

## Revisión de las estrategias, calendarios y efectividad de la vacuna frente a la varicela en el periodo 2005-2015

### *Systematic Review of strategies, schedules and effectiveness of the vaccine against chickenpox in the period 2005-2015*

**Autor:** Eduardo Martínez Pérez (1)

**Tutor del trabajo:** Juan Pablo Alonso Pérez de Ágreda (2)

**Dirección de contacto:** edmartinezperez@gmail.com

**Fecha recepción:** 02/12/2016

**Aceptado para su publicación:** 15/03/2017

**Fecha de la versión definitiva:** 17/05/2017

#### Resumen

**Introducción:** La vacunación frente a la varicela ha sido un tema de gran controversia y debate en los últimos años. Actualmente no existe una estrategia común definida, concreta y dada por válida por todos los organismos implicados. En España hasta ahora la vacunación se realizaba únicamente a mayores de 12 años que no hubieran pasado la varicela. En septiembre del 2015, el Ministerio de Sanidad anunció una nueva estrategia de vacunación, con dos dosis en edades tempranas (12-15 meses de edad y 2-4 años). El objetivo fue valorar qué estrategia de vacunación tiene una mayor efectividad según la bibliografía disponible. **Metodología:** Se ha realizado una búsqueda bibliográfica en las bases de datos de Medline, IBECs y The Cochrane Library de los artículos publicados desde el año 2005 hasta diciembre de 2015. Se identificaron un total de 227 artículos (tras eliminar duplicados), de los cuales se revisaron 9 estudios que cumplieron con los criterios de inclusión. **Resultados:** La efectividad de dos dosis de la vacuna frente a la varicela, administradas en edades tempranas, está entre el 80% y el 100%. **Discusión:** Los resultados de esta revisión coinciden con la bibliografía existente y son consistentes con la nueva estrategia propuesta por el Ministerio de Sanidad. Esta revisión respalda un calendario que comprenda una primera dosis de la vacuna a edades tempranas (12-15 meses de edad) y una segunda dosis entre los 2 y los 4 años.

#### Palabras clave

Cobertura de Vacunación; Varicela, Vacunación, Programas de inmunización, Estrategias vacunales.

#### Abstract

**Introduction:** Vaccination against varicella has been a subject of great controversy and debate in recent years. Currently there is no common strategy defined, concrete and given by all the agencies involved. In Spain so far vaccination has been done only to those over 12 years who had not passed the chickenpox. On September 2015, the Ministry of Health announced a new vaccination strategy, with two doses at an early age. The objective was to evaluate which vaccination strategy has a greater effectiveness according to the available bibliography. **Methodology:** A bibliographic search was carried out in the Medline, IBECs and Cochrane Library databases of publications from 2005 to December 2015. A total of 227 articles were identified (after eliminating duplicates). Finally, 9 studies were those that met the inclusion criteria. **Results:** The effectiveness of two doses of varicella vaccine given at an early age ranges from 80% to 100%. **Discussion:** The results of this review coincide with the existing literature and are consistent with the new strategy proposed by the Ministry of Health. This review is a schedule that includes a first dose of the vaccine at an early age (12-15 months of age) and a second dose between 2 and 4 years.

#### Key words

Inmunization Coverage, Chickenpox; Vaccination; Immunization Programs; Vaccination Strategies.

#### Categoría profesional

(1) Graduado en Enfermería, Máster en Salud Pública y Doctorando en Ciencias de la Salud y del Deporte por la Universidad de Zaragoza. Hospital Universitario "Miguel Servet" (Zaragoza); (2) Profesor Asociado del Máster de Salud Pública de la Universidad de Zaragoza y jefe del servicio de Vigilancia en Salud Pública del Departamento de Salud y Consumo de la DGA.

## INTRODUCCIÓN

La varicela es una enfermedad vírica, causada por el virus de la varicela-zóster (VVZ), de la familia de los *Herpesvirus*. El mismo virus, cuando se reactiva a partir de un estado latente en células nerviosas, provoca otra enfermedad, el herpes zóster.<sup>1-3</sup>

Se trata de una enfermedad aguda y leve en niños, pero puede tener complicaciones graves en el adulto y en ciertas ocasiones en niños y personas con inmunosupresión.<sup>1,2</sup>

Clínicamente se caracteriza por fiebre y la aparición de un exantema vesicular pruriginoso y generalizado, de 250-500 lesiones, que suele durar de 5 a 7 días. Las complicaciones son más frecuentes en poblaciones de riesgo: pacientes inmunodeprimidos y con neumopatías o enfermedades cutáneas crónicas, las embarazadas (por su afectación embrionaria y fetal) y los niños durante el primer año de vida.

Las complicaciones más frecuentes en los niños previamente sanos son las infecciones bacterianas secundarias; las más comunes son las de origen cutáneo seguidas de las infecciones pulmonares (neumonías y pleuroneumonías).<sup>4</sup>

En poblaciones más susceptibles y en los adultos, las principales complicaciones son las causadas por el propio virus varicela-zóster (puede haber afectación pulmonar, hepática y neurológica). No obstante, la neumonía es la complicación más común en los adultos con varicela y requiere hospitalización aproximadamente en uno de cada 400 casos.<sup>4-6</sup>

Uno de los métodos de diagnóstico más sensible y específico es la prueba de la PCR (Reacción en cadena de la polimerasa). Esta prueba proporciona la confirmación de VVZ a partir de muestra clínicas obtenidas de lesiones de la piel y fluidos seleccionados.<sup>3</sup>

**Cadena epidemiológica:** el reservorio es exclusivamente humano. El mecanismo de transmisión es de persona a persona, por contacto directo, diseminación aérea de gotitas o del fluido de las vesículas, o por secreciones del tracto respiratorio.<sup>2</sup>

El período de incubación es de 10 a 21 días, siendo comúnmente de 14 a 16. Puede ser más corto en pacientes inmunodeprimidos y más largo si se ha utilizado inmunización pasiva 3-4.

El período de transmisibilidad dura habitualmente desde 1-2 días antes del inicio del exantema hasta que las lesiones en la piel se han costrificado (unos 5 días después). Ocasionalmente puede ser más amplio en pacientes inmunodeprimidos.<sup>7-9</sup>

El huésped susceptible es cualquier persona no inmune al virus. La inmunidad se adquiere por haberse infectado previamente o por estar vacunado.<sup>9-11</sup>

**Relevancia de la enfermedad:** la varicela es una enfermedad de declaración obligatoria (EDO) semanal en España desde 1904, en que se incluyó como diagnóstico diferencial de la viruela. Se trata de una enfermedad con una morbilidad elevada; en ausencia de inmunidad, la padece prácticamente el 100% de la población.<sup>4</sup>

Los datos del ECDC y de la red EUVAC-NET (Red de vigilancia europea de las enfermedades prevenibles por vacunación) muestran que en 2010, se registraron un total de 592.681 casos de varicela en 18 países. La mayor incidencia se notificó en Polonia, República Checa, Estonia y Eslovenia (481, 459, 458 y 444 casos por cada 100.000 habitantes, respectivamente). Por otra parte, los países que contribuyeron en mayor medida al número de casos fueron Polonia (31% del total de casos), España (27%) y República Checa (8%).<sup>11</sup>

En *España*, en el periodo post-vacunación (2006-2012) la incidencia media fue de 372 casos por 100.000 habitantes 6. Llegando a un total de 145.642 casos de varicela en el año 2012 6. Considerando el total de casos notificados, el 87% son menores de 15 años y el 82% menores de 10 años.<sup>6,8</sup>

En *Aragón*, en las 39 primeras semanas del año 2014 (30 de diciembre a 28 de Septiembre) se registraron 6.028 casos de varicela. El 89,7% (5.408 casos) son menores de 12 años (edad recomendada para la administración de la vacuna frente a la varicela en el Calendario de Vacunación Oficial de Aragón).<sup>10</sup>

**Vacunación frente a la enfermedad:** la prevención de esta enfermedad es posible mediante programas de vacunación a gran escala, los cuales tienen un alto potencial preventivo; sin embargo, actualmente existe una gran polémica y controversia en relación a las pautas de vacunación que deben realizarse sobre la población.

Desde 1974 se comercializan vacunas contra la varicela basadas en la cepa Oka atenuada del VVZ 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 EE.UU, puso de manifiesto que más del 90% de las personas inmunocompetentes vacunadas en la infancia seguían estando protegidas contra la varicela.<sup>11</sup>

En España, la vacuna de la varicela se introdujo en el calendario de vacunación infantil en el año 2005 para adolescentes susceptibles. A partir de dicho año, la incidencia de varicela comenzó a descender (experimentando algún pico epidémico durante el proceso). Las tasas de hospitalización por varicela también han disminuido y presentan oscilaciones a lo largo del tiempo parecidas a las de la incidencia.<sup>6</sup>

En las comunidades con vacunación frente a varicela (Madrid, Navarra, Ceuta y Melilla) la incidencia de varicela se ha reducido en el periodo post-vacunación un 64 % y la tasa de hospitalización por varicela un 43 %, frente al periodo pre-vacunación.<sup>5,6</sup>

No obstante, en los primeros años posteriores a la introducción de la misma se observó un incremento de las hospitalizaciones por HZ en los mayores de 64 años (más acusado en las comunidades en las que más se redujo la incidencia de varicela).<sup>6</sup>

En Aragón, la vacuna de varicela fue incluida en el Calendario de Vacunación Infantil en el año 2007, estableciendo la vacunación a todos los niños de 11 años que no hayan padecido la enfermedad ni hayan sido vacunados contra la varicela anteriormente. En el año 2009 se añadió una segunda dosis de varicela, con una separación de al menos un mes con la primera dosis de vacuna. En la actualidad, la vacunación se realiza a los 12 años de edad y se compone de dos dosis consecutivas separadas entre sí por un periodo de un mes.<sup>6,9</sup>

Actualmente, los estudios sobre la efectividad de la vacuna (Varilrix® y Varivax®, principalmente) reflejan cifras de entre el 71% al 100% con unos resultados medios en torno al 86% para todo tipo de varicela y con valores superiores al 95% de protección frente a la enfermedad moderada o grave.<sup>1</sup>

El *objetivo* de este trabajo fue revisar la bibliografía existente para determinar, en función de la efectividad vacunal, cuál es la pauta de vacunación más recomendable para la varicela en el calendario de vacunaciones sistemáticas de la infancia.

## SUJETOS Y MÉTODOS

### Diseño

Se realizó una revisión sistemática de la literatura científica existente desde 2005 hasta diciembre de 2015.

### Procedimiento de selección

Para establecer los criterios de inclusión, la estrategia de búsqueda y el marco de evaluación, se utilizaron como documentos base de apoyo la guía realizada por el ECDC europeo: "*Varicella vaccination in the European Union*" (Suecia, Enero 2015)<sup>11</sup>, junto con los "*Criterios de evaluación para fundamentar modificaciones en el programa de vacunación en España*" de la Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones (España, Septiembre 2011)<sup>12</sup> y publicada por el Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad.

Finalmente, la investigación se centró en uno de los aspectos clave de dicha evaluación vacunal: la efectividad.

### Fuentes bibliográficas y documentales consultadas

Las bases de datos y buscadores biomédicos consultados fueron, como fuente principal, Medline (PubMed), seguida por el índice bibliográfico español en ciencias de la salud (IBECS) y The Cochrane Library.

### Estrategias de búsqueda

Para optimizar el rendimiento de la búsqueda de información en estas bases de datos, se consideró transformar la pregunta de investigación en una pregunta específica, utilizando los componentes del sistema establecido por la medicina basada en la evidencia, PICO<sup>13</sup>: Problema ("*vacuna varicela*"), Intervención ("*estrategias de vacunación*") y Resultado ("*efectividad*").

Los términos utilizados en el sistema PICO fueron traducidos también al inglés.

Los límites que se establecieron para la recuperación de los artículos fueron restringidos al idioma inglés y español, seleccionando artículos publicados desde el año 2005 hasta Diciembre de 2015. La razón por la que se eligieron los últimos 10 años fue coincidir con el inicio de la inclusión de la segunda dosis de la vacuna en el año 2006.

Así mismo, se centró la búsqueda en estudios realizados en humanos, que estuvieran disponibles y fueran gratuitos. En la **figura 1** se muestra el diagrama de flujo de la búsqueda realizada con los principales resultados obtenidos.

## Criterios de inclusión

Tras analizar los resúmenes, se incluyeron aquellos que cumplían los siguientes criterios:

- Población: estudios realizados en niños de entre 0 y 18 años que hubieran sido vacunados contra la varicela siguiendo una estrategia de vacunación específica de su comunidad.
- Intervención: administración de al menos una dosis de la vacuna frente a la varicela.
- Diseño del estudio: revisiones sistemáticas, ensayos clínicos aleatorizados, estudios de casos y controles, estudios de cohortes y estudios de series de casos.
- Medidas de resultado: con datos acerca de la efectividad de los diferentes programas de vacunación.
- Idioma: inglés o español.
- Fecha: todos aquellos estudios comprendidos entre el año 2005 y Diciembre del 2015, por las razones mencionadas anteriormente.

## Criterios de exclusión

Todos aquellos artículos que no cumplieron lo establecido en el apartado anterior fueron descartados. Entre ellos se encontraban aquellos que no estaban relacionados directamente con los objetivos planteados, artículos de opinión o aquellos ya incluidos en la bibliografía de los documentos revisados (duplicados).

Finalmente, se realizó una selección inversa, incluyendo artículos de interés de entre las referencias bibliográficas de algunos de los estudios seleccionados en primera instancia.

## Síntesis, evaluación y clasificación de la evidencia científica

Se utilizó una plataforma web llamada *Ficha de Lectura Crítica* (FLC) para evaluar y valorar los artículos seleccionados. Esta herramienta fue diseñada por el Servicio de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del Departamento de Salud del Gobierno Vasco (Osteba).<sup>14</sup>

Con la información obtenida de las Fichas de Lectura Crítica se elaboraron las tablas de evidencia, que son síntesis cualitativas estructuradas, en las que se describen los resultados de cada estudio analizado.

La tabla de evidencia resultante de un análisis metodológico de las FLC, nos ayudó a estructurar los puntos importantes de los artículos incluidos en nuestra revisión:

- Tipo de estudio: diseño, objetivo, período y localización.
- Población de estudio: tamaño de la muestra y características de los participantes
- Intervención realizada (tipo de estrategia o pauta de vacunación), incluido si hubo o no comparación con otras intervenciones.
- Resultados principales, en concreto efectividad vacunal.
- Conclusiones principales.
- Limitaciones y fortalezas.
- Clasificación según calidad de la evidencia.

La calidad de la evidencia científica de los artículos obtenidos se clasificó siguiendo los criterios utilizados por la *Agency for Healthcare Research and Quality* (AHRQ).<sup>15</sup> Dichos criterios evalúan y clasifican la calidad de la evidencia así como la fuerza de las recomendaciones. Proponen una serie de niveles de evidencia científica y grados de recomendación.

Este sistema de clasificación y evaluación sistematizada consta de 4 grados de calidad de la evidencia y 4 grados de fuerza de recomendación basados principalmente en el tipo de estudio evaluado, su diseño, metodología y aleatorización del mismo.

## RESULTADOS

Nueve estudios fueron incluidos en esta revisión. Las características generales de estos estudios están incluidas en la **tabla 1**. Asimismo, la **figura 1** describe el flujo de los estudios a través del proceso de inclusión y exclusión que se ha utilizado en esta revisión. La temática de los trabajos incluidos fue la evaluación de la efectividad vacunal, no se incluyó ningún otro estudio que no evaluase este aspecto, debido a los criterios de inclusión especificados en la metodología utilizada.

Los estudios incluidos se llevaron a cabo en España, EE.UU., Argentina, Alemania, Italia y China. Cinco de los estudios son de casos y controles, mientras que los otros cuatro son estudios de cohortes. Seis de los estudios comparan la pauta de

vacunación de una y dos dosis, lo cual resulta favorecedor a la hora de compararlos entre sí.

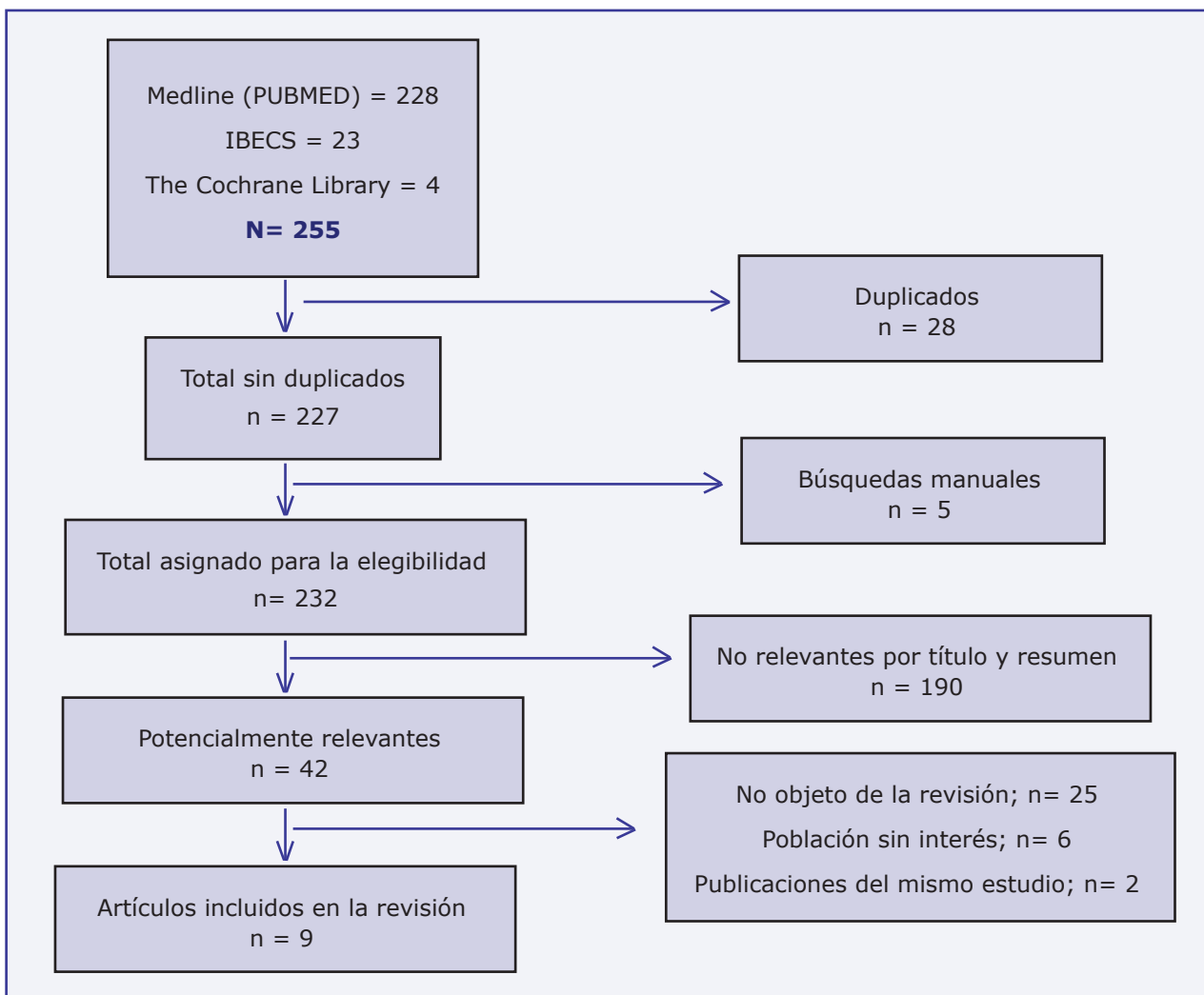
Los resultados principales (**tabla 2**), atendiendo al criterio de la efectividad muestran una mayor efectividad de dos dosis de la vacuna (80-100%) mientras que la efectividad de una única dosis se evidencia entre el 41,9% (tras el segundo año desde la vacunación en el estudio de Liese et al.<sup>20</sup>) y el 92,6% (para la marca comercial Shanghai®, en el estudio de Fu et al.).<sup>23</sup>

En varios de los estudios, como el de Cenoz et al.<sup>16</sup>, se utilizó como método de diagnóstico para detectar casos de varicela la prueba de laboratorio de la PCR; mientras que en otros (Thomas et al.<sup>17</sup> o Fu et al.<sup>23</sup>) la confirmación del caso se realizaba mediante la clínica del paciente, lo cual podría alterar la estimación real del número de casos.

Los 9 estudios revisados muestran una efectividad de la vacuna frente a la varicela alta, especialmente con dos dosis y en edades tempranas.

A pesar de ser estudios analíticos observacionales proporcionan un nivel de evidencia moderado (III – B), según la AHRQ. Muestran una variedad de localizaciones, edades y circunstancias, en muestras medianas y grandes. Es probable que la efectividad real de la vacuna no difiera mucho de la que muestran estos estudios.

La mayoría de los estudios incluidos en esta revisión evidencian que un aumento de la cobertura vacunal favorece un aumento de la inmunidad colectiva y por tanto incrementa las cifras de efectividad vacunal. De igual manera, también se evidencia que la pauta vacunal de dos dosis incide en la reducción de los casos post-vacunación.



**Figura 1.** Resultados obtenidos: Diagrama (Flow Chart)

	Estudio (1er Autor)	Tipo de Estudio	Periodo Realización	País	Edad	n	Intervención/ Comparación
1	Cenoz <sup>16</sup>	Casos y controles retrospectivo	2010-2012	España	15 m. - 10 a.	Casos: n=54 Controles: n=432	Efectividad vacuna frente a la varicela: 1 dosis/2 dosis
2	Thomas <sup>17</sup>	Casos y controles retrospectivo	2010-2011	EE.UU.	5 a. - 18 a.	Casos: n=133 Controles: n=365	Efectividad vacuna frente a la varicela: 1 dosis/2 dosis
3	Baxter <sup>18</sup>	Cohortes prospectivo	1994-2009	EE.UU.	2 a. - 16 a.	n= 7585	Efectividad vacuna frente a la varicela: 1 dosis/2 dosis/ No vacunados
4	Shapiro <sup>19</sup>	Casos y controles retrospectivo	2006-2010	EE.UU.	4 a. - 18 a.	Casos: n=71 Controles: n=140	Efectividad vacuna frente a la varicela: 1 dosis/2 dosis/ No vacunados
5	Liese <sup>20</sup>	Casos y controles prospectivo	2008-2010	Alemania	≥ 1 a.	Casos: n=432 Controles: n=432	Efectividad vacuna frente a la varicela: 1 dosis/2 dosis/ No vacunados
6	Tafari <sup>21</sup>	Cohortes prospectivo	Feb.-Mar. 2011	Italia	≥ 1 a.	n= 568	Efectividad vacuna frente a la varicela: 1 dosis/No vacunados
7	Romera - Guirardo <sup>22</sup>	Cohortes retrospectivo	2009-2010	España	1 a. - 12 a.	n= 711	Efectividad vacuna frente a la varicela: 1 dosis/2 dosis/ No vacunados
8	Fu <sup>23</sup>	Casos y controles retrospectivo	2002-2005	China	3 a. - 5 a.	Casos: n=1000 Controles: n=1000	Efectividad vacuna frente a la varicela: 1 dosis (diferentes marcas comerciales)/ No vacunados
9	Marco del Pont <sup>24</sup>	Cohortes retrospectivo	2003	Argentina	≥ 1 a.	n=202	Efectividad vacuna frente a la varicela: 1 dosis/No vacunados

**Tabla 1.** Características generales de los estudios seleccionados.

	Autor del Estudio	País	Efectividad de 1 Dosis de la Vacuna	Efectividad de 2 Dosis de la Vacuna
1	Cenoz <sup>16</sup>	España	87 %	97 %
2	Thomas <sup>17</sup>	EE.UU.	83,2 %	93,9 %
3	Baxter <sup>18</sup>	EE.UU.	73 – 80 %	80 – 90 %
4	Shapiro <sup>19</sup>	EE.UU.	86 %	98,3 %
5	Liese <sup>20</sup>	Alemania	84,6 % (1º Año tras Vac.) 41,9 % (2ª Año tras Vac.) 75,9 % (4 -5º Año tras Vac.)	94 – 95 %
6	Tafari <sup>21</sup>	Italia	59,9 % (niños preescolar) 69,2 % (niños de primaria)	
7	Romera-Guiraldo <sup>22</sup>	España	89,12%	100%
8	Fu <sup>23</sup>	China	86,4 % (Varilrix®) 79,5 % (Changchum®) 92,6 % (Shanghai®)	
9	Marco del Pont <sup>24</sup>	Argentina	82,5%	

**Tabla 2.** Resumen de los datos sobre efectividad de la vacuna frente a la varicela en los estudios revisados.

## DISCUSIÓN

El objetivo de esta revisión fue analizar los estudios publicados que evaluaran la vacuna frente a la varicela atendiendo al criterio principal de la efectividad vacunal. Las cifras de la efectividad de la vacuna frente a la varicela, evidenciadas en los estudios revisados, oscilan entre 41,9% y 92,6% para una única dosis y de entre 80% y 100% para dos dosis.

Los 9 estudios revisados muestran una efectividad de la vacuna frente a la varicela alta, especialmente con dos dosis. A pesar de ser estudios analíticos observacionales que proporcionan un nivel de evidencia moderado, y de tener una serie de limitaciones, muestran una variedad de localizaciones, edades y circunstancias, en muestras medianas y grandes. Es probable que la efectividad real de la vacuna no difiera mucho de la que muestran estos estudios.

Una de las principales limitaciones que se encontró en los estudios revisados fue que en algunos de ellos, la definición y confirmación de caso de varicela se basa en las manifestaciones clínicas y no en una con-

firmación por laboratorio mediante la prueba de PCR (Thomas et al. 2014; Baxter et al. 2013; Tafuri et al. 2013), lo cual puede provocar alteraciones en la estimación real del número de casos. Asimismo, desde el otro punto de vista, podemos considerar una fortaleza de aquellos estudios que sí utilizaron dicha prueba diagnóstica para la confirmación de sus casos (Cenoz et al. 2013; Shapiro et al. 2011; Liese et al. 2013).

La mayoría de los estudios miden la efectividad de ambas dosis de la vacuna, lo que facilita la comparación entre ellos. Por otro lado, un problema que hay que tener en cuenta es que cada publicación utiliza unas características muy distintas a la hora de definir una población de estudio, principalmente en lo referente a la edad de vacunación, lo que provoca dificultades a la hora de comparar estudios atendiendo a este criterio.

Los estudios que abarcan estrategias de dos dosis incluyen sujetos que recibieron la segunda dosis de la vacuna en cualquier momento después de la primera dosis; por lo que hubo variabilidad en el

intervalo de tiempo entre la recepción de ambas dosis. Por ejemplo, en el estudio de Baxter et al. 2013, los pacientes examinados recibieron la segunda dosis entre los cuatro y seis años de edad; mientras que en el estudio de Thomas et al. 2014 la administración de la segunda dosis se produjo al menos 28 días después de la primera dosis. En general, esto podría hacer que sea difícil determinar la duración de la protección proporcionada por una segunda dosis de la vacuna, así como la determinación del momento óptimo de administración de dicha dosis.

Aunque la mayoría de los estudios utilizó la vacuna *Varivax*<sup>®</sup>, hubo varios estudios que utilizaron *Varilrix*<sup>®</sup> así como varias vacunas de otras marcas comerciales (como *OKA/Merck*<sup>®</sup>, *Changchun*<sup>®</sup> o *Shanghai*<sup>®</sup>), capturando así datos sobre diferentes variedades de la vacuna frente a la varicela.

No existe evidencia clara sobre la duración de la protección proporcionada por una sola dosis de la vacuna contra la varicela. No obstante sí que se evidencian casos de varicela post-vacunación (*breakthrough varicella*) en mayor medida en aquellas personas vacunadas únicamente con una dosis de la vacuna.<sup>21, 24, 25</sup>

No está claro si las vacunas frente a la varicela proporcionan protección a largo plazo o si la inmunidad se desvanece con el tiempo. Esto se debe a que hay múltiples factores relacionados con la disminución de la inmunidad, por lo que es difícil de evaluar.

Por otra parte, el régimen de dos dosis parece ser muy efectivo contra cualquier grado de la enfermedad (particularmente contra la forma más grave de la misma). Existen pocos estudios que evalúen la duración a largo plazo de la protección proporcionada tanto por una dosis como por dos. Sin embargo, se ha puesto de manifiesto que la introducción de una segunda dosis de la vacuna es beneficiosa para disminuir el número de fracasos vacunales primarios. Como resultado, la mayoría de los estudios incluidos en esta revisión apoyan la introducción de una segunda dosis, principalmente a edades tempranas, en los calendarios de inmunización sistemática.

Como limitaciones de la propia revisión, se restringió la búsqueda a tres bases de datos, limitando a su vez los idiomas y el periodo de tiempo, por lo que algunos artículos relevantes podrían haberse perdido. No creemos que esto pueda haber afectado a los resultados. Sí que puede haber influido a la hora de limitar el número de artículos obtenidos que los artículos fueran accesibles ("*Free Full Text*"). Por otra parte, nos parece positiva la inclusión de

artículos de una variedad de países tanto en inglés como en español. Pese a haber alcanzado un nivel de evidencia moderado, se muestran datos de una variedad de poblaciones y localizaciones, lo que permite obtener una visión de conjunto.

Se realizó una comparación con otras dos revisiones bibliográficas<sup>26, 27</sup> relacionadas con el tema de este informe, con resultados similares. Sus principales conclusiones fueron que la protección de la vacuna frente a la enfermedad moderada/grave es elevada y que la administración de dos dosis, a una edad temprana, ofrece la posibilidad de alcanzar mayores niveles de anticuerpos con menor número de personas susceptibles, reducir el número de recurrencias de varicela en vacunados y disminuir los brotes en niños en edad escolar.

Los resultados obtenidos en esta revisión también coinciden con los del Comité Asesor de Vacunas de la Asociación Española de Pediatría, que viene recomendando desde el año 2008 la vacunación universal en la primera infancia con dos dosis. En 2015 se ratificó en su recomendación de administrar dos dosis en la primera infancia: primera dosis a los 12-15 meses (preferentemente a los 12 meses) y la segunda dosis a los 2-3 años, preferiblemente a los 2 años.<sup>2</sup>

Una estrategia de vacunación universal que comprenda una única dosis de la vacuna frente a la varicela ayudará a reducir la carga de enfermedad y el número de casos de la misma; sin embargo, el número de casos post-vacunación seguirá siendo un problema a tener en cuenta, debido a los fallos vacunales, a las pérdidas de inmunidad con el tiempo o a una inmunidad adaptativa inadecuada.

Un programa de vacunación universal con dos dosis de la vacuna frente a la varicela tiene, según los estudios revisados, mayor capacidad de reducir la carga de enfermedad así como conseguir un mayor control sobre la misma, con la segunda dosis de refuerzo. Es muy importante conseguir altos niveles de cobertura entre la población para asegurar una mayor efectividad, así como mayor grado de inmunidad colectiva. De esta manera se evita la formación de bolsas de sujetos susceptibles, que teóricamente podrían aumentar la carga de la enfermedad en la edad adulta y sus posibles consecuencias y complicaciones.

El calendario vacunal y la edad óptima de vacunación es el principal objeto de debate en la actualidad. En la mayoría de países europeos comprende una primera dosis de la vacuna frente a la varicela entre los 11 y 15 meses de edad. En la mayoría de países europeos, así como la comunidad autónoma



de Navarra (España) y las dos ciudades autónomas de Ceuta y Melilla (España) hay una segunda dosis de la vacuna, entre los 23 meses y los 6 años de edad (dependiendo del país o de la región).

Hasta este año no se había establecido una estrategia común en la vacunación frente a la varicela a nivel mundial, ni en la Unión Europea o en España 2. Dada la polémica generada y la presión ejercida por diferentes grupos y asociaciones médicas (como la SEPEAP), el Ministerio de Sanidad aprobó el 29 de Julio de 2015 en el Consejo Interterritorial la inclusión de la vacuna frente la varicela en el Calendario de Vacunación Infantil.

Tras la inclusión de la vacuna en el calendario de vacunación del 2016, ésta pasará de administrarse únicamente en adolescentes susceptibles mayores de 12 años a una estrategia que incluirá dos dosis de la vacuna: una primera dosis entre los 12 y los 15 meses de edad y una segunda dosis entre los 2 y los 4 años. De igual manera, se mantendrá el catch-up (rescate) de aquellos adolescentes susceptibles que no hayan pasado la enfermedad y sean mayores de 12 años 28. Basándonos en los resultados obtenidos en esta revisión, el calendario vacunal frente a la varicela propuesto para el año 2016 en España es una opción acertada. Como hemos comprobado a través de la bibliografía revisada, la administración de una primera dosis de la vacuna a edades tempranas (12-15 meses de edad) reduce de manera significativa la incidencia de la enfermedad.

En la Comunidad Foral de Navarra, que incorporó esta vacuna de forma sistemática en 2007, se ha comprobado una disminución de la incidencia de un 98% en niños vacunados 16. De igual manera, en el informe del ECDC se especifica que los países que han implementado la vacunación universal frente a la varicela en los lactantes demuestran una reducción significativa y sostenida de la carga de la varicela.<sup>11</sup>

Respecto a la efectividad vacunal, hay que considerar la realización de estudios experimentales, que proporcionarían un mayor nivel de evidencia, comparando las diferentes estrategias de vacunación. Aunque suelen ser costosos y requieren más tiempo, nos ayudarían a conocer los efectos de la vacuna a largo plazo y poder investigar acerca de la pérdida de inmunidad con el paso del tiempo, así como de los efectos sobre la incidencia del HZ en adultos. Estudios como el de Shapiro et al.<sup>19</sup> evidencian que la estrategia de vacunación de 2 dosis de la vacuna ayuda a reducir el riesgo a desarrollar Herpes Zoster en edad adulta).

También parecen necesarios sistemas de vigilancia epidemiológica para conocer las tendencias de incidencia del HZ en función de la vacunación infantil.

Finalmente, sería interesante ampliar la revisión de la bibliografía existente; intentando eliminar limitaciones evidenciadas, como el incluir únicamente artículos encontrados de manera gratuita. Otra línea de revisión sería incluir otros criterios de evaluación, como la seguridad de la vacuna y la evaluación económica de cada estrategia de vacunación. Esto permitiría tener argumentos a favor y en contra de la inclusión y priorización de cambios en el programa de vacunación frente a la varicela.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Dirección General de Salud Pública de la Consejería de Sanidad de la Comunidad de Madrid. Asociación Española de Vacunología (AEV). Documento sobre la vacunación frente a la varicela en el calendario vacunal de la Comunidad de Madrid. Agosto 2005; 1-18 [Consultado el 8 Noviembre 2015] Disponible en: <http://www.vacunas.org/images/stories/recursos/profesionales/temasactuales/2005/temaAgosto2005.pdf>
2. Asociación Española de Pediatría (AEP). Comité Asesor de Vacunas Manual de Vacunas en Línea de la AEP. Marzo 2015; 41(4): 1-14. [Consultado el 28 Octubre 2015] Disponible en: <http://vacunasaep.org/documentos/manual/cap-41>
3. Organización Mundial de la Salud (OMS). UNICEF, Banco Mundial. Vacunas e Inmunización: Situación Mundial, tercera edición. Ginebra. OMS, 2010; 1-181 [Consultado el 28 Marzo 2015] Disponible en: [http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44210/1/9789243563862\\_spa.pdf](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44210/1/9789243563862_spa.pdf)
4. Moraga AF, Campins M. Vacuna de la Varicela. Vacunas y Otras Medidas Preventivas. An Pediatr Contin. 2003; 1 (2): 101-104.
5. Cenoz MG, Castilla J, Irisarri F et al. Impacto de la vacunación universal frente a la varicela en Navarra, 2006 – 2010. An. Sist. Sanit. Navar. 2011; 34 (2): 193-202.
6. Instituto de Salud Carlos III Zóster España. Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica. Informe sobre la situación de la varicela y del herpes zóster en España 1998-2012. Mayo 2014; 6-27.

7. Galil K, Fair E et al. Younger After at Vaccination May Increase Risk of Varicella Vaccine failure The Journal of Infectious Diseases. 2002; 186: 102 – 105.
8. National Center for Immunization and Respiratory Diseases. Varicella. In: The pink book epidemiology and prevention of vaccine-preventable diseases [Online]. 12th ed. 2012; 22: 353-376 [Consultado el 12 Noviembre 2015] Disponible en: <http://www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/downloads/varicella.pdf>
9. Dirección General de Salud Pública. Informe OMI-AP Varicela. Aragón. Informe del año 2013. [Consultado el 12 Noviembre 2015] Disponible en: [http://www.aragon.es/estaticos/GobiernoAragon/Departamentos/SanidadBienestarSocialFamilia/Sanidad/Profesionales/13\\_SaludPublica/18\\_Vigilancia\\_Epidemiologica/2013\\_Informe\\_varicela\\_OMI\\_AP.pdf](http://www.aragon.es/estaticos/GobiernoAragon/Departamentos/SanidadBienestarSocialFamilia/Sanidad/Profesionales/13_SaludPublica/18_Vigilancia_Epidemiologica/2013_Informe_varicela_OMI_AP.pdf)
10. Dirección General de Salud Pública. Informe OMI-AP Varicela. Aragón. Informe del año 2014. [Consultado el 16 Noviembre 2015] Disponible en: [http://www.aragon.es/estaticos/GobiernoAragon/Departamentos/SanidadBienestarSocialFamilia/Sanidad/Profesionales/13\\_SaludPublica/18\\_Vigilancia\\_Epidemiologica/2014\\_sem\\_1\\_39\\_informe\\_varicela\\_OMI\\_AP.pdf](http://www.aragon.es/estaticos/GobiernoAragon/Departamentos/SanidadBienestarSocialFamilia/Sanidad/Profesionales/13_SaludPublica/18_Vigilancia_Epidemiologica/2014_sem_1_39_informe_varicela_OMI_AP.pdf)
11. European Centre for Disease Prevention and Control. Varicella Vaccination in the European Union. Stockholm: ECDC Guidance; 2015; 1-58 [Consultado el 10 de Diciembre 2015]. Disponible: <http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/Varicella-Guidance-2015.pdf>
12. Grupo de Trabajo Criterios 2011, de la Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones. Criterios de evaluación para fundamentar modificaciones en el Programa de Vacunación en España. Comisión de Salud Pública del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud. Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad. 2011; 1-61 [Consultado el 10 de Diciembre 2015] Disponible en: [http://www.msssi.gob.es/ciudadanos/proteccionSalud/vacunaciones/docs/Criterios\\_ProgramaVacunas.pdf](http://www.msssi.gob.es/ciudadanos/proteccionSalud/vacunaciones/docs/Criterios_ProgramaVacunas.pdf)
13. Richardson WS, Wilson MC, Nishikawa J, Hayward RS. A well-built clinical question: a key to evidence-based decisions [Editorial]. ACP J Club 1995; 123 (3): A12-3
14. López de Argumedo M, Reviriego E, Andrió E, Rico R et al. Revisión externa y validación de instrumentos metodológicos para la Lectura Crítica y la síntesis de la evidencia científica. Madrid: Plan Nacional para el SNS del MSC. Servicio de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del País Vasco (Osteba); 2006. Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias: OSTEBA Nº 2006/02.
15. Primo J. Niveles de Evidencia y grados de recomendación (I/II). Enfermedad Inflamatoria Intestinal al día. 2003; 2(2): 39-42.
16. Cenoz MG, Martínez-Artola V, Guevara M et al. Effectiveness of none and two doses of varicella vaccine in preventing laboratory – confirmed cases in children in Navarre, Spain. Landes Bioscience: Immunotherapeutics. Human Vaccines. May 2013; 9 (5): 1172-1176.
17. Thomas CA, Shwe T, Bixler D, del Rosario M, Grytdal S. Two-dose varicella vaccine effectiveness and rash severity in outbreaks of varicella among public school students. Pediatr Infect Dis J. 2014 Nov; 33(11):1164-8
18. Baxter R, Ray P, Tran N. T, Black S. Long-term Effectiveness of varicella vaccine: A 14-Year, Prospective Cohort Study. Pediatrics. May 2013. 131 (5): 1-8
19. Shapiro E, Vazquez M, Esposito D, Holabird N. Effectiveness of 2 doses of varicella vaccine in children. 2011. J Infect Dis; 203 (3): 312-315
20. Liese JG, Cohen C, Rack A, Pirzer K, Eber S. The effectiveness of varicella vaccination in children in Germany: a case-control study. Pediatr. Infect. Dis. J. Sep 2013; 32(9):998-1004
21. Tafuri S, Martinelli D, Prato R, Germinario C. Vaccine effectiveness evaluation during a varicella outbreak among children of primary schools and day-care centers in a region which adopted UMV. Hum. Vaccine Immunother. Jan 2013; 9(1):184-8.
22. Romera-Guirado FJ, Molina-Salas Y, Pérez-Martín JJ, Ruzafa-Martínez M. Efectividad de la vacuna de la varicela en el contexto de brotes escolares en una zona semiurbana. An. Pediatr. (Barc). 2015; 1834: 1-9 Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.anpedi.2015.02.01>
23. Fu C, Wang M, Liang J, Xu J, Wang C et al. The effectiveness of varicella vaccine in China. Pediatr Infect Dis J. Aug 2010; 29(8):690-3
24. Marco del Pont J, Eymann A, Rocha E et al. Efec-

- tividad de la vacuna contra la varicela. Estudio descriptivo de niños vacunados en un hospital universitario. Buenos Aires (Argentina). Arch. Argent. Pediatr. 2005; 103 (6): 497-502
25. Wang Z, Yang H, Li K et al. Single-dose varicella vaccine effectiveness in school settings in China. Vaccine. 2013; 31: 3834 – 8
  26. Acuña M, Pavesi NH, Pérez CG. Revisión bibliográfica: Varicela. Rev Ped Elec. 2013; 10(3): 4-12
  27. De Candia FL, Geuna JD. Varicela en el siglo XXI: impacto de la vacunación. Revisión bibliográfica. Intra Med Journal. 2013; 2 (1): 1-6
  28. Pleno del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Gobierno de España. 29 de Julio 2015. Disponible en: <http://www.msssi.gob.es/gabinete/notasPrensa.do?id=3735>
  29. Vilanova JC. Revisión bibliográfica del tema de estudio de un proyecto investigación. Serie: Claves de la publicación y la investigación en Radiología. Radiología. 2012; 54 (2); 108-114
  30. Kuter B, Matthews H, Shinefield H, Black S, Ten year follow-up of healthy children who received one or two injections of varicella vaccine. Pediatric Infect Dis J. 2004 Feb; 23(2):132-7.
  31. Marin M, Broder KR, Temte JL, Snider DE, Seward JF. Use of combination measles, mumps, rubella and varicella vaccine: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR Recomm Rep. 2010 May 7; 59:1-12
  32. Campins MM, Moraga LF. ¿Es eficaz la vacuna de la varicela? [Editorial]. Med Clin (Barc) 2002; 119 (15):571-3
  33. Siedler A, Amdt U. Impact of the routine varicella vaccination programme on varicella epidemiology in Germany. Euro Surveill. 2010 Apr 1;15(13): 1-7
  34. SAGE Working Group on Varicella and Herpes Zoster Vaccines. Systematic review of available evidence on effectiveness and duration of protection of varicella vaccines. 2013; 1-54. [Consultado el 10 de Diciembre 2015]. Disponible en: [http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2014/april/1\\_SAGE\\_varicella\\_background\\_paper\\_FINAL.pdf?ua=1](http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2014/april/1_SAGE_varicella_background_paper_FINAL.pdf?ua=1)
  35. Kattan JA, Sosa LE, Bohnwagner HD, Hadler JL. Impact of 2-dose vaccination on varicella epidemiology: Connecticut. 2005-2008. J Infect Dis. 2011; 203(4):509-12
  36. Lopez AS, Guris D, Zimmerman L, Gladden L, Moore T. One dose of varicella vaccine does not prevent school outbreaks: is it time for a second dose? Pediatrics. Jun 2006;117(6): 1070-7
  37. World Health Organization. Varicella and herpes zoster vaccines: WHO position paper, June 2014. Wkly Epidemiol Rec. Jun 2014; 89(25):265-87. [Consultado el 14 Diciembre 2015]. Disponible en: <http://www.who.int/wer/2014/wer8925.pdf>

## AGRADECIMIENTOS

Este trabajo fue realizado bajo la supervisión de Juan Pablo Alonso Pérez de Ágreda (Dirección General de Salud Pública - Gobierno de Aragón), a quién le agradezco su paciencia, tiempo y dedicación.

## ANEXOS

Nivel de Evidencia	Tipo de Estudio
<b>Ia</b>	Meta-análisis de ensayos clínicos controlados y aleatorizados.
<b>Ib</b>	Ensayo clínico controlado y aleatorizado.
<b>IIa</b>	Estudio prospectivo controlado, bien diseñado y sin aleatorizar.
<b>IIb</b>	Estudio casi experimental, bien diseñado.
<b>III</b>	Estudios descriptivos no experimentales, bien diseñados (estudios comparativos, casos y controles).
<b>IV</b>	Documentos u opiniones de expertos y/o experiencias clínicas de autoridades de prestigio.
Grado de Recomendación	Nivel de Evidencia
<b>A</b>	<b>Buena.</b> Recoge los niveles de evidencia científica Ia y Ib.
<b>B</b>	<b>Moderada.</b> Recoge los niveles de evidencia científica IIa, IIb y III.
<b>C</b>	<b>Regular,</b> opiniones de expertos. Recoge el nivel de evidencia IV.
<b>X</b>	<b>Mala.</b>

**Tabla 3.** Niveles de evidencia científica y grados de recomendación AHRQ.