

# Vacunación frente a varicela en el 2011

**Dr. Francisco Giménez Sánchez**

**Unidad de Infectología Pediátrica  
Hospital Torrecárdenas, Almería**



# **CONFLICTO DE INTERESES**

## ***Francisco Giménez Sánchez***

- Ha participado como investigador principal o colaborador en ensayos clínicos patrocinados por GSK, Wyeth, Pfizer, Medimmune y Novartis
- Ha impartido conferencias patrocinadas por GSK, Wyeth, Pfizer, Sanofi Pasteur MSD
- Miembro del ERVAC (European Rotavirus Vaccines Committee) patrocinado por Sanofi Pasteur MSD

**Soy Padre de 2 hijos**





# En mi práctica diaria recomiendo la vacuna frente a varicela:

1. Nunca o solo en pacientes de riesgo
2. Solo a los 10-14 años para los que no hayan pasado la enfermedad
3. A los 12-15 meses de edad (1 dosis)
4. Dos dosis: a los 12-15 meses y 3-4 años de edad
5. No es mi función recomendar esta vacuna



III Taller Interactivo  
Pediátrico Compostelano

**TIPICO III**

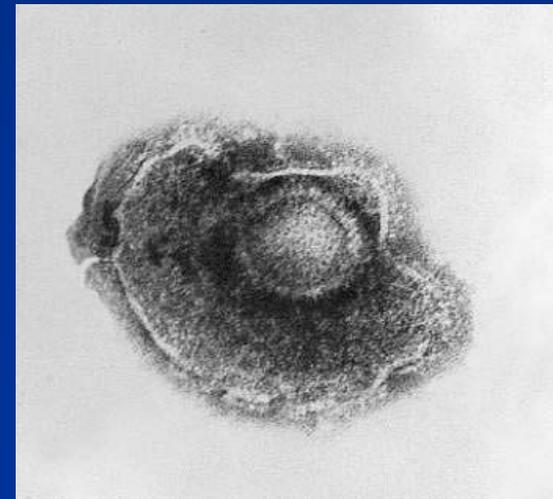
18 y 19 NOVIEMBRE 2011

**SANTIAGO DE COMPOSTELA**



# Varicela – el agente causal

- Varicela zoster virus (VVZ)
- La infección primaria con el VVZ da lugar:
  - **varicela (chickenpox)**
  - **latencia**
- Reactivación:
  - **herpes zoster (HZ / shingles)**



Electron micrograph of VVZ



Latency.exe

Journal of Medical Virology 72:174–179 (2004)

---

# Stress-Induced Subclinical Reactivation of Varicella Zoster Virus in Astronauts

---

Satish K. Mehta,<sup>1</sup> Randall J. Cohrs,<sup>2</sup> Bagher Forghani,<sup>3</sup> Gary Zerbe,<sup>4</sup> Donald H. Gilden,<sup>2,5\*</sup>  
and Duane L. Pierson<sup>6</sup>

<sup>1</sup>*Enterprise Advisory Services Inc., Lyndon B. Johnson Space Center, Houston, Texas*

<sup>2</sup>*Department of Neurology, University of Colorado Health Sciences Center, Denver, Colorado*

<sup>3</sup>*Viral and Rickettsial Disease Laboratory Section of the California Department of Health Services, Richmond, California*

<sup>4</sup>*Department of Preventive Medicine and Biometrics, University of Colorado Health Sciences Center, Denver, Colorado*

<sup>5</sup>*Department of Microbiology, University of Colorado Health Sciences Center, Denver, Colorado*

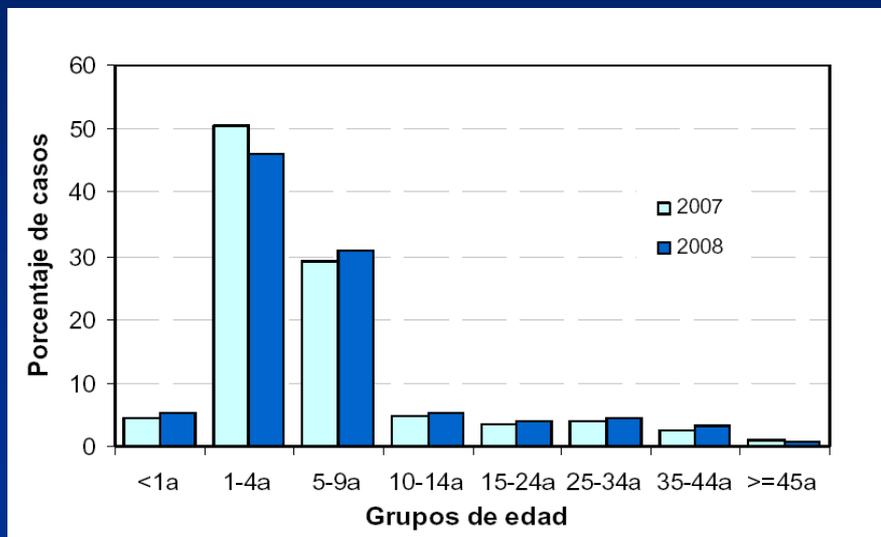
<sup>6</sup>*National Aeronautics and Space Administration, Lyndon B. Johnson Space Center, Houston, Texas*

---

# EPIDEMIOLOGÍA DE LA VARICELA EN ESPAÑA

## Mortalidad por Varicela. España

### Incidencia Varicela por edades. España



Años	Grupos de edad					TOTAL
	<1 año	1-4 años	5-9 años	10-14 años	> 14 años	
1987		1	2			3
1988					3	3
1989					4	4
1990	1	1			4	6
1991	1				3	4
1992			1	1	4	6
1993					2	2
1994			1		3	4
1995					4	4
1996				1	3	4
1997		1			3	4
1998			1	1	4	6
1999		1	2	1	4	8
2000		1			8	9
2001		1			2	3
2002	1	3			6	10
<b>TOTAL</b>	<b>3</b>	<b>9</b>	<b>7</b>	<b>4</b>	<b>57</b>	<b>80</b>

## ***¿POR QUÉ PREVENIR LA VARICELA?***

- LA VARICELA PUEDE DAR COMPLICACIONES (púrpura, síndrome de Reye, encefalitis, neumonía, artritis y otras)
- EN ESPAÑA SE DECLARARON UNA MEDIA DE 215.000 CASOS POR AÑO ENTRE 1995-2000 (545 / 100.000 Hab)
- SE PRODUCEN UNAS 1.000-1300 HOSPITALIZACIONES AL AÑO Y 5-6 MUERTES
- EL 95% DE LOS ADOLESCENTES Y EL 99% DE LOS MAYORES DE 30 AÑOS HAN PADECIDO LA ENFERMEDAD
- REPRESENTA UN ELEVADO COSTE ECONOMICO Y SOCIAL

# Vacunas frente a Varicela

- Están disponibles dos vacunas frente a Varicela:
  - *Varilrix*® de GlaxoSmithKline Biologicals
  - VARIVAX® de Merck & Co., Inc.
- Ambas contienen la cepa Oka viva-atenuada
- Varicela más sarampión-parotiditis-rubeola → vacunas MMRV
  - *Priorix-Tetra*™ de GlaxoSmithKline Biologicals
  - ProQuad® de Merck & Co., Inc.

# ¿Cómo calificaría la efectividad de UNA dosis de vacuna frente a la varicela?

1. Baja
2. Aceptable
3. Buena
4. Muy buena



**III Taller Interactivo  
Pediátrico Compostelano**

**TIPICO III**

**18 y 19 NOVIEMBRE 2011**

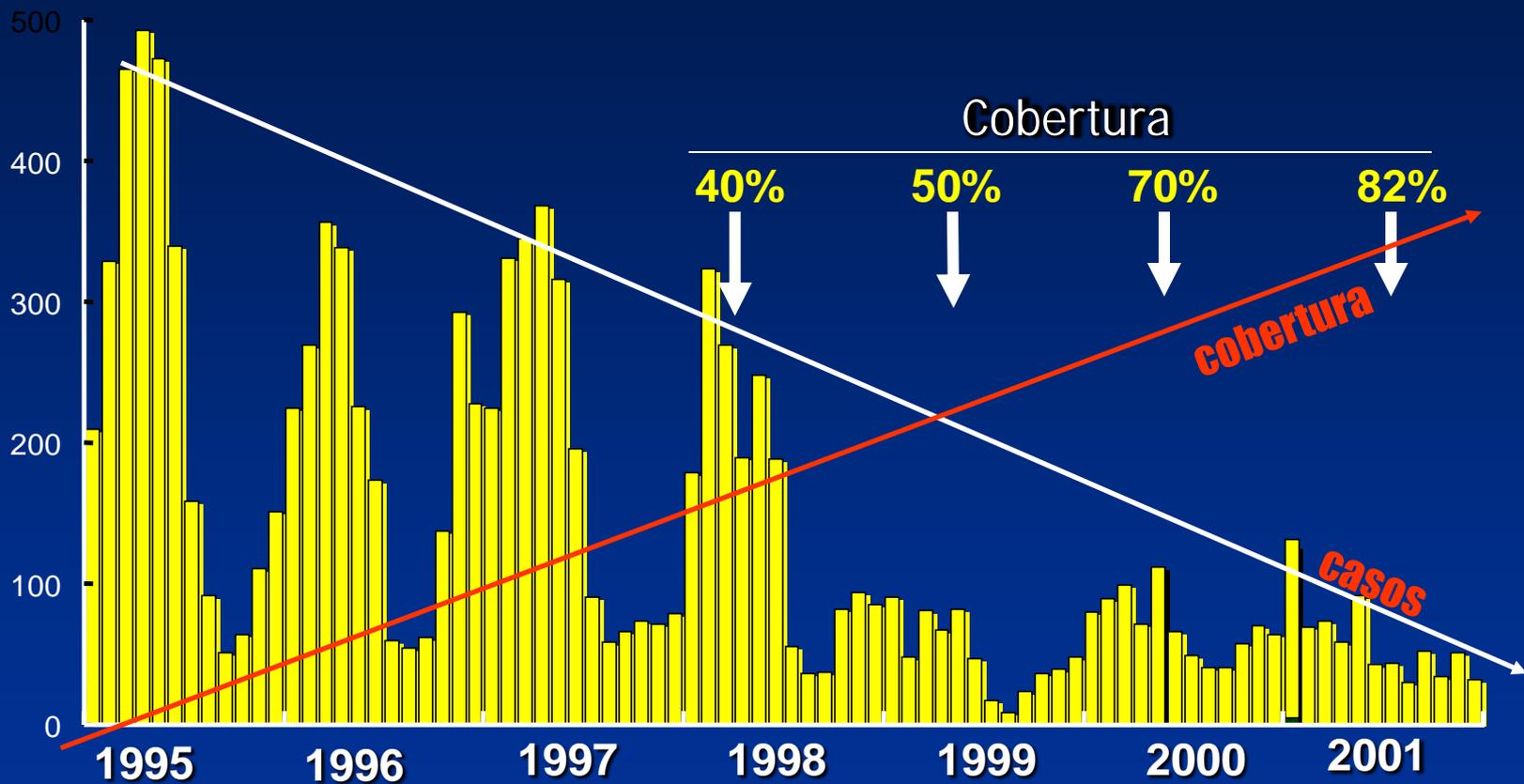
**SANTIAGO DE COMPOSTELA**

# Antecedentes Varicela USA

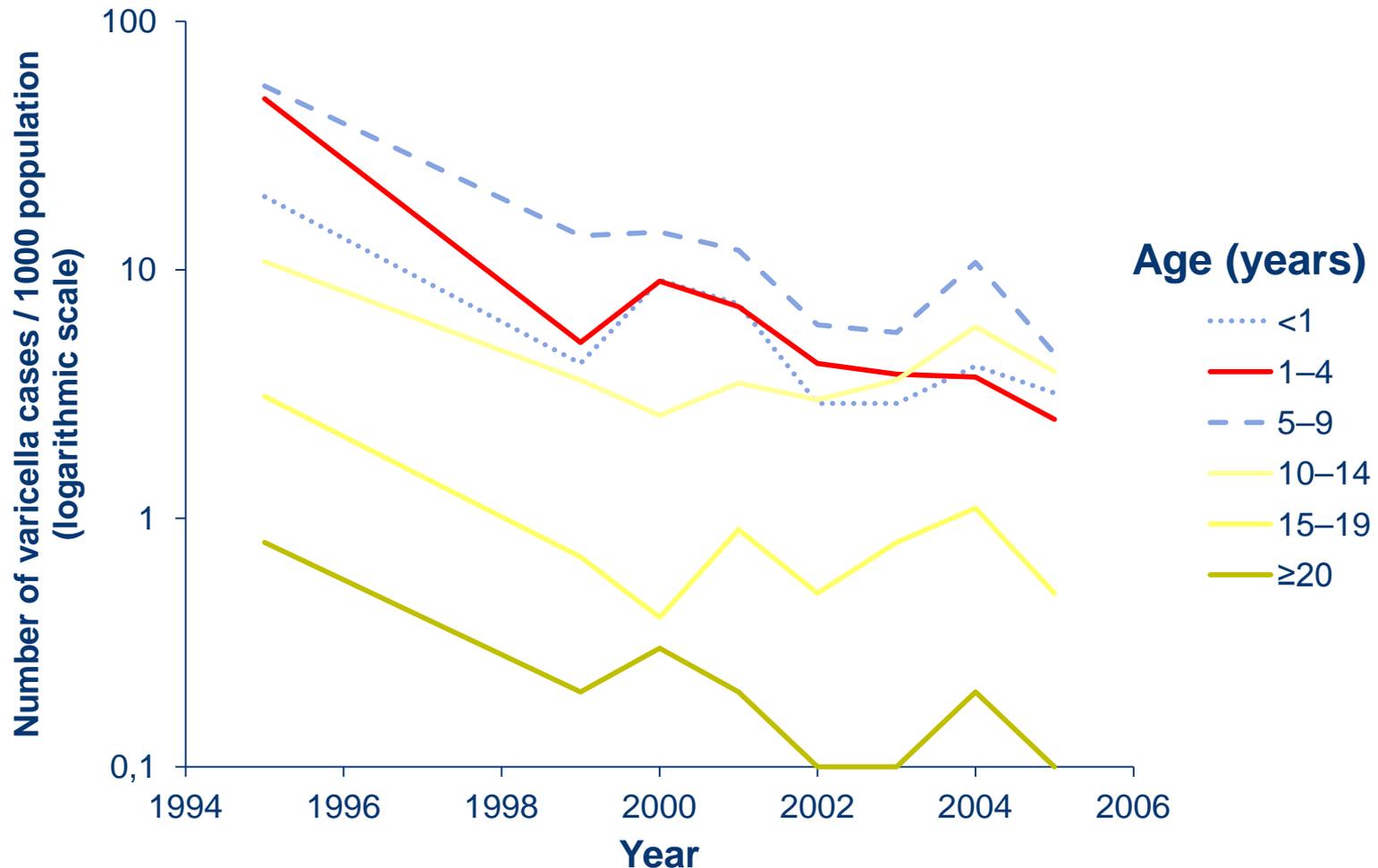
- 4 millones casos / año
- 11.000 hospitalizaciones / año
- 100 muertes / año

# Seguimiento de programa de vacunación

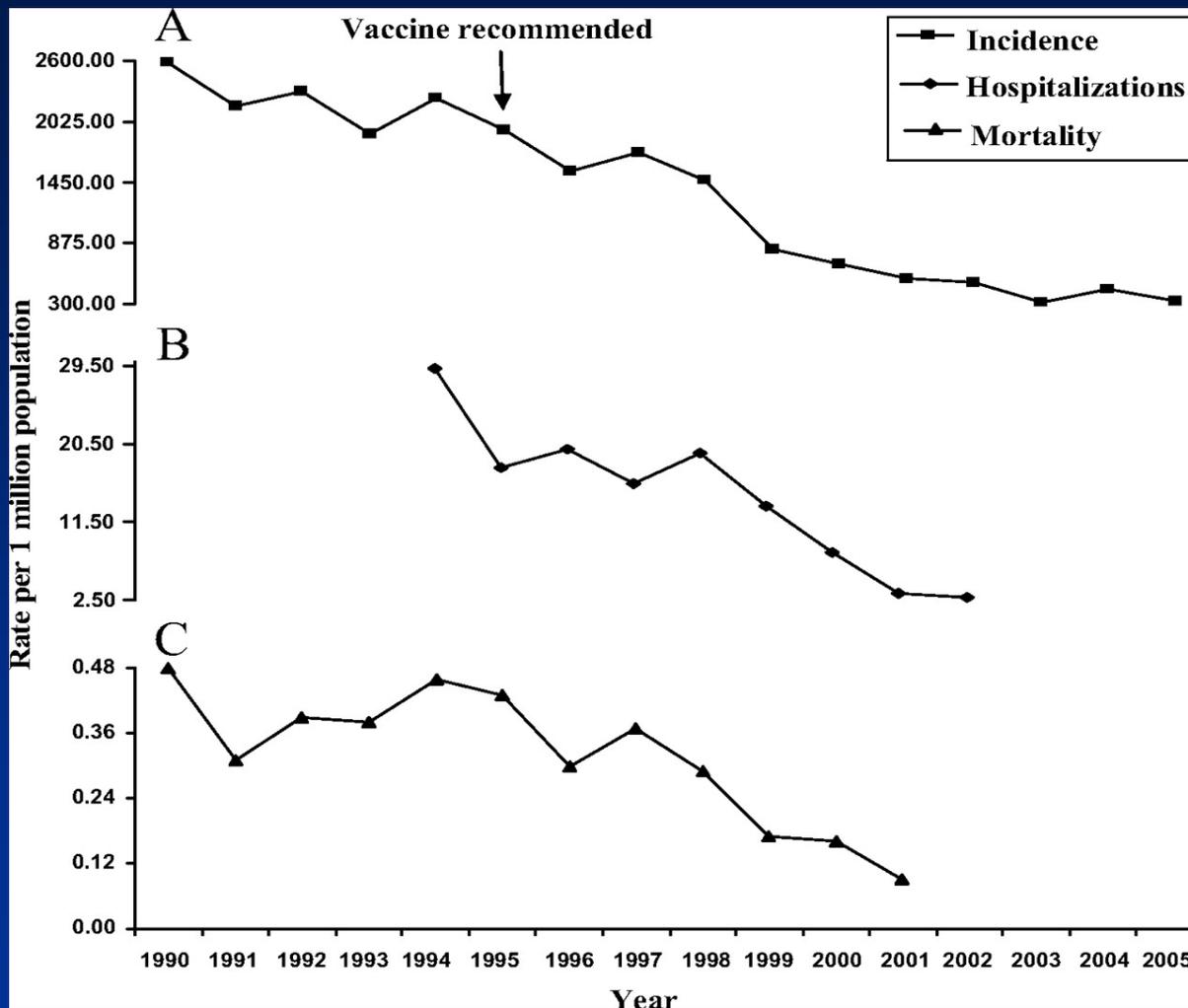
Antelope Valley CA, 1995 - 2001



# Vacunación Varicela en USA – efectos directos e inmunidad de grupo

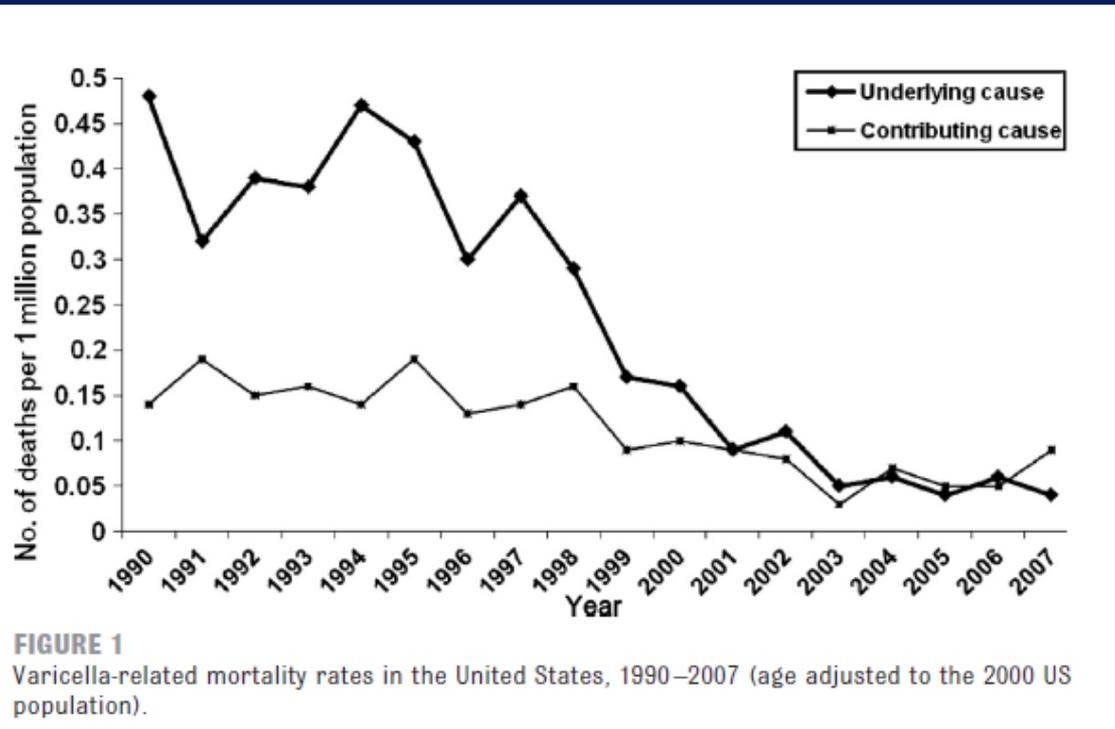


# Incidencia de Varicela, hospitalización, y mortalidad: EEUU, 1990-2005



Marin, M. et al. Pediatrics 2008;122:e744-e751

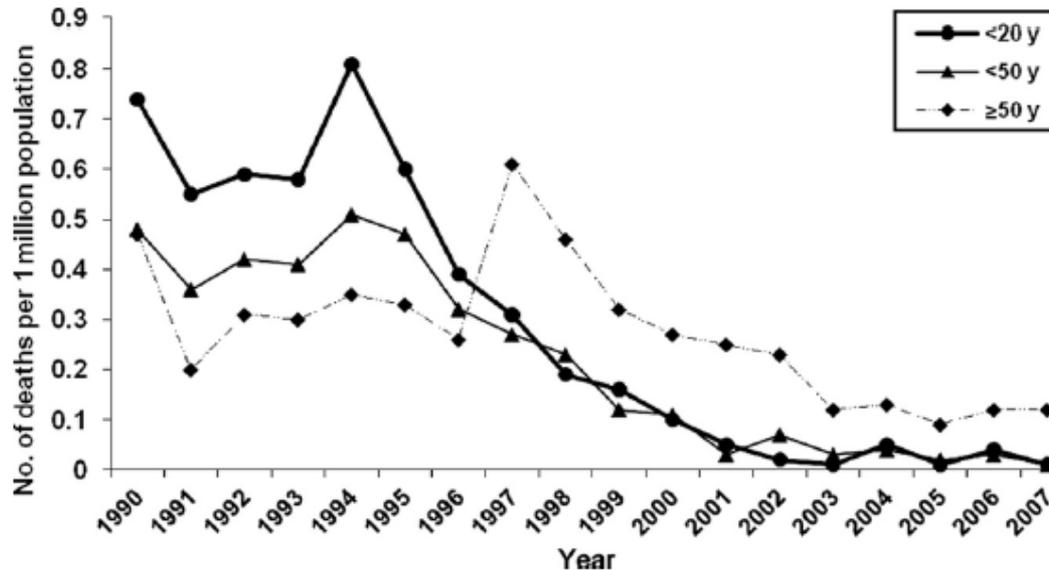
# Near Elimination of Varicella deaths in the US after implementation of Vaccination Program



12 años programa 1 dosis

Descenso 88%  
(0.05/10<sup>6</sup>)

# Near Elimination of Varicella deaths in the US after implementation of Vaccination Program



**FIGURE 2**

Annual age-specific mortality rates for varicella listed as the underlying cause, United States, 1990–2007.

Descenso:

< 20 años: 97%

< 50 años: 96%

# Vacuna de Varicela en España

- 1994: Varilrix, uso hospitalario. Vacunación grupos de riesgo y sus contactos susceptibles
- 1999: Recomendaciones AEP
- 2004: comercialización Varivax
- 2005: + vacunación 10-14 años
- Vacunación a los 15 meses de edad (Madrid 2006, Navarra 2007, Ceuta y Melilla 2008)
- 2011: Vacunación privada con catch-up financiado por SNS

**EDAD VACUNACION**

CCAA	15 meses	3 años	10 años	11 años	12 años	13 años	14 años
Calendario Recomendado(1)							
Asturias			(a)				
Extremadura			(a)				
País Vasco			(a)				
Mellilla			(a)				
Aragón				(a)			
Baleares				(a)			
Castilla La Mancha				(a)			
Castilla y León				(a)			
C. Valenciana				(a)			
Murcia				(a)			
Andalucía					(a)		
Cantabria					(a)		
Cataluña					(a)		
Galicia					(a)		
Canarias						(a)	
La Rioja						(a)	(a)
Ceuta			(a)	(a)	(a)	(a)	(a)
Madrid				(a)			
Navarra		(b)	(a)				

# Estrategias para aplicar la vacuna de la varicela

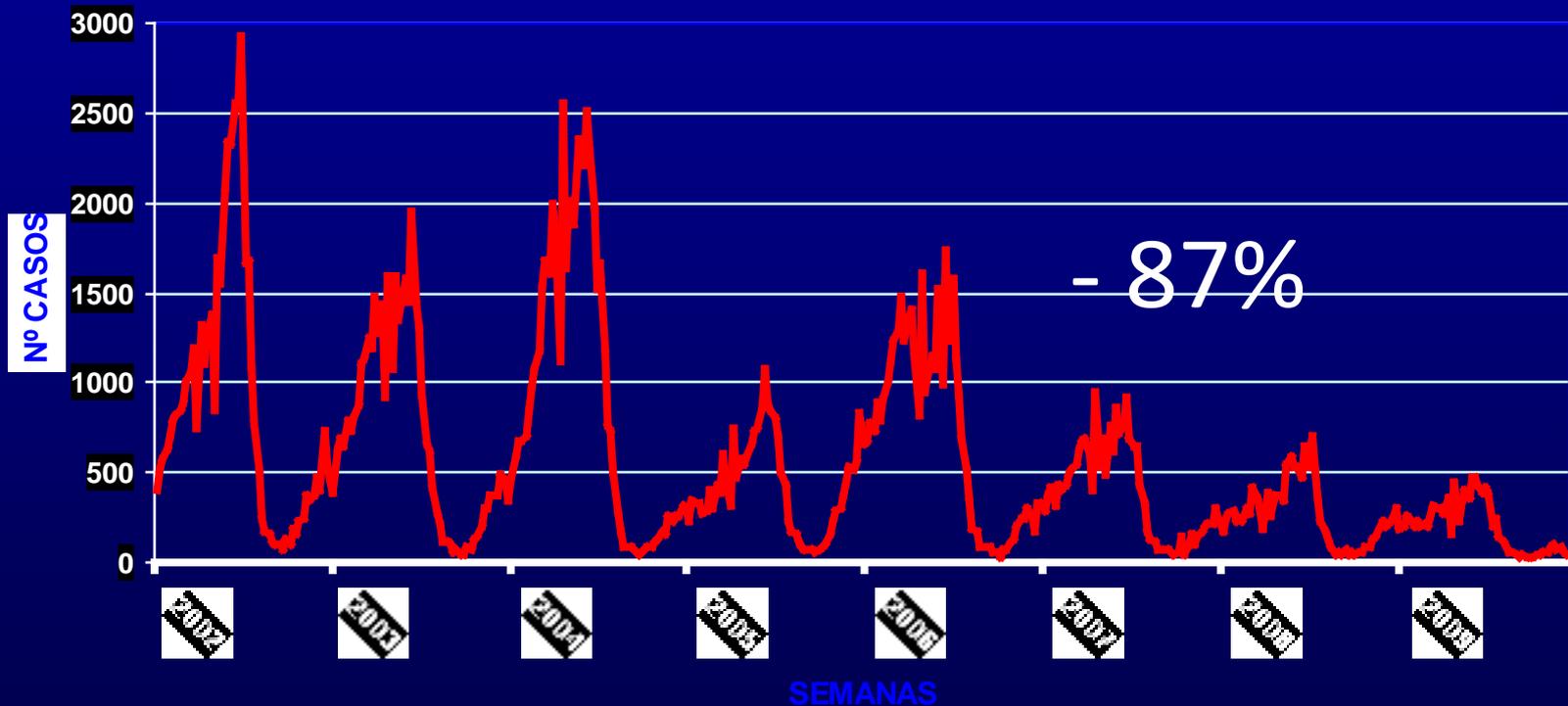
- Vacunación universal 12-18 meses\*
  - Vacunación universal 2 dosis 12-18 meses y 3-5 años
  - Vacunación adolescentes susceptibles
  - Vacunación adultos susceptibles
  - Vacunación personas de riesgo
- selectiva  
Vacunación

\* Catchup susceptibles hasta 12 años

# Consecuencias de la vacunación selectiva

- Bajo impacto global de la vacuna (10%)
- no ahorro de visitas médicas/medicamentos
- mediocre disminución de ingresos hospitalarios
- Menor gasto en vacunas
- Disminuye la enfermedad en edades de riesgo
- No influencia sobre Herpes Zoster

# Nº de casos de varicela en Madrid (EDO)

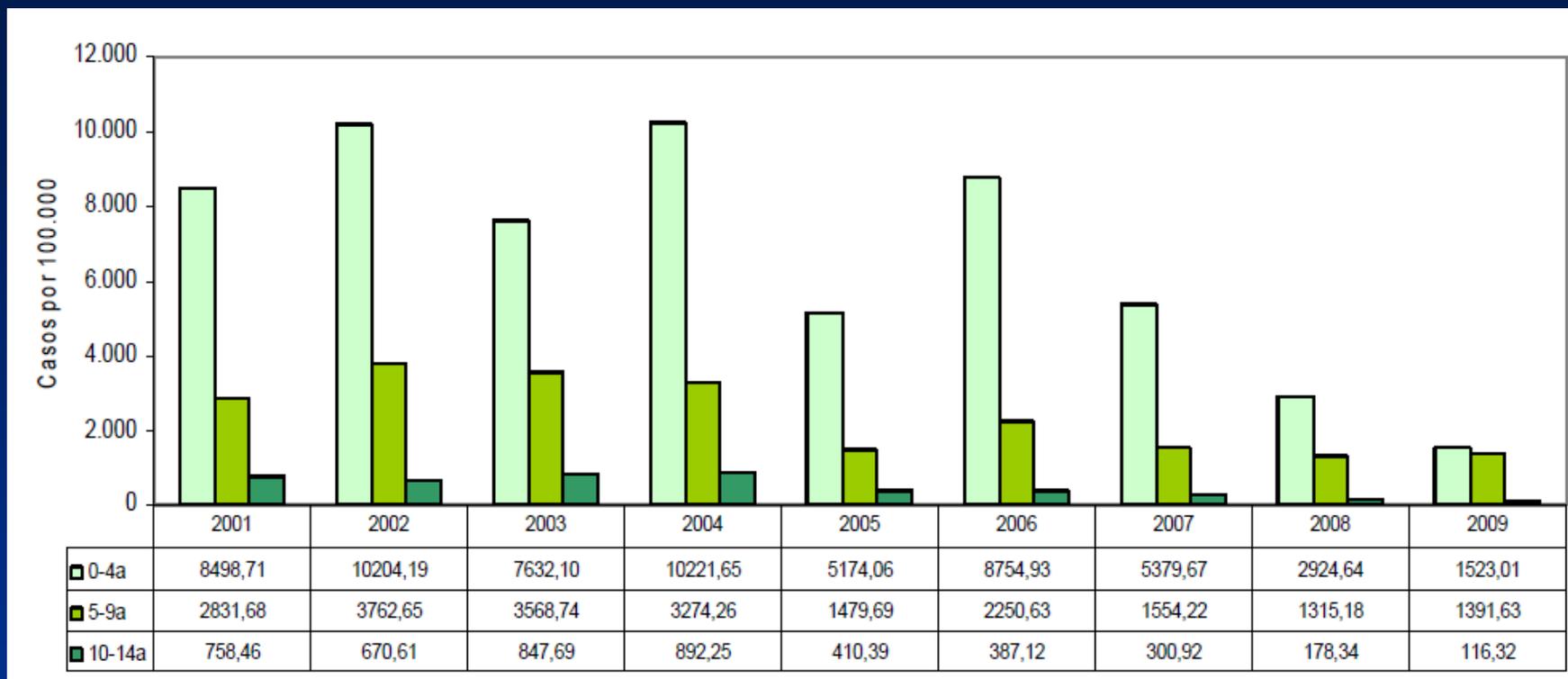


Ordovás, M. Servicio de Epidemiología CM.

**Gráfico 4.2.1. Incidencia de varicela global y por sexo.  
Red de Médicos Centinela de la CM. Años 2001-2009**



## Incidencia de varicela por grupo de edad. Red de Médicos Centinela de la Comunidad de Madrid. Años 2001-2009



- Implantación de la vacunación universal a los 15 meses en Madrid en Nov-2006.
- Coberturas actuales > 92%
- La incidencia global de varicela, se ha reducido > 75% entre 2006 y 2009 (RMC).
- Se ha detectado reducción de la incidencia en todas las edades.



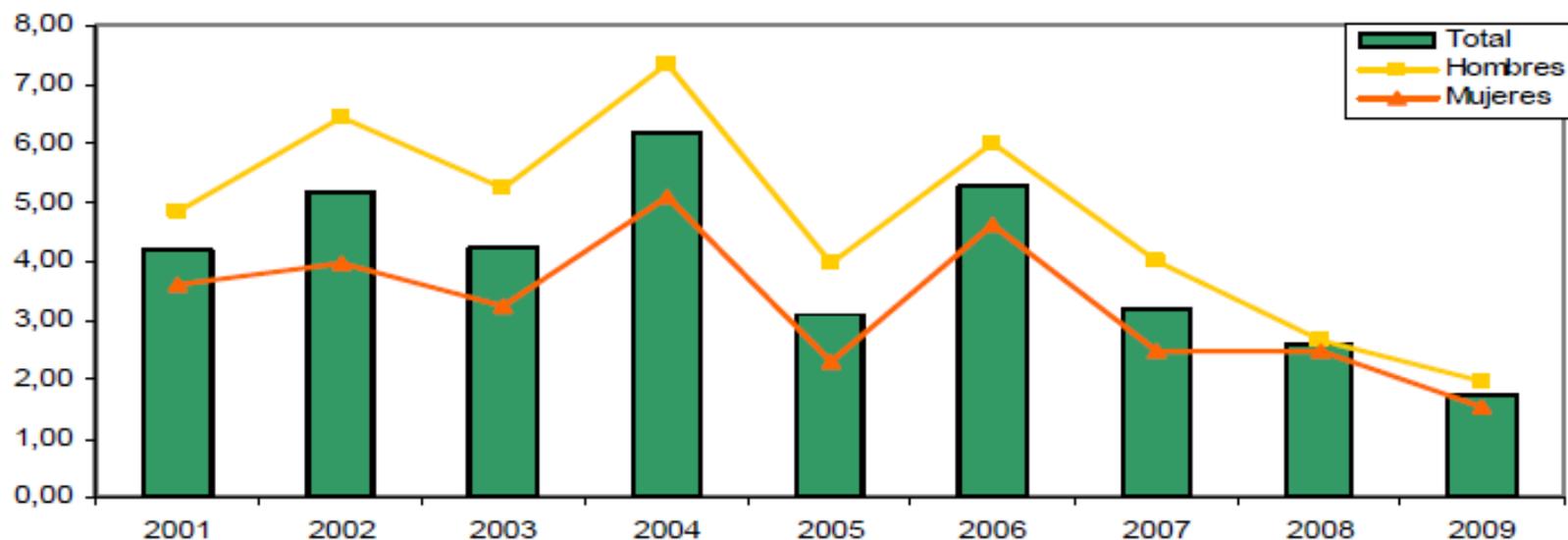
# Varicela en Madrid (2006 vs 2009)

Edad	% de reducción
0-4 años	86%
5-9 años	53%
10-14 años	73%
20-24 años	56%

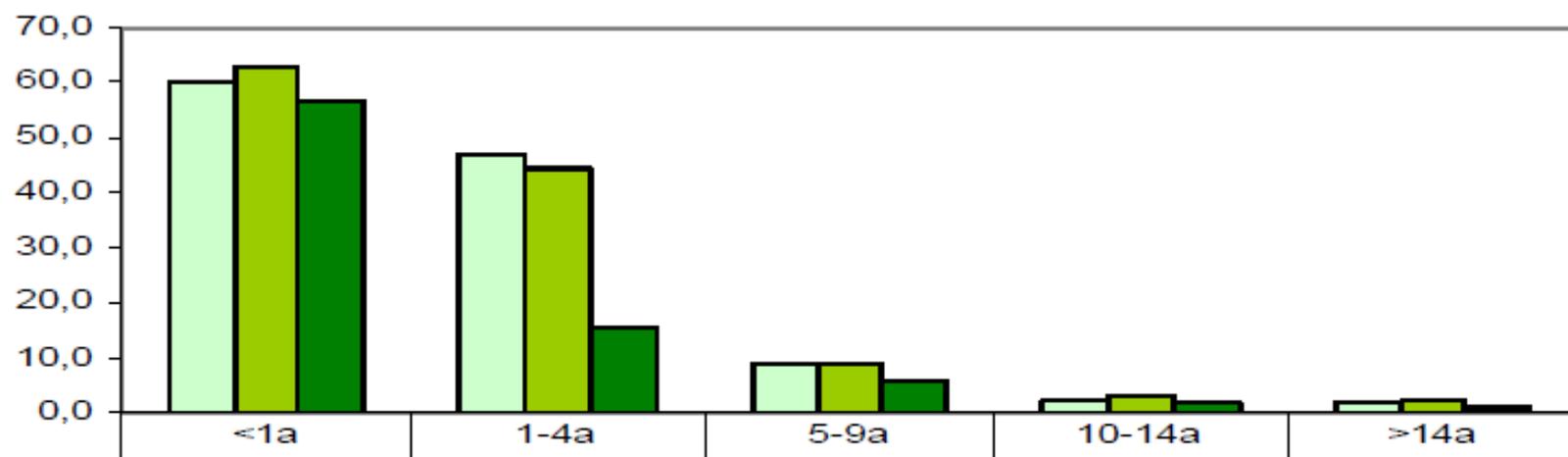
# Hospitalizaciones Varicela Madrid 2006-2009:

## Descenso 62%

**Gráfico 4.3.1. Incidencia de ingresos por varicela global y por sexo.**  
CMBD. Años 2001-2009



**Gráfico 4.3.4. Incidencia de ingresos por varicela por grupos de edad. CMBD. Períodos 2001-2003, 2004-2006 y 2007-2009**



2001-2003	60,3	47,0	9,0	2,0	1,9
2004-2006	62,8	44,3	8,9	3,0	2,0
2007-2009	56,7	15,6	5,4	1,7	1,0



# ¿Cómo calificaría la efectividad de DOS dosis de vacuna frente a la varicela?

1. Baja
2. Aceptable
3. Buena
4. Muy buena

III Taller Interactivo  
Pediátrico Compostelano

**TIPICO III**

18 y 19 NOVIEMBRE 2011

**SANTIAGO DE COMPOSTELA**

# Breakthrough Varicella/ Vaccine Modified Varicella



No seroconversion

Seroconversión a títulos bajos



# Breakthrough varicela

## Aspectos clínicos <sup>1,2</sup>

- Rash al acbo de >42 días post-vacunación
- Enfermedad leve
- Normalmente con menos lesiones cutáneas(<50) que en la infección primaria que sufren los individuos no vacunados
- Potencialmente contagiosa y por lo tanto fuente de brotes y transmisión

# Outbreak of Varicella at a day-care center despite vaccination

*Galil K. N Engl J Med 2002;347:1909-15*

- **Brote de varicela** (1 diciembre 2001 - 11 de enero 2002) en una guardería de New Hampshire.
- **25 casos** de un total de 88 niños (28.4%)
- **68%** estaban **vacunados** y el **caso índice** lo estaba.
- **Eficacia** vacuna para cualquier forma de varicela: **44%**
- **Eficacia** vacuna para casos moderados (51-500 lesiones) o severos (>500 lesiones o complicaciones): **86%**.
- Los niños **vacunados  $\geq$  3 años** antes tuvieron un riesgo relativo de 2.6 respecto a los vacunados recientemente.

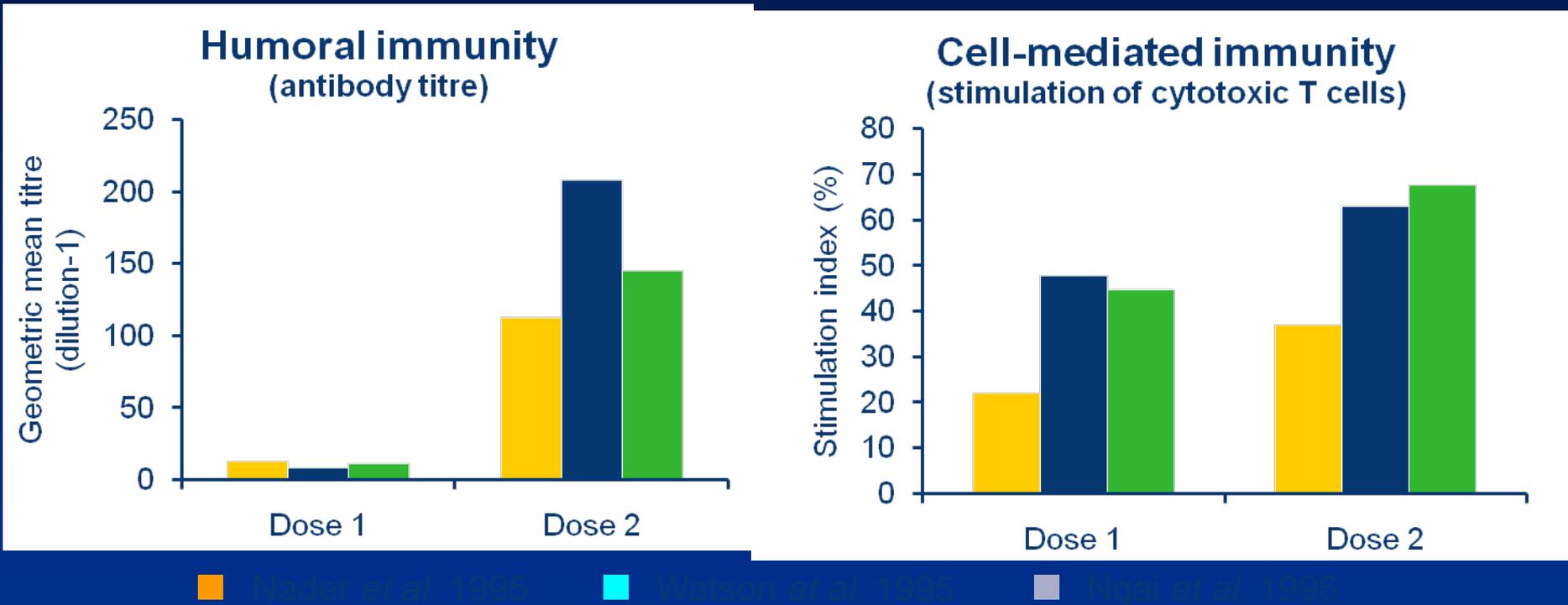
# ¿Por qué estos brotes en vacunados?

- Fallos primarios de la vacuna (10%)
- Fallos secundarios de la vacuna, pérdida (waning) de inmunidad

# Efectividad de la vacuna de varicela

Años post.	Casos	Control	Efectividad	p
1	4	84	97 (91-99)	<0,001
2	22	108	86 (76-92)	<0,001
4	24	68	81 (62-90)	<0,001
6	13	33	82 (54-93)	<0,001
7-8	9	20	81 (40-94)	<0,001
2-8	118	386	84 (76-89)	<0,001

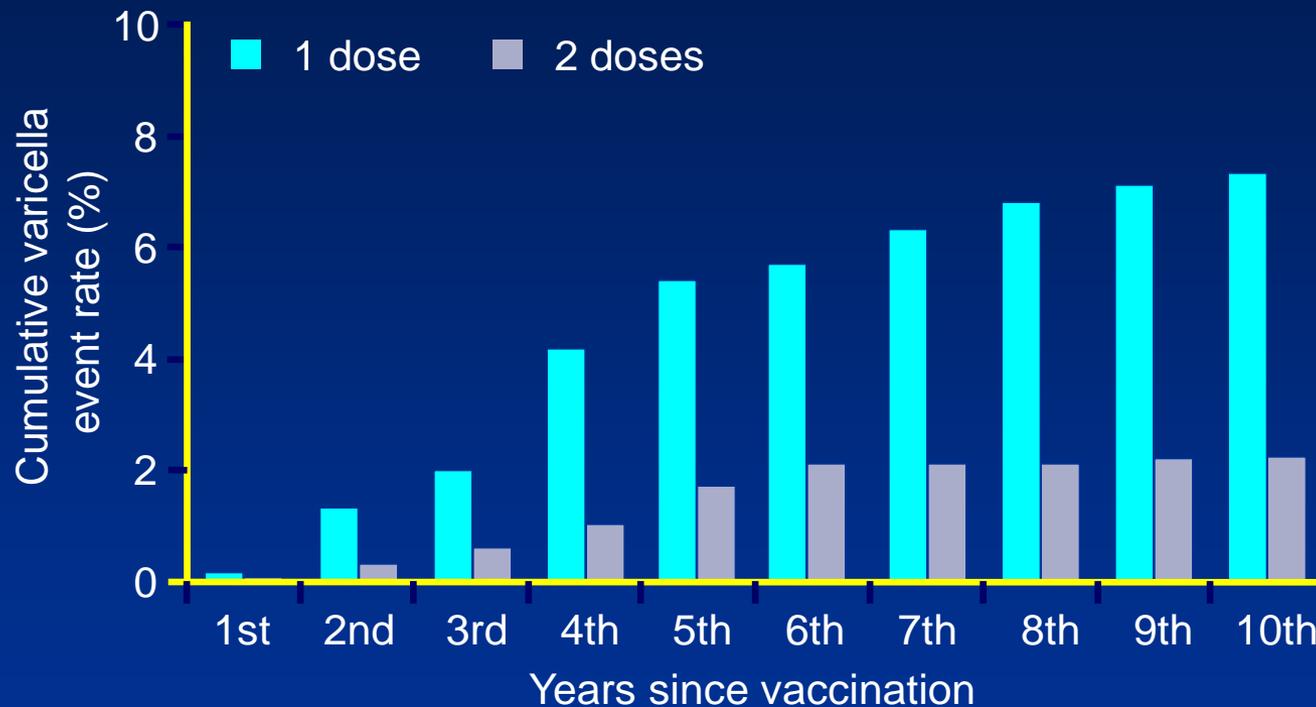
# Con 2 dosis se induce una respuesta anamnésica robusta



- 2 dosis de vacuna producen una respuesta similar a la infección natural<sup>1</sup>
- El incremento de la respuesta inmunológica después de la 2<sup>a</sup> dosis sugiere una inmunidad incorrecta después de una 1<sup>a</sup> dosis <sup>2</sup>

<sup>1</sup>ACIP 2006; <sup>2</sup>Gershon, Katz 2008

# Alta eficacia de la vacuna y menos casos de breakthrough (10 años de seguimiento)



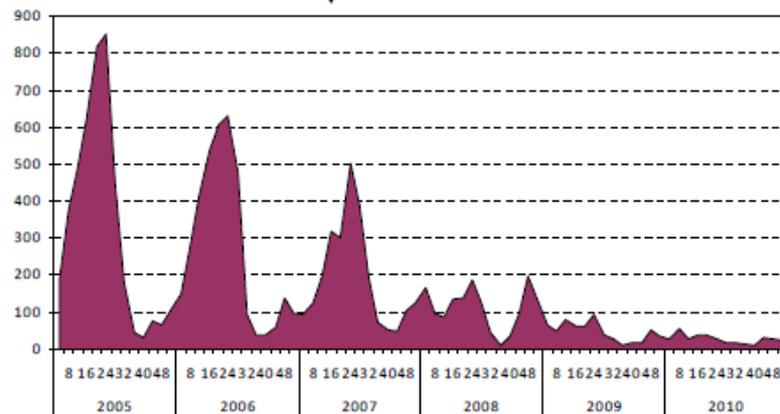
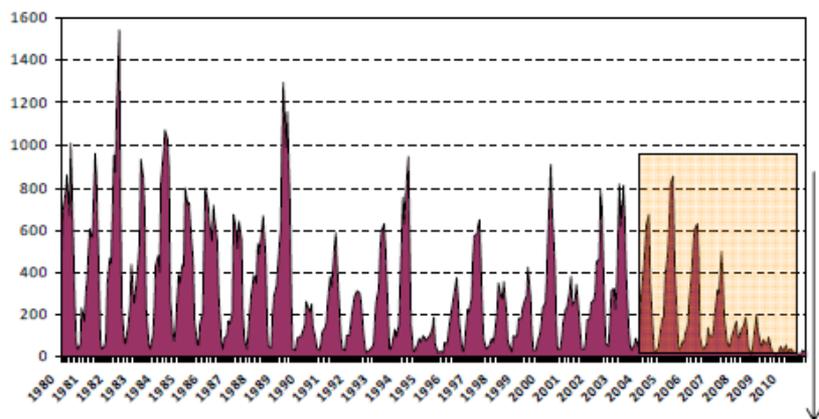
Tasa de breakthrough a los 10 años 3.3 menor con 2 dosis (**2.2%**) vs 1 dosis (**7.3%**,  $p < 0.001$ )

# Vacunación Universal frente a Varicela en la actualidad en USA

- Esquema de Vacunación rutinaria:
  - 1ª dosis a los 12–15 meses
  - 2ª dosis a los 4–6 años (intervalo mínimo entre dosis: 3 meses\*)
- Adolescentes (>13 años) y adultos:
  - 2 dosis separadas por 4–8 semanas en las personas susceptibles.
- Una dosis de Catch-up a todas las personas que han recibido una sola dosis.
- No costo efectiva respecto a una dosis

# Datos Varicela Navarra

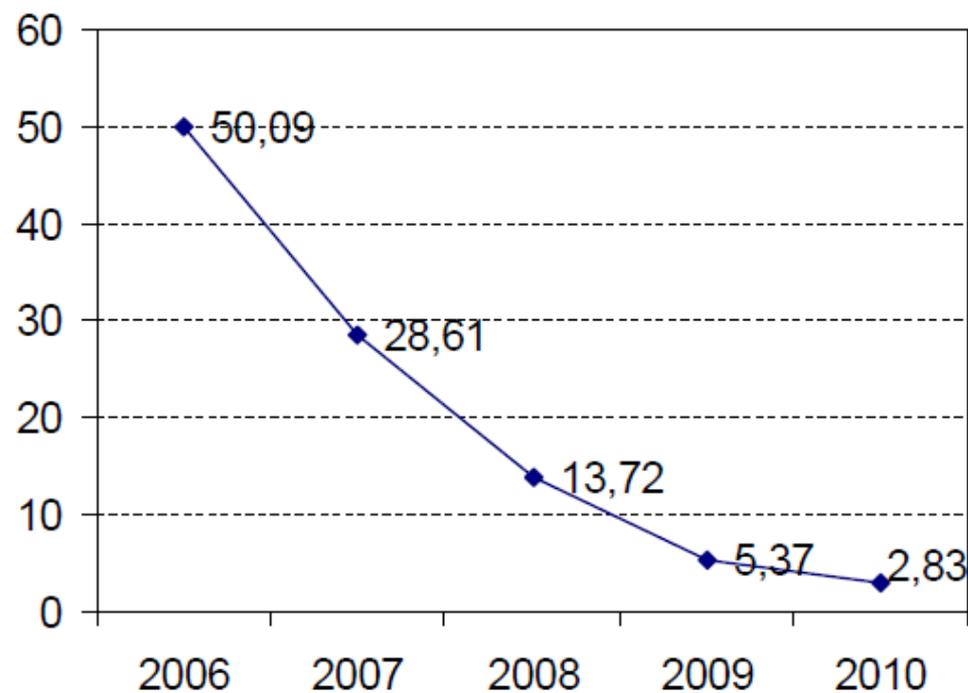
Casos de varicela declarados al SVE en Navarra por cuatrisesmanas, 1980-2010



Fuente: García Cenoz M et al. Anales Sis Sanit Navarra 2011; 34: 193-202

# Datos Varicela Navarra

Incidencia anual de varicela por 1000 habitantes en niños de 0 a 4 años en Navarra, 2006-2010.



# Datos Varicela Navarra

## Incidencia de varicela en menores de 10 años, 2006-2010

	Incidencia (x 1000)				
	2.006	2.007	2.008	2.009	2.010
VACUNADOS CON DOS DOSIS	137,9	82,0	31,0	5,3	3,5
VACUNADOS CON UNA DOSIS	84,3	45,2	23,6	10,3	3,9
No VACUNADOS	16,7	11,7	7,6	4,3	4,0

En vacunados con dos dosis la incidencia de la varicela disminuye un **96,2%** ( $p < 0,001$ ).

En vacunados con una dosis, la incidencia de la varicela disminuye un **87,8%** ( $p < 0,001$ ).

En no vacunados, la incidencia de la varicela disminuye un **74,1%** ( $p < 0,001$ ).

# Effectiveness of 2 doses of Varicella Vaccine in Children

Shapiro E, Vazquez M, Esposito D, Holabyrd N, Steinberg SP, Dziura J, LaRussa P, AA Gherson. JID 2011.

	Case Subjects n = 71 (%)	Controls n = 140 (%)	P value
Varicella vaccine			<.001
0 doses	5 (7.0)	1 (0.7)	
1 dose	66 (93.0)	117 (83.6)	
2 doses	0 (0.0)	22 (15.7)	
Months since dose 1			.151
Mean ± SD	103.2 ± 24.1	97.4 ± 28.2	
Median	106	101	
Range	35–139	17–161	
Months since dose 2			N/A
Mean ± SD	–	14.8 ± 13.3	
Median	–	12	
Range	–	0–50	
Received MMR <sup>a</sup> >1 dose	71 (100.0)	139 (99.3)	1.000
Received MMR 2 doses	70 (98.6)	137 (97.9)	1.000

**NOTE.** <sup>a</sup> MMR, Measles, mumps, and rubella vaccine; N/A, not applicable.

**Efectividad 2 dosis: 98.3%**  
**(95% IC: 83.5-100%)**

**Odds Ratio 2 dosis vs 1**  
**dosis: 0.053**

**95% menos posibilidades**  
**de fallo vacunal**

# Beneficios del esquema de dos dosis

- Descenso de la incidencia de varicela y sus complicaciones a largo plazo <sup>1</sup>
- Reduce el número de individuos susceptibles a varicela<sup>2</sup>
- Mayor protección contra los casos de varicela breakthrough<sup>2</sup>
- Disminución de la frecuencia de brotes de varicela<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Marin *et al.* 2007; <sup>2</sup>AAP 2007

# DIFICULTADES PARA LA VACUNACIÓN UNIVERSAL

- **EL MITO DE LA VARICELA COMO ENFERMEDAD BENIGNA**
- **TEMOR DE HERPES ZOSTER MÁS FRECUENTE Y MÁS GRAVE EN LOS VACUNADOS**
- **TEMOR DE RETRASAR LA ENFERMEDAD A EDADES POSTERIORES EN QUE PUEDE SER MÁS SEVERA**
- **COSTE**



III Taller Interactivo  
Pediátrico Compostelano

**TIPICO III**

18 y 19 NOVIEMBRE 2011

**SANTIAGO DE COMPOSTELA**

Cuál cree que es la principal dificultad para que la introducción de la vacuna frente a varicela en el calendario universal a los 12-15 meses de edad?

1. La varicela es una enfermedad benigna
2. Aumento de casos de herpes zoster
3. Desplazamiento de la enfermedad a edades mayores
4. Baja efectividad vacunal
5. Precio
6. No encuentro dificultades



*Diapositiva Dr. Pineda*

# ***INCIDENCIA DE HERPES ZOSTER***

## ***NIÑOS SANOS***

DESPUÉS DE LA VACUNA.....13/100.000 pers./año

DESPUÉS DE LA VARICELA.....30-70/100.000 pers./año

## ***NIÑOS LEUCÉMICOS***

DESPUÉS DE LA VACUNA.....2 %

DESPUÉS DE LA VARICELA.....15 %

(Chartrand, S Clin. Ped. Amer. 2000, 2, 403-426

Lawrence, R. New Engl. J. Med, 1996, 318;543)

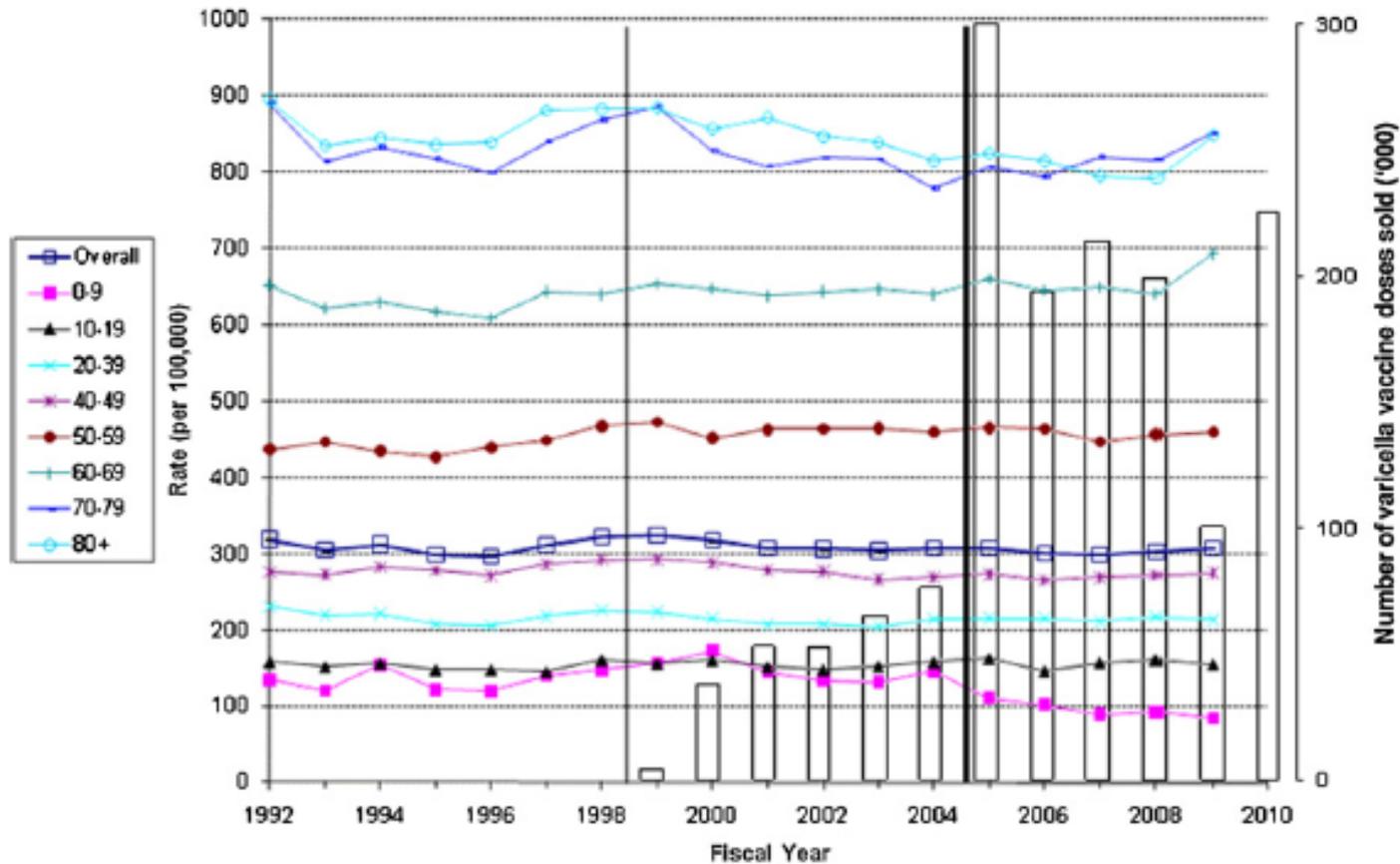
# Vacuna de Varicela y herpes zoster

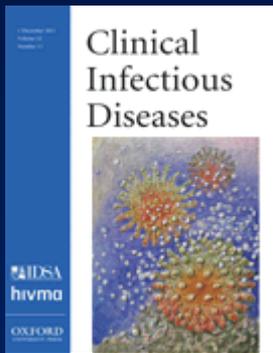
- Modelo matemático: incremento 5-7 años tras el inicio de la vacunación. Duración: 30-50 años.
- Dos estudios no encuentran cambios en incidencia de herpes zoster
  - Jumaan AO, et al. J Infect Dis 2005
  - Mullooly JP, et al. Epidemiol Infect 2005
- Dos estudios encuentran aumento de incidencia:
  - Yih WK, et al. BMC Public Health 2005. 66% reducción de varicela, HZ aumentó 2.77 a 5.25/1000 h año
  - Patel MS, et al. Infect Control Hosp Epidemiol 2008 : incremento ingresos HZ desde 2001



## Population-based incidence of herpes zoster after introduction of a publicly funded varicella vaccination program<sup>☆</sup>

Peter Tanuseputro<sup>a,b,d</sup>, Brandon Zagorski<sup>a</sup>, Kevin J. Chan<sup>c,e</sup>, Jeffrey C. Kwong<sup>a,b,d,\*</sup>





# Does Monastic Life Predispose to the Risk of Saint Anthony's Fire (Herpes Zoster)?

*Clin Infect Dis.* (2011) 53(5): 405-410

***J Gaillat, V Gajdos, O Launay, D Malvy, B Demoures, L Lewden, S Pinchinat, T Derrough, C Sana, E Caulin, B Soubeyrand***



# Varicela en personas mayores si se vacunan los niños: “Age-shift to older individuals”

- Lo que se cree
  - Si el porcentaje de vacunados es bajo, puede ocurrir un desplazamiento de la varicela hacia individuos mayores.
  - Los adolescentes y adultos tienen mayor riesgo de sufrir una infección severa.
- Un modelo de enfermedad sugirió que con una tasa elevada de cobertura vacunal no ocurre desplazamiento de la enfermedad hacia edades mayores. <sup>1</sup>
- En cualquier caso, un riesgo potencial de “age-shift” se minimizaría implementando un catch-up vacunal a los 12 años de edad.

<sup>1</sup>Hammerschmidt *et al.* 2004; <sup>2</sup>Rentier, Gershon 2004

# ¿Cuál de las siguientes considera que la estrategia que debería emplearse en la prevención de la varicela?

1. Nada. La varicela es una enfermedad benigna
2. Vacunación solo de los grupos de riesgo
3. Vacunación a los 10-14 años para los que no hayan pasado la enfermedad. Vacunación grupos de riesgo.
4. Vacunación a los 12-15 meses con una sola dosis
5. Vacunación a los 12-15 meses y 3-4 años de edad



III Taller Interactivo  
Pediátrico Compostelano

**TIPICO III**

18 y 19 NOVIEMBRE 2011

**SANTIAGO DE COMPOSTELA**

# Conclusiones

- Una dosis de vacuna frente a varicela:
  - Ha sido efectiva para reducir la incidencia de varicela en USA
  - No obstante, existen brotes en grupos bien vacunados (“varicela breakthrough”)
- Son necesarias dos dosis de vacuna para el control de esta enfermedad
- La estrategia de vacunación en la infancia y adultos susceptibles es la más efectiva
- Debe seguir vigilándose el impacto de la vacunación sobre el Herpes Zoster

Muchas  
gracias !!!



IX Jornadas de

**ACTUALIZACIÓN  
EN VACUNAS**

