas de edad, y nunca después de las 24 semanas de edad.

Rota-Teq[®] debe administrarse en tres dosis vía oral: la primera a partir de las 6 semanas y no más tarde de las 12 semanas de edad, debe haber intervalos de al menos 4 semanas entre dosis, es preferible que las tres dosis sean administradas antes de las 20-22 semanas de edad y nunca después de las 26 semanas de edad.

Ambas vacunas están contraindicadas en niños inmunodeprimidos, niños con historia previa de invaginación intestinal, hipersensibilidad a la vacuna o malformación del tracto gastrointestinal. En niños con enfermedad aguda febril,

diarrea aguda o vómitos, la vacunación debe posponerse. Debe administrarse con un intervalo de 2 semanas con la vacuna VPO. No ha sido estudiada la administración concomitante de Rota-Teq® con la vacuna antimeningocócica conjugada del serogrupo C.

	RotaTeq® (WC3)	Rotarix® (RIX4414)
Laboratorio	Merck Sharp and Dohme	GlaxoSmithKline Biologicals
Composicion	Pentavalente bovina–humana	Monovalente humana
Genotipo/Serotipo	G1, G2, G3, G4, P1 [8]	G1, P1 [8]
Pauta de vacunación	3 dosis	2 dosis
Eficacia vs RV GEA ^a (RRR%)	74*	87,1*
Eficacia vs RV severa (RRR%)	98*	95,8*

a) GEA: gastroenteritis aguda.

*) Tomado de ficha técnica. RRR (Reducción de Riesgo Relativo)

Una revisión de la Cochrane de 2003⁴ concluyó que las vacunas antirrotavirus rhesus (en particular la RRV-TV, RotaShield®, retirada en menos de un año tras su licencia por el riesgo de invaginación intestinal) y la vacuna antirrotavirus humana 89-12 (precursor de Rotarix®) eran eficaces en la prevención de la diarrea causada por el rotavirus y la diarrea por todas las causas. Los resultados sobre mortalidad y seguridad fueron escasos e incompletos. Los autores recomiendan que los ensayos controlados aleatorios deben realizarse simultáneamente en países de ingresos bajos, medianos y altos. **Se observa una heterogeneidad importante entre los estudios que no permite desechar una estimación sesgada del efecto.**

Si consultamos los ensayos clínicos en los que están basados los datos de seguridad y eficacia de las vacunas comercializadas, vemos que la mayoría de los niños incluidos en los estudios vivían en países en vías de desarrollo, principalmente Latinoamérica, en donde la infección por rotavirus tiene mayor incidencia y gravedad^{5,6}. Algunos de estos trabajos no miden la eficacia, tan sólo la

inmunogenicidad mediante seroconversión o por método ELISA, no evaluando así la relevancia clínica de la vacunación^{7,8}.

En relación a la seguridad, hay dos estudios^{6,9} que muestran ausencia de riesgo de invaginación intestinal para ambas vacunas. En algunos estudios se ha visto un aumento significativo de fiebre en niños vacunados frente a placebo^{10,11,12}.

La revisión de Ruiz Aragón y cols. 2007¹³ concluye que la eficacia de Rotarix® es del 58-82% RRR, para gastroenteritis por rotavirus (66-85% en casos severos), y de 57,6-74,3% para Rota-Teq® (68,4-100% para casos severos).

5. RELEVANCIA CLÍNICA DE LA VACUNACIÓN EN ANDALUCÍA

5.1. Datos epidemiológicos en España y Andalucía

La epidemiología de la infección difiere entre los países industrializados y los países en vías de desarrollo. Nuestro objetivo con la vacunación sería la disminución del número de hospitalizaciones por gastroenteritis grave y la disminución de la incidencia del número de casos de gastroenteritis moderada o ligera, que son las más frecuentes.

En España existen datos del CMBD del año 2001, donde vemos que la tasa de incidencia de ingresos por rotavirus en niños menores de 1 año es de 358 ingresos por 100.000, y para niños de 1 a 4 años, de 102 ingresos por 100.000. Si extrapolamos esta incidencia a la población andaluza, tomando datos demográficos del Instituto de Estadística de Andalucía, para el año 2008, y suponiendo una cobertura vacunal del 95%, resulta que tenemos que vacunar de 300 a 307 niños menores de 1 año para evitar un ingreso por rotavirus. Para niños entre 1 y 4 años, habría que vacunar de 1.056 a 1.077, para evitar un ingreso por rotavirus. Para este cálculo, se ha tomado la eficacia en enfermedad severa que reflejan las fichas técnicas de Rota-Teq® (98%) y Rotarix® (95,8%), respectivamente. Si tomáramos la eficacia reflejada en la bibliografía referenciada, el número de niños vacunados aumentaría significativamente.

La **mortalidad** por rotavirus en países desarrollados es extremadamente baja. En España, durante los años 1999 a 2003 se ha consignado una única defunción por

infección por rotavirus, en el año 2000, en un niño de menos de 1 mes de vida. En Andalucía, la tasa de mortalidad asociada a la infección por rotavirus como causa primaria es inexistente.

Es importante señalar que debido a la gran variabilidad de los serotipos que pueden infectar al ser humano, cabe la posibilidad de que los genotipos/serotipos vacunales desaparezcan de la circulación y que recirculen otros distintos, dando como resultado una no disminución de la incidencia de la enfermedad y una modificación de la virulencia, tras la vacunación masiva¹.

La posibilidad de que la vacuna pueda utilizarse a nivel hospitalario en brotes de infección nosocomial podría ser útil, pero las vacunas disponibles no están indicadas en niños de edades menores a 6 semanas de vida, ni en niños inmunodeprimidos, que sería la población diana en este caso.

5.3 Coste efectividad de la Vacunación

Un estudio de coste-efectividad realizado en Estados Unidos mostró la improbabilidad de que la vacunación rutinaria fuera coste-efectiva en ese momento, a pesar de que la población estudiada presentó un alto número de infecciones severas por rotavirus¹⁴.

En Europa, el European Center for Disease Prevention and Control (ECDC) presenta cifras de análisis coste efectividad sobre las vacunas frente a rotavirus en Bélgica, con un ratio coste efectividad de entre 50.024 y 68.321 euros por año de vida ajustado por calidad. De reciente publicación encontramos también dos evaluaciones económicas, realizadas en Holanda¹⁵ y Francia¹⁶ que arrojan cifras entre 21.900 y 35.076 euros por año de vida ajustado por calidad para el caso holandés y entre 98.000 y 151.000 para el caso de Francia. Es de destacar la disparidad de resultados y que, incluso en el caso más favorable a la vacunación masiva, que sería el estudio de Holanda, los autores no pueden concluir que la vacunación rutinaria sea coste efectiva.

En España, Gil et al.¹⁷ indican que el coste anual asociado a las estancias hospitalarias por Rotavirus es de 3,6 millones de euros, al que habría que añadir los costes de los casos que no necesitan ingresos, las consultas de medicina de familia y los costes indirectos para obtener las cifras reales del impacto de esta infección. Sin embargo tan sólo considerando el precio de la vacuna para la proyección

de recién nacidos en España realizada por el Instituto Nacional de Estadística¹⁸ (510.000 niños para 2009), la vacunación masiva supondría un coste de entre 51 y 61,2 millones de euros, al que también habría que añadir los costes de consultas para la vacunación, los derivados de los posibles efectos adversos y los costes indirectos que generan. Por lo que se puede concluir que la **vacunación rutinaria presenta una baja eficiencia.**

En Andalucía, si consideramos que un ingreso por rotavirus supone un coste de unos 1.600€¹⁹, y en base a los datos aportados anteriormente de incidencia en nuestra población, el coste de la vacunación completa de un niño debería ser inferior a 5€ para que la implantación de la vacuna en calendario vacunal fuera coste-efectiva. Esto es improbable, cuando el precio de venta al público (PVP) de una pauta vacunal completa está alrededor de los **190€.**

6. CONCLUSIÓN

Esta baja eficiencia de la medida, desde una perspectiva de salud pública, y la posibilidad de modificar la incidencia de serotipos/genotipos circulantes, han motivado que la Ponencia de Vacunas de la Comisión de Salud Pública del Sistema Nacional de Salud¹, realizara en 2006, la siguiente recomendación para todo el ámbito nacional:

“No introducir la vacunación frente a rotavirus en el calendario de vacunación establecido por el Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud.

No existiendo grupos de riesgo en los que selectivamente recomendar la vacunación y no habiendo recomendación de introducir la vacuna en el calendario de vacunación, se considera que la no financiación de esta vacuna por el Sistema de Salud estaría en concordancia con la recomendación establecida”.

Esta recomendación se hace extensible a la Comunidad Autónoma Andaluza por todo lo expuesto anteriormente.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ministerio de Sanidad y Consumo. Situación epidemiológica de las gastroenteritis producidas por rotavirus. [Monografía en Internet]. Madrid. Junio 2006. [Accedido Abril 2008]. Disponible en: <http://www.avpap.org/gtdocencia/rotaviruscav.pdf>
2. Ficha técnica Rotarix®.
3. Ficha técnica Rota-Teq®.
4. Soares-Weiser K, Goldberg E, Tamimi G, Pitan OC, Leibovici L Vacuna antirrotavirus para la prevención de la diarrea (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, 2007 Número 4. Oxford: Library, 2007 Issue 4. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).
5. Ruiz-Palacios GM, Perez-Schael I, Velazquez FR, et al. Safety and efficacy of an attenuated vaccine against severe rotavirus gastroenteritis. N Engl J Med. 2006; 354: 11-22.
6. Vesikari T., Matson DO, Dennehy P, et al. Safety and efficacy of a pentavalent human-bovine (WC3) reassortant rotavirus vaccine. N Engl J Med. 2006; 354:23-33.
7. Vesikari T, Karvonen A, Puustinen L, et al. Efficacy of RIX4414 live attenuated human rotavirus vaccine in Finnish infants. Pediatr Infect Dis J. 2004; 23: 937-43.
8. Dennehy PH, Brady RC, Halperin SA, et al. A short report on the high-lights of world-wide development of RIX4414: a North American experience comparative evaluation of safety and immunogenicity of two dosages of an oral live attenuated human rotavirus vaccine in infants in the United States and Canada. Vaccine. 2006; 24: 3780-1.
9. Rotarix, live attenuated human rotavirus vaccine oral (GSK). Document for the VRBPAC. February 20-21, 2008.
10. Bresse JS, El Arifeen S, Azim T, et al. Safety and immunogenicity of tetravalent rhesus-based rotavirus vaccine in Bangladesh. Pediatr Infect Dis J. 2001; 20:1136-43.
11. Vesikari T, Karvonen AV, Majuri J, et al. Safety, efficacy and immunogenicity of 2 doses of bovine-human (UK) and rhesus-rhesus-human rotavirus reassortant tetravalent vaccines in Finnish children. J Infect Dis. 2006; 194: 370-6.

12. Block SL, Vesikari T, Gooveia MG, et al. Efficacy, immunogenicity and safety o a pentavalent human-bovine (WC3) reassortant rotavirus vaccine at the end of shef life. *Pediatrics*. 2007; 119: 11-8.
13. Ruiz-Aragón J, Márquez-Peláez S, y Villegas R. Eficacia y seguridad de las vacunas antirrotavirus. Revisión sistemática de la literatura científica. *Vacunas*. 2007; 8(4):182-90.
14. Widdowson MA, Meltzer MI, Xinzhi Zhang et al. Cost-effectiveness and potential impact of rotavirus vaccination in the Unites States. *Pediatrics*. 2007; 119: 684-697.
15. Goossens LMA, Standaer B, Hartwig N, Hövels AM, Al MJ. "The cost-utility of rotavirus vaccination whit Rotarix™ (RIX4414) in Netherlands." *Vaccine* (2008). 26:1118-27.
16. Melliez H, Levybruhl D, Boelle PY, Dervaux B, Baron S, Yazdanpanah Y. Cost and cost-effectiveness of childhood vaccination against rotavirus in France. *Vaccine* (2008). 26: 706-15.
17. Gil A, Carrasco G, Jiménez R, San-Martín M, Oyaguéz I, Gonzalez A. "Burden of hospitalizations attributable to rotavirus infection in children in Spain, period 1999-2000." *Vaccine* (2004). 22: 2221-25.
18. Proyecciones de población a corto plazo. Instituto Nacional de Estadística. [Internet]. Disponible en www.ine.es. Fecha de consulta: abril de 2008.
19. Sanz FJ, Roa MA, García ME, Tejedor JC, Sebastián M. Rotavirus: vieja enfermedad, nuevas vacunas. *Rev Pediatr Aten Primaria*. 2008; 10:89-98.

1. ANTECEDENTES

La infección por *Streptococcus pneumoniae*, Sp, produce un amplio rango de patologías, desde enfermedades comunes del tracto respiratorio superior hasta formas graves de enfermedad neumocócica invasora (ENI) . La ENI incluye bacteriemia, sepsis, meningitis y neumonía bacteriémica. La bacteriemia se incluye entre las ENI pero se trata de un hallazgo casual por hemocultivo, no siendo un problema clínico ni de salud pública.

La **vacuna conjugada heptavalente (PVC-7), Prevenar®**, es activa frente a 7 de los 40 serogrupos y 90 serotipos de neumococo que afectan a humanos. Estos son los serotipos **4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, y 23F**. La vacuna está indicada para la inmunización activa frente a ENI causada por los serotipos incluidos en la vacuna, desde los 2 meses hasta los 2 años de edad. La pauta son 3 dosis a los 2, 4 y 6 meses y una dosis de recuerdo entre los 12 y 15 meses de edad. La duración de la protección de la vacuna no se conoce todavía.

2. EXPERIENCIA EN ESTADOS UNIDOS (EE.UU.)

Estados Unidos es el país que primero introdujo la vacuna en el mundo, en Octubre de 2000, y es por tanto el de más experiencia acumula del uso de la misma. La vacuna, fabricada en Estados Unidos, incluía casi el 90% de los serotipos que circulaban en Estados Unidos y Canadá. En 2004 las coberturas alcanzaban el 73% con 3 o más dosis en menores de dos años.

Consideramos importante destacar lo siguiente:

1. EE.UU. presentaba una alta incidencia de ENI en niños de 1-2 años de edad en población general y en especial en algunas razas indias, incidencia altísima que justificó la introducción de la vacuna en calendario vacunal. Sin embargo EE.UU., entre otros países, calcula esta incidencia utilizando todas las formas de ENI, incluyendo las bacteriemias ocultas, que solo son generalmente hallazgos de laboratorio sin significación clínica².

2. Aunque en una primera etapa tras la vacunación se observó un importante descenso de ENI causado por los serotipos incluidos en la vacuna³⁻⁶, estudios más recientes⁷ muestran que tras la vacunación masiva en EE.UU., se ha incrementado significativamente la ENI entre niños y mayores de 65 años por determinados serotipos no incluidos en la vacuna 3, 15, 19A, 22F y 33F, lo que sugiere que se está produciendo una sustitución (reemplazamiento) en los serotipos de SP asociados con ENI. Estos cambios han ocurrido con mayor magnitud en determinadas poblaciones, como los aborígenes de Alaska que presentan elevadas tasas de colonización y donde se ha producido un importante rebote en la incidencia de ENI hasta niveles muy próximos a los de la época prevacunal⁸. El serotipo 19A es actualmente el principal responsable de ENI dentro de Estados Unidos, con incrementos superiores al 300% en las tasas de incidencia en 4 años. Este serotipo presenta importantes problemas de multirresistencia, y determinadas clonas multirresistentes se asocian con mastoiditis complicadas⁹, lo que podría deberse a una mayor virulencia intrínseca.
3. También se ha observado en ciertas áreas geográficas norteamericanas (Utah) un aumento significativo de casos graves como el empiema parapneumónico¹⁰ entre el período prevacunal (1996-2000) y postvacunal (2001-2004), causado principalmente, en ambos periodos por el serotipo 1, aunque en el periodo postvacunal aumentó la aparición de los serotipos 3 y 19A. El serotipo 3 se ha asociado con mayor mortalidad en adultos y recientemente se ha comprobado su mayor virulencia intrínseca en niños donde se asocia de forma significativa con neumonías necrotizantes¹¹⁻¹³.
4. Así mismo, se ha observado un descenso en la resistencia a antibióticos¹⁴ como la penicilina¹⁵, eritromicina y cotrimoxazol, sin embargo estos efectos pueden ser transitorios, como parece deducirse de recientes publicaciones que alertan sobre incrementos de resistencia de alto nivel entre serotipos no vacunales^{16,17}.

3. EXPERIENCIA EN ESPAÑA

En el año 2001 se autorizó la vacuna en Europa, donde cubre un menor número de serotipos prevalentes comparado con Estados Unidos, en torno al 75%. En España, en el periodo de 1990 a 1996, un 68,2% de los serogrupos/serotipos circulantes, en niños de 0 a 4 años, estarían cubiertos por la vacuna PCV-7¹.

En nuestro país, la Comisión de Salud Pública, en su reunión de 21 de junio de 2001, recomendó la vacuna para inmunización activa contra ENI en niños entre 2 meses y 5 años que presentan enfermedades crónicas, en niños inmunocomprometidos con mayor riesgo de padecer enfermedad neumocócica o sus complicaciones y en niños con infección por VIH sintomáticos o asintomáticos.

Es importante resaltar que la interpretación de los hallazgos está dificultada por falta de datos fiables sobre la cobertura de vacunación infantil que se estima que es inferior al 50% en niños menores de 2 años con tres o más dosis¹.

Señalamos los siguientes puntos relevantes:

1. En dos hospitales de Madrid, se ha observado un aumento del número de casos de neumonía de posible origen neumocócico y de los casos complicados en menores de 14 años desde 2001 a 2004¹⁸, y un aumento de la incidencia de derrame pleural paraneumónico en menores de 16 años desde 1999 a 2005¹⁹.
2. En Barcelona, un estudio²⁰ realizado tomando como periodo prevacunal 1999-2001 y periodo postvacunal 2002-2004, mostró que no hubo disminución de ENI en menores de 5 años tras la introducción de la vacuna, pero sí hubo un aumento significativo de casos causados por serotipos diferentes a los incluidos en la vacuna y un aumento del número de empiema. Se observó un descenso de resistencia a penicilina y macrólidos.
3. Otro estudio reciente²¹ (1997-2001 prevacunal y 2002-2006 postvacunal) mostró: una cobertura vacunal del 45-50%; un aumento importante entre ambos periodos del número de ENI, tanto en menores de 2 años como en niños entre 2-4 años; aumento del 350% de neumonía y/o empiema en menores de 5 años; aumento de los serotipos no incluidos en la vacuna, en especial 1, 5, 19A y 6A; y disminución de resistencia a penicilina.

4. EXPERIENCIA EN ANDALUCÍA

1. La frecuencia anual de casos de ENI en los dos principales hospitales pediátricos de la comunidad fue similar cuando se compararon un periodo de muy baja penetración vacunal con otro de mayor cobertura vacunal (56 casos en 2002-2003 vs 54 casos en 2004-2005), mientras que la proporción de ENI causada por serotipos no vacunales se incrementó de forma significativa (33% en 2002-2003 vs 62% en 2004-2005, $p < 0.01$)²².
2. En estos dos centros hubo un incremento significativo en el número de casos de empiema pleural entre 1998-2001 y 2002-2005 (15 vs 43, $p < 0.02$) y esta tendencia ha continuado en 2006 y 2007 (> 60 casos anuales). La etiología neumocócica fue predominante en estos casos ($> 80\%$) y solamente un 16% de los empiemas neumocócicos se asociaron a serotipos vacunales^{13,22}. El serotipo 1 fue responsable de aproximadamente la mitad de casos. Otros serotipos relevantes fueron 3, 5, 7F y 19A. Los serotipos 1, 5 y 7F muestran una elevada invasividad y son actualmente serotipos claramente emergentes en nuestro país^{23,24}.

5. CONCLUSIONES

- **La introducción de la vacuna ha podido propiciar la sustitución de los serotipos habituales de Sp por serotipos más invasivos y/o virulentos. Por el momento se desconocen las consecuencias que puede traer la eliminación de la flora normal, o de cepas específicas de una especie, debido al uso de una vacuna²⁵.**
- **El aumento del número de casos de ENI por serotipos no vacunales es un hecho demostrado, del que se desconoce si puede asociarse o no a la introducción de la vacuna; esta duda nos da motivo para la prudencia y la reflexión.**
- **Hay una coincidencia temporal entre el aumento de empiema (y otras formas graves de enfermedad neumocócica) y la introducción de la vacuna, y aunque no se puede afirmar que el reemplazo de serotipos sea el único responsable de dicho incremento, este es un hecho que nos obliga a ser muy cautos con la vacunación.**
- **Hay pocos estudios que valoren los beneficios clínicos de la vacuna en nuestro medio. Ya hemos visto que la ENI incluye casos sin relevancia clínica²⁶.**
- **Por todo esto, antes de añadir nuevas actuaciones no justificadas, es el momento de la reflexión, de la búsqueda de la evidencia científica²⁷ y de implantar y desarrollar sistemas de vigilancia activa de la enfermedad neumocócica²⁸. Mientras tanto esperaremos una nueva vacuna que incluya un mayor número de cepas de Sp y que sea efectiva²⁵.**

6. BIBLIOGRAFÍA

1. Enfermedad invasora por *Streptococcus pneumoniae*. Ministerio de Sanidad y Consumo. Abril 2006.
2. Informe para la comisión de Salud Pública. Consejería de Salud. Junta de Andalucía. Octubre 2006.
3. Whitney CG, Farley MM, Hadler J, et al. Decline in invasive pneumococcal disease after the introduction of protein-polysaccharide conjugate vaccine. *N Engl J Med*. 2003;348:1737-1746.
4. Flannery B, Schrag S, Bennett NM, et al. Impact of childhood vaccination on racial disparities in invasive *Streptococcus pneumoniae* infections. *JAMA*. 2004;291:2197-2203.
5. Poehling KA, Talbot TR, Griffin MR, et al. Invasive pneumococcal disease among infants before and after introduction of pneumococcal conjugate vaccine. *JAMA* 2006;295:1668-1674.
6. Black S, Shinefield H, Baxter R, et al. Impact of the use of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine on disease epidemiology in children and adults. *Vaccine* 2006;24(suppl 2):S2-S80.
7. Hicks, LA, Harrison LH, Flannery B et al.. Incidence of pneumococcal disease due to non-pneumococcal conjugate vaccine (PCV7) serotypes in the United States during the era of widespread PCV7 vaccination, 1999-2004. *J Infect Dis* 2007;196:1346-54..
8. Singleton RJ, Hennessy TW, Bulkow LR, et al. Invasive pneumococcal disease caused by nonvaccine serotypes among Alaska native children with high levels of 7-valent pneumococcal conjugate vaccine coverage. *JAMA* 2007;297:1784-92.
9. Ongkasuwan J, Mason EO, Kaplan S et al.. Acute pneumococcal mastoiditis in children and the emergence of multidrug resistant serotype 19A isolates. *Pediatrics* 2008; 122: 34-39.
10. Byington CL, Korgenski K, Daly J et al. Impact of the pneumococcal conjugate vaccine on pneumococcal parapneumonic empyema. *Ped Infect Dis J* 2006;25:250-4.
11. Martens P, Worm SW, Lundgren B et al.. Serotype-specific mortality from invasive *Streptococcus pneumoniae* disease revisited. *BMC Infect Dis* 2004; 4:21.

12. Bender JM, Ampofo K, Korgenski K, et al. Pneumococcal necrotizing pneumonia in Utah: does serotype matter? *Clin Infect Dis* 2008; 46:1346–52.
13. Obando I. Papel de la expansión de los nuevos clones sobre el origen de los empiemas neumocócicos. *Vacunas* 2008;9 supl 1:1-5.
14. Hennesy TW, Singleton RJ, Bulkow RL et al. Impact of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine on invasive disease, antimicrobial resistance and colonization in Alaska natives: progress towards elimination of health disparity. *Vaccine* 2005; 23: 5464-73.
15. Kyaw MH , Lynfield R, Schaffner W et al.. Effect of introduction of the pneumococcal conjugate vaccine on drug-resistant *Streptococcus pneumoniae*. *N Engl J Med* 2006;354: 1455-63.
16. Hanage WP, Huang SS, Lipsitch M et al. Post-PCV7 changes in antibiotic resistance among nonvaccine pneumococcal strains in 16 Massachusetts communities. *J Infect Dis* 2007; 195: 347-352.
17. Pichichero PE, Casey JR. Emergence of a multiresistant serotype 19A pneumococcal strain not included in the 7-valent conjugate vaccine as an otopathogen in children. *JAMA* 2007;298:1772–8.
18. Del Castillo Martín F, Lodoso Torrecilla B, Baquero Artigao F et al. Incremento de la incidencia de neumonía bacteriana entre 2001 y 2004. *An Pediatr (Barc)* 2008; 68:99-102.
19. Bueno Campaña M, Agúndez Reigosa B, Jimeno Ruiz S et al.. ¿Está aumentando la incidencia de derrames pleurales paraneumónicos?. *An Pediatr (Barc)* 2008; 68:92-8.
20. Calbo E, Díaz A, Canadell E et al.. Invasive pneumococcal disease among children in a health district of Barcelona: early impact of pneumococcal conjugate vaccine. *Clin Microbiol Infect* 2006; 12:867-872.
21. Muñoz-Almagro C, Jordan I, Gene A et al.. Emergence of invasive pneumococcal disease caused by nonvaccine serotypes in the era of 7-valent conjugate vaccine. *CID* 2008; 46:174-82.
22. Obando I, Arroyo L, Sánchez Tatay D et al. Molecular epidemiology of pediatric invasive pneumococcal disease in Southern Spain after heptavalent pneumococcal conjugate vaccine introduction. *Clin Microbiol Infect* 2007;13.347-8.

23. Brueggemann AB, Griffiths, Meats E, Peto T, Crook DW, Spratt BG. Clonal relationships between invasive carriage *Streptococcus pneumoniae* and serotype- and clone-specific differences in invasive disease potential. *J Infect Dis.* 2003;187:1424-1432.
24. Fenoll A, Tarrago D, Casal J. Impacto de la vacuna neumocócica sobre la epidemiología de serotipos y resistencia de neumococo. En Navarro Merino M, Andres Martin A, Pérez Perez G eds. *Avances en Neumología Pediátrica.* Majadahonda (Madrid): Ergon, 2008;p 35-48.
25. Beal B. Vaccination with the pneumococcal 7-valent conjugate: a successful experiment but the species is adapting. *Expert Rev Vaccines* 2007; 6: 297-301.
26. Meremikwu MM. Sick cell disease. *BMJ Clinical Evidence.*
27. García-Algar O, Mtnez-Roig A. ¿Aumenta el empiema paraneumónico? *An Pediatr (Barc)* 2008;68:89-91.
28. Martín-Torres F, Bernaola Iturbe E, Jiménez Sánchez F et al.. ¿Por qué hay más empiemas pediátricos en España? *An Pediatr* 2008;68:158-64.

VACUNACIÓN
FRENTA A
LA VARICELA

1. DESCRIPCIÓN DE LA ENFERMEDAD VARICELA-ZÓSTER¹

1.1. Epidemiología

- La varicela es una enfermedad causada por el virus varicela-zóster (VVZ) que produce dos formas clínicas diferentes, la varicela, que es la infección primaria y se caracteriza por una erupción exantemática generalizada, y el herpes zóster (HZ) que es debido a la reactivación de la infección latente y se trata de una enfermedad con afectación cutánea localizada.
- El virus entra en el organismo por la vía respiratoria (secreciones respiratorias o fluido de lesiones cutáneas de un enfermo), y se replica localmente en la nasofaringe y en los nódulos linfáticos regionales. Se produce una viremia primaria que disemina el virus al hígado, bazo y ganglios sensitivos (4-6 días tras infección). Una segunda viremia transportará el virus a la piel produciendo la erupción cutánea característica de la enfermedad (10-14 días tras infección).
- Tras la primoinfección, el virus permanece de forma latente acantonado en los ganglios dorsales de la médula espinal y ante una pérdida de inmunidad celular, puede reactivarse y causar el herpes-zóster en un 15-20% de los casos.
- La varicela es altamente contagiosa, (tasa de ataque secundaria en ambiente familiar puede ser del 86%). El virus también se transmite desde pacientes con HZ, pero la tasa de ataque secundaria en un ambiente familiar es menor.
- El período de transmisibilidad varía desde 1-2 días antes del comienzo del exantema hasta que todas las lesiones están en fase de costra, unos 4-5 días después de la aparición del exantema. Los pacientes inmunocomprometidos pueden ser contagiosos más tiempo.
- El período de incubación, es de 14-15 días, pudiendo variar entre 10 y 21 días. Puede ser más prolongado en pacientes inmunocomprometidos o que han recibido gammaglobulina frente a varicela-zóster.
- El único reservorio es el hombre.

1.2. Características clínicas

Infección Primaria, Varicela

- La varicela en niños sanos es generalmente una enfermedad benigna y autolimitada (entre 3-5 días) aunque en niños inmunocomprometidos así como en adultos, es más severa y duradera.
- Se manifiesta por un exantema generalizado, fiebre y malestar general. La fiebre suele ser moderada (37,7-38,8°C) y persiste durante los 2-4 días primeros del exantema; éste es de tipo vesicular y se distribuye de forma centrífuga existiendo de forma simultánea lesiones cutáneas en distinta fase de evolución.
- La primoinfección proporciona una inmunidad para toda la vida aunque se puede dar una recurrencia de varicela en personas inmunocomprometidas.
- El riesgo de complicaciones por varicela varía según la edad; son poco frecuentes en niños sanos y existe mayor riesgo para los mayores de 15 años, menores de 1 año y personas inmunocomprometidas.

Enfermedad recurrente, Herpes zóster

- El herpes zóster es una enfermedad que se presenta en el 20% o más de la población. Aunque puede aparecer a cualquier edad, la mayoría de los casos ocurren en individuos de más de 45 años y es muy poco frecuente en menores de 10 años.
- Se manifiesta como un exantema vesiculoso circunscrito a un dermatoma, generalmente asociado a dolor intenso, hiperestésias y prurito.
- Los factores de riesgo asociados al HZ² son: en la infancia, haber sufrido una infección de varicela intraútero o haber tenido varicela durante el primer año de vida, y en el adulto, la edad avanzada y la inmunosupresión.

1.3. Complicaciones

De la Varicela

- La complicación más frecuente es la **sobreinfección** bacteriana de la piel por *Staphylococcus aureus* o *Streptococcus pyogenes*, siendo además la causa

más frecuente de hospitalización y de atención ambulatoria por varicela en niños.

- La incidencia de complicaciones extracutáneas es baja, siendo las más frecuentes son las del sistema nervioso central. En algunas zonas, se describe³ un aumento de la incidencia de estas complicaciones, manifestándose por una **ataxia cerebelosa o una encefalitis**. Suelen aparecer entre 2-6 días tras el exantema, en ocasiones hasta 3 semanas después, y ambas son benignas por lo general, y remite en 2-4 semanas, siendo muy raro que produzcan secuelas. Se ha estimado que la ataxia cerebelosa ocurre en 1 de cada 4.000 casos en niños menores de 15 años. En adultos, la encefalitis es una complicación más grave y potencialmente fatal y se estima que afecta a un 0,1-0,2% de los pacientes con varicela. La encefalopatía del Síndrome de Reye es muy inusual actualmente y ocurre casi exclusivamente en niños que han tomado aspirina.
- La **neumonía** por varicela es una de las complicaciones más grave de esta infección, y es más frecuente en adolescentes y adultos que en niños. Suele aparecer a los 3-5 días de evolución de la enfermedad. Se estima una frecuencia de 1 de cada 400 casos en adultos.
- **Otras complicaciones más raras** de la varicela son: la meningitis aséptica, la mielitis transversa, el Síndrome de Guillain-Barré, trombocitopenia, la varicela hemorrágica, la púrpura fulminante, glomerulonefritis, miocarditis, artritis, orquitis, uveítis, iritis y hepatitis.

Del Herpes zóster⁴

- La complicación más debilitante del HZ es la **neuralgia posherpética (PHN)**, un dolor crónico y debilitante que puede durar meses o incluso años, y que se da entre el 10 - 18% de los pacientes con zóster
- Otra complicación es el **zóster oftálmico** que ocurre entre el 10-25% de los episodios de zóster y puede resultar en un prolongado o permanente dolor, cicatriz facial y pérdida de visión.

1.4. Varicela en el embarazo, infección congénita y perinatal

- La infección intrauterina en el primer trimestre del embarazo (20 semanas) se manifiesta clínicamente en el neonato como “*síndrome de varicela congénita*” con un riesgo del 2% de presentar anomalías congénitas: bajo peso al nacer, hipoplasia de extremidades, cicatrices cutáneas, atrofia muscular localizada, atrofia cortical, coriorretinitis y microcefalia. Aunque la transmisión del virus puede ocurrir en el segundo y tercer trimestre del embarazo, rara vez se asocia a estos defectos.
- La infección materna por varicela entre 5 días antes y 2 días después del parto, tiene un riesgo muy elevado de *infección neonatal grave*, con tasa de ataque del 20% y tasa de letalidad del 30%. Se cree que es debida a la exposición fetal a la varicela sin la protección de los anticuerpos maternos y a la inmadurez del sistema inmune neonatal; en cambio los neonatos de madres infectadas en los 5 o más días previos al parto, normalmente tienen un curso benigno por la protección de los anticuerpos maternos. La infección neonatal se asocia con la aparición temprana de HZ en los niños.

2. LA ENFERMEDAD COMO PROBLEMA DE SALUD PÚBLICA

2.1. Incidencia de la enfermedad

- A través de la información obtenida de la Red de Médicos Centinela (RMC), en el período 1997-2004, se observó una incidencia de varicela en la comunidad de Madrid de 742,5 (95% IC: 687,2-797,7) a 1.239,6 (95% IC: 1164,5-1313,4) casos por 100.000 habitantes-año⁵. No hubo diferencias por sexo (51,4% de los casos fueron en varones y 48,6% en mujeres). El 60% de los casos ocurrieron en niños menores de 5 años, y el 90% en niños menores de 10 años. Por encima de los 15 años, la incidencia es muy baja. La exposición a la enfermedad ocurrió en guarderías y escuelas (74,3% de los casos), y en casa (25,0%). La enfermedad muestra un pico de mayor incidencia entre mayo-julio, y una

bajada en octubre. Estos resultados son similares a los encontrados en otros países de Europa⁶. Del total de casos de varicela registrados⁵ (9856 casos), se detectaron 364 casos de complicaciones (incidencia de 3,7%), siendo el más frecuente (68,6% de los 364 casos de complicaciones) sobreinfección cutánea. Los autores consideran que mediante este sistema, no detectan el 100% de las complicaciones pues trabajan con una muestra del 2% de la población total.

- La incidencia de herpes zóster⁵ fue de 249,9 (95% IC:217,9-282,0) a 359,4 (95% IC: 322,3-396,6) casos por 100.000 habitantes-año, con diferencias por sexo (59,2% de los casos se dieron en mujeres y el 40,8% en hombres). Se observó un aumento de la incidencia anual, particularmente en los grupos de edad más avanzada.

2.2. Hospitalización y mortalidad por varicela y herpes zóster

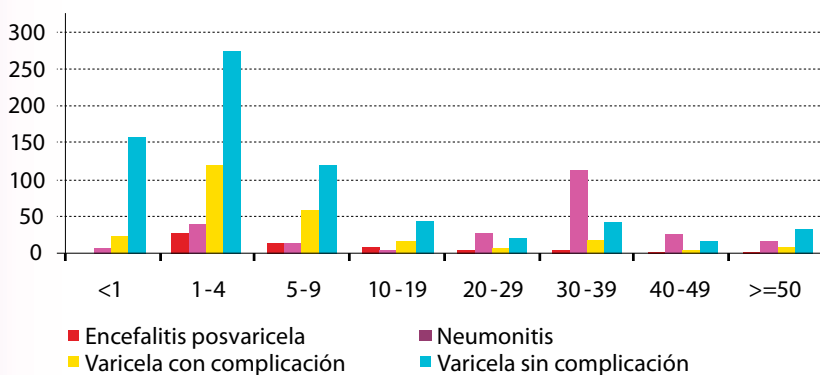
En España⁷, en el período 1999-2000, a través del CMBD, se observa un total de 3083 hospitalizaciones por varicela y 6324 por herpes zóster, representando una incidencia anual de 4,1 y 8,4/100.000 habitantes-año respectivamente.

Grupo de edad Varicela	España ⁷ media anual hospitalización	Incidencia ⁷ Varicela(100000 personas-año)	España ⁷ media anual muertes	Andalucía ⁸ media anual hospitalización
<1 años	225	60,3	0	38
1-2 años	149	20,3	0	92 (de 1-5 años)
3-5 años	359	32,8	1	
6-10 años	171	9,2	0,5	42
11-20 años	76	1,7	2	15
21-30 años	159	2,6	1	12
31-50 años	316	2,9	4,5	46
>50 años	89	0,7	6,5	12
Total	1542	4,1	15,5	257

Grupo de edad Herpes Zóster	HZ ⁷ media anual hospitalización	Incidencia HZ ⁷ (100.000 personas-año)	Media ⁷ anual muertes por Herpes-Zóster
0-14 años	98	1,7	0
15-20 años	32	1,1	0,5
21-30 años	94	1,5	0,5
31-50 años	465	4,3	11
>50 años	2.474	20,8	103
Total	3.162	8,4	115

En Andalucía, datos del CMBD entre 2001-2005, muestran un número de altas hospitalarias por varicela recogidas en la tabla de arriba⁸. El mayor porcentaje de altas corresponde a varicela sin mención de complicación, seguido de neumonitis, varicela con complicación y encefalitis.

Altas por grupo de edad y código diagnóstico. Varicela Andalucía 2001-2005



En este mismo período de cinco años, el alta por defunción ocurrió en 11 casos⁸. En ocho casos, la causa de defunción fue neumonitis por varicela. Nueve defunciones fueron en adultos mayores de 29 años (81,8%) y dos en niños de 9 años y 1 año, este último con una anomalía cardíaca congénita.

3. LA VACUNA DE LA VARICELA

3.1. Características de las vacunas disponibles¹

La vacuna contra la varicela es una preparación liofilizada de virus vivos atenuados. Existen dos preparados comerciales:

VARILRIX® (GlaxoSmithKline) virus cepa OKA-RIT, y, según su ficha técnica, está indicada para:

- Inmunización activa frente a la varicela en adultos y adolescentes sanos (≥ 13 años) seronegativos para el virus de la varicela-zóster y que, por lo tanto, tienen riesgo de desarrollar varicela.
- La inmunización activa frente a la varicela de pacientes susceptibles de riesgo con leucemia, tratamiento inmunosupresor, enfermedades crónicas y trasplante programado de órgano y a sus contactos próximos sanos seronegativos con riesgo grave de padecer varicela incluidos menores de 13 años y personal sanitario.

En individuos ≥ 13 años deben administrarse dos dosis (de 0,5 ml de vacuna reconstituida cada una de ellas), con un intervalo entre las dosis de aproximadamente ocho semanas (intervalo mínimo de seis semanas). **VARILRIX no está indicado para su uso sistemático en niños.**

VARIVAX® (Aventis Pasteur MSD) virus cepa OKA/MERCK, y, según su ficha técnica, está indicada para:

- Inmunización activa para la prevención primaria de la varicela en individuos de edad igual o superior a 12 meses.

VARIVAX también se puede administrar a individuos susceptibles que han estado expuestos a varicela. Existen algunos datos que indican que la vacunación hasta 5 días después de la exposición puede modificar el curso de la infección.

Los individuos de edad comprendida entre 12 meses y 12 años deben recibir una dosis única de 0,5 ml (aunque tenemos conocimiento de que se va a modificar la ficha técnica, de modo que la pauta de la primovacuna será de dos dosis). **VARIVAX no se debe administrar a individuos menores de 1 año.** Los individuos de 13 años de edad y mayores deben recibir dos dosis de 0,5 ml administradas con un intervalo de 4-8 semanas.

3.2. Efectividad de la vacunación y duración del efecto

- De 1995 a 2000 (6 años) los casos de varicela en tres áreas de Estados Unidos⁹ disminuyeron un 71%, 84% y 79% respectivamente. El descenso se produjo en todos los grupos de edad, especialmente en niños de 1-4 años. Combinando las tres áreas, las hospitalizaciones debidas a varicela disminuyeron de 2,7-4,2 por 1.000.000 habitantes en 1995-1998, a 0,6 y 1,5 por 100.000 habitantes en 1999 y 2000, respectivamente ($p=0,15$, disminución no significativa). En 2000 la cobertura vacunal en niños de 19-35 meses fue 82,1%, 73,6%, y 83,8% para cada área, respectivamente.
- Un estudio caso-control¹⁰ encontró una efectividad en sujetos de 13 meses a 16 años (vacunados con una dosis si eran menores de 13 años y con dos dosis si eran mayores), del 85% (95% IC: 78-90%) para cualquier tipo de varicela, y del 97% (95% IC: 3-99%) para varicela moderada a severa.
- Otra rama de este estudio¹¹, concluye que la vacunación de la varicela tiene una efectividad que disminuye significativamente después del primer año desde la vacunación, aunque los casos de varicela en vacunados son benignos (**breakthrough varicella**: se define como la varicela que aparece en sujetos vacunados y seroconvertidos correctamente, en los que aparecen signos al menos 42 días después de la vacunación y mantienen la capacidad de transmitir la enfermedad a otros susceptibles). También concluye que si vacunamos a niños menores de 15 meses, la efectividad es significativamente menor en el primer año tras la vacunación, comparada con niños vacunados ≥ 15 meses (73% vs 99%, $p=0,01$), aunque esta diferencia en los años subsecuentes no difiere significativamente entre ambos grupos (81% vs 88%, $p=0,17$).
- Un metaanálisis¹² que incluye 14 estudios sobre epidemias de varicela, en 3157 niños entre 4 meses y 12 años de edad, presenta una efectividad, para una dosis de vacuna, del 72,5 % (95% IC: 68,5-76,0%). Este metaanálisis muestra la efectividad limitada de una sola dosis de vacuna, no sólo por fallo de la vacunación primaria, sino también porque disminuye la inmunidad con el tiempo, indicando la necesidad de administrar una segunda dosis en niños al cabo de cierto tiempo. Sin embargo, sujetos con antecedentes de varicela natural no padecen la enfermedad ante una epidemia¹³.

- En este sentido, otro estudio¹⁴ hace un seguimiento de 10 años (1995-2004) en una población de 350000 sujetos, donde se había implantado desde 1995 la vacunación sistemática en niños. De esta población, 11.356 tuvieron varicela, y de ellos, 1.080 (9,5%) estaban vacunados (**breakthrough varicella**). Niños entre 8 y 12 años que habían sido vacunados al menos 5 años antes, tuvieron más probabilidad de padecer varicela moderada o severa que los vacunados hacía menos de 5 años (proporción de riesgo 2,6, 95% IC: 1,2-5.8). La proporción anual de **breakthrough varicella** aumentó significativamente con el tiempo desde la vacunación, de 1,6 casos por 1.000 personas-año (95% IC 1,2-2,0) dentro del primer año tras la vacunación, hasta 9,0 casos por 1000 personas-año (95% IC 6,9-11,7) a los 5 años de la vacunación, y 58,2 casos por 1000 personas-año (95% IC 36,0-94,0) a los 9 años desde la vacunación. Este hecho hace pensar que la vacunación sistemática en la infancia puede retrasar la edad media de la enfermedad, dándose ésta en edades más tardías, donde tiene un peor pronóstico. El estudio concluye que debe ser administrada en niños una segunda dosis para mejorar la protección ante fallos de la vacunación primaria y ante la disminución de la inmunidad inducida por la vacuna a lo largo del tiempo.

Por otro lado, un estudio de diez años de seguimiento en niños sanos de 12 meses a 12 años de edad, que recibieron una o dos dosis de varicela separadas tres meses entre ambas¹⁵ mostró que el riesgo de desarrollar breakthrough varicela tras 42 días desde la vacunación, fue 3,3 veces menor ($p < 0,001$) en los niños que recibieron dos dosis frente a los que recibieron una dosis, con una eficacia de 94,4% y 98,3% para una y dos dosis respectivamente ($p < 0,001$), persistiendo los títulos de anticuerpos durante 9 años para todos los sujetos. Hay que destacar en este estudio que las pérdidas del número de sujetos incluidos, a lo largo de los diez años de seguimiento, fueron del 44% y 40,3% para una y dos dosis respectivamente.
- En relación a la mortalidad asociada con varicela (muertes donde la varicela ha sido la causa fundamental o ha contribuido a ella), en los Estados Unidos, un estudio¹⁶ del seguimiento de datos desde 1990 a 2001 muestra que el número de muertes disminuyó de 0,41 muertes por millón de habitantes en 1990-1994 (período prevacunacional), a 0,14 muertes por millón de habitantes en 1999-2001 (período postvacunal). El número necesario a vacunar para evitar

una muerte es de $NNV= 3.703.704$. Esta disminución se observó en todos los grupos de edad por debajo de 50 años siendo la mayor reducción (92%) en niños de 1-4 años

3.3. Seguridad de la vacuna

- En un estudio postcomercialización de serie de casos¹⁷, realizado en US mediante el sistema de vigilancia VAERS, desde marzo de 1995 a julio de 1998, se observó una incidencia de 67,5 efectos adversos por 100000 dosis vendidas. Aproximadamente el 4% de los casos fueron severos, incluyendo 14 muertes que los autores atribuyen al fracaso de la vacunación. Los efectos adversos más frecuentes fueron ras cutáneo, posible fracaso de la vacuna y reacción en el lugar de inyección. Los autores concluyen que la mayoría de efectos adversos de la vacuna son leves y los riesgos graves raros.
- En Estados Unidos, el seguimiento¹⁸ de los efectos secundarios de la vacuna, realizado durante 1995-2005, período en el que se distribuyeron al menos 48 millones de dosis, muestra que hubo 25306 efectos adversos notificados (52,7/100.000 dosis distribuidas); 5% fueron severos (2,6/100.000 dosis distribuidas), entre los que se incluye meningitis en pacientes con herpes zóster. El estudio concluye que es necesaria la vigilancia de los efectos adversos de la vacuna y más estudios que aporten datos al respecto.
- Las molestias relacionadas con el lugar de inyección como dolor, inflamación y enrojecimiento parecen acentuarse con la segunda dosis de vacuna¹⁹. Se ha desarrollado una vacuna tetravalente combinada de sarampión-rubéola-paperas-varicela (MMRV) para aumentar la cobertura de la vacunación en la infancia y reducir el número de inyecciones ya que el antígeno de la varicela parece ser tan inmunogénico en esta formulación MMRV, como cuando se administra solo²⁰.

4. ASOCIACIÓN ENTRE INFECCIÓN PRIMARIA CON EL VIRUS VARICELLA-ZÓSTER Y EL HERPES ZÓSTER

- Hope Simpson propuso la hipótesis de la estimulación externa, cada vez que una persona que hubiera tenido varicela, se encontrara con otra persona que padeciera la varicela o zóster, tendría contacto de nuevo con el virus y recibiría un refuerzo en su inmunidad (booster exógeno) que disminuirá la caída de sus anticuerpos y así reducirá el riesgo de que se desarrolle el herpes-zóster hasta que la inmunidad vuelva a decaer²¹.
- Esta disminución del riesgo de zóster gracias a la estimulación externa se vio en madres de niños con varicela²² y en un estudio de niños con leucemia que padecieron varicela y sus contactos en casa presentaron menor riesgo de zóster²³.
- Garnett y Grenfell²⁴ analizando series temporales de datos del RCGP vieron que el incremento anual de la incidencia de varicela en niños mayores de 5 años se acompañaba de una significativa disminución en la incidencia de zóster en individuos entre 15-44 años, sugiriendo que el incremento de la varicela en niños pequeños podría ejercer un efecto protector contra el zóster en adultos jóvenes expuestos a ellos.
- Un estudio caso-control²⁵ investigó el efecto de tener contactos con varicela en los últimos 10 años y el efecto del contacto social con niños (como posibilidad de contacto con varicela) sobre el riesgo de zóster. El resultado mostró que el contacto con casos de varicela se asocia a un fuerte efecto protector contra zóster (OR=0,14, 0,05-0,39 para aquellos con ≥ 5 contactos). Por otro lado, vivir con niños en casa se asoció significativamente a una reducción del riesgo de zóster, lo que puede ser, al menos parcialmente explicado, por el aumento de contactos con casos de varicela. Este mismo estudio observa que las ocupaciones (por ejemplo médico general) que tienen múltiples contactos con niños enfermos, tienen un significativo menor riesgo de zóster (OR=0,20, 0,06-0,73), mientras que el contacto múltiple con niños sanos (ejemplo maestro) no se asoció a una protección significativa.
- Brisson et al²⁶ mediante un análisis de datos de MSGP4, muestra que individuos que viven con niños presentan un significativo menor riesgo de desarrollar

herpes zóster en el año de estudio (RR=0,75, 0,63-0,89), y una mayor incidencia de varicela (sugiriendo que están más expuestos a casos de varicela). También se observa que las ocupaciones en contacto con niños (maestro de primaria, guarderías, u otros cuidadores de niños) tuvieron significativamente menor riesgo de zóster (RR=0,70, 0,58-0,85).

- En Massachussets²⁷, con una cobertura de vacunación contra varicela del 48% en 1998 al 89% en 2003, se observó, que entre 1998-2003, la incidencia de varicela en general disminuyó desde 16,5/1000 a 3,5/1000 (79%), con descensos superiores al 66% para todos los grupos de edad excepto en adultos (27%). La incidencia de herpes zóster en general aumentó desde 2,77/1.000 a 5,25/1.000 (90%) en el período 1999-2003 ($p < 0,001$). Los autores concluyen que la tendencia al aumento de la incidencia de herpes zóster requiere ser estudiado y que la vacunación masiva en niños es solamente una de las posibles explicaciones.
- El herpes zóster puede darse en personas previamente inmunizadas contra varicela^{28,29}. Aunque se ha visto que la incidencia de zóster en niños con leucemia que recibieron la vacuna atenuada de varicela mostraron una menor incidencia de zóster que niños que habían pasado la enfermedad natural³⁰.

5. COSTE EFECTIVIDAD DE LA VACUNACIÓN DE VARICELA

Dos evaluaciones económicas sobre la vacunación rutinaria de varicela en España uno, en niños de 15 meses³¹ y otro en niños entre 1-2 años de edad con y sin puesta al día o rescate (catch-up) de niños entre 2-11 años³², concluyen que la vacunación es coste efectiva, sólo cuando se incluyen los costes indirectos (tal como días de trabajo perdidos de los padres), es decir, desde la perspectiva social. Sin embargo, ambos estudios se hacen con una sola dosis de vacuna y una efectividad superior a la que hemos visto para una sola dosis. La incidencia de mortalidad por varicela la consideran mayor que los datos de que disponemos. No consideran el posible impacto sobre el aumento en la edad media de presentación de la enfermedad y sobre el aumento de incidencia del herpes zóster.

Un estudio coste-beneficio³³ de la vacunación universal contra varicela en EE.UU.

teniendo en cuenta el aumento de incidencia de herpes zóster, estima que se darían 14,6 millones de casos adicionales de herpes zóster, lo que supondría un coste adicional de 4,1 billones de dólares durante 50 años, o lo que es lo mismo, un coste adicional de más de 80 millones de dólares anuales.

6. RECOMENDACIONES DE VACUNACIÓN DE VARICELA EN ESPAÑA¹

Las recomendaciones de vacunación frente a varicela en España, son la inmunización activa frente a la varicela de pacientes susceptibles de riesgo con leucemia, tratamiento inmunosupresor, enfermedades crónicas y trasplante programado de órgano y a sus contactos próximos sanos seronegativos con riesgo grave de padecer varicela.

La Comisión de Salud Pública del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud (CISNS), aprobó ampliar la recomendación de vacunación de varicela en “una cohorte elegida por cada Comunidad Autónoma entre las edades de 10 y 14 años (ambas inclusive), en aquellas personas que refieran no haber pasado la enfermedad ni haber sido vacunadas con anterioridad”.

En algunas encuestas seroepidemiológicas se preguntó a los padres si recordaban que su hijo hubiera padecido la varicela, y el valor predictivo positivo de esta pregunta, obtenido al compararlo con la presencia de anticuerpos protectores, está alrededor de un 95%¹, lo que da validez a la respuesta de los padres.

7. CONCLUSIONES

- La varicela es una enfermedad de alta incidencia, generalmente benigna y autolimitada en la infancia. Antes de los 15 años, más del 90% de la población ha padecido la enfermedad. El riesgo de complicaciones es muy poco frecuentes en niños sanos y existe mayor riesgo para los mayores de 15 años, menores de 1 año y personas inmunocomprometidas. La mortalidad por esta enfermedad en España y Andalucía es muy baja si nos comparamos con otros países como Estados Unidos. Un 82% de la mortalidad en Andalucía se produce en adultos.

- La vacunación universal de niños y adultos contra varicela ha tenido un profundo efecto sobre la epidemiología de la enfermedad³⁴. Su efecto sobre la epidemiología del zóster parece ser cierto, a pesar de que algunos autores lanzan dudas al respecto³⁵. Estrategias de vacunación que provoquen la interrupción de la transmisión del virus, podrían conducir a un aumento de la incidencia del herpes-zóster entre población adulta.
- Una cuestión importante sobre el programa de vacunación es que si la inmunidad inducida por la vacuna en niños disminuye con el tiempo, se originarán cohortes de adultos susceptibles, en quienes la enfermedad es frecuentemente más severa³⁴. Una dosis de recuerdo administrada a todos los niños a los 4-6 años tras la vacunación primaria sería necesaria para un control más efectivo de la varicela³⁴.
- Por otro lado, en junio de 2006 el ACIP (Advisory Committee on Immunization Practices), aprobó un nuevo esquema de pauta de vacunación de dos dosis de varicela, administradas con tres meses de separación entre ellas, en niños de 12 meses a 12 años de edad^{15,36,37}.
- Los efectos adversos de la vacuna parece que no son frecuentes, pero es necesaria la vigilancia y más estudios al respecto que aporten datos.
- Es difícil encontrar estudios coste-efectividad de la vacunación contra varicela que introduzcan en el análisis, el coste de una pauta de dos dosis en la infancia, más la dosis de recuerdo a los 4-6 años tras la primovacuna. Por otro lado, si se incluye el aumento de incidencia de zóster, el coste se incrementa considerablemente.
- Es necesario la vigilancia de la enfermedad, tanto de la varicela como del zóster, para poder evaluar los efectos de la vacunación sobre el patrón epidemiológico de ambas.

8. BIBLIOGRAFÍA

1. Ministerio de Sanidad y Consumo. Varicela, epidemiología y situación actual. Vacunas: Características y eficacia/ efectividad. Recomendaciones de vacunación y sus implicaciones en salud pública. Mayo 2005. Disponible en www.msc.es revisado el 9 de abril de 2007.
2. Thomas SL, Hall AJ. What does epidemiology tell us about risk factors for herpes zoster? *Lancet Infect Dis* 2004 (4):26-33.
3. Frenos S, Galli L, Chiappini E, de Martino M. An increasing incidence of chickenpox central nervous system complications in children: what's happening in Tuscany?. *Journal of Clinical Virology* 2007; 38: 358-61.
4. Prevention of herpes zoster. Recommendations of the Advisory Comité on Immunization Practices (ACIP). CDC. *MMWR. Recommendations and Reports* 2008; 57(5): 1-30.
5. Pérez-Farinós N, Ordobás M, García-Fernández C, et al. Varicella and Herpes Zoster in Madrid, based on the Sentinel General Practitioner Network: 1997–2004. *Infectious Diseases* 2007; 7 (59).
6. Hester de Melker et al. The epidemiology of varicella and herpes zoster in The Netherlands: Implications for varicella zoster virus vaccination. *Vaccine* 2006; 24 (18): 3946-52.
7. Gil A, San Martín M, Carrasco P, González A. Epidemiology of severe varicella-zoster virus infection in Spain. *Vaccine* 2004; 22: 3947-3951.
8. Características de los casos de varicela registrados en CMBD en Andalucía. Período 2001-2005. *SVEA* 2006; 1(49).
9. Sewar JF, Watson BM, Peterson CL, et al. Varicella disease after introduction of varicella vaccine in the United States, 1995-2000. *JAMA* 2002; 287 (5): 606-11.
10. Vazquez M, La Russa PS, Gershon AA, et al. The effectiveness of the varicella vaccine in clinical practice. *N Engl J Med* 2001; 344: 955-60.
11. Vazquez M, La Russa PS, Gershon AA, et al. Effectiveness over time of varicella vaccine. *JAMA* 2004; 291 (7): 851-5.
12. Bayer O, Heininger U, Heiligensetzer C, Von Kries R. Metaanálisis of vaccine effectiveness in varicella outbreaks. *Vaccine* 2007; 25: 6655-6660.
13. Huebner D, Smith S, Safrank T, et al. Varicella outbreak among vaccinated children. Nebraska, 2004 CDC. *MMWR* 2006; 55 (27): 749-52

14. Chaves SS, Gargiullo P, Zhang JX, et al. Loss of vaccine-induced immunity to varicella over time. *N Engl J Med* 2007; 356: 1121-9.
15. Kuter B, Matthews H, Shinefield H, et al. Ten year follow-up of healthy children who received one or two injections of varicella vaccine. *Pediatr Infect Dis J* 2004; 23: 132-37.
16. Nguyen HQ, Jumaan AO, Sewar JF. Decline in mortality due to varicella after implementation of varicella vaccination in the United States. *N Engl J Med* 2005; 352: 450-8.
17. Wise R, Salive M, Braun M, et al. Postlicensure safety surveillance for varicella vaccine. *JAMA* 2000; 284 (10): 1271-9.
18. Chaves SS et al. Safety of varicella vaccine after licensure in the United States: experience from reports to the vaccine adverse event reporting system, 1995-2005. *The Journal of Infectious diseases* 2008; 197:S170-S177.
19. Walter EB, Zinder MA, Clements DA, Katz SL. Large injections after a second dose of varicella vaccine. *Drugs Today (Barc)* 2008; 27(8): 757-9.
20. Schuster V, Otto W, Maurer L, et al. Immunogenicity and safety assessments after one and two doses of a refrigerator-stable tetravalent measles-mumps-rubella-varicella vaccine in healthy children during the second year of life. *Pediatr Infect Dis J* 2008; 27(8): 757-9.
21. Hope Simpson RE. The Nature of Herpes Zoster: a Long-term Study and a New hypothesis. *Proc R Soc Med* 1965; 58:9-20.
22. Arvin AM, Koropchak CM, Wittek AE. Immunological evidence of re-infection with varicella zoster virus. *J Infect Dis* 1983; 148: 200-5.
23. Gershon AA, LaRussa P, Steinberg S, Mervish N, Lo SH, Meier P. The protective effect of immunologic boosting against zoster: an analysis in leukemic children who were vaccinated against chickenpox. *J Infect Dis*. 1996; 173(2):450-453.
24. Garnett Gp, Grenfell BT. The epidemiology of varicella-zoster virus infections: the influence of varicella on the prevalence of herpes-zoster. *Epidemiol Infect* 1992;108:513-528. Effects of Routine Varicella Immunization of Preschool Children in the United States. *Am J Epidemiol* 1994;140:81-104.
25. Thomas SL, Wheeler JG, May AJ. Contacts with varicella or with children and protection against herpes zoster in adults: a case-control study. *Lancet* 2002; 360: 678-82.
26. Brisson M, Gay NJ, Edmunds WJ, Andrews NJ. Exposure to varicella boosts

- immunity to herpes zoster: implications for mass vaccination against chickenpox. *Vaccine* 2002; 20:2500-7.
27. Yih WK, Brooks DR, Lett SM, et al. The incidence of varicella and herpes zoster in Massachusetts as measured by the behavioural risk factor surveillance system (BRFSS) during a period of increasing varicella vaccine coverage, 1998-2003. *BMC Public Health* 2005; 5: 68.
 28. Herpes zoster with skin lesions and meningitis caused by 2 different genotypes of the Oka varicella-zoster virus vaccine. *The J Infect Dis* 2008;
 29. Hambleton S, Steinberg SP, LaRussa PS, Shapiro ED, Gershon AA. Risk of herpes zoster in adults immunized with varicella vaccine. *Journal of Infectious Diseases* 2008; 197(Suppl 2): S196-S199.
 30. Hardy I, Gershon AA, Steinberg SP, LaRussa P. The incidence of zoster after immunization with live attenuated varicella vaccine. A study in children with leukaemia. *Varicella Vaccine Collaborative Study Group. N Engl J Med* 1991; 325: 1545-50.
 31. Díez Domingo J, Ridao M, Latour J, Ballester A, Morant A. A cost benefit analysis of routine varicella vaccination in Spain. *Vaccine* 1999; 19: 1306-11.
 32. Lenne X, Díez Domingo J, Gil A, Ridao M, et al. Economic evaluation of varicella vaccination in Spain. Results from a dynamic model. *Vaccine* 2006; 24: 6980-9.
 33. Goldman GS. Cost-benefit analysis of universal varicella vaccination in the U.S. taking the closely related herpes-zoster epidemiology. *Vaccine* 2005; 23: 3349-55.
 34. Vazquez M, Shapiro ED. Varicella vaccine and infection with varicella-zoster virus. *N Engl J Med* 2005; 352 (5): 439-40.
 35. Reynolds MA, et al. The impact of varicella vaccination program on herpes zoster epidemiology in the US: a review. *The journal of infectious diseases* 2008; 197 (Suppl 2): S224-S227.
 36. Shinefield HR, Black S, Kuter BJ. Varicella immunogenicity with 1- and 2-dose regimens of measles-mumps-rubella-varicella vaccine. *The journal of infectious diseases* 2008; 197(Suppl 2): S152-S155.
 37. Sewar J, et al. Varicella vaccine effectiveness in US vaccination program: a review. *The journal of infectious diseases* 2008; 197 (Suppl2): S82-S89.

VACUNACIÓN
FRETE AL
HERPES ZÓSTER

1. INTRODUCCIÓN¹

- El herpes zóster (HZ) es generalmente una erupción cutánea localizada y dolorosa que ocurre principalmente en personas de edad avanzada, y personas inmunocomprometidas.
- La edad es el factor de riesgo más importante para el desarrollo del zóster y de la neuralgia postherpética (NPH).
- Aproximadamente el 3% de los pacientes con zóster son hospitalizados, siendo principalmente pacientes con uno o más factores de inmunocompromiso. La mortalidad por zóster es poco frecuente en personas inmunocompetentes.
- El tratamiento precoz del zóster con agentes antivirales como aciclovir, famciclovir y valaciclovir, disminuye la severidad y duración del dolor agudo. A veces se puede adicionar al tratamiento antiviral, corticoides y analgésicos, para un mayor control del dolor.

2. LA VACUNA

2.1. Indicaciones de la vacuna

La vacuna frente al zóster es una preparación liofilizada de virus vivos atenuados de la misma cepa usada en la vacunas de varicela VARIVAX® (Sanofis Pasteur MSD) pero su potencia mínima es al menos 14 veces mayor que una dosis de la de varicela¹.

El ACIP (Advisory Committee on Immunization Practices)¹ recomienda la vacunación para todas las personas de 60 años o mayores que no presenten contraindicaciones, incluyendo a las que han tenido un episodio previo de zóster o tienen condiciones médicas crónicas (en este punto hay autores que dudan de la pauta a seguir en caso de pacientes con diabetes, por considerar que están levemente inmunocomprometidas^{2,3}). La vacuna del zóster no está indicada como tratamiento del herpes zóster, ni para prevenir la NPH en caso de zóster, ni para el tratamiento de la NPH.

La FDA (Food and Drug Administration)^{3,4} autorizó la vacuna de zóster en mayo de 2006 para la prevención de herpes zóster en personas de 60 años o mayores,

no estando indicada en el tratamiento de zóster o NPH; no debe ser administrada a personas con historia de inmunodeficiencia primaria o adquirida o que reciban tratamiento inmunosupresor, incluyendo corticoides; también está contraindicada en personas con tuberculosis y en embarazadas.

A pesar de estas recomendaciones, la ficha técnica⁵ de **ZOSTAVAX**[®] (Sanofis Pasteur MSD) indica la vacuna, en la prevención del herpes zóster (“zóster” o culebrilla) y la neuralgia postherpética relacionada con herpes zóster, en individuos de 50 años o mayores.

2.2. Eficacia de la vacunación y duración del efecto

El Shingles Prevention Study⁶ (SPS) es un estudio aleatorizado, controlado con grupo placebo, doble ciego, que incluye 38.546 pacientes ≥ 60 años, y un seguimiento medio de 3,12 años. La vacuna redujo la incidencia de herpes zóster un 51,3%; redujo la carga de enfermedad (resultado que combina la incidencia, severidad, y duración del dolor y malestar durante seis meses de seguimiento) en un 61,1% ($p < 0,001$); y redujo la incidencia de NPH un 66,5% ($p < 0,001$).

La eficacia en prevenir el zóster fue mayor entre personas entre 60-69 años que en personas de mayor edad. En personas ≥ 80 años la eficacia fue del 18% para prevenir zóster y del 39% para prevenir NPH. La eficacia de la vacuna no mostró diferencias por sexo ni en el caso de personas con limitaciones funcionales.

La eficacia de la vacuna disminuyó durante el primer año de seguimiento tras la vacunación pero se mantuvo estable el resto del tiempo que duró el estudio. La duración de la inmunidad podría mantenerse de 3 a 6 años desde la vacunación, pero esto está pendiente de ser confirmado en estudios diseñados para ello.

Edad (años)	NNV* (carga enfermedad HZ)	NNV* (incidencia de NPH)
Total ≥ 60	59	363
60-69	50	689
≥ 70	95	234

*NNV: número de personas que necesitamos vacunar para prevenir un caso.

Datos calculados por la Consejería de Salud de la Junta de Andalucía.

2.3. Seguridad de la vacuna

En el Adverse Event Monitoring Substudy⁵ realizado en 6.616 personas, el porcentaje de efectos adversos **graves** fue mayor en el grupo que recibió la vacuna que en el que recibió placebo (1,9% vs 1,3%, RR =1,53; IC 95% = 1,04 a 2,25). No hubo diferencias significativas en la incidencia de hospitalización relacionada con zóster ni en el número de muertes, entre el grupo vacunado y el placebo.

Edad (años)	NNH* (una o más reacciones adversas)	NNH (una o más reacciones adversas graves)	NNH (una o más reacciones adversas sistémicas)	NNH (una o más reacciones adversas locales **)
≥ 60 años	4	143	71	3

*NNH: número de personas que necesitamos vacunar para provocar efectos adversos en una de ellas.

**Eritema, dolor, hinchazón, prurito, calor, hematoma, erupción.

Datos calculados por la Consejería de Salud de la Junta de Andalucía.

Como puede observarse, y algunos autores destacan⁷, el número de efectos adversos graves atribuibles a la vacunación es de 116 (0,6% de 19254), mientras que la vacunación previene solamente 53 casos de NPH. De aquí la importancia de analizar el número y naturaleza de los efectos adversos graves que la vacuna puede producir, antes de hacer cualquier recomendación.

Un estudio realizado en 698 adultos entre 50-90 años compara la seguridad de dos dosis de vacuna de distinta potencia⁸ (58.000 vs 207.000 PFU/ dosis respectivamente). Concluyen que ambas potencias son generalmente bien toleradas.

3. COSTE EFECTIVIDAD DE LA VACUNACIÓN DE HERPES ZÓSTER

Hornberger y Robertus⁹ muestran que la vacunación de zóster en adultos mayores de 60 años supone un coste no inferior a 100.000\$ por QALY (año de vida ajustado

por calidad) ganado, comparado con la no vacunación, salvo en el caso de que el coste total de la vacunación (que incluye campaña de captación, administración de la vacuna, tiempo perdido por el paciente en ponerse la vacuna, y tratamiento de los efectos adversos), sea inferior a 200\$ y la duración de la eficacia de la vacuna supere los 20 años. Los autores concluyen que hasta no disponer de evidencias sobre, como afecta el zóster agudo a la calidad de vida, la duración de la eficacia de la vacuna, y el coste del programa de vacunación, no se puede determinar la eficiencia de la misma.

Otro trabajo¹⁰ muestra resultados similares, y concluye que para alcanzar el umbral de 50.000\$ por QALY ganado (lo que un país desarrollado esta dispuesto a pagar por QALY ganado) la efectividad de la vacuna debe ser 9 años y el coste de la vacunación 60\$.

En este mismo sentido hay otro estudio¹¹, hecho en adultos sanos ≥ 60 años, en el que se asumió que la efectividad de la vacuna dura 10 años. El coste de QALY ganado oscila entre 44.000\$ para una mujer de 70 años, a 191.000\$ para el caso de un hombre de 80 años. Solamente si costara 46\$ la dosis, los QALY ganados costarían <50.000\$ para la vacunación de todos los adultos >60 años. Los autores concluyen que el coste-efectividad de la vacunación frente a zóster varía mucho en función de la edad del paciente, por lo que recomiendan que se tenga en cuenta a la hora de hacer recomendaciones, y que supera los 100.000\$ por QALY ganado en la mayoría de los casos.

Otro estudio¹² realizado en mayores de 60 años, imputa, a la **no vacunación**, gastos directos derivados del diagnóstico y tratamiento del HZ y NPH (incluyendo pruebas diagnósticas, prescripción farmacéutica, visitas ambulatorias y a urgencias, 40 muertes y 10.000 hospitalizaciones por HZ que serían evitadas con la vacunación) e indirectos (pérdida de días de trabajo y reducción en la productividad). El coste imputado a la **vacunación** incluye solamente 150 dólares del precio de una dosis de vacuna, más 18 dólares por la administración de la misma, no considerando los costes derivados de los efectos adversos de la vacunación. Sin embargo, en el estudio SPS⁵ no hay diferencia en el número de hospitalizaciones ni muertes relacionadas con HZ entre los grupos vacunado y placebo, mientras que sí hay un gran número de efectos adversos relacionados con la vacunación. Aún así, los autores concluyen que la vacuna es coste efectiva.

En este mismo sentido, otro estudio de diseño dudoso¹³, en el que no se

contabilizan los efectos adversos de la vacunación, concluye que la vacunación de adultos entre 65 y 75 años podría ser coste-efectiva.

4. CONCLUSIONES

- La vacuna frente al zóster ha demostrado una eficacia del 51,3% en prevenir la incidencia de la enfermedad. No disponemos actualmente de datos de incidencia de zóster en Andalucía para valorar la relevancia clínica de la vacunación.
- Hasta disponer de más información sobre la seguridad de esta vacuna debemos ser prudentes antes de recomendarla, ya que parece ofrecer un modesto beneficio frente al riesgo de efectos adversos que pueda producir en la postcomercialización².
- Actualmente, las evidencias apuntan a que la vacunación masiva en mayores de 60 años no es coste-efectiva. Sin embargo, hasta no disponer de evidencias que aclaren la duración de la efectividad de la vacuna, los efectos que el zóster agudo tiene sobre la calidad de vida, y el coste real de la vacunación (incluyendo campaña, administración de la vacuna, y tratamiento de efectos adversos), no podemos establecer el coste-efectividad de la misma.

5. BIBLIOGRAFÍA

1. Prevention of herpes zóster. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). CDC. MMWR. Recommendations and Reports 2008; 57(5): 1-30.
2. Wood EJ, Ball R, Braun MM, Good CB, Keller DL. Varicella-zóster vaccine. N Engl J 2007; 357: 88- 90.
3. Kimberlin DW, Whitley RJ. Varicella-zoster vaccine for the prevention of herpes zóster. N Engl J Med 2007; 356: 1338-43.
4. Mitka M. FDA approves shingles vaccine. JAMA 2006; 2: 157-8.
5. Ficha técnica de Zostavax. Consultado en página Web www.msc.es
6. Oxman MN, Levin J, Jonson GR, et al. A vaccine to prevent herpes zoster and postherpetic neuralgia in older adults. New Engl J Med 2005; 352: 2271-84.
7. Carroll I, Gaeta R, Mackey S. A vaccine to prevent herpes zóster. N Engl J Med 2005; 353: 1414-5.
8. Tying SK, Diaz-Mitoma F, Padget LG, Núñez M, Poland G, Cassidy WM et al. Safety and tolerability of a high-potency Zóster vaccine in adults \geq 50 years of age. Vaccine. 2007; 25: 1877-83.
9. Hornberger J, Roberus K. Cost-effectiveness of a vaccine to prevent herpes zóster and postherpética neuralgia in older adults. Ann Intern Med 2006; 145: 317-25.
10. Ho A, Coplan PM, Lee A, et al. Cost-effectiveness of varicella zóster vaccination in older adults. Canadian J Anesthesia 2006 (Suppl 1): 26394.
11. Rothberg MB, Virapongse A, Smith KJ. Costeffectiveness of a vaccine to prevent herpes zóster and postherpética neuralgia in older adults. CID 2007; 44: 1280-8.
12. Pellissier JM, Brisson M, Levin MJ. Evaluation of the cost-effectiveness in the US of a vaccine to prevent herpes zóster and postherpetic neuralgia in older adults. Vaccine 2007; 25: 8326-37.
13. Bisson M, Pellissier JM, Camden S, Quach C, De Wals PD. The potencial cost-effectiveness of vaccination against herpes zóster and post-herpetic neuralgia. Human Vaccines. 2008; 4:3, 238-245.

