



Vacuna Varicela en el Chile 2000

Comité Consultivo de Inmunizaciones (CCI)

Introducción

La utilización programática o extra programática de la vacuna varicela, de reciente introducción en el país, ha sido analizado por el CCI, con el fin de ayudar a la toma de decisiones en cuanto a su recomendación de uso y a una eventual incorporación a futuro al Programa Ampliado de Inmunizaciones. A la fecha, Uruguay es el único país Latinoamericano que ha introducido esta vacuna en su Programa regular. Este documento resume la opinión de los miembros del CCI sobre temas relevantes relacionados con la vacuna varicela requeridos para la decisión de su uso individual y programático.

Inmunogenicidad, Eficacia y Seguridad de la Vacuna Varicela

La vacuna varicela deriva de la cepa OKA aislada en 1974 en Japón, atenuada por pasajes seriados en diferentes líneas celulares. Si bien la intención inicial fue el utilizar esta vacuna como forma de protección para pacientes de alto riesgo (fundamentalmente para niños inmunocomprometidos y adultos susceptibles) obteniendo licencia para esta indicación en Europa en 1984, las múltiples discusiones de la época y posteriores llevaron a concluir que la mejor manera de proteger a esta población de alto riesgo y de paso, reducir la morbimortalidad general asociada a varicela era la vacunación universal. En 1986 Biken registra en Japón la vacuna varicela para ser usada en niños sanos, siendo éste el primer país en incorporarlo a su Programa de Vacunación. La limitación de la formulación inicial que requería ser mantenida a

-20°C fue superada a partir de 1989 y la formulación actual puede ser guardada a 2-8°C haciéndolo más utilizable en Programas Nacionales.

Los múltiples estudios de respuesta inmune postvaccinal permiten asegurar que se supera el 95% de seroconversión con una dosis de vacuna en niños, si bien la seroconversión es menor, entre 72% y 82%, en adolescentes y adultos, la cual sube a 99% con una segunda dosis.

La protección contra enfermedad clínica fluctúa en los diferentes estudios entre un 70 y 90%, aunque la mayoría de ellos reporta eficacia clínica cercana al 85%. La protección contra enfermedad moderada a severa definida por la mayor intensidad del compromiso del estado general y de un mayor número de lesiones fluctúa entre 95 y 100%.

1.- EL CCI concluye que existe evidencia sólida y reproducible, basado en estudios de eficacia pre y post licencia, que indican que la vacuna varicela es de alta inmunogenicidad y eficacia clínica.

La duración de la inmunogenicidad ha sido uno de los puntos controversiales de la vacuna varicela por el temor de postergar la enfermedad hacia edades adultas en donde la frecuencia y severidad de complicaciones son mayores. Si bien no hay datos concluyentes que permitan asegurar una inmunidad de por vida, el hecho de que la infección natural confiere inmunidad de por vida, el que la inmunidad en vacunados ha perdurado en seguimiento por 11 años en EE.UU. y 20 años en Japón (aunque hay que destacar que ello ha sido en un ambiente en que circula virus silvestre), y la experiencia con otras vacunas basadas en virus vivos atenuados que han demostrado inmunidad de larga duración, permiten tener una cierta certeza de que la inmunidad es de larga duración.

2.- El CCI concluye que hay evidencia fuertemente sugerente de inmunidad post vacunación por al menos 20 años. Es probable que la inmunidad dure más tiempo pero ello no se puede asegurar. Es posible que se requiera una dosis de refuerzo en un plazo a determinar a futuro.

La vacuna ha demostrado ser segura en relación a eventos adversos serios con un 5% a 35% de efectos adversos menores. En estudios prelicencia destacaron solamente la presencia de fiebre mayor a 38.9°C en 15% de los vacunados, alguna molestia local en 19%, exantema local en 3%, y general en un 4% (con presencia de escasas lesiones diseminadas). En adultos los números son similares. El Sistema VAERS luego de el primer año de uso (más de 2.3 millones de dosis) reportó un escaso número de efectos adversos serios: cuatro vacunados con encefalitis, siete con ataxia, 10 con eritema multiforme, y 3 anafilaxis.

3.- El CCI concluye que hay evidencia sólida de que la vacuna es comparable en efectos adversos a otras previamente administradas y aceptable desde el punto de vista del paciente y del Sistema de Salud.

Existen tres situaciones adicionales a ser consideradas que incluyen la posibilidad de transmisión del virus vacuna a individuos en riesgo, la posibilidad de latencia del virus vaccinal y un eventual aumento de riesgo de herpes zoster, y el riesgo de la vacuna en mujeres embarazadas.

Se ha documentado transmisión de virus vacuna a susceptible en tres individuos que desarrollaron exantema vaccinal “varicelatoso” por vacuna de un total de 4 millones de dosis al año 1999. No se han reportado casos de transmisión en individuos que no han desarrollado exantema.

4.- El evento es posible aunque raro y probablemente de escasa relevancia epidemiológica.

El virus vaccinal se ha asociado a casos de herpes zoster en seguimiento por hasta dos años. Estimaciones realizadas hace más de 10 años sugieren que la incidencia es marcadamente menor en vacunados que en no vacunados que hacen infección natural: 2.6/100.000 comparado con 68/100.000, pero el seguimiento de ambos grupos no los hace equiparables.

5.- El evento es posible aunque aparentemente (lo que no se puede afirmar con seguridad) muy raro. No es de esperar que represente un problema mayor que el que se presenta con la infección natural (que al

igual que la vacunación aplicada en forma programática es un fenómeno universal).

El Virus vaccinal teóricamente podría afectar al feto, en igual o menor medida que el virus salvaje. Una evaluación de 300 mujeres embarazadas vacunadas en forma inadvertida no demostró un solo caso de daño fetal. Se ha reportado un caso de una mujer de 5-6 semanas de embarazo expuesta a un hijo de 12 meses con exantema vaccinal. La mujer decidió un aborto electivo y el estudio del tejido fetal mediante RPC fue negativo para virus varicela.

6.- El virus vaccinal puede teóricamente afectar al feto, y será muy difícil obtener evidencia convincente de que no produce daño. Es importante señalar sin embargo, que los datos obtenidos a la fecha indican que este evento ocurre en menos del 0.4% de las vacunadas, lo cual permite cierta tranquilidad si una mujer embarazada es vacunada en forma inadvertida.

Aspectos Relevantes de la Epidemiología e Impacto en Salud de la Varicela

La percepción de la relevancia de la Varicela como problema de salud por parte de los médicos y la población son variados. Hay quienes sostienen que la varicela es una enfermedad suficientemente “benigna”, propia de la niñez que no amerita prevención mientras otros sostienen que siendo benigna en la mayoría de los casos pues tiene un bajo riesgo de complicaciones, es una causa de pérdida de actividad (cerca de una semana de inactividad) y se acompaña de síntomas y signos que afectan en forma significativa al paciente. La ACIP (Comité Asesor en Inmunizaciones de la Academia Americana de Pediatría) reportó que una de las principales barreras a la inmunización en EE.UU ha sido la percepción de que la varicela es una enfermedad benigna. En EE.UU país en que se ha estudiado la morbi-mortalidad asociada a varicela los datos sugieren que las complicaciones como sobreinfecciones bacterianas de piel, neumonitis y encefalitis varicelatosas, y síndrome de Reye ocurren en 1/26-1/20 infectados, hospitalizaciones por varicela ocurren en 1/1000-1/500 casos y el riesgo de muerte global es de 1/40.000 casos (estratificado por grupos

etarios es de 6/100.000 en neonatos, 1/100.000 en niños/as, y 25/100.000 en adultos de entre 30-49 años). En Francia se ha estimado que entre 36 y 195/10.000 casos de varicela requerirán hospitalización.

En Chile, es difícil sacar conclusiones certeras a partir de los datos registrados por el Sistema de Salud pues no hay certeza de la exactitud de los registros (tabla 1). Sin perjuicio de lo anterior, y combinando los datos obtenidos por registro con las tasas de complicaciones, hospitalizaciones y muertes observadas en EE.UU es dable esperar que ocurran cerca de 250.000 casos de varicela anuales y 10.000 complicaciones (1/25). Las hospitalizaciones estimadas al año parecen ser más altas que las reportadas en EE.UU. con una tasa de 15/1000 lo cual sugiere que se hospitalizan cerca de 700 casos al año en promedio. Las muertes reportadas que varían entre 2 y 15 al año se acercan a las seis muertes que se podrían esperar si se extrapolan los datos americanos de 1/40.000 casos. Es importante hacer notar que en los últimos años se ha descrito un probable aumento de casos de sobreinfección por *Estreptococo Beta Hemolítico Grupo A* con severas consecuencias lo cual puede ser un fenómeno biológico-epidemiológico que determine un aumento de casos de complicaciones y muertes asociados a varicela a futuro.

7.- El CCI concluye que la varicela es una enfermedad universal no exenta de complicaciones severas e incluso muerte. El significado que tiene para el individuo y su familia el presentar una enfermedad que en la gran mayoría de los casos se traducirá en fiebre, malestar general, exantema, prurito, uso de antipiréticos, necesidad de reposo por cerca de una semana es difícil de estimar. Desde el punto de vista de Salud Pública, el significado de la pérdida de actividad, complicaciones, hospitalizaciones y muertes asociados a varicela debe ser analizado en comparación con otras enfermedades para las cuales existen medidas de prevención demostradamente eficaces.

Impacto Económico Estimado de la Varicela y Beneficio Económico Estimado de la Implementación de un Programa de Inmunización Universal

Diferentes estudios han tratado de estimar los costos de esta enfermedad en base a los costos para el paciente por un episodio sin complicaciones incluyendo: consulta médica, uso de medicamentos, y pérdida de trabajo de uno o ambos padres o paciente adulto; y el costo por episodio con complicaciones incluyendo: costo por hospitalización, y por secuela o muerte. En EE.UU país en donde se ha intentado colocar en cifras el valor de las prestaciones de salud como a los efectos de enfermedad (costo de pérdida de trabajo, secuela, o muerte) se ha concluido que la vacuna varicela aplicada en forma universal no es un ahorro económico para la sociedad si se considera solamente los gastos médicos, pero si resulta ser un ahorro sustantivo (se recupera 5.4 dólares por cada dólar gastado) si se incluye el costo por pérdida de trabajo o por secuelas y/o muerte. En países como España, Nueva Zelanda, y Alemania se ha concluido lo mismo aunque las ganancias no son tan significativas. Comparativamente, se ha estimado que en EE.UU. el ahorro en costo médico sería equivalente a la vacuna Pertussis e inferior a *H. Influenzae* b y MMR aunque si se incluye el ítem pérdida de trabajo y costo por secuela y muerte, sería superior a Hib e inferior a MMR.

En Chile, es muy complejo el intentar estimar el costo real de una determinada enfermedad. Es sabido que en el sistema público hay una fuerte subvención al costo real de los días cama, hora médica, medicamentos, etc. Un estudio reciente estimó un costo de US\$ 600 y US\$ 1875 el costo promedio de hospitalización de un caso de varicela complicada dependiendo de si dicha hospitalización se realizó en el sistema público o privado respectivamente. Si se consideran solamente estos costos para un número estimado de 700 hospitalizaciones al año, una vacunación universal de cerca de 260.000 niños al año requeriría de una vacuna que fluctuara en costo entre US\$ 1.6 y 5.0 por dosis para ser un ahorro del punto de vista costos directos de salud. Estimar el costo de las consultas médicas ambulatorias, medicamentos, pérdida de trabajo, costos por secuelas a largo plazo, permanentes, o muertes que se

agregarían a esta estimación es una tarea que requiere de grandes acuerdos entre diferentes sectores del país. A modo de ejemplo, se puede citar que en los cálculos norteamericanos del impacto económico de varicela para la sociedad, el costo médico directo (hospitalización, consulta médica, medicamentos, tratamiento de secuelas) representa aproximadamente un sexto del costo total de la enfermedad cuando se incluye pérdida de trabajo de padres, o por pérdida de vida útil asociado a secuela y muerte. Aparece como importante que este tipo de estimaciones se comiencen a evaluar en nuestro país, especialmente dado a que hay muchas enfermedades que son prevenibles y que requieren de una priorización lo más objetiva posible. En Francia se ha estimado que el gasto promedio por caso de varicela (en globo) es de US\$ 56. Una estimación semejante sería deseable para nuestro país.

Aspectos a Considerar para una Posible Recomendación del Uso de una Vacuna Antivaricela en forma no Programática.

Un concepto que ha causado preocupación es el que una vacunación parcial pudiera disminuir la circulación del virus causando menor exposición en la infancia. Esta menor exposición asociado a presencia de individuos no vacunados (al no ser la vacuna de uso universal) llevaría al riesgo de un mayor número de adultos susceptibles en un ambiente en donde aún circula virus. Ello conllevaría el riesgo de un aumento de adultos con varicela y por ende un aumento en el número de complicaciones severas (reconocidamente más frecuentes en adultos). Este riesgo teórico aparece como una preocupación razonable. Un análisis realizado por Coudeville y cols. en Francia sugiere que hay una curva ascendente de complicaciones de hasta un 1% cuando se avanza de 0% a 70% de cobertura. Al pasar el 80% de cobertura habría una disminución del número total de complicaciones en comparación con la misma población en ausencia de un programa de vacunación. El nivel crítico de cobertura que limitaría la circulación de virus natural aumentando el riesgo en población no vacunada no es conocido. Coudeville y cols. sugieren que la circulación no se limita en forma importante cuando la cobertura es menor al 40% pero ello no parece estar claramente establecido.

Estudios del uso de la vacuna en situación de postexposición demuestran que la vacuna cuando es utilizado dentro de una ventana de 3 días y probablemente de 5 días postexposición confiere una protección de un 90%. Si bien la vacuna actual es diferente en formulación a las evaluadas para esta situación, hay fuertes indicaciones de que protege ya sea contra enfermedad (5/10 casos en un estudio pequeño) o contra enfermedad grave (5/10 presentaron enfermedad leve, cuatro con menos de 20 lesiones). La vacunación es efectiva en el control de brotes, especialmente en centros cerrados como jardines infantiles, colegios e instituciones.

El uso de la vacuna para individuos mayores se recomienda para aquellos susceptibles que pertenece a una de las siguientes categorías: a) Individuos que trabajan en lugares donde circula virus con mayor frecuencia (Profesores, personal de jardín infantil, personal de instituciones de salud); b) Personas que viven o trabajan en lugares en donde puede ocurrir transmisión (estudiantes universitarios, personal militar, personal de instituciones correccionales); c) Mujeres en edad fértil no embarazadas; d) Adolescentes y adultos que conviven con niños; e) viajeros internacionales. Hay evidencia bastante sólida de que una historia previa confiable de varicela se correlaciona con una alta probabilidad de ser inmune a la infección. El hacer o no evaluación serológica previo a vacunación en individuos con historia negativa o dudosa es de costo-beneficio variable.

La vacuna puede ser administrada a niños con deficiencias de inmunidad humoral y no debe ser administrada a personas con defectos de inmunidad celular (leucemia, linfoma, tumores que afectan la médula ósea o sistema linfático, y anomalías congénitas del sistema inmune celular). El uso en niños con leucemia linfoblástica aguda está siendo investigado bajo protocolo. Hay evidencia de que la vacuna no causa daño y si protege a niños con VIH clase 1 ($CD4 \geq 25\%$) y se acepta su recomendación en este grupo luego de una selección caso a caso.

Conclusiones del CCI

- 1) La vacuna varicela ha demostrado ser segura y eficaz
- 2) Donde se ha analizado, se ha concluido que la Varicela es una enfermedad significativa desde el punto de vista de la Salud Publica y que la implementación de un programa de vacunación es de costo beneficio para la Sociedad cuando se considera todos los costos involucrados con la enfermedad. En Chile, es muy probable que ambas conclusiones también sean verdad. Una estimación definitiva requerirá de un estudio más acabado equivalente a los ya realizados en muchos países.
- 3) El uso de la vacuna en forma libre, no programático, tiene el riesgo teórico de favorecer un aumento de la población adulta susceptible. Parece ser, que este riesgo no es muy significativo y es difícil estimar cual es la cobertura que se asociaría con este riesgo teórico. Sin embargo, de producirse un aumento de adultos susceptibles, podría aumentar el número de complicaciones graves, incluyendo muerte si se considera un riesgo de muerte asociado a varicela 25 veces mayor en adultos comparado con niños.
- 4) La vacuna es eficaz en el uso postexposición, lo cual puede ser importante si se considera que los segundos casos parecen asociarse a mayor riesgo de complicaciones.
- 5) La vacuna es eficaz para el control de brotes en centros cerrados.
- 6) La oferta de vacunas nuevas exige el redoblar los esfuerzos para realizar una vigilancia epidemiológica racional y efectiva que permitan realizar a futuro los estudios de análisis costo-beneficio y costo-efectividad necesarios para una adecuada toma de decisión.

Tabla 1.- Número de Casos, Tasas, y Muertes Notificadas por Varicela en Chile durante 1990-1998

AÑO	Nº Casos	Tasas*	Nº Muertes
1990	35.002	265,7	5
1991	47.928	359,8	8
1992	36.867	272,2	8
1993	49.912	362,4	11
1994	87.943	628,4	15
1995	44.560	313,6	6
1996	49.811	345,5	6
1997	45.173	308,9	2
1998	54.483	367,6	5

*: Tasas están expresadas por 100.000 habitantes. Desde 1991 se usa la población estimada en base al censo 1992.

Fuente: MINSAL