

Efectividad de la vacuna anti-varicela-zoster como profilaxis post-exposición

Dres. Angela Gentile*, José Marcó del Pont**, Emilio Martínez Iriart*, Gustavo Pueta**, Walter Joaquín*, Silvia Castrillón*, Marcelo Serantes**, Patricia Lamy* y Ricardo Rüttimann***

Resumen

Introducción. La varicela es una enfermedad de etiología viral altamente contagiosa, endémica, que cursa habitualmente en forma leve y afecta mayormente a los niños en edad preescolar y escolar. Debido a que en nuestro medio la prevalencia de la enfermedad es alta y las complicaciones son mayores en los casos secundarios, es importante evaluar la efectividad de la vacuna anti-varicela-zoster (anti-VZV) para la profilaxis post-exposición (PPE), en la práctica diaria en pediatría.

Material y métodos. 104 participantes de 1 a 37 años fueron incluidos en el análisis; 45,2% eran de sexo masculino (47/104). Los criterios de inclusión fueron: niños mayores de un año, sanos convivientes con un caso de varicela intrafamiliar o escolar, que consultaron dentro de los cinco días del contacto. Debían ser susceptibles a la varicela por el interrogatorio a sus padres y por el seguimiento pediátrico. En los mayores de doce años se realizó serología (ELISA). No debían haber recibido vacunación antivariela previamente, ni inmunoglobulinas parenterales en los últimos seis meses. Se pidió consentimiento informado por escrito. La vacuna utilizada fue la producida por el laboratorio GSK Biologicals (Varilrix MR), con almacenamiento entre 2° y 8° C. El seguimiento posvacunación fue de seis semanas, comparando la evolución con controles históricos.

Los datos fueron analizados utilizando el programa Epi-Info versión 6.03 (CD Atlanta); se utilizó la prueba *t* de Student o Chi cuadrado según correspondiera.

Se trabajó con una *p* < 0,05, usando el riesgo relativo (RR) como medida de efecto, con intervalo de confianza (IC) del 95%.

Resultados. La edad media y la mediana de los 104 sujetos participantes fue de 6,5 y 3 años, respectivamente. El tiempo entre la exposición y la vacunación fue menor de 24 horas en 23, menor de 48 horas en 72 y mayor de 48 horas en 9. El caso índice fue intrafamiliar en 96 y escolar en 8.

La efectividad global fue de 83,7% con IC 95% 75,1-90,2 (87/104). De 17 niños no protegidos, 13 desarrollaron varicela leve, con menos de 50 lesiones y 4, una enfermedad típica. No hubo diferencias en la edad de los niños que estuvieron protegidos y los que enfermaron. La efectividad fue diferente en aquéllos vacunados en las primeras 24 horas, 20/23

(86,9% IC 95% 66,4-97,2), entre las 24-48 horas, 63/72 (87,5% IC 95% 77,6-94,1) y luego de las 48 horas 4/9 (44,4% IC 95% 13,7-70,8).

Conclusiones. La vacunación temprana (en las primeras 48 horas del contacto) con el VV es una alternativa válida (87,5% efectiva) para bloquear la enfermedad. En 13 de 17 niños que no estuvieron protegidos la enfermedad fue atenuada.

Palabras clave: profilaxis, intervalo post-exposición, eficacia preventiva.

Summary

Introduction. Chickenpox is an endemic and highly contagious viral disease affecting mostly pre-school and school children. We evaluated the effectiveness of an Oka strain Varicella Vaccine (VV) in susceptible children who have had direct contact with varicella-zoster virus (VZV) infected patients.

Methods. 104 subjects (aged between 12 months-37 years) were identified as having direct contact with an index case of VZV infection between January 1998 to March 1999.

None of the subjects had been vaccinated against varicella, had a history of VZV infection or administration of immunoglobulin in the last six months. In subjects older than 12 years, susceptibility was defined by a negative ELISA test. The vaccines were produced by SmithKline-Beecham Biologicals, Rixensart, Belgium (Varilrix MR) 2.000 upf of the Oka strain and stored between 2° and 8° C. Effectiveness was calculated comparing with historical data. Data were analyzed using Epi-Info 6.03 version (CDC Atlanta); *t* test or Chi square for continuous or parametric variables respectively. Relative risk (RR) with confidence interval (CI) 95% were used as a measure of association.

Results. Mean and median age of the 104 subjects participants was 6.5 and 3 years respectively; 45.2% were male. Time interval between exposure and administration of vaccine was less than 24 hs in 23, less than 48 hs in 72 and higher than 48 hs in 9. Index case was a household in 96 and a school contact in 8. Vaccinees were followed up over 6 weeks after vaccination. Global effectiveness was 83.7% with CI 95% 75.1-90.2 (87/104). From the 17 unprotected children, 13 developed mild varicella, with less than 50 lesions and 4 developed a typical disease. There were no age differences between protected and unprotected subjects. Effectiveness was different in the subjects vaccinated at less than 24 hs 20/23 (86.9% IC 95% 66.4-97.2), between 24-48 hs 63/72 (87.5% IC 95% 77.6-94.1) and after 48 hs 4/9 (44.4% IC 95% 13.7-70.8).

Conclusions. Early vaccination (in the first 48 hours

* Hospital de Niños "Dr. Ricardo Gutiérrez".

** Hospital Italiano de Buenos Aires.

*** GSK Biologicals Argentina.

Correspondencia:
Dra. Angela Gentile.
Beauchef 214, 6° P.
(1424) Ciudad de Buenos Aires.
gentile@intramed.net. ar

Aclaración de intereses: El laboratorio Smith Kline-Beecham intervino suministrando la vacuna a los niños que no podían adquirirla.

of contact) with VV is a valid alternative (87.5% effective) to block the disease. In 13 of 17 unprotected subjects the disease was attenuated.

Key words: *prophylaxis, postexposure interval, preventive effectiveness.*

INTRODUCCIÓN

La varicela es una enfermedad de etiología viral altamente contagiosa, endémica, que cursa habitualmente en forma leve y afecta mayormente a los niños en edad preescolar y escolar. A pesar de que la mayoría de los pacientes la cursan sin complicaciones, es de destacar que, en EE.UU., obliga a la internación de 9.300 pacientes/año por sobreinfección bacteriana, neumopatía, ataxia cerebelosa y encefalitis, con aproximadamente 100 decesos anuales.¹ En la Argentina, al no ser una enfermedad de notificación obligatoria, no contamos con datos de morbimortalidad, lo cual no permite evaluar su impacto real. De acuerdo a resultados de descripciones retrospectivas,² podemos establecer que en nuestro medio las causas de internación en niños sanos son la sobreinfección bacteriana y la infección respiratoria baja, siendo más frecuente que los casos secundarios dentro de una familia tengan mayor riesgo de complicaciones.

El período de contagio ocurre desde 48 horas antes del exantema hasta la aparición de costras entre el quinto y el séptimo día, siendo mayor al 90% la transmisión dentro de un grupo de susceptibles, situación que se da habitualmente en el grupo familiar.

Ante la exposición a esta enfermedad se plantean distintas alternativas para su prevención. El uso de gammaglobulina hiperinmune, si bien de alta eficacia (más de 85%) es de alto costo y de difícil obtención en nuestro medio. Se debe indicar en las primeras 96 horas del contacto, siendo difícil de cumplir en la práctica diaria porque el paciente consulta tardíamente. Su indicación estricta es el recién nacido hijo de madre con varicela perinatal o los pacientes inmunocomprometidos.³ La gammaglobulina estándar en altas dosis no tiene comprobada eficacia, es de alto costo y no hay datos fehacientes en la literatura internacional. El uso de aciclovir es otra posibilidad en la post-exposición, pero su indica-

ción indiscriminada traerá como consecuencia la selección de cepas mutantes timidinoquinasas-negativas que no responderán a esta droga, con lo cual se perderá un recurso útil y eficaz para la terapia de pacientes de alto riesgo. Existen algunas experiencias en nuestro medio con buenos resultados en niños inmunocomprometidos.⁴

Los primeros estudios realizados en Japón en la década del 70, utilizando la vacuna con diferentes inóculos de antígeno como mecanismo de bloqueo, demostraron una eficacia mayor al 80%, sobre todo si se aplicaba precozmente.⁵⁻⁷

En mayo de 1999, a pesar de la escasa evidencia disponible, el Comité de Asesoramiento en Vacunas de EE.UU. (ACIP) recomendó el uso de la vacuna anti-VZV para la profilaxis post-exposición (PPE), con el objetivo de evitar la transmisión o disminuirla con el fin de prevenir o atenuar la enfermedad en los contactos.⁸

Dado que en nuestro medio la prevalencia de la enfermedad es alta, que la vacuna es diferente a la utilizada en EE.UU., que las complicaciones son mayores en los casos secundarios y las medidas de prevención a utilizar en el área ambulatoria son de alto costo y complicadas, es importante evaluar la efectividad de la vacuna anti-VZV en la profilaxis post-exposición en la práctica diaria pediátrica comparándola con datos históricos.

MATERIAL Y MÉTODOS

Población

Centros del estudio

Se les ofreció participar a todos los familiares de pacientes que concurrieron al área ambulatoria de dos centros pediátricos de la ciudad de Buenos Aires que cumplieron los siguientes criterios de inclusión y exclusión:

Criterios de inclusión

1. Pacientes sanos mayores de un año, convivientes con un caso de varicela intrafamiliar o escolar que consultaron dentro de los cinco días del contacto.
2. Ser susceptibles a la varicela por el interrogatorio a los padres y por el seguimiento pediátrico. En los mayores de doce años se realizó serología (ELISA).

Criterios de exclusión

1. Pacientes inmunocomprometidos o con alguna enfermedad crónica de base.
2. Hipersensibilidad a algunos de los componentes de la vacuna.
3. Embarazo.
4. Haber recibido vacunación antivariela previamente o inmunoglobulinas parenterales en los últimos seis meses.

Se pidió consentimiento informado por escrito a los padres para la inclusión en el estudio.

Cálculo de la muestra

Se calculó el tamaño de la muestra, con una precisión de 0,05, utilizando la fórmula correspondiente y considerando la variable protección vaccinal como de distribución binomial.

Diseño del estudio

Intervencionista, prospectivo y descriptivo.

El cálculo de la efectividad se determinó comparando la tasa de ataque de la enfermedad en la población incluida, con la documentada históricamente por datos bibliográficos >90% en los contactos intrafamiliares.⁹

Intervención (descripción de la vacuna)

La vacuna utilizada fue la producida por el laboratorio GSK Biologicals (Varilrix MR), que contiene por lo menos 2.000 ufp de la cepa Oka del virus vivo atenuado de la VZV y que se almacena entre 2° y 8° C.¹⁰ Todos los pacientes fueron inmunizados con lotes comerciales en el vacunatorio del mismo centro ambulatorio y fueron citados para dos visitas posteriores a los 21 y 42 días posvacunación.

Definiciones

La varicela se definió como el cuadro clínico caracterizado por un exantema vesicular generalizado de evolución centrífuga, más algunos síntomas sistémicos, con fiebre o sin ella.¹¹

Se clasificó la varicela sobre la base de la severidad clínica de su presentación, en leve, moderada o grave según el número de vesículas: menor de 50, entre 50 y 250 y más de 250, respectivamente.

El día 0 del contacto se estableció como

el de la aparición de la primera lesión en el caso índice.

Evaluación de los datos

Los datos fueron analizados con el programa Epi-Info versión 6.03 (CDC Atlanta). Para las variables continuas se utilizó la prueba *t* de Student o la de Wilcoxon; para las proporciones, la prueba de Chi cuadrado o exacta de Fisher, según correspondiera. Se trabajó con un valor de significancia *p*- 0,05, usando el riesgo relativo (RR) como medida de efecto, con intervalos de confianza (IC) del 95%. Se utilizó la curva de Kaplan-Meier para evaluar la eficacia vaccinal según el tiempo de exposición y se calculó la significación estadística según la prueba del rango logarítmico, para un nivel de significancia *p*- 0,05. El software utilizado fue el Stata versión 6.0.

RESULTADOS

Todas las familias que presentaron los criterios de inclusión aceptaron participar en el estudio y ningún sujeto se perdió en el seguimiento.

La edad media y la mediana de los 104 participantes incluidos fue de 6,5 y 3 años respectivamente (1 a 37 años); 45,2% eran de sexo masculino (47/104). De ellos 91,3% (95/104) fueron contactos intrafamiliares y 8,7% (9/104), escolares. El 22,1% (23/104) se vacunó en las primeras 24 horas de la exposición, el 69,2% (72/104) entre las 24 a 48 horas y el 8,7% (9/104), luego de las 48 horas.

Después de seis semanas de seguimiento, 87/104 de los participantes no presentaron la enfermedad (efectividad global 83,7%, IC 95% 75,1-90,2).

De los 17 pacientes que desarrollaron varicela, 76,5% (13/17) tuvieron una enfermedad leve con menos de 50 lesiones y 4 tuvieron una varicela moderada. No hubo diferencias estadísticamente significativas con respecto a la edad en cada uno de los grupos (*Tabla 1*).

Si evaluamos la protección en relación al tiempo transcurrido desde la exposición, se observa que no desarrollaron la enfermedad 20/23 de los pacientes vacunados en las primeras 24 horas (efectividad 86,9%, IC 95% 66,4-97,2), 63/72 de los vacunados entre las 24 y 48 horas (87,5% IC 77,6-94,1) y 4/9 luego de las 48 horas (44,4% IC 13,7-70,8).

El riesgo de padecer varicela en los vacunados tardíamente (>48 horas) fue cuatro veces mayor que en los vacunados en forma precoz (RR= 4,4; 2,0-9,6) (p= 0,005) (Gráfico 1). Esta diferencia entre los grupos se evidencia en el Gráfico 2 (curva de Kaplan Meier), con un nivel de significancia de 0,012 entre las diferentes curvas. En este gráfico se observa la aparición de casos muy tempranos, luego de la exposición teórica: 7 pacientes con varicela antes de los 8 días del contacto (rango 1-8 días).

Es importante destacar que de los 9 niños que tuvieron su contacto en la escuela, ninguno enfermó y que todos los mayores de 13 años estuvieron protegidos con una sola dosis de la vacuna.

CONCLUSIONES

La indicación de la vacuna anti-VZV cepa Oka SB Bio en forma temprana al contacto con el caso índice, es una alternativa válida para el bloqueo de la enfermedad en aquellos niños que pueden recibir una vacuna a virus vivos, ya que mostró una efectividad global del 87,5%.

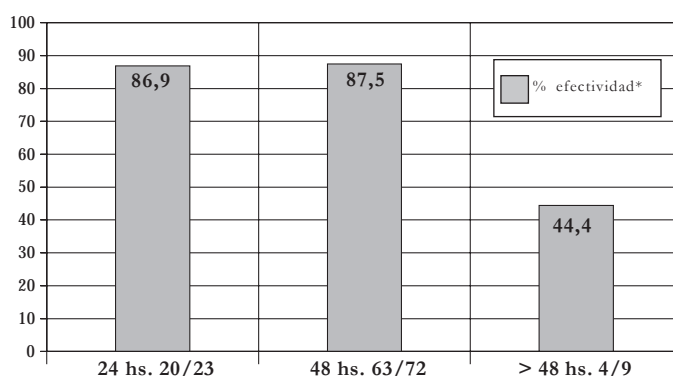
DISCUSIÓN

Por lo que sabemos, este es el primer trabajo que evalúa la efectividad de la vacuna antivariicela en la profilaxis post-ex-

posición. Otros han documentado el uso de la vacuna anti-VZV cepa Oka para este fin, pero con productos con formulaciones y almacenamientos diferentes de la evaluada en el presente estudio.

En este trabajo, la vacuna demostró una efectividad global del 83,7 % en la prevención de la varicela en contactos intrafamiliares y escolares, logrando la mayor protección (87,5%) cuando fue aplicada en las primeras 48 horas luego del contacto con el caso índice. Luego de las 48 horas, la efectividad disminuye y el riesgo de desarro-

GRÁFICO 1. Efectividad de la vacuna como profilaxis post-exposición según el tiempo transcurrido desde la exposición, en % (n: 104)



* Vacunación <48 horas vs. > 48 horas.
p= 0,005; RR= 1,96 (IC 95%: 0,94-4,09).

TABLA 1. Características demográficas y clínicas de los pacientes según la evolución posvacunación n: 104 (%)

	No enfermaron n: 87 (83,7)		Enfermaron n: 17 (16,3)	
			Varicela leve	Varicela moderada
Edad (X en años)*	6		4	6
Lugar de contacto				
Familiar	n: 95	78 (82,1)	13 (13,7)	4 (4,2)
Escuela	n: 9	9 (100)	0	0
Tiempo desde la exposición				
<24hs.	n: 23	20 (86,9)	3 (13,1)	0
<48hs.	n: 72	63 (87,5)	7 (9,7)	2 (2,8)
>48hs.	n: 9	4 (44,4)	3 (33,3)	2 (22,3)
Fiebre			no	sí
Número de lesiones				
< 50			13	0
> 50			0	4

p = ns

llar la enfermedad en comparación con las primeras horas es casi el cuádruple. De todas maneras, los intervalos de confianza son amplios; seguramente si aumentamos el número poblacional en este período se podrá determinar mejor hasta cuándo la vacuna es efectiva, ya que en los pacientes que desarrollaron la enfermedad, ésta fue modificada y atenuada.

Se observó la presencia de 7 pacientes vacunados que desarrollaron la enfermedad antes de los 8 días del contacto teórico. Estos niños podrían haber estado incubándola al momento de la vacunación. De considerar esta situación en el análisis, la efectividad de la vacuna como PPE aumentaría hasta alrededor del 90%.

La edad de mayor incidencia de la varicela en nuestro medio es la preescolar y coincide con la mediana de edad de los evaluados en el estudio (3 años). También es importante destacar que la mayoría de los contactos fueron intrafamiliares. Es en este ámbito donde se produce la mayor carga de circulación viral, por lo tanto, el riesgo de exposición y complicaciones es

mayor. La vacuna ha demostrado una significativa protección en un escenario de alta transmisión viral. Este aspecto no es de extrañar. Hay amplia experiencia con el uso de otras vacunas a virus vivos atenuados, como la antisarampionosa, en acciones de bloqueo dentro de las 72 horas post-exposición.¹²

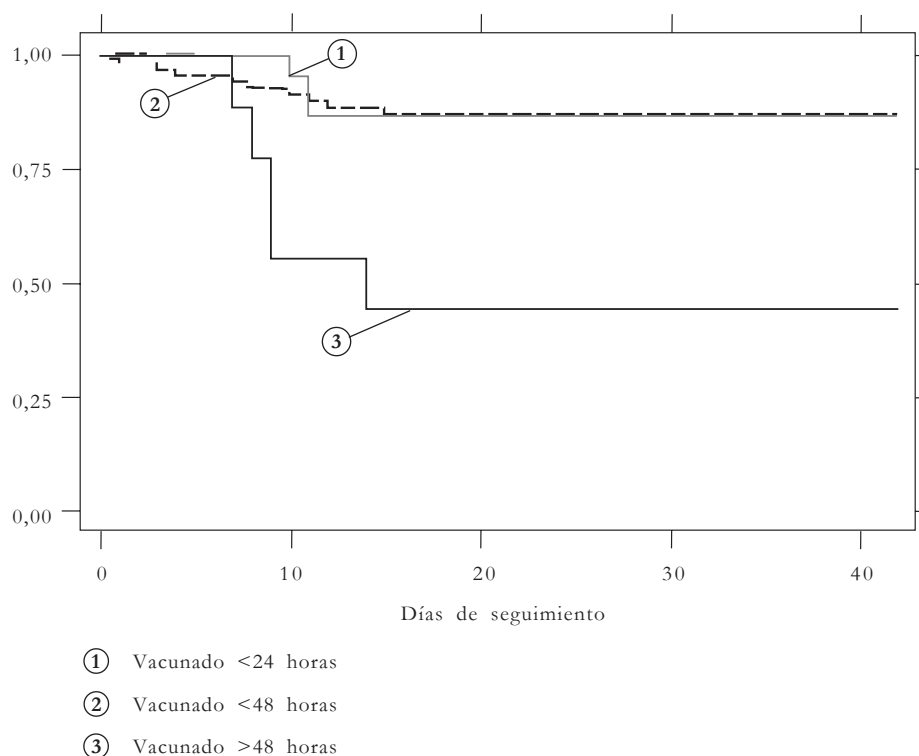
Una de las debilidades del estudio es el diseño no controlado, el cual hubiera permitido determinar la eficacia de la intervención.

En el único estudio aleatorizado, controlado con placebo y doble ciego, publicado, utilizando un lote de vacuna experimental con 4350 ufp, Arbeter y col., en 1984, demostraron una eficacia global de 67% en 13 niños vacunados dentro de los 5 días post-exposición.¹³ Lamentablemente se evaluó una vacuna con un título de antígeno mayor a la que luego se comercializó y el número de pacientes fue pequeño. También otros autores han determinado la efectividad de la vacuna en la PPE con controles históricos. Salzman y col. aplicaron una vacuna que debe mantenerse a temperatura de -15° C, dentro de los 3 días del contacto intrafamiliar con varicela, en una población de 10 niños. Se observó que 5 fueron protegidos y los que no lo estuvieron desarrollaron una enfermedad atenuada, estableciendo una diferencia significativa comparando la media del número de lesiones con las del caso índice, 13,4 vs. 245, respectivamente.¹⁴

Similar a lo observado en nuestro estudio, si se aplica la vacuna luego de las 48 horas se disminuye la protección, pero se logra atenuar la enfermedad.

Recientemente, un estudio que evaluó la cepa Oka/Merck en el control de un brote en un albergue de niños y madres sin hogar en Filadelfia, demostró una efectividad del 95,2% vacunando a los susceptibles por

GRÁFICO 2. Eficacia de la vacuna anti-VZV en la profilaxis post-exposición



interrogatorio dentro de las 36 horas post-exposición.¹⁵ Nuevamente se determinó la efectividad con controles históricos.

Del diseño de nuestro estudio nos parece importante destacar:

1. La población se obtuvo en la consulta pediátrica ambulatoria habitual (ningún familiar rechazó la participación).
2. La susceptibilidad se determinó en los menores de 12 años por interrogatorio del pediatra de cabecera, sin necesidad de determinaciones serológicas previas. En un estudio realizado previamente por uno de los autores se determinó que el valor predictivo negativo del interrogatorio a la madre en esta edad es relativamente confiable.¹⁶ Sin embargo, en la literatura se acepta que los niños menores de 12 años sean vacunados directamente sin serología previa, dando valor al interrogatorio para la determinación de la susceptibilidad.¹
3. Se consideró como día 0 el de la aparición de la primera vesícula, a pesar de que el período de contagio comienza aproximadamente 48 horas antes; este es un hecho objetivo y de fácil observación para conocer el mejor momento de aplicación de la vacuna.
4. La inmunización se realizó en los centros de vacunación habituales utilizando lotes comerciales.
5. La ventaja es que los niños quedarán inmunizados por tiempo prolongado y, por lo tanto, protegidos ante nuevas exposiciones, situación muy común en la edad pediátrica. ■

BIBLIOGRAFÍA

1. Centers for Disease Control and Prevention: Prevention of varicella: recommendation of the Advisory Committee on Immunizations Practice

- (ACIP, MMWR 45/RR-11) 1-36 July 12, 1996.
2. Martearena C, Ensínck G, y col. 2º Congreso Argentino de Infectología Pediátrica. Número de resumen H5. Buenos Aires, mayo de 1996.
3. Sociedad Argentina de Pediatría. Varicela zoster. Comité Nacional de Infectología. Libro Azul de Infectología Pediátrica. 1ª ed. Buenos Aires: SAP, 1998: 396.
4. Marcó del Pont J et al. Uso de aciclovir (AC) en contactos presuntamente susceptibles de varicela. 2º Congreso Argentino de Infectología Pediátrica. Número de resumen B5. 26-29 Mayo, 1996. Buenos Aires, Argentina.
5. Takahashi M et al. Live vaccine used to prevent the spread of varicella in children in hospital. *Lancet* 1974; 2: 1288-90.
6. Asano Y, Nakayama H, Yasaki T, et al. Protection against varicella in family contacts by immediate inoculation with live varicella vaccine. *Pediatrics* 1997; 99:3-7. [ed. español]
7. Arbeter AM, Starr SE, Plotkin SA. Varicella vaccine studies in healthy children and adults. *Pediatrics* 1986; 78 (suppl):748-56.
8. Centers for Disease Control and Prevention: Prevention of varicella. Updated recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR* 1999; 48(RR06):1-5.
9. Ross AH. Modification of chickenpox in family contacts by administration of gammaglobulin. *N Engl J Med* 1962; 267:369-376.
10. Meurice F et al. Immunogenicity and safety of a live attenuated varicella vaccine (Oka SB Bio) in healthy children. *JID* 1996; 174(S3):324-329.
11. Brunell P. Infecciones por varicela-zoster. En: Feigin R, Chry J. Tratado de infecciones en Pediatría. 3ª ed. México: Interamericana-Mc Graw Hill, 1992: 1760.
12. Redd S, Markowitz L, Katz S. Measles vaccine. En: Plotkin & Orenstein, eds. *Vaccines*. New York: W.B. Saunders Company, 1999:222-266.
13. Arbeter AM, Starr SE, Plotkin SA. Varicella vaccine studies in healthy children and adults. *Pediatrics* 1986; 78:748-756.
14. Salzman M, et al. Postexposure varicella vaccination in siblings of children with active varicella. *Pediatr Infect Dis J* 1998; 17:256-257.
15. Watson B, Seward J, Yang A, et al. Postexposure effectiveness of varicella vaccine. *Pediatrics* 2000; 105:84-88.
16. Gentile A, Tregnaghi M, Manterola A y col. Prevalencia de varicela en una población de Buenos Aires y Córdoba. *Arch.argent.pediatr* 2000; 98(2): 83.