

Efectividad preventiva de la vacuna varicela en pacientes sanos no expuestos

María Catalina Castro^{1,2}, Pamela Rojas^{2,3}

¹ Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago, Chile.

² Proyecto Epistemonikos, Santiago, Chile.

³ Departamento de Medicina Familiar del Niño, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago, Chile.

* Autor corresponsal projasgo@uc.cl

Citación Castro M, Rojas P. Efectividad preventiva de la vacuna varicela en pacientes sanos no expuestos. *Medwave* 2020;20(06):e7982

Doi 10.5867/medwave.2020.06.7982

Fecha de envío 23/05/2019

Fecha de aceptación 28/11/2019

Fecha de publicación 30/07/2020

Origen Este artículo es producto del Epistemonikos Evidence Synthesis Project de la Fundación Epistemonikos, en colaboración con Medwave para su publicación

Tipo de revisión Con revisión por pares sin ciego por parte del equipo metodológico del Centro Evidencia UC en colaboración con Epistemonikos Evidence Synthesis Project.

Declaración de conflictos de intereses Los autores declaran no tener conflictos de intereses con la materia de este artículo.

Palabras clave vaccine, varicella, Epistemonikos, GRADE.

Resumen

Introducción

La varicela es una enfermedad infectocontagiosa producida por el virus *Varicella Zoster*. Para su prevención, convencionalmente se utiliza la vacuna varicela, cuya administración busca disminuir la aparición de enfermedad y sus complicaciones. Sin embargo, aún existe controversia sobre la efectividad.

Métodos

Realizamos una búsqueda en Epistemonikos, la mayor base de datos de revisiones sistemáticas en salud, la cual es mantenida mediante el cribado de múltiples fuentes de información, incluyendo MEDLINE, EMBASE, Cochrane, entre otras. Extrajimos los datos desde las revisiones identificadas, analizamos los datos de los estudios primarios, realizamos un meta-análisis y preparamos una tabla de resumen de los resultados utilizando el método GRADE.

Resultados y conclusiones

Se identificaron dos revisiones sistemáticas que en conjunto incluyeron 16 estudios primarios, de los cuales, tres corresponden a ensayos aleatorizados. Concluimos que la vacunación contra la varicela disminuye el riesgo de contraer la enfermedad a largo plazo en pacientes sanos sin exposición previa y que probablemente disminuye el riesgo de contraer la enfermedad a corto plazo. Sin embargo, aumenta la reacción local 48 horas posterior a su administración y probablemente aumenta la aparición de fiebre y *varicela-like rash*.

Problema

La varicela es una enfermedad infectocontagiosa producida por el virus *Varicella Zoster*. La mayoría de los casos ocurren en la niñez (menores de 14 años), siendo una causa importante de ausentismo escolar y generando gastos importantes a la comunidad^{1,2}. El diagnóstico de la varicela es clínico, caracterizándose por presentar exantema vesicular polimorfo céfalo-caudal pruriginoso, con compromiso de cuero cabelludo, asociándose a fiebre en la mayoría de los casos.

Para su prevención convencionalmente se utiliza la vacuna varicela, la cual es de tipo virus vivo atenuado que induce respuesta inmune humoral. Su administración permitiría prevenir la aparición de enfermedad y sus complicaciones. Sin embargo, aún existe controversia sobre la efectividad de la vacuna para disminuir la incidencia de la enfermedad a corto y largo plazo.

Mensajes clave

- La vacunación contra la varicela disminuye el riesgo de contraer la enfermedad a largo plazo.
- La vacunación contra la varicela probablemente disminuye el riesgo de contraer la enfermedad a corto plazo.
- La vacunación contra la varicela aumenta la aparición de reacción local a las 48 horas de la administración y probablemente aumenta la presencia de fiebre y *varicela-like rash*.

Acerca del conjunto de la evidencia para este problema

<p>Cuál es la evidencia Véase matriz de evidencia en Epistemonikos más abajo.</p>	<p>Se encontraron dos revisiones sistemáticas^{3,4} que incluyeron 16 estudios primarios reportados en 17 referencias⁵⁻²¹, de los cuales dos corresponden a ensayos aleatorizados reportados en tres referencias¹⁹⁻²¹. Esta tabla y el resumen en general se basan en estos últimos, dado que los estudios observacionales no aumentaban la certeza de la evidencia existente, ni entregaban información adicional relevante.</p>
<p>Qué tipo de pacientes incluyeron los estudios*</p>	<p>En todos los ensayos se incluyeron pacientes sanos, sin historia de varicela ni vacunación contra la enfermedad.</p> <p>Un ensayo incluyó pacientes entre uno y 14 años de edad²⁰, mientras que el otro ensayo incluyó pacientes de 10 a 30 meses²¹.</p>
<p>Qué tipo de intervenciones incluyeron los estudios*</p>	<p>En todos los ensayos se administró una dosis de vacuna varicela de la cepa Oka^{20,21}.</p> <p>Ambos ensayos evaluaron vacuna varicela en comparación a grupo control no vacunado^{20,21}. Además, uno de los ensayos incluyó una comparación sin seguimiento del grupo control²⁰, por lo que en este resumen los autores decidieron evaluarlo asumiendo el peor de los casos (worst-case scenario), es decir, que ningún paciente no vacunado desarrolle varicela en los años de seguimiento.</p>
<p>Qué tipo de desenlaces midieron</p>	<p>Los ensayos reportaron múltiples desenlaces, los cuales fueron agrupados por las revisiones sistemáticas de la siguiente manera:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Contraer enfermedad varicela. • Porcentaje de pacientes vacunados. • Tasa de enfermedad entre participantes no vacunados. • Tiempo entre vacunación y aparición enfermedad. • Efectos adversos: fiebre, reacción local, <i>varicela-like rash</i>. • Transmisión de enfermedad de vacunados a no vacunados. • Riesgo Herpes Zoster post vacunación. • Cambios en la edad de presentación. • Costo-efectividad vacuna. <p>El seguimiento promedio de los ensayos fue de 40 meses^{20,21}, con una dispersión entre nueve meses²¹ y siete años²⁰.</p>

* La información sobre los estudios primarios es extraída desde las revisiones sistemáticas identificadas, no directamente desde los estudios, a menos que se especifique lo contrario.

Métodos

Realizamos una búsqueda en Epistemonikos, la mayor base de datos de revisiones sistemáticas en salud, la cual es mantenida mediante búsquedas en múltiples fuentes de información, incluyendo MEDLINE, EMBASE, Cochrane, entre otras. Extrajimos los datos desde las revisiones identificadas y analizamos los datos de los estudios primarios. Con esta información, generamos un resumen estructurado denominado FRISBEE (*Friendly Summaries of Body of Evidence using Epistemonikos*), siguiendo un formato preestablecido, que incluye mensajes clave, un resumen del conjunto de evidencia (presentado como matriz de evidencia en Epistemonikos), metanálisis del total de los estudios cuando sea posible, una tabla de resumen de resultados con el método GRADE y una sección de otras consideraciones para la toma de decisión.

Resumen de los resultados

La información sobre los efectos de vacuna varicela está basada en dos ensayos aleatorizados que incluyeron 1449 pacientes.

Dos ensayos midieron los desenlaces contraer varicela a corto plazo y *varicela-like rash*^{20,21} (1407 pacientes). Uno de los ensayos midió los desenlaces contraer varicela a largo plazo, fiebre y reacción local²⁰ (914 pacientes). Ningún ensayo reportó el desenlace varicela severa o complicada.

El resumen de los resultados es el siguiente:

- La vacunación contra la varicela probablemente disminuye el riesgo de contraer la enfermedad a corto plazo (certeza de la evidencia moderada).
- La vacunación contra la varicela disminuye el riesgo de contraer la enfermedad a largo plazo (certeza de la evidencia alta).
- La vacunación contra la varicela probablemente resulta en poca o nula diferencia en la aparición de fiebre posterior a la administración (certeza de la evidencia moderada).
- La vacunación contra la varicela aumenta la aparición de reacción local en 48 horas posterior a la administración (certeza de la evidencia alta).
- La vacunación contra la varicela probablemente aumenta la aparición de *varicela-like rash* posterior a la administración (certeza de la evidencia moderada).

Efectividad vacuna varicela en pacientes sanos no expuestos				
Pacientes	Pacientes sanos no expuestos			
Intervención	Vacuna varicela			
Comparación	No vacunación			
Desenlaces	Efecto absoluto		Efecto relativo (IC 95%)	Certeza de la evidencia (GRADE)
	SIN vacunación	CON vacunación		
	Diferencia: pacientes por 1000			
Varicela a corto plazo	132 por 1000	11 por 1000	RR 0,08 (0,00 a 1,66)	⊕⊕⊕○ ^{1,2,3} Moderada
	Diferencia: 121 menos (Margen de error: 132 a 87 menos)			
Varicela a largo plazo	87 por 1000	49 por 1000	RR 0,56 (0,34 a 0,93)	⊕⊕⊕⊕ Alta
	Diferencia: 38 menos (Margen de error: 58 a 6 menos)			
Fiebre	20 por 1000	21 por 1000	RR 1,06 (0,43 a 2,58)	⊕⊕⊕○ ¹ Moderada
	Diferencia: 1 más (Margen de error: 12 menos a 32 más)			
Reacción local a las 48 horas	191 por 1000	271 por 1000	RR 1,42 (1,12 a 1,81)	⊕⊕⊕⊕ Alta
	Diferencia: 80 más (Margen de error: 23 a 154 más)			
Varicela-like rash	25 por 1000	40 por 1000	RR 1,63 (0,92 a 2,96)	⊕⊕⊕○ ¹ Moderada
	Diferencia: 15 más (Margen de error: 2 menos a 48 más)			
Varicela severa o complicada	No se encontró información sobre este desenlace en la evidencia analizada		--	--

Margen de error: Intervalo de confianza del 95% (IC 95%).
RR: Riesgo relativo.
GRADE: Grados de evidencia del GRADE Working Group (ver más adelante)

*Los riesgos **SIN vacunación** están basados en los riesgos del grupo control en los estudios. El riesgo **CON vacunación** (y su margen de error) está calculado a partir del efecto relativo (y su margen de error).

¹ Se disminuyó un nivel de certeza de evidencia por imprecisión, ya que cada extremo del intervalo de confianza conlleva una decisión diferente.
² Se disminuyó un nivel de certeza de evidencia por inconsistencia, ya que los diferentes estudios llegaron a distintas conclusiones (I² = 79%).
³ Se aumentó un nivel de certeza de evidencia por magnitud del efecto muy grande con RR <0,2.

Siga el enlace para acceder a la versión interactiva de esta tabla ([Interactive Summary of Findings - iSoF](#))

Acerca de la certeza de la evidencia (GRADE)*

⊕⊕⊕⊕

Alta: La investigación entrega una muy buena indicación del efecto probable. La probabilidad de que el efecto sea sustancialmente distinto† es baja.

⊕⊕⊕○

Moderada: La investigación entrega una buena indicación del efecto probable. La probabilidad de que el efecto sea sustancialmente distinto† es moderada.

⊕⊕○○

Baja: La investigación entrega alguna indicación del efecto probable. Sin embargo, la probabilidad de que el efecto sea sustancialmente distinto† es alta.

⊕○○○

Muy baja: La investigación no entrega una estimación confiable del efecto probable. La probabilidad de que el efecto sea sustancialmente distinto† es muy alta.

*Esto es también denominado 'calidad de la evidencia' o 'confianza en los estimadores del efecto'.

†Sustancialmente distinto = una diferencia suficientemente grande como para afectar la decisión

Otras consideraciones para la toma de decisión

A quién se aplica y a quién no se aplica esta evidencia

La evidencia presentada se aplica a niños y adolescentes sanos no expuestos a la enfermedad varicela.

No se aplica a pacientes expuestos o inmunosuprimidos, con exclusión directa de éstos en los ensayos clínicos. Estos pacientes podrían presentar desenlaces clínicos distintos a los descritos, lo cual estaría determinado por variaciones en la respuesta inmune generada por su organismo ante la vacuna.

Sobre los desenlaces incluidos en este resumen

Los desenlaces seleccionados son aquellos considerados críticos para la toma de decisiones, de acuerdo a la opinión de los autores y coinciden en general con los evaluados por las revisiones sistemáticas identificadas.

Sin embargo, las revisiones no reportan el desenlace de enfermedad severa o complicada, el cual fue considerado un desenlace crítico ya que implica mayor morbilidad, a la vez que un aumento en los costos para la comunidad^{1,2}.

Balance riesgo/beneficio y certeza de la evidencia

La evidencia muestra beneficios asociados a la vacunación para prevenir la varicela, presentando una disminución de la aparición de la enfermedad tanto a largo como a corto plazo. Por otra parte, la aplicación de la vacuna está asociada a la aparición de efectos adversos, pero estos son de carácter leve y con poca relevancia clínica.

Considerando que la certeza de la evidencia de los resultados presentados en este resumen es moderada o alta, el balance entre beneficios y riesgos se inclina a favor de la administración de la vacuna.

Consideraciones de recursos

Considerando que varicela es una enfermedad altamente prevalente, que produce ausentismo escolar y gastos importantes, parece conveniente invertir recursos en la vacunación de pacientes sanos previo a la exposición a la enfermedad, ya que disminuye su aparición.

En una revisión sistemática en la cual se evalúa el análisis económico de vacunas en España desde 1990 a 2012, concluyen que la administración de la vacuna varicela pareciera justificarse en niños de 15 a 24 meses si se considera el costo indirecto de padecer la enfermedad²². A su vez, una revisión sistemática italiana concluye que la implementación de vacunación universal en todas las regiones de Italia para el 2015 sería costo-efectiva desde la perspectiva social, e implicaría un perfil costo-efectivo favorable desde la perspectiva de NHS²³.

Qué piensan los pacientes y sus tratantes

Con la información presentada en este resumen, la mayoría de los clínicos deberían recomendar la vacunación contra varicela, ya que se evidencia disminución de la incidencia de la enfermedad de forma significativa, sin eventos adversos severos asociados.

Sin embargo, es probable que exista variabilidad en la toma de decisiones con respecto a esta intervención en las decisiones clínicas tomadas por los pacientes, en especial en aquellos con ideologías personales respecto a la vacunación o en aquellos que insisten en el curso habitualmente benigno y autolimitado de la enfermedad.

Diferencias entre este resumen y otras fuentes

Estas conclusiones concuerdan, en líneas generales, con las revisiones sistemáticas identificadas respecto a los desenlaces de incidencia de la enfermedad varicela posterior a la administración de la vacuna y sus efectos adversos.

Los mensajes clave de nuestro resumen son concordantes con las recomendaciones del *Advisory Committee on Immunization Practices*, que sugiere la aplicación de la vacuna varicela en pacientes que no han padecido la enfermedad²⁴.

¿Puede que cambie esta información en el futuro?

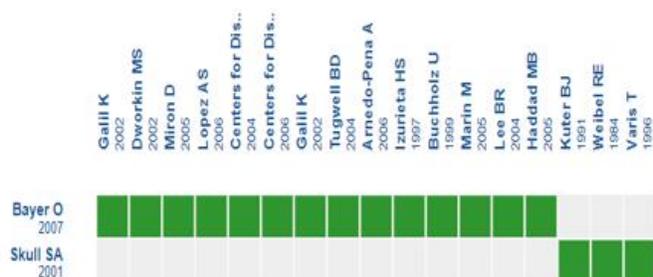
Es poco probable que futura evidencia cambie las conclusiones de este resumen, debido a que la certeza de la evidencia es alta en relación a contraer la enfermedad a largo plazo. Respecto a las conclusiones obtenidas sobre los efectos adversos, éstas podrían cambiar ya que presentan certeza de evidencia moderada, no así la aparición de reacción local cuya certeza de la de evidencia es alta.

No identificamos ensayos en curso respondiendo esta pregunta en la *International Clinical Trials Registry Platform* de la Organización Mundial de la Salud.

No identificamos revisiones sistemáticas en progreso en el registro PROSPERO (*International prospective register of systematic reviews*).

Cómo realizamos este resumen

Mediante métodos automatizados y colaborativos recopilamos toda la evidencia relevante para la pregunta de interés y la presentamos en una matriz de evidencia.



Una matriz de evidencia es una tabla que compara revisiones sistemáticas que responden una misma pregunta.

Las filas representan las revisiones sistemáticas, y las columnas muestran los estudios primarios.

Los recuadros en verde corresponden a estudios incluidos en las respectivas revisiones.

El sistema detecta automáticamente nuevas revisiones sistemáticas incluyendo cualquiera de los estudios primarios en la matriz, las cuales serán agregadas si efectivamente responden la misma pregunta.

Siga el enlace para acceder a la **versión interactiva**: [Efectividad vacuna varicela en pacientes sanos no expuestos](#)

Referencias

1. Choo P, Donahue J, Manson J, Platt R. The Epidemiology of Varicella and Its Complications. *Journal of Infectious Diseases*. 1995;172(3):706-712.
2. Yawn B, Yawn R, Lydick E. Community impact of childhood varicella infections. *The Journal of Pediatrics*. 1997;130(5):759-765.
3. Bayer O, Heining U, Heiligensetzer C, von Kries R. Metaanalysis of vaccine effectiveness in varicella outbreaks. *Vaccine*. 2007;25(37-38):6655-60.
4. Skull SA, Wang EE. Varicella vaccination--a critical review of the evidence. *Archives of disease in childhood*. 2001;85(2):83-90.
5. Galil K, Fair E, Mountcastle N, Britz P, Seward J. Younger age at vaccination may increase risk of varicella vaccine failure. *The Journal of infectious diseases*. 2002;186(1):102-5.
6. Dworkin MS, Jennings CE, Roth-Thomas J, Lang JE, Stukenberg C, Lumpkin JR. An Outbreak of Varicella among children attending preschool and elementary school in Illinois. *Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2002;35(1):102-4.

Notas

Si con posterioridad a la publicación de este resumen se publican nuevas revisiones sistemáticas sobre este tema, en la parte superior de la matriz se mostrará un aviso de “nueva evidencia”. Si bien el proyecto contempla la actualización periódica de estos resúmenes, los usuarios están invitados a comentar en la página web de *Medwave* o contactar a los autores mediante correo electrónico si creen que hay evidencia que motive una actualización más precoz.

Luego de crear una cuenta en Epistemonikos, al guardar las matrices recibirá notificaciones automáticas cada vez que exista nueva evidencia que potencialmente responda a esta pregunta.

Este artículo es parte del proyecto síntesis de evidencia de Epistemonikos. Se elabora con una metodología preestablecida, siguiendo rigurosos estándares metodológicos y proceso de revisión por pares interno. Cada uno de estos artículos corresponde a un resumen, denominado FRISBEE (*Friendly Summary of Body of Evidence using Epistemonikos*), cuyo principal objetivo es sintetizar el conjunto de evidencia de una pregunta específica, en un formato amigable a los profesionales clínicos. Sus principales recursos se basan en la matriz de evidencia de Epistemonikos y análisis de resultados usando metodología GRADE. Mayores detalles de los métodos para elaborar este FRISBEE están descritos aquí:

<http://dx.doi.org/10.5867/medwave.2014.06.5997>

La Fundación Epistemonikos es una organización que busca acercar la información a quienes toman decisiones en salud, mediante el uso de tecnologías. Su principal desarrollo es la base de datos Epistemonikos.

www.epistemonikos.org

7. Miron D, Lavi I, Kitov R, Hendler A. Vaccine effectiveness and severity of varicella among previously vaccinated children during outbreaks in day-care centers with low vaccination coverage. *The Pediatric infectious disease journal*. 2005;24(3):233-6.
8. Lopez AS, Guris D, Zimmerman L, et al. One dose of varicella vaccine does not prevent school outbreaks: is it time for a second dose? *Pediatrics*. 2006;117(6) (Available at: www.pediatrics.org/cgi/content/full/117/6/e1070).
9. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Outbreak of varicella among vaccinated children—Michigan, 2003. *MMWR. Morbidity and mortality weekly report*. 2004;53(18):389-92.
10. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Varicella outbreak among vaccinated children—Nebraska, 2004. *MMWR Morb Mortal Wkly*. 2006;55(27):749–752.
11. Galil K, Lee B, Strine T, Carraher C, Baughman AL, Eaton M, Montero J, Seward J. Outbreak of varicella at a day-care center despite vaccination. *The New England journal of medicine*. 2002;347(24):1909-15.
12. Tugwell BD, Lee LE, Gillette H, Lorber EM, Hedberg K, Cieslak PR. Chickenpox outbreak in a highly vaccinated school population. *Pediatrics*. 2004;113(3 Pt 1):455-9.
13. Arnedo-Pena A, Puig-Barberà J, Aznar-Orenga MA, Ballester-Albiol M, Pardo-Serrano F, Bellido-Blasco JB, Romeu-García MA. Varicella vaccine effectiveness during an outbreak in a partially vaccinated population in Spain. *The Pediatric infectious disease journal*. 2006;25(9):774-8.
14. Izurieta HS, Strebel PM, Blake PA. Postlicensure effectiveness of varicella vaccine during an outbreak in a child care center. *JAMA*. 1997;278(18):1495-9.
15. Buchholz U, Moolenaar R, Peterson C, Mascola L. Varicella outbreaks after vaccine licensure: should they make you chicken?. *Pediatrics*. 1999;104(3 Pt 1):561-3.
16. Marin M, Nguyen HQ, Keen J, Jumaan AO, Mellen PM, Hayes EB, Gensheimer KF, Gunderman-King J, Seward JF. Importance of catch-up vaccination: experience from a varicella outbreak, Maine, 2002-2003. *Pediatrics*. 2005;115(4):900-5.
17. Lee BR, Feaver SL, Miller CA, Hedberg CW, Ehresmann KR. An elementary school outbreak of varicella attributed to vaccine failure: policy implications. *The Journal of infectious diseases*. 2004;190(3):477-83.
18. Haddad MB, Hill MB, Pavia AT, Green CE, Jumaan AO, De AK, Rolfs RT. Vaccine effectiveness during a varicella outbreak among schoolchildren: Utah, 2002-2003. *Pediatrics*. 2005;115(6):1488-93.
19. Kuter BJ, Weibel RE, Guess HA, Matthews H, Morton DH, Neff BJ, Provost PJ, Watson BA, Starr SE, Plotkin SA. Oka/Merck varicella vaccine in healthy children: final report of a 2-year efficacy study and 7-year follow-up studies. *Vaccine*. 1991;9(9):643-7.
20. Weibel RE, Neff BJ, Kuter BJ, Guess HA, Rothenberger CA, Fitzgerald AJ, Connor KA, McLean AA, Hilleman MR, Buynak EB. Live attenuated varicella virus vaccine. Efficacy trial in healthy children. *The New England journal of medicine*. 1984;310(22):1409-15.
21. Varis T, Vesikari T. Efficacy of high-titer live attenuated varicella vaccine in healthy young children. *The Journal of infectious diseases*. 1996;174 Suppl 3:S330-4.
22. Cortés I, Pérez-Camarero S, Del Llano J, Peña LM, Hidalgo-Vega A. Systematic review of economic evaluation analyses of available vaccines in Spain from 1990 to 2012. *Vaccine*. 2013;31(35):3473-84.
23. Unim B, Saulle R, Boccacini S, Taddei C, Ceccherini V, Boccia A, Bonanni P, La Torre G. Economic evaluation of Varicella vaccination: results of a systematic review. *Human vaccines & immunotherapeutics*. 2013;9(9):1932-42.
24. Prevention of Varicella: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) [Internet]. [Cdc.gov](http://www.cdc.gov). 2019 [cited 22 March 2019]. Available from: <https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr5604a1.htm>.

Correspondencia a

Centro Evidencia UC
Pontificia Universidad Católica de Chile
Diagonal Paraguay 476
Santiago
Chile



Esta obra de Medwave está bajo una licencia Creative Commons Atribución-No Comercial 3.0 Unported. Esta licencia permite el uso, distribución y reproducción del artículo en cualquier medio, siempre y cuando se otorgue el crédito correspondiente al autor del artículo y al medio en que se publica, en este caso, Medwave.