



# Máster Oficial Universitario en Salud Pública 2014-2015

## Revisión bibliográfica de la efectividad de la vacunación frente a la varicela en el período 2005-2015

Trabajo de fin de Máster -  
Universidad de Zaragoza

**Alumno:** Eduardo Martínez Pérez

**Director:** Juan Pablo Alonso Pérez de Ágreda  
Dirección General de Salud Pública – Gobierno de Aragón



# ÍNDICE

<b>1. INTRODUCCIÓN</b> .....	7
- 1.1. Descripción.....	7
- 1.2. Cadena epidemiológica .....	7
- 1.3. Relevancia de la enfermedad .....	8
- 1.4. Vacunación frente a la enfermedad .....	8
<b>2. METODOLOGÍA</b> .....	11
- 2.1. Procedimiento de selección.....	11
- 2.2. Fuentes bibliográficas y documentales consultadas.....	11
- 2.3. Estrategias de búsqueda .....	11
- 2.4. Criterios de inclusión y exclusión.....	13
- 2.5. Síntesis, evaluación y clasificación de la evidencia científica .....	14
<b>3. RESULTADOS</b> .....	17
- 3.1. Tablas de evidencia de los estudios seleccionados .....	19
- 3.2. Resumen de los datos de los estudios seleccionados.....	28
<b>4. DISCUSIÓN</b> .....	29
<b>5. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b> .....	33
<b>6. ANEXO I</b> .....	36

# ABREVIATURAS

AHRQ	Agency for Healthcare Research and Quality
BV	<i>Breakthrough Varicella</i> (Varicela post-vacunación)
CAV	Comité Asesor de Vacunas
ECA	Ensayo Clínico Aleatorizado
ECDC	European Centre for Disease Control and Prevention
EDO	Enfermedad de Declaración Obligatoria
EUVAC-NET	Red de Vigilancia Europea de las Enfermedades Prevenibles por Vacunación
FLC	Ficha de Lectura Crítica
HZ	Herpes Zóster
IBECS	Índice Bibliográfico Español en Ciencias de la Salud
KPNC	Kaiser Permanente Northern California
PCR	Reacción en Cadena de la Polimerasa (Prueba Diagnóstica)
PPE	Profilaxis Post-Exposición
SEPEAP	Sociedad Española de Pediatría Extrahospitalaria y Atención Primaria
SNS	Sistema Nacional de Salud
VACUSAN	Registro Regional Informatizado de Vacunas de Murcia
VVZ	Virus Varicela-Zóster

# 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. El pasado septiembre, el Ministerio de Sanidad anunció una nueva estrategia de vacunación, con dos dosis en edades tempranas.

El objetivo de esta revisión 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 mayo 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:** efectividad vacunal, varicela, vacuna, vacunación, calendario vacunal, virus varicela-zóster.



# 1. INTRODUCCIÓN

## 1.1. Descripción

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 zoster <sup>1-3</sup>.

La varicela es 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>.

## 1.2. 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 <sup>3-4</sup>.

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>.

### **1.3. 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 <sup>6</sup>. Llegando a un total de 145.642 casos de varicela en el año 2012 <sup>6</sup>. 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>.

### **1.4. 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. Actualmente 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<sup>®</sup> y Varivax<sup>®</sup>, 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.



## 2. METODOLOGÍA

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

### 2.1. 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.

### 2.2. Fuentes bibliográficas y documentales consultadas

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

### 2.3. 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 (población o paciente), Intervención, Comparación y Resultado). Los términos utilizados se muestran en la siguiente tabla.

**Tabla 1. Términos utilizados en el sistema PICO.**

Problema	Intervención	Comparación	Resultados
“Varicela”	“Vacuna”	“Estrategias de vacunación”	“Efectividad”
“VVZ”	“Vacunación”	“Calendarios recomendados”	
“Herpes Virus”	“Prevención”		

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 Mayo 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.

Respecto a la búsqueda en la base de datos Medline, se realizó mediante los términos obtenidos en la estructura PICO, teniendo en cuenta las restricciones mencionadas anteriormente y siguiendo las estrategias que se muestran a continuación:

<b>#1</b>	<p>("varicella prevention"[All Fields] OR "varicella prophylaxis"[All Fields] OR "varicella susceptibility"[All Fields] OR "varicella susceptible"[All Fields] OR "varicella susceptible children"[All Fields] OR "varicella vaccinated"[All Fields] OR "varicella vaccination"[All Fields] OR "varicella vaccination associated"[All Fields] OR "varicella vaccination coverage"[All Fields] OR "varicella vaccination guidelines"[All Fields] OR "varicella vaccination history"[All Fields] OR "varicella vaccination policy"[All Fields] OR "varicella vaccination program"[All Fields] OR "varicella vaccination programme"[All Fields] OR "varicella vaccination programmes"[All Fields] OR "varicella vaccination programs"[All Fields] OR "varicella vaccination rate"[All Fields] OR "varicella vaccination rates"[All Fields] OR "varicella vaccination schedule"[All Fields] OR "varicella vaccination status"[All Fields] OR "varicella vaccination strategies"[All Fields] OR "varicella vaccinations"[All Fields] OR "varicella vaccine"[All Fields] OR "varicella vaccine administration"[All Fields] OR "varicella vaccine collaborative study group"[All Fields] OR "varicella vaccine coverage"[All Fields] OR "varicella vaccine doses"[All Fields] OR "varicella vaccine effectiveness"[All Fields] OR "varicella vaccine efficacy"[All Fields] OR "varicella vaccine exposure"[All Fields] OR "varicella vaccine failure"[All Fields] OR "varicella vaccine guidelines"[All Fields] OR "varicella vaccine introduction"[All Fields] OR "varicella vaccine oka"[All Fields] OR "varicella vaccine program"[All Fields] OR "varicella vaccine recipients"[All Fields] OR "varicella vaccine safety"[All Fields] OR "varicella vaccine schedule"[All Fields] OR "varicella vaccine study group"[All Fields] OR "varicella vaccine varilrix"[All Fields]) AND ("loattrfree full text"[sb] AND "2005/05/03"[PDat] : "2015/05/01"[PDat] AND "humans"[MeSH Terms])</p>
-----------	--

#2	<pre> ((((("herpesvirus 3, human"[MeSH Terms] OR "human herpesvirus 3"[All Fields] OR "varicella"[All Fields] OR "chickenpox"[MeSH Terms] OR "chickenpox"[All Fields]) OR VVZ[All Fields]) AND (("vaccines"[MeSH Terms] OR "vaccines"[All Fields] OR "vaccine"[All Fields]) OR ("vaccination"[MeSH Terms] OR "vaccination"[All Fields]) OR (recommended[All Fields] AND ("appointments and schedules"[MeSH Terms] OR ("appointments"[All Fields] AND "schedules"[All Fields]) OR "appointments and schedules"[All Fields] OR "schedule"[All Fields]))) AND (effectiveness[All Fields] OR efficacy[All Fields]) AND ("loattrfree full text"[sb] AND "2005/05/03"[PDat] : "2015/05/01"[PDat] AND "humans"[MeSH Terms]) </pre>
----	---

A continuación, se muestra la búsqueda que se realizó a través de la base de datos de Índice Bibliográfico Español en Ciencias de la Salud (IBECS):

#1	<pre> varicela OR varicella OR chickenpox [Palabras] and vacuna OR vacunacion OR vaccine OR vaccination [Palabras] and efectividad OR eficacia OR effectiveness OR efficacy [Palabras] </pre>
----	---

Finalmente, la estrategia de búsqueda utilizada en la base de datos secundaria de The Cochrane Library fue la siguiente:

#1	<pre> (varicella OR Chickenpox) AND (vaccine OR vaccination) AND (effectiveness OR efficacy) </pre>
----	---

## 2.4. Criterios de inclusión y exclusión.

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: alguna de las siguientes estrategias de vacunación contra la varicela:
  - Administración de 1 dosis de la vacuna
  - Administración de 2 dosis de la vacuna
  - No vacunación.

- 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 Mayo del 2015, por las razones mencionadas anteriormente.

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.

## **2.5. 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 (otros tipos de estrategias o pautas de administración de la vacuna antivariçela).
- 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 (tabla 2).

**Tabla 2: Niveles de evidencia científica y grados de recomendación AHRQ.**

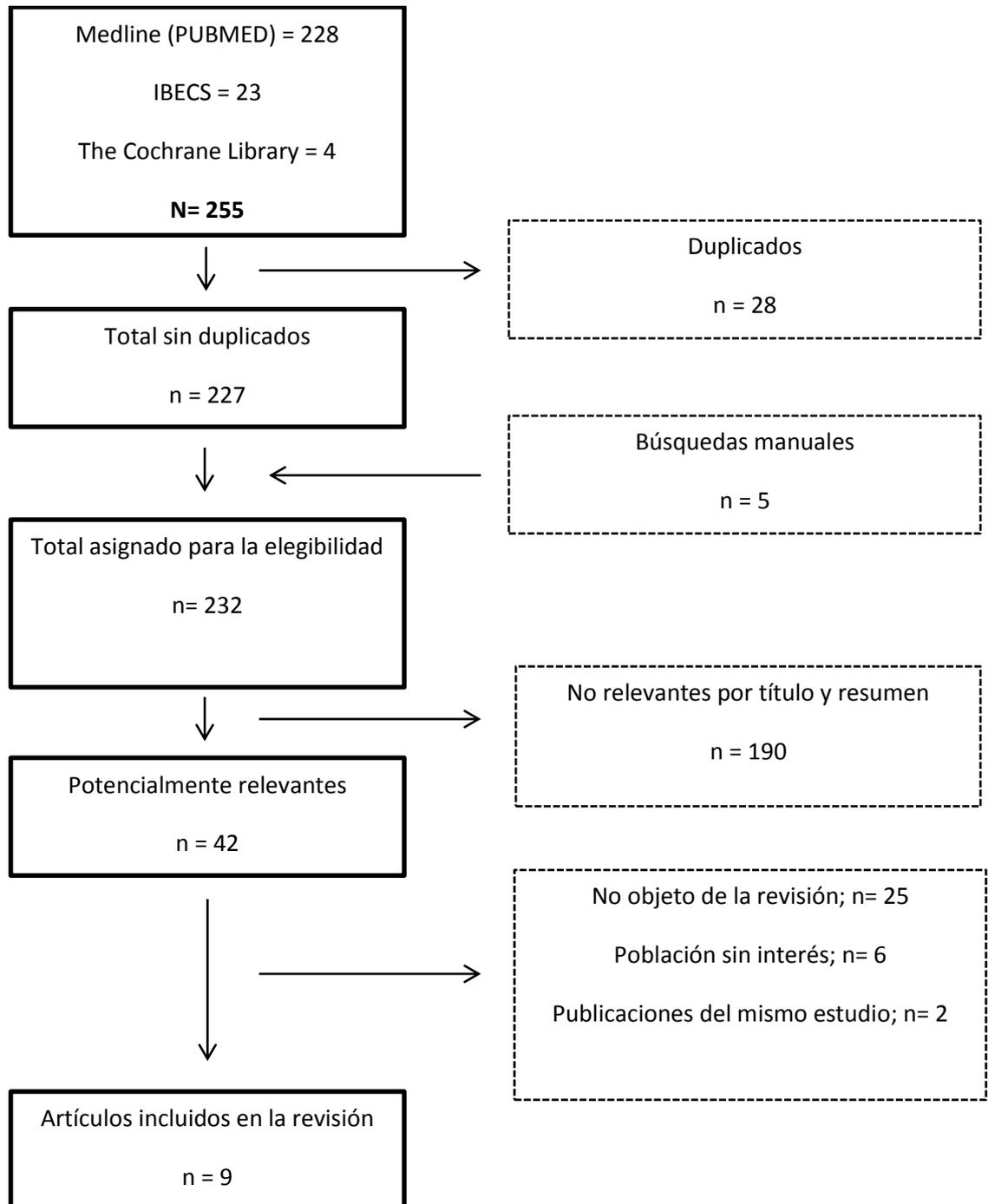
Nivel de Evidencia	Tipo de Estudio
Ia	Meta-análisis de ensayos clínicos controlados y aleatorizados.
Ib	Ensayo clínico controlado y aleatorizado.
IIa	Estudio prospectivo controlado, bien diseñado y sin aleatorizar.
IIb	Estudio casi experimental, bien diseñado.
III	Estudios descriptivos no experimentales,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



### 3. RESULTADOS

En la figura 1 se muestra el diagrama de flujo de la búsqueda realizada con los principales resultados obtenidos.

Figura 1. Resultados obtenidos: Diagrama (Flow Chart)



En la siguiente tabla se muestran las principales características de los estudios finalmente seleccionados.

**Tabla 3. Características generales de los estudios seleccionados**

	<b>Estudio (1<sup>er</sup> Autor)</b>	<b>Tipo de Estudio</b>	<b>Periodo Realización</b>	<b>País</b>	<b>Edad</b>	<b>n</b>	<b>Intervención / Comparación</b>
<b>1</b>	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
<b>2</b>	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
<b>3</b>	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
<b>4</b>	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
<b>5</b>	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
<b>6</b>	Tafari <sup>21</sup>	Cohortes prospectivo	Feb. – Mar. 2011	Italia	≥ 1 a.	n= 568	Efectividad vacuna frente a la varicela: 1 dosis/No vacunados
<b>7</b>	Romera – Guiraldo <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
<b>8</b>	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
<b>9</b>	Marco del Pont <sup>24</sup>	Cohortes retrospectivo	2003	Argentina	≥ 1 a.	n=202	Efectividad vacuna frente a la varicela: 1 dosis/No vacunados

### 3.1. Tablas de evidencia de los estudios seleccionados.

A continuación se muestran las tablas de evidencia obtenidas de las fichas de lectura crítica para cada artículo finalmente seleccionado.

<b>Estudio 1. Cenoz et al. 2013 <sup>16</sup></b>	
<b>Estudio</b>	<p><b>Diseño:</b> casos y controles retrospectivo.</p> <p><b>Objetivo:</b> evaluar la efectividad de la vacuna frente a la varicela como medida de prevención en casos confirmados por laboratorio (mediante el test de la Reacción en Cadena de la Polimerasa), comparando calendarios / pautas vacunales de una dosis y dos dosis.</p> <p><b>Periodo de realización:</b> 2010-2012.</p> <p><b>Localización:</b> Navarra, España.</p>
<b>Población</b>	<p><b>Tamaño de la muestra:</b> Casos: n=54 Controles: n=432</p> <p><b>Características de los participantes:</b> niños de entre 15 meses y 10 años de edad que dieron positivo a la prueba de la PCR entre mayo de 2010 y Junio de 2012.</p>
<b>Intervención / Comparación</b>	<p><b>Comparación:</b> Se comparó la efectividad con pautas de una y dos dosis. De los casos, un 9% fueron vacunados con una dosis y un 2% con dos. De los controles, el 26 % recibieron una dosis y el 15% dos.</p>
<b>Resultados</b>	<p><b>Magnitud del efecto:</b> La vacuna contra la varicela fue efectiva en la prevención de casos confirmados por laboratorio, aunque su efecto depende del nº de dosis administradas y el tiempo transcurrido desde la última dosis.</p> <p>Efectividad: 87% con 1 dosis y 97% con dos.</p> <p>Sin embargo, no hubo diferencias significativas entre las dos pautas.</p>
<b>Conclusiones</b>	<p>La vacuna contra la varicela es efectiva en la prevención de casos confirmados por laboratorio mediante PCR, a pesar de que su efecto disminuye con el tiempo tras la primera dosis. La administración de una segunda dosis ayuda a restablecer los niveles de efectividad de la vacuna.</p> <p>Sería conveniente continuar un seguimiento en el tiempo para observar la efectividad de la administración de la pauta vacuna de dos dosis.</p>
<b>Observaciones</b>	<p><b>Limitaciones:</b> el tamaño de la muestra de los casos puede ser pequeño.</p> <p><b>Fortalezas:</b> la confirmación de los casos se realizó con la prueba de la PCR. Evalúa la efectividad de una y de dos dosis de la vacuna.</p>
<b>Calidad de la Evidencia</b>	Media (III) (B)

<b>Estudio 2. Thomas et al. 2014</b> <sup>17</sup>	
<b>Estudio</b>	<p><b>Diseño:</b> casos y controles retrospectivo.</p> <p><b>Objetivo:</b> evaluar las pautas de vacunación contra la varicela (1 o 2 dosis), en los colegios públicos de West Virginia (EE.UU) durante 2010 y 2011, y las tasas de efectividad de las mismas.</p> <p><b>Periodo de realización:</b> enero 2010 y mayo 2011.</p> <p><b>Localización:</b> West Virginia, EE.UU.</p>
<b>Población</b>	<p><b>Tamaño de la muestra:</b> Casos: n=133 Controles: n=365</p> <p><b>Características de los participantes:</b> los casos de varicela fueron definidos como un conjunto de vesículas maculo-papulosas sin otra causa aparente, en estudiantes de entre 5 y 18 años de edad.</p>
<b>Intervención / Comparación</b>	<p><b>Comparación:</b> efectividad de la vacuna contra la varicela entre pautas vacunales de 1 dosis y de 2 dosis.</p> <p>Definición de dosis válidas: 1ª Dosis: administración después de los 12 meses de edad. 2ª Dosis: administración al menos 28 días después de la primera dosis.</p> <p>El tipo de vacuna (marca comercial) no se anotó en el estudio, pero únicamente se utilizan 2 tipos de vacuna contra la varicela en EE.UU, según los investigadores (Varivax® y ProQuad®)</p>
<b>Resultados</b>	<p><b>Magnitud del efecto:</b> efectividad: 83,2% para 1 dosis y de 93,95% para dos.</p>
<b>Conclusiones</b>	<p>La efectividad va disminuyendo desde la administración de la primera dosis.</p> <p>Una rápida administración de una segunda dosis, evidenciada en las altas coberturas de vacunación, resulta muy positiva a la hora de disminuir la circulación del virus y contribuir a observar una mayor efectividad.</p> <p>Es necesario un mayor seguimiento en el tiempo para comprobar si la efectividad va menguando con el tiempo.</p>
<b>Observaciones</b>	<p><b>Limitaciones:</b> el estudio se basa en confirmación del caso por la clínica, no por laboratorio, lo cual puede alterar la estimación del número real de casos.</p> <p><b>Fortalezas:</b> evalúa la efectividad de una y de dos dosis.</p>
<b>Calidad de la Evidencia</b>	<p>Media (III) (B)</p>

<b>Estudio 3. Baxter et al. 2013 <sup>18</sup></b>	
<b>Estudio</b>	<p><b>Diseño:</b> cohortes prospectivo.</p> <p><b>Objetivo:</b> realizar un seguimiento (durante 14 años) de una cohorte de niños vacunados contra la varicela en su segundo año de edad, para observar su impacto en la epidemiología de la varicela y el herpes zóster; así como calcular la efectividad de la vacuna frente a la varicela. También se observó el impacto de la introducción de la 2ª dosis de la vacuna en 2006.</p> <p><b>Periodo de realización:</b> 1994 – 2009.  <b>Localización:</b> California, EE.UU.</p>
<b>Población</b>	<p><b>Tamaño de la muestra y características de los participantes:</b> un total de 7.585 niños vacunados contra la varicela a la edad de 2 años (en 1995) tuvieron un seguimiento hasta el año 2009. De ellos, 2.826 (38%) recibieron una segunda dosis de la vacuna entre 2006 y 2009.</p> <p>El estudio se realizó en múltiples sitios pertenecientes al <i>Kaiser Permanente Northern California</i> (KPNC), un sistema de atención sanitaria integrado que atiende a 3,2 millones de miembros.</p>
<b>Intervención / Comparación</b>	<p><b>Comparación:</b> niños vacunados con 1 o 2 dosis de la vacuna contra la varicela y niños no vacunados.</p>
<b>Resultados</b>	<p><b>Magnitud del efecto:</b>  La retención de participantes fue excelente, alrededor del 97% de los 7.585 niños iniciales pertenecientes a la cohorte de seguimiento completaron el estudio.</p> <p>Hubo un total de 1.505 casos de varicela post-vacunación en niños después de la administración de la primera dosis. No se detectó ningún caso en niños vacunados con una segunda dosis.</p> <p>La efectividad de la vacuna obtenida en este estudio depende del periodo referenciado. La efectividad de 1 dosis fue de entre el 73% y el 80% entre 1996-1997 (primeros 2 años del estudio) y de entre el 80% y el 90% entre 1999-2009 (últimos 10 años del estudio).</p>
<b>Conclusiones</b>	<p>En EE.UU, la segunda dosis contra la varicela se administra entre los 4 y los 6 años, pero podría ser potencialmente de más beneficio si se administrara poco después de la primera dosis (2 años de edad). El aumento de la efectividad registrada de la vacuna en los últimos 10 años del estudio coincide con la implementación de la 2ª dosis de la vacuna frente a la varicela.</p>
<b>Observaciones</b>	<p><b>Limitaciones:</b> los investigadores aceptan que es posible que algunos casos leves o moderados de varicela hayan podido pasar desapercibidos y no hayan sido notificados.</p> <p><b>Fortalezas:</b> evalúa la efectividad de una y de dos dosis.  El seguimiento se prolonga mucho en el tiempo.</p>
<b>Calidad de la Evidencia</b>	<p>Media (III) (B)</p>

<b>Estudio 4. Shapiro et al. 2011 <sup>19</sup></b>	
<b>Estudio</b>	<p><b>Diseño:</b> casos y controles retrospectivo.</p> <p><b>Objetivo:</b> analizar la efectividad de la administración de 2 dosis de la vacuna frente a la varicela en niños de 4 a 18 años.</p> <p><b>Periodo de realización:</b> julio de 2006 a enero de 2010.</p> <p><b>Localización:</b> Connecticut, EE.UU.</p>
<b>Población</b>	<p><b>Tamaño de la muestra:</b> Casos: n=71 Controles: n= 140</p> <p><b>Características de los participantes:</b> se incluyeron niños de 4 a 18 años, seleccionados después del 30 de Junio de 2006 en un centro pediátrico del sur del estado de Connecticut (EE.UU). Casos: niños <math>\geq</math> 4 años que previamente habían sido diagnosticados con varicela (prueba PCR positivo) o habían recibido la vacuna frente a la misma en las 4 semanas anteriores.</p>
<b>Intervención / Comparación</b>	<p><b>Comparación:</b> Administración de 1 dosis de la vacuna. Administración de 2 dosis de la vacuna. No vacunación.</p>
<b>Resultados</b>	<p><b>Magnitud del efecto:</b> La efectividad de 1 dosis fue del 86%. La efectividad de 2 dosis fue del 98,3% .</p>
<b>Conclusiones</b>	<p>La odds ratio de adquirir varicela de 2 dosis frente a 1 fue 0,053. En los primeros 2,5 años tras la 2ª dosis, el riesgo de desarrollar varicela fue un 95% menor que en aquellos que únicamente habían recibido 1 dosis de la vacuna.</p> <p>Una segunda dosis no sólo previene el riesgo a desarrollar una varicela post-vacunación, sino que disminuye potencialmente el riesgo de desarrollar un herpes zóster en la edad adulta.</p>
<b>Observaciones</b>	<p><b>Limitaciones:</b> la franja de edad que seleccionan para el estudio resulta demasiado amplia (4 a 18 años; media 11 años), por tanto no se puede concluir una estrategia de vacunación más específica en lo referente a la pauta de administración de 2 dosis de la vacuna contra la varicela.</p> <p><b>Fortalezas:</b> el inicio del estudio coincide con la introducción de la segunda dosis de la vacuna.</p>
<b>Calidad de la Evidencia</b>	Media (III) (B)

<b>Estudio 5. Liese et al. 2013</b> <sup>20</sup>	
<b>Estudio</b>	<p><b>Diseño:</b> casos y controles prospectivo.</p> <p><b>Objetivo:</b> determinar la efectividad de 1 dosis de la vacuna contra la varicela (de uso rutinario) de las diferentes marcas actuales utilizadas en prácticas pediátricas en Alemania.</p> <p><b>Periodo de realización:</b> febrero 2008 a octubre 2010.</p> <p><b>Localización:</b> Alemania.</p>
<b>Población</b>	<p><b>Tamaño de la muestra:</b> Casos: n=432 Controles: n= 432</p> <p><b>Características de los participantes:</b> niños de al menos 1 año de edad, nacidos alrededor del 1 de Julio de 2003, con residencia en Alemania y que dieran positivo en la prueba de PCR. La cobertura vacunal de esta población fue de aproximadamente el 50%.</p>
<b>Intervención / Comparación</b>	<p><b>Intervención:</b> comparación entre casos vacunados frente a la varicela (con 1 y 2 dosis de la vacuna) y casos no vacunados.</p>
<b>Resultados</b>	<p><b>Magnitud del efecto:</b> De los 432 casos de varicela, 375 (86,8%) no habían sido vacunados, 55 (12,75%) habían recibido una dosis y 2 (0,5%) habían recibido dos dosis. Los niños no vacunados tuvieron en general una enfermedad más agresiva y grave que los niños vacunados.</p> <p>De los controles, 237 (54,9%) no habían sido vacunados, 153 (35,4%) habían recibido 1 dosis y 42 (9,7%) habían recibido dos dosis.</p> <p>La efectividad de 1 dosis (OKA/GSK®) fue del 84,6% en el primer año después de la vacunación, del 41,9% en el segundo año después de la vacunación y de un 75,9% a los 4-5 años posteriores a la vacunación. La efectividad de 2 dosis fue del 94-95%.</p> <p>Con otras vacunas frente a la varicela (OKA/Merck® o MMR-OKA/GSK®), la efectividad fue: del 94,5% el primer año desde la vacunación, un 81,5% tras el segundo año después de la vacunación y de un 73,2% en los 4-5 años posteriores desde la administración de la vacuna.</p>
<b>Conclusiones</b>	<p>La efectividad alcanza su máximo en el primer año post-vacunación. A partir del segundo año baja, lo que puede estar ligado con fallos vacunales primarios. Se recomienda la administración de una segunda, en este estudio tiene una efectividad de 94-95%.</p> <p>Unos niveles más altos de cobertura se relacionan con una mayor protección frente a la enfermedad.</p>
<b>Observaciones</b>	<p><b>Limitaciones:</b> La población de este estudio no es representativa de otras áreas de Alemania dónde posiblemente la cobertura sea más alta. El número de casos con dos dosis fue escaso, no se pudo evaluar adecuadamente el efecto.</p> <p><b>Fortalezas:</b> compara más de una marca comercial de la vacuna.</p>
<b>Calidad de la Evidencia</b>	Media (III) (B)

<b>Estudio 6. Tafuri et al. 2013 <sup>21</sup></b>	
<b>Estudio</b>	<p><b>Diseño:</b> cohortes prospectivo.</p> <p><b>Objetivo:</b> determinar la efectividad de la vacuna contra la varicela durante un brote de la enfermedad.</p> <p><b>Periodo de realización:</b> febrero a marzo 2011.</p> <p><b>Localización:</b> Región de Puglia, Italia.</p>
<b>Población</b>	<p><b>Tamaño de la muestra y características de los participantes:</b> Se seleccionaron 568 niños (77,6%) de los 732 que asistían al colegio en la zona del estudio. De esos ellos, 358 pertenecían a educación primaria y 210 a educación preescolar. Antes del brote de varicela, 241 niños enfermaron de la misma por lo que la población final de estudio fueron 327 niños.</p> <p>La vacunación se realizó a niños entre 12 y 24 meses de edad; y aquellos adolescentes susceptibles de entre 12-13 años.</p>
<b>Intervención / Comparación</b>	<p><b>Comparación:</b> pauta de vacunación de administración de 1 dosis de la vacuna contra la varicela frente a la no vacunación. Se dividen los sujetos entre preescolar y escuela primaria.</p>
<b>Resultados</b>	<p><b>Magnitud del efecto:</b> El 72,5% (n=237) de los niños fue vacunado con 1 dosis y el otro 27,5% (n=90) no recibió vacuna.</p> <p>La cobertura en niños de preescolar fue del 86,6% y en niños de primaria fue del 51,9%. La tasa de ataque/enfermedad en sujetos vacunados fue del 32,1% y del 80% en sujetos no vacunados. El mayor nº de casos se produjo a los 5,2 años de edad (<math>\pm 1,4</math> años).</p> <p>La efectividad de 1 dosis fue del 59,9% en niños de preescolar y de un 69,2% en niños de primaria.</p>
<b>Conclusiones</b>	<p>La efectividad está ligada a la cobertura. Una baja cobertura produce una menor efectividad. La edad media dónde se produjeron el mayor número de casos no puede servir de punto de referencia a la hora de revisar la administración de una segunda dosis de la vacuna.</p>
<b>Observaciones</b>	<p><b>Limitaciones:</b> la falta de diagnóstico por examen médico o por confirmación de laboratorio puede alterar la estimación del número de casos. La falta de datos sobre la 2ª dosis limita la utilidad del estudio.</p> <p><b>Fortalezas:</b> estudio de un brote de enfermedad.</p>
<b>Calidad de la Evidencia</b>	<p>Media (III) (B)</p>

**Estudio 7. Romera-Guiraldo et al. 2015 <sup>22</sup>**

<b>Estudio</b>	<p><b>Diseño:</b> cohortes retrospectivo.</p> <p><b>Objetivo:</b> medir la efectividad de la vacuna frente a la varicela en brotes escolares de un municipio durante el curso académico 2009-2010.</p> <p><b>Periodo de realización:</b> 2009 – 2010.</p> <p><b>Localización:</b> Murcia, España.</p>
<b>Población</b>	<p><b>Tamaño de la muestra:</b> 711 alumnos.</p> <p><b>Características de los participantes:</b> Se incluyó en el estudio a todo el alumnado que asistía a guarderías (menores de 3 años) y, en los colegios de educación infantil y primaria (menores de 13 años), a todos aquellos que pertenecían a la misma aula donde se había producido un brote de varicela.</p> <p>Se excluyeron del estudio a aquellos que acudían a guarderías privadas o que habían presentado varicela previamente al curso escolar estudiado o en los primeros 42 días tras la vacunación.</p>
<b>Intervención / Comparación</b>	<p><b>Comparación:</b> Administración de 1 dosis de la vacuna. Administración de 2 dosis de la vacuna. No vacunación.</p>
<b>Resultados</b>	<p><b>Magnitud del efecto:</b> Los 51 brotes detectados se asociaron a menor edad (6 años), afectando principalmente a guarderías y aulas de educación infantil.</p> <p>La cobertura, en general fue baja. De un 13,9% (guarderías) y un 6,7% (colegios) para una dosis y de 1,5% (guarderías) y 2,2% (colegios) para dos dosis.</p> <p>La efectividad de 1 dosis fue del 89,12% y del 100% para 2 dosis.</p>
<b>Conclusiones</b>	<p>La vacuna frente a la varicela tiene elevada efectividad, especialmente con dos dosis.</p> <p>Se han detectado discrepancias entre la información aportada por los padres y los registros informatizados regionales.</p> <p>Existen diferencias, en la cobertura vacunal en función de la nacionalidad.</p>
<b>Observaciones</b>	<p><b>Limitaciones:</b> No contar con la participación de guarderías privadas, pues podrían aportar características sociodemográficas, epidemiológicos y estatus vacunal diferentes. Al utilizar encuestas autoadministradas pueda aparecer el sesgo de recuerdo, con lo cual es posible un infraregistro de los casos.</p> <p><b>Fortalezas:</b> se estudian los brotes de enfermedad en diferentes edades.</p>
<b>Calidad de la Evidencia</b>	<p>Media (III) (B)</p>

<b>Estudio 8. Fu et al. 2010 <sup>23</sup></b>	
<b>Estudio</b>	<p><b>Diseño:</b> casos y controles retrospectivo.</p> <p><b>Objetivo:</b> medir la efectividad de las diferentes vacunas frente a la varicela.</p> <p><b>Periodo de realización:</b> 2002 - 2005.</p> <p><b>Localización:</b> Guangzhou, China.</p>
<b>Población</b>	<p><b>Tamaño de la muestra:</b> Casos: n=1.000 Controles: n= 1.000</p> <p><b>Características de los participantes:</b> Niños diagnosticados clínicamente con lesiones maculopapulosas y rash sugerentes de varicela. Los controles fueron seleccionados por edad y lugar de residencia. Se recopiló información del estado de vacunación desde los registros electrónicos de vacunación.</p>
<b>Intervención / Comparación</b>	<p><b>Comparación:</b> Se comparó la efectividad de 3 tipos diferentes de vacunas (marcas comerciales) contra la varicela y la administración de una única dosis.</p> <p>Marcas comerciales: Varilrix® Changchun® Shanghai®</p>
<b>Resultados</b>	<p><b>Magnitud del efecto:</b> La mayoría de los participantes (62%) fueron vacunados entre los 3 y 5 años de edad.</p> <p>La efectividad vacunal de cada marca comercial y una dosis fue la siguiente: 86,4 % (Varilrix®) 79,5 % (Changchun®) 92,6 % (Shanghai®)</p>
<b>Conclusiones</b>	<p>La efectividad de los tres tipos de marcas comerciales fue muy similar y por encima del 80%. Se produjo una pérdida de inmunidad con el tiempo, que los autores proponen medir mediante confirmación por laboratorio de los casos.</p>
<b>Observaciones</b>	<p><b>Limitaciones:</b> Se utilizó una definición de caso que no requería confirmación de laboratorio, por tanto el número real de casos podría ser diferente. Tampoco se clasificó la enfermedad por grados de gravedad.</p> <p><b>Fortalezas:</b> la precisión en la población seleccionada. Clasificación de la efectividad vacunal por tipo de marca comercial (3).</p>
<b>Calidad de la Evidencia</b>	<p>Media (III) (B)</p>

<b>Estudio 9. Marco del Pont et al. 2005 <sup>24</sup></b>	
<b>Estudio</b>	<p><b>Diseño:</b> cohortes retrospectivo.</p> <p><b>Objetivo:</b> determinar la efectividad de la vacuna contra la varicela en una población pediátrica adecuadamente vacunada expuesta a la enfermedad.</p> <p><b>Periodo de realización:</b> junio 2003.</p> <p><b>Localización:</b> Buenos Aires, Argentina.</p>
<b>Población</b>	<p><b>Tamaño de la muestra:</b> 202 niños vacunados.</p> <p><b>Características de los participantes:</b> niños mayores de 1 año que habían recibido la vacuna contra la varicela según el esquema habitual de una sola dosis (menores de 13 años) en el vacunatorio del hospital. La muestra se obtuvo por conveniencia: se llamó a los niños vacunados desde la incorporación de la vacuna hasta abril del 2003.</p>
<b>Intervención / Comparación</b>	<p><b>Comparación:</b> Las edades en las cuales habían recibido la vacuna se dividieron en: 1-2 años, 124/202(61,3%); 2-3 años, 24/202 (11,8%); 3-4 años, 21/202 (10,3%) y mayores de 4 años, 31/202(15,3%).</p> <p>El elemento de comparación fue si habían estado expuestos a un caso índice de varicela.</p>
<b>Resultados</b>	<p><b>Magnitud del efecto:</b> Hubo 17 casos de varicela post-vacunación, con un tiempo medio en la aparición de enfermedad de 22 meses.</p> <p>La efectividad para una dosis de la vacuna fue del 82,5%.</p>
<b>Conclusiones</b>	<p>La mayoría de los casos ocurrieron dentro de los 2 años de haberse aplicado la vacuna (58,8%).</p> <p>Los autores plantean la administración de una primera dosis después de los 13 meses de edad y una segunda dosis entre los 4 y 6 años.</p>
<b>Observaciones</b>	<p><b>Limitaciones:</b> el número de casos analizados no es elevado como para sugerir cambios de conducta en las estrategias de vacunación. La muestra no se obtuvo por aleatorización, sino por conveniencia.</p> <p><b>Fortalezas:</b> todos los niños habían sido vacunados entre el primero y segundo año de edad (61,3%). Se utilizó la vacuna de un mismo agente productor, con diferentes lotes para intentar minimizar el fallo vacunal debido a la metodología de aplicación.</p>
<b>Calidad de la Evidencia</b>	Media (III) (B)

### 3.2. Resumen de los datos de los estudios seleccionados

En la siguiente tabla se muestra el resumen de los datos de efectividad de la vacuna frente a la varicela en los estudios revisados.

**Tabla 4. Resumen de los datos sobre efectividad de la vacuna de la varicela en los estudios revisados.**

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

## 4. 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 confirmación 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 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 estuvieran disponibles de manera gratuita ("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 <sup>2</sup>. 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 (ANEXO I), 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 <sup>28</sup>. Basándonos en los resultados obtenidos en esta revisión, el calendario vacunal frente a la varicela propuesto para el próximo año 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 <sup>16</sup>. 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.

## 5. 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 Abril 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 Marzo 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 Abril 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 Abril 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 Abril 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 Mayo 2015] Disponible en: <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 Mayo 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, Andrío 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. Efectividad 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. 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. *Pediatr 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 Septiembre 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 Noviembre 2015]. Disponible en:  
<http://www.who.int/wer/2014/wer8925.pdf>

## 6. ANEXO I: CALENDARIO PROPUESTO POR EL MINISTERIO DE SANIDAD PARA EL AÑO 2016

