



## ACTUALIZACIÓN EN INMUNIZACIONES A DISTANCIA

### Varicela

**Gabriela Ensink**

#### INTRODUCCIÓN

La varicela es una enfermedad infectocontagiosa provocada por el virus varicela zoster. Es una enfermedad de transmisión respiratoria y de alta contagiosidad. Se la ha considerado por años como una enfermedad benigna pero actualmente hay un claro concepto acerca de sus complicaciones especialmente en algunas etapas de la vida y en pacientes con enfermedades de base. Aunque la varicela no suele considerarse un problema de salud pública, representa una considerable carga de enfermedad prevenible en la población, con un peso significativo en atención de salud, costos sociales y económicos derivadas del ausentismo y pérdida de productividad laboral de las personas encargadas de cuidar a los enfermos. Actualmente es la infección exantemática más frecuente de la infancia, la mayoría de los casos ocurren en las primeras décadas de la vida, sólo el 10% de los adultos jóvenes son susceptibles. La vacuna ha demostrado alta efectividad disminuyendo los casos por virus salvaje en todos los grupos etarios. Han aparecido casos en población vacunada pero no se han reportado formas graves.

#### SITUACION EPIDEMIOLOGICA EN ARGENTINA Y EN LATINOAMERICA

Según datos de la Organización Mundial de la Salud (OMS), se dispone de escasa información sobre la carga de enfermedad de varicela y herpes zóster en los países en desarrollo, así como de la incidencia y consecuencias de las infecciones secundarias. En base a estimaciones conservadoras realizadas por la OMS, la carga de enfermedad

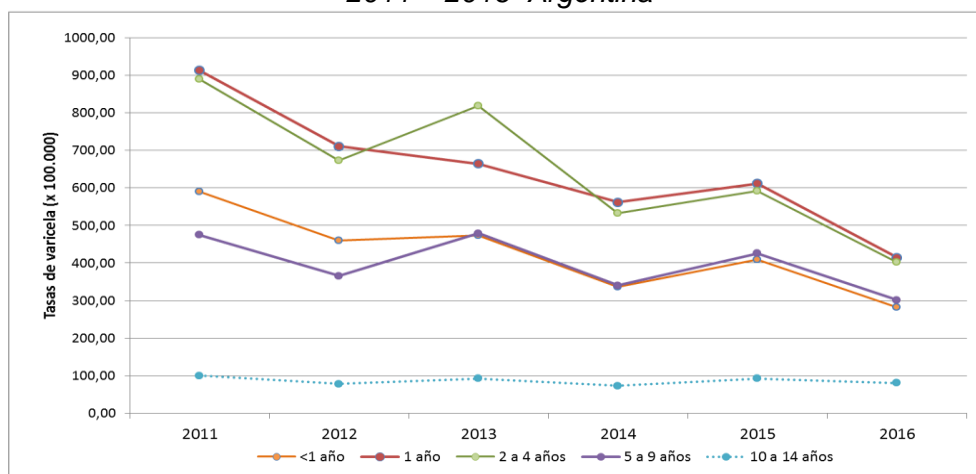


mundial y anual por varicela incluiría 4.200.000 complicaciones graves con requerimiento de hospitalización y 4.200 muertes.

Distintos países de la región ya han decidido incorporar la vacuna contra varicela a sus Calendarios Nacionales (Brasil, Perú, Ecuador, Bahamas, Santa Lucía, Barbados, Costa Rica, Canadá, Estados Unidos de Norteamérica, México, Panamá y Uruguay).

En Argentina el Sistema Nacional de Vigilancia de la Salud (SNVS) registraba entre 150.000 a 180.000 casos anuales de varicela, con una tasa aproximada de 250-450 casos/100.000 habitantes. Sin embargo, debido a que existe una importante sub-notificación de las consultas ambulatorias, se estimaba que ocurrirían alrededor de 350.000 a 400.000 casos nuevos de varicela por año en Argentina. A partir de la incorporación de la vacuna en el año 2015 se observa una reducción en el número de casos de varicela en todos los grupos etarios (Figura 1).

*Figura 1-TASA DE CASOS DE VARICELA POR GRUPO ETÁREO (X100.000). Período 2011 – 2016- Argentina*

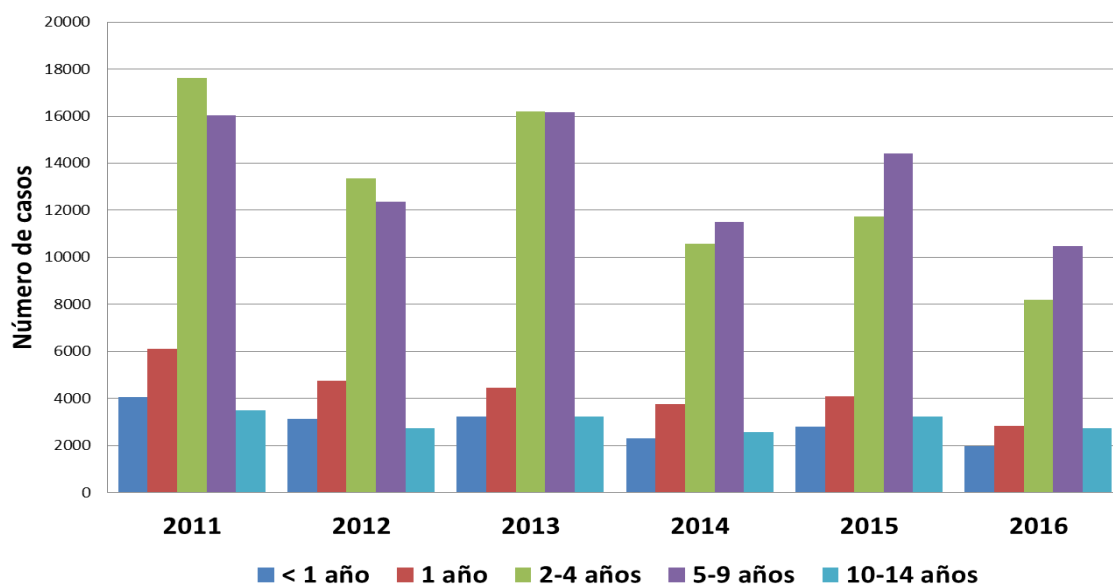


Fuente: GeCO-C2, Ministerio de Salud de la Nación



Al realizar el análisis por grupo etario, puede evidenciarse que los casos de varicela predominan en niños menores de 10 años de edad, con el mayor número de casos de varicela entre los 2-4 años y 5-9 años (Figura-2).

*Figura 2- CASOS DE VARICELA SEGÚN GRUPO ETAREO. Período 2011-2016.  
Argentina*

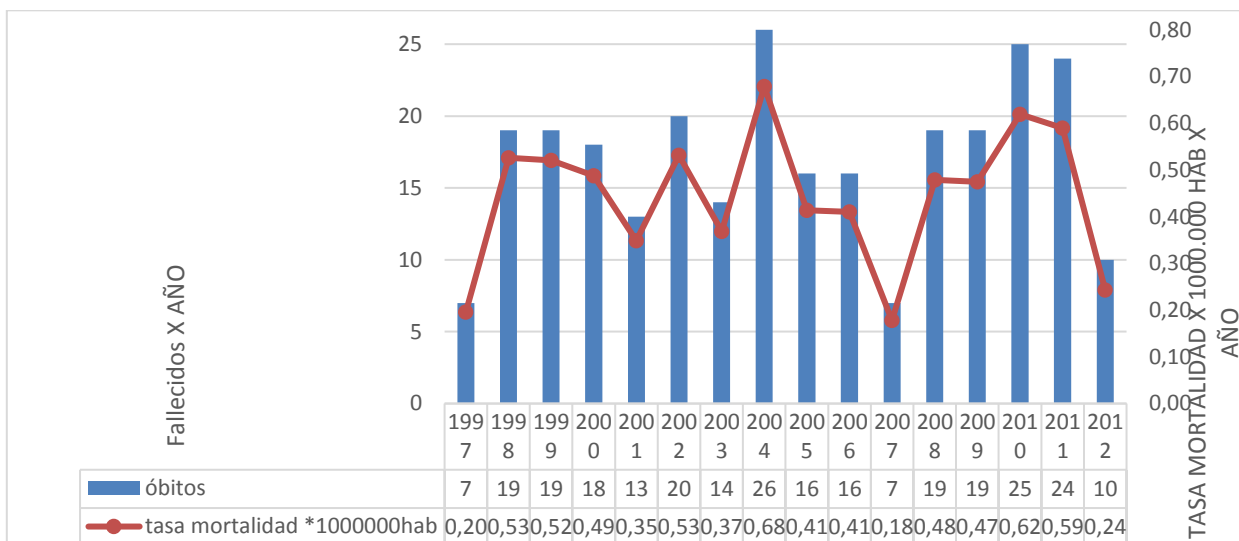


*Fuente:* GeCO-C2. Ministerio de Salud de la Nación

Si bien la varicela es generalmente considerada una enfermedad benigna de la infancia, puede observarse que las defunciones por esta causa se producen en todos los grupos etarios. (Figura 3).



Figura 3- CASOS Y TASAS DE MORTALIDAD POR VARICELA. Período 1997-2012.  
Argentina



Fuente: DiNaCEI- SNVS, Ministerio de Salud de la Nación

## CARACTERISTICAS DEL AGENTE Y SUS ASPECTOS EPIDEMIOLOGICOS

### Agente etiológico

El VVZ es un virus ADN, que pertenece a la familia de los virus herpes, es un virus capsulado. Las glicoproteínas que constituyen esta cápsula tienen activa función en la patogenia de la enfermedad.

### Epidemiología

Actualmente la varicela es la infección exantemática más frecuente de la infancia, la mayoría de los casos ocurren en las primeras décadas de la vida, sólo el 10% de los adultos jóvenes son susceptibles. En los países con climas templados, como la Argentina,



prácticamente todos los individuos han padecido la infección hacia la edad adulta joven, con la más alta incidencia de enfermedad entre niños en edad preescolar o escolares primarios, mostrando además un patrón estacional característico, con una incidencia máxima durante el invierno y la primavera.

El virus es altamente contagioso, la transmisión se realiza de persona a persona principalmente por vía respiratoria, 48 horas antes de la aparición del exantema hasta la aparición de las costras. También el virus puede transmitirse por el contacto con las vesículas infectantes.

La tasa de ataque secundario en convivientes oscila entre 80 y 90%. En este grupo de pacientes (casos 2º) se ha observado que el número de lesiones es un 50 % mayor que en el caso índice, como así también la presencia de un mayor compromiso del estado general.

Se define “contacto” como aquella persona que ha estado por lo menos una hora en contacto con el caso índice en un ambiente cerrado.

En general la enfermedad tiene un curso benigno, sin embargo, hay un grupo de pacientes en los que la enfermedad puede tener un comportamiento más severo: niños mayores de 12 años, adolescentes, mujeres embarazadas susceptibles, pacientes inmunocomprometidos y adultos susceptibles. En el caso de los niños Inmunosuprimidos el 40% presentarán complicaciones tales como como neumonía y encefalitis.



## ASPECTOS CLINICOS

El período de incubación es de 14 a 16 días, pero en más de 90% de los casos es de aproximadamente 10 días, en pacientes que han recibido inmunización pasiva se puede prolongar hasta 28 días.

El período de invasión se presenta como un cuadro febril que precede a la erupción en aproximadamente 24 a 48 horas, el individuo puede referir dolor abdominal leve. Puede presentar un enantema mucoso vesicular.

Durante el período de estado comienza el cuadro de erupción de rápida evolución que pasa de macula a pápula luego vesícula, pústula para finalizar en costra. La forma de presentación es generalmente céfalo caudal comenzando en la cabeza. Lo característico de la erupción es su polimorfismo regional y general. La erupción es centrípeta y evoluciona en forma de brotes. El paciente refiere prurito que puede ser leve a moderado. Normalmente, las lesiones evolucionan en su totalidad a la etapa costrosa y hacia los 7 a 14 días del comienzo del exantema, la costra se desprende sin dejar cicatriz.

La infección primaria asintomática es inusual. La reinfección sintomática es infrecuente en personas inmunocompetentes.

En la mayoría de los casos la enfermedad cursa sin complicaciones, pero cuando se presentan las más frecuentes son:

- Sobre- infección bacteriana: celulitis, impétigo, adenitis, neumonía. Los gérmenes involucrados más frecuentemente son *Staphylococcus aureus* y *Streptococcus*



*piogenes* y en ocasiones se han descripto infecciones invasivas por estos microorganismos. El síndrome de shock tóxico por estreptococo es una complicación infrecuente pero muy grave. El tratamiento es médico y en algunas oportunidades quirúrgico.

- Otras complicaciones menos frecuentes son: compromiso del sistema nervioso central: convulsiones, ataxia 1 cada 4000 casos (tiene buen pronóstico y no requiere tratamiento) y encefalitis 1,7 cada 100.000 casos con una mortalidad que oscila entre 5 al 20% y que dejará secuelas en el 15%, meningitis aséptica, síndrome de Guillan Barre, mielitis transversa, estas últimas menos frecuentes.
- Se han descrito también: hemorragias, púrpura, Síndrome de Reyé, artritis, miopericarditis y glomerulonefritis.

En los **adolescentes y adultos jóvenes** la sintomatología que presentarán es más sintomática con fiebre más elevada, mayor compromiso del estado general, erupción intensa y deshidratación. El riesgo de internación es 9 veces más frecuente que en los niños, como así también el riesgo de encefalitis que es 7 veces más alto. Los casos fatales son 25 veces más probables que en los niños.

La enfermedad en los **huéspedes inmunocomprometidos**, suele tener mayor morbimortalidad. Se presenta como formas clínicas graves y progresivas con mayor cantidad de lesiones en forma diseminada, fiebre alta y persistente. El 40% desarrolla complicaciones como: encefalitis, hepatitis o neumonía. La varicela hemorrágica también es más frecuente. Puede presentarse como Herpes Zoster recurrente.



La alteración de la inmunidad celular (congénita o adquirida) genera un mayor riesgo para la aparición de la varicela grave, recurrente, hemorrágica o el zóster diseminado.

Otro grupo de presentaciones clínicas graves son las relacionadas con el **embarazo o el período perinatal**, e incluyen:

- el síndrome de varicela congénita (secundario a varicela materna adquirida durante las primeras 20 semanas de embarazo) y
- la varicela perinatal (varicela en neonatos hijos de madres que han tenido la enfermedad entre 5 días previos al parto y 48 horas posteriores al mismo).

En el caso de la varicela congénita debemos tener en cuenta que la varicela tiene una incidencia de 1-5/10000 gestaciones aproximadamente dependiendo de la epidemiología del área. Tras la infección materna en una mujer susceptible, el riesgo de infección fetal es de 25% y el 2% de los fetos infectados durante las primeras 20 semanas de gestación sufrirán malformaciones congénitas. El síndrome de varicela congénita se caracteriza por una o más de las siguientes manifestaciones: cicatrices coincidentes con los dermatomas, hipoplasia y paresia unilaterales de las extremidades, dedos rudimentarios, microcefalia, atrofia cortical y cerebelosa, retraso psicomotor, convulsiones, coriorretinitis, cataratas, nistagmus y microftalmía. El cuadro clínico es grave con una mortalidad de hasta el 30 %.

### **Riesgos de la infección materna**

- Si la infección materna se produce en las primeras 20 semanas de gestación y la madre es susceptible el riesgo de aparición de varicela congénita es de alrededor del 2%.





- Si la infección materna se produce 5 a 21 días antes del parto la infección neonatal aparece en los primeros cuatro días de vida, y su pronóstico es favorable debido al paso de IgG antivariela materna de la madre al feto.
- Cuando la infección materna se produce 5 días antes del parto y hasta dos días después la varicela neonatal aparece entre el día 1 a 16 de vida en el neonato. El intervalo entre el comienzo de la erupción vesiculosa materna y el comienzo de la erupción neonatal es de aproximadamente de 9 a 15 días.

## HERPES ZOSTER

Un 30 % de las personas que han padecido varicela van a reactivar la infección como herpes zoster. Después de padecida la varicela, el virus persiste en los ganglios nerviosos sensoriales, a partir de los cuales puede reactivarse posteriormente, causando herpes zóster.

## AGENTE INMUNIZANTE

Es una vacuna viral atenuada, desarrollada en Japón en 1974; se utiliza el virus varicela-zoster cepa OKA atenuada (aceptada por OMS) obtenida en cultivos de células diploides humanas WI-38 y MRC5. Existen cinco tipos de vacunas varicela, todas derivadas de la cepa OKA japonesa disponibles para su uso:



Nombre comercial (laboratorio)	Tipo de vacuna	Cepa (UFP)	Disponibilidad en América Latina
Varivax (MSD)	Virus vivos y atenuados	OKA (1.500)	Si
Vacuna varicela (Sanofi Pasteur)	Virus vivos y atenuados	OKA (2.000)	No
Vacuna Varicela (Biken)	Virus vivos y atenuados	OKA (1.400)	No
Suduvax (Green Cross, South Korea)	Virus vivos y atenuados	MAV/06 (1.400)	Si, a través del Fondo Rotatorio Internacional
Varilrix (GSK)	Virus vivos y atenuados	OKA (2.000)	Si

Cepa OKA: Vacuna de virus vivos atenuados, desarrollada en Japón en 1974. Esta cepa ha sido aceptada para su uso por la Organización Mundial de la Salud (OMS) y se obtiene de cultivos de células diploides humanas WI-38 y MRC5.

Cepa coreana (MAV/06): Vacuna de virus vivos y atenuados, desarrollada en Corea y licenciada en este país en el año 1993. Se obtiene de cultivos de células diploides humanas y MRC5.

En general, todos los tipos de vacuna contienen sucrosa y sales buffer que varían según sus productores. Las variaciones entre los distintos tipos de vacunas son mínimas y se basan en:

- Dosis: oscila entre 1000 y 3500 UFP (unidades formadoras de placas)
- Antibióticos: según la procedencia, contienen sulfato de neomicina o kanamicina.



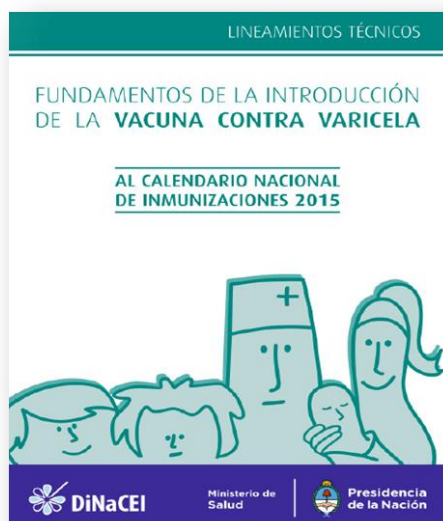
## INDICACIONES

- a) El Ministerio de Salud de la Nación incorpora recientemente la vacuna de varicela al Calendario Nacional de Inmunizaciones con el propósito de controlar la enfermedad causada por VVZ en niños de Argentina a fin de disminuir la internación, morbilidad y mortalidad de la varicela y sus complicaciones.

Esquema de vacunación: aplicación de una única dosis a los 15 meses de vida, en forma conjunta o diferida con el resto de las vacunas del Calendario Nacional incluidas en el intervalo de 15- 18 meses.

La aplicación a los 15 meses de vida se basa en optimizar su administración, en un grupo etario en el cuál se obtiene mayor inmunogenicidad en respuesta a un esquema de una dosis.

Se incluyeron todos los niños y niñas que cumplieron 15 meses a partir del inicio de la estrategia (1 de enero de 2015).





**Lactantes de 15 meses de edad Aplicar 1 dosis de 0.5 ml.**

Los niños prematuros deben y pueden aplicarse la vacuna según edad cronológica y en dosis estándar, al cumplir 15 meses de edad. En ellos se logra similar eficacia a la de los nacidos de término y no presentan mayor tasa de efectos adversos que la población general.

La vía es subcutánea y se aplica en la parte superior del brazo.

b) Personas sanas susceptibles, con alto riesgo de exposición o transmisión:

- a. Trabajadores de salud
- b. Familiares de inmunocomprometidos
- c. Personal de guarderías, jardines, colegios e instituciones
- d. Mujeres en edad fértil (evitar el embarazo por 1 mes después de la vacunación)

En aquellos sin historia previa de varicela, es conveniente efectuar serología y vacunar a los seronegativos, si bien la vacunación directa no aumenta los efectos adversos (costo-beneficio). El 70 – 90% de los adultos con antecedente negativo de varicela por interrogatorio, tiene serología positiva.

c) Vacunación post-exposición y control de brotes: la vacuna de la varicela es efectiva en aproximadamente el 90% para prevenir o modificar la severidad de la varicela, si es aplicada a una persona susceptible, dentro de los 3 días y posiblemente hasta el 5º día de la exposición al caso de varicela. Si la profilaxis post-exposición con la vacuna no resultó y el



contacto padece la enfermedad, éste no tiene mayor riesgo de efectos adversos por la vacuna. El uso de la vacuna para control de brotes, no sólo evita o modifica la severidad de la varicela, sino que también acorta el período de brote.

d) Situaciones especiales:

1- Pacientes con leucemia linfoblástica aguda o tumores sólidos (bajo protocolo) con enfermedad hematológica controlada y sin inmunosupresión a los 3 meses de suspendida la quimioterapia.

2- Pacientes con enfermedades crónicas que no reciban inmunosupresores o corticoides a dosis  $\geq 2$  mg/kg/día o 20mg/día de metilprednisona o su equivalente, podrán recibir la vacuna 1 mes después de suspendidos los corticoides.

3- Pacientes en programa de trasplante:

- Órganos sólidos: Vacunar por lo menos 4 semanas antes del trasplante. Hay poca evidencia científica para vacunar con vacunas a virus vivos en el post- trasplante de órganos sólidos.
- Médula ósea: 24 meses pos-trasplante en paciente sin enfermedad de injerto vs huésped (EIVH).

4- Infección HIV asintomática o sintomática con recuento de  $CD4+T > 15\%$  (específicamente CDC clase N1, N2, A1, A2, B1, o B2 con recuento de  $CD4+T > 15\%$ ) y los adolescentes y



adultos con recuentos de CD4+T linfocitos  $>200$  cells/ $\mu$ L, en estas circunstancias la vacuna es inmunogénica, efectiva y segura y debe ser considerada.

## ESQUEMAS. VIA Y DOSIS

- Esquema recomendado:

En **Argentina** los objetivos han sido los siguientes:

- Controlar los episodios de varicela en niños y las complicaciones secundarias a esta enfermedad en las poblaciones de riesgo en Argentina.
- Disminuir la incidencia, las complicaciones, la tasa de internación y muerte por complicaciones de la infección por VVZ, con enfoque de equidad para facilitar el acceso a las poblaciones más vulnerables.
- Disminuir el impacto socioeconómico que genera esta patología al afectar principalmente a los niños, obligando al ausentismo escolar así como también al laboral de las personas encargadas de su cuidado.

Por lo cual la vacuna de varicela se incorpora como **una única dosis**, con el compromiso de continuar la vigilancia epidemiológica. El impacto de la introducción de la vacuna contra varicela es evaluado en el contexto del estudio de la incidencia y mortalidad por varicela, la frecuencia de sus complicaciones, la carga de enfermedad en internación y la asistencia ambulatoria. Es fundamental también, el monitoreo de los eventos adversos graves secundarios a la aplicación de la vacuna, así como también documentarlos e investigarlos de acuerdo a las normas vigentes.



- **Dosis: 0,5 mL (para todas las vacunas). Se aplicará una única dosis a los 15 meses de vida.**
- **Vía: La vacuna se administrará por vía subcutánea, en la región superior del brazo (región deltoidea).**

En niños menores de 1 año que han padecido la varicela, las autoridades recomiendan su vacunación, ya que a esta edad los anticuerpos maternos pueden interferir en la respuesta inmune del niño y tener una respuesta incompleta. No obstante, se pueden valorar los casos de forma individual, atendiendo fundamentalmente a la edad y a la seguridad del profesional respecto al diagnóstico de varicela. Algunos conceptos a tener en cuenta al respecto:

- Los lactantes de más de 6 meses de edad que sufren una varicela clínicamente clara, probablemente desarrollarán una inmunidad completa y duradera. Pueden ser considerados inmunes y, por tanto, omitir en ellos la vacunación.
- Los lactantes que padecen la varicela con una edad inferior a 6 meses y los menores de 1 año en los que la enfermedad sea leve o muy leve, de tal modo que su diagnóstico dé lugar a dudas, deberán vacunarse a la edad indicada con carácter general, sin tener en cuenta el antecedente citado.
- Niños que han padecido la varicela (o un herpes zóster) con posterioridad a la administración de la primera dosis de la vacuna, no necesitan recibir la segunda dosis.



- Los niños que, al llegar a la edad de la vacunación del adolescente susceptible (12 años), refieren haber recibido una sola dosis con anterioridad, deben recibir la segunda dosis, observando los intervalos mínimos mencionados más arriba.

En Estados Unidos, la Academia Americana de Pediatría, y la Advisory Comité on Immunization aprobó la aplicación de 2 dosis de vacuna varicela en el año 2006 en EEUU para los niños menores de 12 años de edad. Esto se sustenta en que continúan produciéndose casos nuevos de varicela en niños vacunados, que generalmente son leves, pero pueden transmitirse en jardines maternos o guarderías produciendo brotes.

-Niños de 12 meses a 12 años: susceptibles por historia deben aplicarse dos dosis, la 1ª dosis se aplicará entre los 12 y 15 meses de vida y la 2ª dosis entre los 4 y 6 años al ingreso escolar. Este esquema es óptimo cuando la vacuna entra a calendario, debido a que el problema sería el intervalo entre las dosis para aquellos niños que quedaran susceptibles por falla 1º de la vacuna. Por lo tanto la 2ª dosis puede ser aplicada más tempranamente pero separada por lo menos por 3 meses de la 1ª dosis, este intervalo se basa en estudios de evaluación. Si se aplicará la 2ª dosis inadvertidamente entre los 28 días y los 3 meses no debe repetirse la misma nuevamente.

- Personas >13 años: se aplicarán 2 dosis de 0,5 ml cada una, con un intervalo de 4 a 8 semanas entre las mismas. En este grupo se debe considerar la necesidad de un test serológico previo para probar susceptibilidad si la persona refiere no haber padecido la enfermedad.





-Pacientes inmunocomprometidos: -LLA en remisión y HIV (que reúnan las condiciones para recibir la vacuna): se aplicarán 2 dosis de 0,5 ml cada una, con un intervalo de 3 meses entre las mismas; (incluye pacientes VIH).

- Forma farmacéutica y conservación

Se presenta como vacuna liofilizada para su aplicación subcutánea. La reconstitución de la vacuna se realiza mediante el agregado de 0,5 mL de agua destilada (0,7 mL en el caso de la vacuna coreana).

La vacuna liofilizada debe conservarse en el refrigerador a temperaturas de 2-8° C, protegida de la luz. Bajo estas condiciones, mantiene su estabilidad por un período de dos años.

El diluyente puede conservarse en el refrigerador o a temperatura ambiente. Una vez reconstituida, debe ser aplicada dentro de los 30 minutos.

## INMUNIDAD Y EFICACIA CLINICA

### Niños de 12 meses-12 años

- Inmunogenicidad: 1 dosis (títulos > 0,5 U gp ELISA) 76-90%

2 dosis (títulos > 0,5 U gp ELISA) 99%

Se considera que títulos > 0,5 U gp Elisa son títulos protectores.



- La eficacia clínica de 1 dosis de vacuna de varicela varía entre el 70 y 90% (85%) contra cualquier tipo de infección y 95% contra la enfermedad severa. La eficacia clínica con dos dosis de vacuna fue del 98.3% contra cualquier tipo de enfermedad y del 100% contra la enfermedad moderada a severa.
- En cuanto a la efectividad con 1 sola dosis de vacuna la efectividad fue de 70 a 86% contra todo tipo de enfermedad y 86 a 100% contra enfermedad moderada a severa. Con dos dosis de vacuna la efectividad fue de 95 a 98% contra cualquier tipo de enfermedad y del 100% contra la enfermedad moderada a severa. Los receptores de 2 dosis tienen 3 veces menos probabilidad de padecer varicela por fallo de la vacuna que los que recibieron 1 dosis durante los primeros 10 años después de la vacunación.

Los niños prematuros deben y pueden aplicarse la vacuna según edad cronológica y en dosis estándar, al cumplir 15 meses de edad.

Por lo antes mencionado una dosis de vacuna de varicela reducirá el número de casos y la morbimortalidad de la enfermedad, mientras que dos dosis de vacuna reducirá la circulación del virus, el número de casos y brotes de varicela en comunidades altamente vacunadas.

### **En niños $\geq 13$ años**

- La seroconversión es de 78% después de la primer dosis y de 99% luego de la segunda dosis aplicada 4 a 8 semanas después de la primera.



### En niños de alto riesgo

- La seroprotección es del 80% después de la primer dosis, superando el 90% cuando se administra la 2º en un intervalo comprendido entre 1 a 3 meses.

### DURACION DE LA INMUNIDAD

La duración de la inmunidad es mayor de 20 años, según trabajos realizados en Japón.

### USO SIMULTÁNEO CON OTRAS VACUNAS

Se puede administrar simultáneamente con otras vacunas en uso en la infancia. Deben aplicarse en sitios anatómicos diferentes. Si dos vacunas virales atenuadas parenterales no se administran al mismo tiempo, se recomienda respetar un intervalo de 28 días entre ellas. No se ha demostrado interferencia entre la vacuna triple viral y la vacuna contra varicela si se aplican en forma simultánea o con un intervalo mínimo de 28 días entre ellas. No hay evidencia suficiente en cuanto a la aplicación simultánea de vacuna contra varicela y fiebre amarilla.

### ENFERMEDAD POR FALLO DE LA VACUNA

La enfermedad por fallo de la vacuna se define como un caso de infección por VVZ salvaje que ocurre a partir de los 42 días de aplicada la misma.

La varicela en niños previamente vacunados suele ser más benigna que la que ocurre en niños sin vacunar; con un exantema generalmente atípico predominantemente



maculopapular con elementos vesiculares, un promedio de 50 lesiones, un menor índice de fiebre, un curso más corto, con una más rápida recuperación.

En ocasiones, la varicela en niños vacunados es tan leve que no se reconoce fácilmente como tal, pudiendo simular picaduras de insecto. Estos niños suelen ser alrededor de un tercio de lo contagioso que son los niños no vacunados. No obstante, se ha documentado la transmisión del virus a partir de una enfermedad leve por fallo vacunal.

## EFFECTOS ADVERSOS

**En personas con inmunidad normal:** son inusuales.

La vacuna contra varicela es una vacuna segura. Las reacciones adversas son generalmente leves y ocurren con una frecuencia general entre 5-35%.

1) Locales (observados menos de 3 días después de la aplicación de la vacuna):

- Eritema, tumefacción y dolor en 10-20% de los niños y en 20-30% de los adultos.
- Vesículas (erupción localizada) en 1 al 3% de los vacunados, durante la primer semana post vacunación.

2) Generales (observados menos de 42 días después de la aplicación de la vacuna):

- Erupción variceliforme con escasas lesiones (2 a 15 maculopápulas o vesículas diseminadas) entre los 5 y 28 días siguientes a la vacunación (3 al 5% de los vacunados).



El virus vacunal solo es transmisible si la persona vacunada desarrollara el exantema, ya que puede aislarse del líquido de las vesículas.

**En los pacientes inmunocomprometidos** las reacciones adversas son:

Generales:

- Erupción variceliforme, en el 20-40% de los vacunados. No se ha observado diseminación visceral del virus atenuado. La persona con alto riesgo de tener complicaciones que sufriera erupción variceliforme después de la vacunación debe ser tratada con aciclovir.
- Fiebre, en el 5-10%.

La tasa de incidencia descrita de herpes zóster después de la infección natural por el VVZ en personas sanas menores de 20 años de edad es 68/100.000 personas/año; presentando para todas las edades una tasa global de 215/100.000 personas/año. Sin embargo, la tasa de incidencia de herpes zóster post vacuna es de 2,6/100.000 dosis aplicadas y se presenta de 25 a 722 días después de su aplicación.

## CONTRAINDICACIONES

- Reacción alérgica severa (anafilaxia) a la vacuna o a alguno de sus componentes (neomicina, gelatina).
- Inmunodeficiencias celulares (congénitas, adquiridas, procesos tumorales, tratamiento con inmunosupresores o radioterapia).



- Pacientes VIH con alteraciones inmunológicas severas (< 15% de CD4).
- Altas dosis de corticoterapia (dosis  $\geq$  2 mg/kg/día de prednisona o equivalente por más de 15 días).
- Embarazo o posibilidad de embarazo dentro del mes.
- Dentro de los 3 meses posteriores a radioterapia.

## PRECAUCIONES

- Enfermedad aguda moderada o severa con o sin fiebre (ej. TBC activa no tratada): postergar la vacunación.
- Reciente administración de gamaglobulina, sangre o hemoderivados que contienen anticuerpos: postergar la vacunación entre 3 a 11 meses de acuerdo a la dosis y al producto recibido (por riesgo de fallo vacunal, debido a la interferencia de anticuerpos adquiridos pasivamente). En caso inverso, si se ha aplicado la vacuna contra varicela, se sugiere (en caso de ser posible) postergar durante al menos dos semanas la administración de inmunoglobulina. Si esto no fuera factible, considerar la aplicación de la vacuna como no válida.
- Tratamiento con salicilatos: evitar el uso por 6 semanas. No hay casos descriptos de reacciones adversas graves en pacientes que reciben salicilatos y hayan recibido la vacuna, por lo tanto debe evaluarse la aplicación de esta vacuna en paciente que reciben tratamiento crónico con salicilatos ya que el riesgo de complicaciones serias asociadas con



aspirina parece ser mayor en niños con varicela salvaje que en niños que reciben la vacuna de varicela.

- Tratamiento antiviral contra el virus herpes (ej. aciclovir o valacyclovir) puede reducir la eficacia de la vacuna antivariólica. Estas drogas deben ser discontinuadas  $\geq 24$  hs antes de la administración de la vacuna antivariólica, si fuera posible y hasta 21 días después.

### FALSAS CONTRAINDICACIONES

- Embarazo de la madre del vacunado o de otro conviviente cercano
- Mujeres en edad fértil
- Conviviente inmunosuprimido - Infección HIV asintomática o sintomática con recuento de  $CD4+T > 15\%$  (específicamente CDC clase N1, N2, A1, A2, B1, o B2 con recuento de  $CD4+T > 15\%$ ) y los adolescentes y adultos con recuentos de  $CD4+T$  linfocitos  $> 200$  cells/ $\mu$ L, en estas circunstancias la vacuna es inmunogénica, efectiva y segura y debe ser considerada
- Inmunodeficiencia humoral (ej. Agamaglobulinemia).

### MANEJO DE CONTACTOS

Si ocurre una exposición inadvertida al virus Varicela zoster en un área de riesgo se debe tener en cuenta:

- la probabilidad de que la persona expuesta sea susceptible.



-la probabilidad de que esta exposición sea significativa y provoque infección.

-la probabilidad que esa infección dada las características del paciente sea de riesgo es decir puede presentar una varicela con complicaciones.

Para prevenir o modificar la enfermedad en los contactos susceptibles, se puede utilizar:

A) Gammaglobulina específica hiperinmune varicela zoster

Se ha establecido el uso de gamaglobulina específica postexposición en pacientes con alto riesgo de padecer complicaciones con la varicela:

-Inmunodeficiencia secundaria con afectación celular.

-Cáncer

-Transplante de órganos

-Infección por HIV

-Tratamiento con quimioterapia, corticoides o irradiación

-Quemados

-Enfermedad fibroquística del páncreas

-Embarazadas susceptibles (con serología IGG VZV negativa)





-Recién nacidos de madres que presentaron la varicela 5 días antes o dentro de las 48 horas posteriores al parto.

-Prematuros (<28 semanas de gestación o < 1 kg) independiente de historia materna de varicela.

-Prematuros (>28 semanas de gestación) cuya madre no ha tenido varicela.

La gammaglobulina específica disminuye el riesgo de complicaciones severas, y puede prolongar el período de incubación de la varicela de 21 a 28 días. Se considera exposición significativa al virus:

- el contacto familiar continuo,
- el contacto en colegios o salas de juegos por más de una hora
- en el hospital cuando comparten habitaciones.

En nuestro medio están disponibles dos tipos de la gammaglobulina hiperinmune antivariola:

- intravenosa: dosis aconsejada es de 0.5 a 1 ml/kg por vía endovenosa.
- intramuscular: la dosis recomendada de 125 unidades/10 kg hasta un máximo de 625 unidades.



La inmunoglobulina de varicela zoster debe administrarse tan pronto como sea posible y antes de transcurridos 10 días desde la exposición. En 2012, la FDA extendió el período para la administración de inmunoglobulina de varicela zoster de 96 horas a 10 días después de la exposición.

Si no hay inmunoglobulina de varicela zoster disponible, se puede utilizar como alternativa la gammaglobulina endovenosa de pool (IGIV), a dosis de 400 mg/kg. La eficacia esperable es de alrededor del 85%. Es de alto costo económico cuando la debemos utilizar en adolescentes y adultos. La duración de la protección luego de la administración de una dosis de gammaglobulina específica o de pool es desconocida. Si ocurre una segunda exposición luego de 3 semanas de su administración, es conveniente dar una nueva dosis. Los pacientes que reciben en forma mensual gammaglobulina intravenosa (IGIV) en altas dosis (100 a 400 mg/kg), no requieren gammaglobulina específica si la última dosis fue administrada en las 3 semanas previas a la exposición.

#### B- Aciclovir

El aciclovir es una droga antiviral que resulta ser efectiva para prevenir o modificar la enfermedad cuando se administra en el período de incubación tardío, es decir antes de la segunda viremia entre los días 7 a 9 del contacto. En este período la viremia es más alta y el número de células infectadas es mayor, y es durante este período en donde el aciclovir actúa previniendo la diseminación sanguínea del virus varicela-zoster antes del desarrollo de la enfermedad. Trabajos publicados demuestran una protección del 85%. Además los individuos que no cursan la enfermedad presentan posteriormente títulos de anticuerpos



protectores contra la misma. Esto es de gran utilidad para aquellos individuos de riesgo que no pueden recibir vacuna a virus vivo y/o así como en pacientes que no han podido recibir gamaglobulina hiperinmune. La dosis es de 40 a 80 mg/kg/día por vía oral durante 7 días a partir del 7º y 9º día de la exposición.

C- Vacuna: ver indicaciones

Personal de salud:

- Identificación del personal de salud expuesto mediante historia clínica e interrogatorio sobre el padecimiento de la enfermedad. La pregunta “tuvo varicela” presenta un alto poder predictivo positivo y un bajo poder predictivo negativo por lo que a todos aquellos que en el interrogatorio respondan negativamente se les debe efectuar serología (Ig G anti VVZ a los fines de determinar la susceptibilidad).

- Una vez identificado el personal de salud susceptible se puede ofrecer vacuna varicela que ha demostrado excelente eficacia post exposición (alrededor del 95%) aplicada en las primeras 72 horas del contacto.

Contactos familiares:

En el caso del recién nacido en contacto con un caso de varicela familiar (hermanos, familiares etc.) es importante indagar si la madre tuvo varicela y si dicho contacto fue significativo. En general se recomienda conducta expectante ya que si se produce la infección no evolucionará hacia formas graves ya descriptas en el caso de una varicela materna periparto. El cuadro clínico es semejante al de lactantes o niños mayores.



## VACUNA CONTRA EL HERPES ZOSTER

A partir de 2006, diferentes países del mundo como Australia, Estados Unidos, Canadá y países europeos cuentan con la primera vacuna preventiva contra el Herpes Zoster (HZ) para adultos. A ellos se les han sumado Colombia, Chile, Brasil y Argentina.

### AGENTE INMUNIZANTE

La vacuna es una preparación liofilizada de la cepa Oka/Merck de virus vivos atenuados del VVZ. Una vez reconstituída es una suspensión para administración subcutánea.

Dosis: cada dosis de 0,65 ml contiene un mínimo de 19.400 PFU (plaque-forming units) de la cepa Oka/Merck de VVZ, sacarosa 41.05 mg; gelatina hidrolizada de porcino 20.53 mg; urea 8.55 mg; cloruro de sodio 5.25 mg; L-Glutamato de monosodio monohidratado 0.82 mg; fosfato dibásico de sodio 0.75 mg; fosfato monobásico de potasio 0.13 mg; cloruro de potasio 0.13 mg; componentes residuales de células MRC-5 incluyendo ADN y proteínas; y trazas de neomicina y suero bovino. El producto no contiene conservantes.

Posee una potencia mínima 14 veces mayor que la potencia mínima de la vacuna contra la varicela. Esto significa que la vacuna contra la varicela no reemplaza a la vacuna contra herpes zoster por contener un título de virus atenuados significativamente menor, insuficiente para desarrollar una respuesta celular específica adecuada contra VVZ en adultos.



## INDICACIONES:

- La prevención del HZ
- La prevención de la neuralgia pos-herpética
- La prevención del dolor agudo y crónico del HZ

**Indicada para la inmunización de personas de 50 años de edad o mayores.**

No está indicada en niños.

Puede ser administrada concomitantemente con la vacuna inactivada contra la gripe

## INMUNOGENICIDAD Y EFICACIA CLÍNICA

Si bien se desconocen los títulos de anticuerpos protectores, la vacuna es inmunogénica tanto en pacientes sin antecedentes de HZ como los que han padecido la enfermedad generando además, una respuesta celular específica adecuada necesaria para proteger contra el zoster.

Su aprobación se basó en un estudio aleatorio, doble ciego, con placebo, controlado, donde se evaluaron la eficacia y seguridad de una sola dosis en 38.546 hombres y mujeres mayores de 60 años que no tenían antecedentes previos de HZ. Luego de un seguimiento promedio de 3,1 años, se observó disminución del 51% en la incidencia de herpes zoster en el grupo vacunado comparado con el grupo placebo, disminución de la carga de enfermedad de 61,1% y disminución de la incidencia de neuralgia postherpética (NPH) de un 66,5%.



La vacuna fue más eficaz en la prevención de HZ en personas de entre 60 y 69 años que en mayores de 70 años. Con respecto al impacto sobre la NPH, fue más marcado el efecto preventivo en el grupo de pacientes mayores de 70 años.

En un estudio multicéntrico, con distribución al azar, doble ciego, controlado con placebo en 22.439 adultos de 50 a 59 años, con antecedentes positivos de varicela y negativos de herpes zóster. Los resultados primarios de este “Estudio sobre Eficacia y seguridad” demostraron que, en comparación con placebo, la vacuna redujo significativamente la incidencia de herpes zóster en cerca de 70% en los adultos de 50 a 59 años.

Los estudios realizados hasta el momento avalan que su eficacia se mantiene al menos 5 años, desconociéndose la duración de la protección a largo plazo y la necesidad de dosis de refuerzo

La vacuna **no** es útil para el tratamiento del HZ.

### REACCIONES ADVERSAS

Muy comunes: eritema, dolor, hinchazón, prurito

Comunes: hematoma, calor, endurecimiento

Menos Comunes: dolor de cabeza y en las extremidades artralgias y mialgias

### CONTRAINDICACIONES:

-Antecedentes de hipersensibilidad a cualquiera de los componentes de la vacuna, inclusive la gelatina.



- Antecedentes de reacciones anafilácticas/ anafilactoides a la neomicina (cada dosis de vacuna reconstituida contiene trazas de neomicina). La alergia a la neomicina generalmente se manifiesta como una dermatitis de contacto.
- Estados de inmunodeficiencia primaria y adquirida debido a condiciones como por ejemplo leucemias agudas y crónicas; linfoma; otras condiciones que afectan la médula ósea.
- Terapia inmunosupresora (inclusive los corticosteroides a dosis altas). Sin embargo, no está contraindicada para su utilización en personas que reciben corticosteroides tópicos/inhalados o corticosteroides sistémicos a dosis bajas, como así tampoco en pacientes que reciben corticosteroides como terapia de reemplazo, por ejemplo, por insuficiencia adrenal.
- Tuberculosis activa sin tratar.
- Embarazo



## Bibliografía

- 1- Academia Americana de Pediatría. Varicella-Zoster Infections. Kimberly D ed. 30º edición 2015. Informe del Comité sobre Enfermedades Infecciosas 2015.
- 2- Wharton M. The epidemiology of varicella – zoster virus infections. Infect Dis clin North Am 1996; 10:571-81.
- 3- Marin M, Watson TL, Chaves SS, Civen R, Watson BM, Zhang JX, Perella D, Mascola L, Seward JF. Varicella among adults: data from an active surveillance project, 1995-2005. J Infect Dis. 2008; 197 Suppl 2:S94-S100.
- 4- Marin M, Zhang JX, Seward JF. Near elimination of varicella deaths in the US after implementation of the vaccination program. Pediatrics. 2011; 128:214-20.
- 5- Nguyen HQ, Jumaan AO, Seward JF. Decline in mortality due to varicella after implementation of varicella vaccination in the United States. N Engl J Med. 2005; 352:450-8.
- 6- Marin M, Meissner HC, Seward JF. Varicella prevention in the United States: a review of successes and challenges. Pediatrics. 2008; 122:e744-51.
- 7- Reynolds MA, Watson BM, Plott-Adams KK, Jumaan AO, Galil K, Maupin TJ, Zhang JX, Seward JF. Epidemiology of varicella hospitalizations in the United States, 1995-2005. J Infect Dis. 2008; 197 Suppl 2:S120-6
- 8- WHO. Varicella and herpes zoster vaccines: WHO position paper, June 2014. Wkly Epidemiol Rec. 2014 Jun 20; 89(25):265-87.
- 9- Unim B , Saulle R , Boccalini S , Taddei C , Ceccherini V , Boccia A. Economic evaluation of Varicella vaccination: results of a systematic review. Human vaccines & immunotherapeutics. 2013;9(9):1932-42.
- 10- Ruocco Gloria. Vacuna para varicela en Uruguay Vac Hoy Rev Mex Puer Pediatr 2007; 14(81) : 70-73
- 11- Quian J, Romero C, Dall Orso P, Cerisola A, Ruttimann R, Resultados de la vacunación universal a niños de un año con vacuna varicela en Uruguay. Arch Pediatr Ur. 2003; 74(4) 259-267.





- 12- Quian J, Rüttimann R, Romero C, Dall'Orso P, Cerisola A, Breuer T, Greenberg M, Verstraeten T. Impact of universal varicella vaccination on 1-year-olds in Uruguay: 1997-2005. Arch Dis Child. 2008; 93:845-50.
- 13- QUIAN R, Jorge et al. Estudio de un brote de varicela en un pueblo del Uruguay. Rev. chil. infectol. [online]. 2010; 27;1: 47-51.
- 14- Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP): General Recommendations on Immunization. December 1, 2006/ 56(RR15); 1-48.
- 15- Gentile A, Fay O, Manterola A et al.: Varicella-zoster virus prevalence in argentine children. 8th International Congress on Infectious Diseases. Boston, USA. 1998; Abstract Nº 60.019.
- 16- Bodino J, Gentile A, Rivas NA: Diálogo con expertos: Vacuna antivariçelosa. Revista del Hospital de Niños de Buenos Aires XXXVIII.1996 (170):281-86.
- 17- Recomendaciones Nacionales de Vacunación Argentina 2012. Programa Nacional de Control de Enfermedades Inmunoprevenibles. Ministerio de Salud de la Nación. 2012.
- 18- Bardach A , Cafferata ML , Klein K , Cormick G , Gibbons L , Ruvinsky S. Incidence and use of resources for chickenpox and herpes zoster in Latin America and the Caribbean- a systematic review and meta-analysis. The Pediatric infectious disease journal. 2012;31(12):1263-8.
- 19- Fridman D, Monti A, Bonnet M, Armoni J, Stamboulia D. Safety of a second dose of varicella vaccine administered at 4 to 6 years of age in healthy children in Argentina. Human Vaccines. 2011; 7:10:1066-1071.
- 20- Helmutha I, Poulsen A, Suppli C. Varicella in Europe—A review of the epidemiology and experience with vaccination. Vaccine 2015; 33: 2406–2413.
- 21- Lopez AS, Guris D, Zimmerman L, Gladden L, Moore T, Haselow DT, Loparev VN, Schmid DS, Jumaan AO, Snow SL. One dose of varicella vaccine does not prevent school outbreaks: is it time for a second dose?. Pediatrics. 2006; 117:e1070-7.
- 22- Metaanalysis of vaccine effectiveness in Varicella Outbreaks: Bayer O , Heininger U , Heiligensetzer C , von Kries. Vaccine. 2007;25(37-38):6655-60.
- 23- Prymula R., Bergsaker M, Esposito S. Protection against varicella with two doses of combined measles-mumps-rubella-varicella vaccine versus one dose of monovalent varicella vaccine: a multicentre, observer-blind, randomised, controlled trial. The lancet 2014; 383: 1313–1324.



- 24- Tugwell, B. Lee, L. Gillette, H. Lorber, E. Hedberg, K. Cieslak, P. Chickenpox outbreak in highly vaccinated school population. *Pediatrics* Vol 113 N°. 3 March 2004; 455-59.
- 25- Thomas C, Shwe T, Bixler D. Two-dose Varicella Vaccine Effectiveness and Rash Severity in Outbreaks of Varicella Among Public School Students. *Pediatr Infect Dis J* 2014; 33:1164–1168.
- 26- Gentile A. J. Marco del Pont. E. Martinez Iriart, G. Pueta. W. Joaquín, S. Castrillon, M. Serantes, P. Lamy R. Ruttimann. Efectividad de la vacuna anti varicela zoster como profilaxis post exposición. *Arch. Argent. pediatr.* Febrero Año 2002. 25-30.
- 27- Macartney K, Heywood A, McIntyre P. Vaccines for post-exposure prophylaxis against varicella (chickenpox) in children and adults. *Vaccines for post-exposure prophylaxis against varicella (chickenpox) in children and adults. Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2014;6(6):CD001833.
- 28- Levin MJ. Varicella vaccination of immunocompromised children. *J Infect Dis.* 2008; 197 Suppl 2:S200-6.
- 29- Rubin L., Levin M, Ljungman P, Grahnan D. 2013 IDSA Clinical Practice Guideline for Vaccination of the Immunocompromised Host. *Clinical Infectious Diseases* 2014;58(3):309–18.
- 30- American Academy of Pediatrics Committee on Infectious Diseases. Prevention of varicella: recommendations for use of varicella vaccines in children, including a recommendation for a routine 2-dose varicella immunization schedule. *Pediatrics.* ; 2007; 120:221-31.
- 31- Galea SA, Sweet A, Beninger P, Steinberg SP, Larussa PS, Gershon AA, Sharrar RG. The safety profile of varicella vaccine: a 10-year review. *J Infect Dis.*; 197 Suppl 2:S165–9 2008.
- 32- Grose C. Varicella vaccination of children in the United States: assessment after the first decade 1995-2005. *J Clin Virol.* 2005; 33:89-95.
- 33- Marin M, Güris D, Chaves S, Schmid S, Seward JF; Advisory Committee on Immunization Practices, Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Prevention of varicella: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep.* 2007; 56(RR-4):1-40.
- 34- Leung J, Harpaz R. Impact of the Maturing Varicella Vaccination Program on Varicella and Related Outcomes in the United States: 1994–2012. *Journal of the Pediatric Infectious Diseases Society* 2015: 1–8.



- 35- Silber J, Chan I, PhD, Wang W. Immunogenicity of Oka/Merck Varicella Vaccine in Children Vaccinated at 12–14 Months of Age Versus 15–23 Months of Age. *Pediatr Infect Dis J*. 2007; 26: 572–576.
- 36- DINACEI. Ministerio de Salud de la Nación 2015. Fundamentos de la introducción de la vacuna de varicela al Calendario Nacional de Inmunizaciones 2015.
- 37- Carrie A. Thomas, Thein Shwe, Dee Bixler, Maria del Rosario. Two-dose Varicella Vaccine Effectiveness and Rash Severity in Outbreaks of Varicella Among Public School Students. *Pediatr Infect Dis J* 2014;33:1164–1168.
- 38- Marta Granström. Do We Have the Optimal Vaccine? *Pediatr Infect Dis J* 2014;33:1083–1084.
- 39- Prymula R, Riise Bergsaker M, Esposito S, Gothefors L. Protection against varicella with two doses of combined measles-mumps-rubella-varicella vaccine versus one dose of monovalent varicella vaccine: a multicentre, observer-blind, randomised, controlled trial. *The Lancet.com*.(on line) Enero 2014.
- 40- Varicella in Europe—A review of the epidemiology and experience with vaccination Helmuth, Ida Glode; Poulsen, Anja; Suppli, Camilla Hiul. *Vaccine* 2015; 33(21): 2406-13
- 41- Arvin A. Aging, immunity, and the varicella-zoster virus. *N Engl J Med*. 2005; 352(22):2266-7.
- 42- Harpaz R y cols. Shingles prevention. *MMWR*. 2008;57(RR–5):1–30.
- 43- Schmader KE y cols. *Clin Infect Dis*. 2012;54:922–928. 5. Schmader KE y cols. Persistence of the efficacy of zoster vaccine in the Shingles Prevention Study and the Short-Term Persistence Substudy, Clinical. *Infectious Diseases*, 2012, Vol. 55, Nº. 10: 1320–1328. 6.