



Sábado 8 de febrero de 2014

Mesa redonda:

Cuestiones a debate.

Controversias en vacunas: lo que siempre quiso preguntar al experto

Moderador:

Ramón Ugarte Libano

Pediatra de Atención Primaria. CS de Olaguibel.
Vitoria-Gasteiz.

■ **Gripe y varicela**

Javier de Arístegui Fernández

Unidad de Infectología Pediátrica. Hospital
Universitario de Basurto. Bilbao.

■ **Rotavirus y neumococo**

Manuel Merino Moína

CS El Greco. Getafe, Madrid.

Textos disponibles en
www.aepap.org

¿Cómo citar este artículo?

de Arístegui Fernández J. Gripe y varicela. En AEPap ed. Curso de Actualización Pediatría 2014. Madrid: Exlibris Ediciones; 2014. p. 57-67.



Gripe y varicela

Javier de Arístegui Fernández

Unidad de Infectología Pediátrica. Hospital Universitario
de Basurto. Bilbao.

javier.aristeguifernandez@gmail.com

VACUNACIÓN FRENTE A LA GRIPE

El Comité Asesor de Vacunas de la Asociación Española de Pediatría (CAV-AEP) considera que la vacunación antigripal es una estrategia especialmente beneficiosa cuando va dirigida a personas, niños y adultos, que se incluyen en los grupos de población considerados de riesgo. Pertenecen a estos grupos de riesgo quienes, debido a la enfermedad de base que padecen o por el tratamiento que reciben, en el caso de contraer la gripe, pueden padecer formas complicadas y más graves de la enfermedad o sufrir una desestabilización de su enfermedad de base, que comportan un mayor riesgo de mortalidad. Sin embargo, muchos niños y adolescentes pertenecientes a estos grupos de riesgo continúan sin recibir, por distintas razones, dicha vacunación anual. Es necesaria una mayor implicación de los profesionales de la salud, las autoridades sanitarias y todos los agentes sociales para transmitir a la población, y de forma especial a los padres de niños y adolescentes pertenecientes a los grupos de riesgo, las recomendaciones de vacunación frente a la gripe estacional.

Recomendación de vacunación antigripal (CAV-AEP 2014)

El CAV-AEP recomienda la vacunación antigripal en la infancia y la adolescencia en: a) grupos de riesgo: niños a partir de los 6 meses de edad y adolescentes en determinadas situaciones o enfermedades

de base; b) niños sanos a partir de los 6 meses de edad y adolescentes sanos que convivan con pacientes de riesgo y c) adultos en contacto con niños y adolescentes incluidos en los grupos de riesgo. Es especialmente importante la recomendación de la vacunación antigripal de todos los profesionales sanitarios.

Consideraciones especiales del CAV-AEP sobre la vacunación antigripal universal

Dado que los niños son la fuente principal de propagación del virus de la gripe en la comunidad (familia, escuela, etc.) ya que eliminan una mayor carga viral y durante más tiempo que los adultos, que las mayores tasas de incidencia se registran en la población menor de 15 años y que la tasa media de hospitalización en menores de 5 años sanos es de alrededor de 1 por 1000, el CAV-AEP considera que los niños mayores de 6 meses sanos y no incluidos en los grupos de riesgo anteriormente mencionados, pueden vacunarse frente a la gripe estacional, si sus padres lo solicitan o su pediatra lo considera conveniente. Esta actitud preventiva constituye, sin duda, una oferta de salud que proporciona al niño o adolescente vacunado una protección individual directa, además de favorecer una protección familiar y comunitaria indirectas.

La vacunación antigripal universal de todos los niños, en el momento actual en nuestro medio y con las vacunas disponibles, plantea diversas dudas y algunos inconvenientes: 1) necesidad de añadir anualmente una inyección al calendario de vacunaciones, con los problemas inherentes de implementación y aceptabilidad; 2) la efectividad de la vacuna antigripal trivalente inactivada (TIV) en niños menores de 2 años es baja; 3) el coste sería elevado y no existen suficientes datos en nuestro medio de eficiencia en la edad pediátrica y 4) ausencia en nuestro medio de vacunas antigripales atenuadas de administración intranasal (LAIV), así como de vacunas antigripales tetravalentes inactivadas o atenuadas, para su uso en pediatría y que proporcionan una mayor eficacia protectora en comparación con las inactivadas trivalentes disponibles en España.

Pregunta: *¿Cuál es la eficacia y efectividad de la vacuna de la gripe en la infancia, especialmente en lactantes?*

Respuesta: En todas las revisiones sistemáticas¹⁻⁶ la eficacia de la vacuna antigripal oscila entre 58-65% y la efectividad entre 28-61%. Ambas aumentan con la edad y hay escasos estudios para permitir una adecuada evidencia en menores de 2 años. En una revisión sistemática², se concluye que "en niños menores de 2 años la eficacia de la TIV es similar al placebo".

Casi siempre la eficacia es algo mayor para LAIV que para TIV, y es mayor (alrededor de un 20% más) con dos dosis de vacuna que con una sola dosis. Además hay heterogeneidad significativa, aumentando con la edad y es dependiente de los virus gripales predominantes y de la tasa de ataque.

Como ya se ha señalado, la eficacia de la LAIV es aproximadamente del 70-80% (IC 95% 53-91) y en todas las revisiones es superior a la de la TIV⁷⁻¹⁰. Las vacunas que contienen adyuvantes pueden mejorar la eficacia a través del incremento de la respuesta humoral y de células T-helper que producen.

La eficacia de la vacuna antigripal depende de manera muy importante del grado de similitud entre las cepas de los virus incluidos y los que estén en circulación (concordancia). Igualmente depende de la sensibilidad de los test que se utilizan para el diagnóstico de gripe por el laboratorio.

Pregunta: *¿Merece la pena, en un niño sano, exponerle anualmente a la vacuna de la gripe y evitar la posible inmunidad de "pecado original"?*

Respuesta: El "pecado antigénico original", descrito por primera vez en 1960¹¹, también conocido como **efecto paradójico de Hoskins**¹², se refiere a la tendencia a utilizar preferentemente la memoria inmunitaria basada en una infección anterior (primoinfección) cuando se enfrenta a una segunda infección ligeramente diferente a esa primera (por ejemplo un virus o bacteria). En el sistema inmunitario existe la tendencia a producir durante la respuesta secundaria (y ulteriores) anticuerpos de la especificidad que fue predominante en la respuesta primaria, a pesar de que en la entrada secundaria y ulteriores

rios del antígeno las variantes (según los epítomos) sean diferentes a la original. La explicación es que los anticuerpos con la primera especificidad (producidos durante la respuesta primaria) impiden en la respuesta secundaria la activación de linfocitos B vírgenes de nuevas especificidades. Esto le deja «atrapado» por la primera respuesta que ha dado a cada antígeno, y limita la capacidad de montar respuestas más eficaces durante las posteriores infecciones. Este fenómeno de **inmunidad de pecado original** ha sido descrito en relación con el virus de la gripe, el virus del dengue, el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y otros. Esta teoría se ha defendido para explicar el porqué en la pandemia de gripe A del 2009 las personas mayores de 50 años que tuvieron contacto con virus gripal A H1N1 en su infancia, entre los años 1918 y 1957, presentaron una menor incidencia de enfermedad debido a un cierto grado de inmunidad preexistente frente a dicho subtipo (inmunidad de pecado original).

La inmunidad de pecado original es fundamentalmente tipo específica y en mucha menor medida también es heterosubtípica. Si la primoinfección gripal en un niño *naive* por una cepa de gripe A H3N2, con una constitución antigénica concreta, proviene de un virus gripal salvaje o un virus gripal vacunal, es algo que el sistema inmune no discrimina con exactitud, por lo que se generarán en ambos casos células de memoria específicas para este subtipo antigénico concreto y ante una reinfección por exactamente el mismo virus, la respuesta secundaria será potente y rápida como consecuencia del pecado antigénico original (células de memoria inmune), y la respuesta inmune heterosubtípica será de escasa cuantía. Debido a los cambios antigénicos menores que se van produciendo en el tiempo en los subtipos del virus de la gripe que hacen que los epítomos cambien y se modifique la presentación antigénica, se generarán respuestas inmunes diferentes a las de las primoinfección original, de ahí que anualmente se modifiquen las vacunas gripales adaptándolas a la circulación de cepas prevista por la OMS a nivel del hemisferio norte y del hemisferio sur.

Para los niños no inmunes a un determinado tipo de virus gripal, la vacunación generará anticuerpos específi-

cos protectores para ese tipo concreto, tanto mejor si la vacuna antigripal es de virus vivos atenuados al generar respuestas inmunes humorales y celulares de mayor amplitud. Sin embargo, para algunos autores^{13,14}, el problema se plantea con la revacunación anual de la gripe en niños ya inmunes (no *naive*) que lleve los mismos subtipos que el virus gripal que les infectó en estaciones gripales previas, y consideran que no conferiría ninguna ventaja a largo plazo, por lo que las tasas de incidencia entre los vacunados ya inmunes y los no vacunados ya inmunes serían parecidas (efecto paradójico de Hoskins)¹², de tal manera que la vacunación anual podría influir negativamente en la producción de inmunidad heterosubtípica. Esta teoría ha sido considerada no cierta por otros autores^{15,16}.

Pregunta: *Si se admitiera la vacunación a grupos de riesgo, ¿cuáles son las enfermedades crónicas y trastornos del neurodesarrollo en las que estaría justificada la vacunación antigripal?*

Respuesta: Al igual que otras sociedades científicas, el CAV-AEP publica anualmente las recomendaciones para la vacunación estacional de la gripe en niños y señala los grupos considerados de alto riesgo de infección gripal en los que está indicada la vacunación. (http://vacunasaep.org/sites/vacunasaep.org/files/Recomendaciones_vac_gripe_CAV-AEP_2013_14.pdf).

Con relación a la infancia y a la adolescencia, para la temporada epidémica 2013-2014, el CAV-AEP recomienda la vacunación antigripal en:

- I. **Grupos de riesgo.** Niños mayores de 6 meses y adolescentes en las siguientes situaciones o enfermedades de base:
 - Enfermedad respiratoria crónica (por ejemplo, fibrosis quística, displasia broncopulmonar; bronquiectasias, asma e hiperreactividad bronquial, etc.).
 - Enfermedad cardiovascular grave (congénita o adquirida).

- Enfermedad metabólica crónica (por ejemplo, diabetes, errores congénitos del metabolismo, etc.).
 - Enfermedad renal crónica (por ejemplo, insuficiencia renal, síndrome nefrótico, etc.) o hepática.
 - Enfermedad inflamatoria intestinal crónica.
 - Inmunodeficiencia congénita (se excluye el déficit aislado de IgA) o adquirida (se incluye la administración de corticoides sistémicos a dosis altas y mantenidas).
 - Asplenia funcional o anatómica.
 - Enfermedad oncológica.
 - Enfermedad hematológica moderada o grave (por ejemplo, hemoglobinopatía, leucemia, etc.).
 - Enfermedad neuromuscular crónica y encefalopatía moderada-grave.
 - Malnutrición moderada o grave.
 - Obesidad mórbida (índice de masa corporal mayor o igual a 3 desviaciones estándar por encima de la media).
 - Síndrome de Down u otros trastornos genéticos con factores de riesgo.
 - Tratamiento continuado con ácido acetilsalicílico (por riesgo de síndrome de Reye en caso de infección por virus gripal salvaje).
 - Embarazo en adolescentes.
2. **Niños sanos mayores de 6 meses y adolescentes sanos que convivan con pacientes de riesgo.**
 3. **Adultos en contacto con niños y adolescentes pertenecientes a grupos de riesgo.**

Debe insistirse en la vacunación frente a la gripe estacional de todos los adultos que sean contactos domiciliarios (convivientes o cuidadores) de niños y adolescentes que

pertenezcan a los grupos de riesgo (ver apartado 1). Se enfatiza la recomendación de la vacunación antigripal en el personal sanitario que trabaja con niños.

Pregunta: *¿Aumenta la vacuna de la gripe el riesgo de narcolepsia?*

Respuesta: La narcolepsia es una enfermedad muy poco frecuente, su prevalencia estimada es de 25-50 por cada 100 000 habitantes, con diferencias entre países. La edad más frecuente de diagnóstico es entre los 10 y los 19 años, aunque el intervalo desde el inicio de los síntomas hasta el diagnóstico es largo. Se caracteriza por síntomas clínicos típicos como ataques súbitos de sueño durante el día, alucinaciones hipnagógicas (en el pre-sueño), cataplejía (debilidad muscular súbita) y/o parálisis del sueño (inmovilidad del cuerpo que se produce al despertar y a veces mientras duerme). Se han identificado posibles factores que podrían desencadenar la enfermedad, entre ellos, factores ambientales, genéticos, infecciones y otras enfermedades. La relación entre la aparición de narcolepsia y la utilización de una vacuna antigripal pandémica (*Pandemrix*[®]) ha sido ampliamente estudiada¹⁷⁻²⁴.

La Agencia Europea del Medicamento (EMA) comunicaba en septiembre de 2010 que se habían notificado de forma espontánea por profesionales de la salud un total de 81 casos sospechosos de narcolepsia en pacientes vacunados con la vacuna antigripal pandémica. De ellos, 34 informes provenían de Suecia, 30 de Finlandia, 10 de Francia, 6 de Noruega y 1 de Portugal, y adicionalmente, existían otros 13 informes procedentes de Suecia y 2 de Noruega. El rango de edad de los pacientes era de entre 4 y 52 años.

Los casos sospechosos estaban relacionados con la administración de la vacuna antigripal H1N1 pandémica *Pandemrix*[®] autorizada en Europa en septiembre de 2009 y que fue utilizada ampliamente en la campaña 2009-2010 en distintos países europeos. En España, las recomendaciones de vacunación la indicaron en personas de riesgo incluidas en el tramo de edad entre 18 y 60 años. No se ha vuelto a utilizar más en las campañas posteriores de vacunación antigripal del 2010 al 2014.

Posteriormente la EMA publicaba en febrero de 2011 una nueva nota informativa sobre la posible relación entre casos declarados de narcolepsia, fundamentalmente en niños y adolescentes, detectados en algunos países (Finlandia y Suecia) y la vacuna antigripal pandémica *Pandemrix*[®]. En dicha nota se señalaba que el Comité de Productos Medicinales de Uso Humano (CHMP) había revisado los datos y concluía que la evidencia disponible en aquel momento era insuficiente para establecer una relación causal entre esa vacuna y los casos de narcolepsia, y que se precisaban más estudios para evaluar esta cuestión. Se pusieron en marcha diversos trabajos epidemiológicos para intentar clarificar esta situación.

En septiembre del 2012 se publica un informe técnico²² del *European Centre for Disease Prevention and Control* (ECDC) titulado "*Narcolepsy in association with pandemic influenza vaccination. A multi-country European epidemiological investigation*". El CHMP considera que los estudios epidemiológicos llevados a cabo en Finlandia y Suecia muestran una asociación entre la vacuna *Pandemrix*[®] y narcolepsia en niños y adolescentes, con un riesgo incrementado entre 6-13 veces en vacunados comparados con los no vacunados. El CHMP considera asimismo que la vacuna probablemente haya interactuado con factores genéticos o ambientales que podrían haber aumentado el riesgo de narcolepsia, sin descartar que otros factores puedan haber contribuido a los resultados.

Adicionalmente, el Comité de Seguridad Vacunal de los CDC²³ examinó los datos de los estudios de los países que habían utilizado vacuna pandémica antigripal H1N1 (Finlandia, Suecia, Irlanda, Reino Unido y Francia) y en todos se demostró un aumento del riesgo de narcolepsia después de la vacunación con *Pandemrix*[®] en niños y adolescentes. El Comité examinó nuevamente los datos disponibles de Finlandia sobre la seguridad de la vacuna *Pandemrix*[®] en los adultos y la comparación de las tasas de incidencia indicó un riesgo 3-5 veces mayor de narcolepsia en vacunados respecto a no vacunados. Los informes procedentes de Suecia, Francia y Finlandia también coinciden en que los adultos jóvenes tienen un aumento del riesgo de narcolepsia después de la vacunación con *Pandemrix*[®]. Se reconoce, por tanto, un posible riesgo de narcolepsia entre los adultos, aunque sigue

siendo inferior al observado entre los niños (*Global Advisory Committee on Vaccine Safety*, 2013).

En un trabajo reciente²⁴ realizado en población inglesa encuentran un riesgo de narcolepsia 14 a 18 veces mayor en los pacientes vacunados con *Pandemrix*[®] frente a los no vacunados. En el estudio de casos autocontrolados encuentran una incidencia 9,9 veces superior; lo que se traduce en un caso cada 57 500-52 000 dosis administradas.

Las diferencias detectadas entre países sugieren una especial susceptibilidad a determinados componentes de las vacunas en determinados individuos, posiblemente condicionado por su carga genética. En el momento actual, *Pandemrix*[®] ha dejado de comercializarse en la Unión Europea. Con los datos disponibles hasta este momento, parece razonable interrumpir el uso del adyuvante ASO3 para la fabricación de vacunas destinadas a niños y adolescentes.

Pregunta: *¿Existe un riesgo mayor de convulsiones febriles después de que un niño recibe una vacuna contra la gripe?*

Respuesta: Aproximadamente del 2 al 5% de los niños pequeños tendrá al menos una convulsión febril. La mayoría de las convulsiones febriles ocurren en niños de entre 6 meses y 5 años, con un pico de incidencia entre los 14 y 18 meses de edad. Un niño que ya ha tenido una convulsión febril tiene más probabilidades de tener otra. También si un miembro de la familia directa del niño ha tenido convulsiones febriles, ese niño tiene más probabilidades de tener una convulsión febril. En general, las convulsiones febriles no se pueden prevenir: El paracetamol o el ibuprofeno pueden utilizarse para bajar la fiebre, pero no se recomienda su empleo de manera profiláctica en los vacunados.

Se han realizado estudios²⁵ con niños en los Estados Unidos para detectar si existe mayor riesgo de sufrir convulsiones febriles después de recibir las vacunas contra la gripe estacional. Uno evaluó más de 45 000 niños de 6 a 23 meses que recibieron las vacunas contra la gripe durante el período comprendido entre 1991 y

2003 y no encontró ninguna relación con las convulsiones. Además, no hubo indicios de que las vacunas contra la gripe estacional o las vacunas contra la gripe pandémica H1N1-2009 en los Estados Unidos durante la temporada de gripe de 2009-2010 estuvieran asociadas a un mayor riesgo de convulsiones febriles.

Sin embargo, en la temporada de gripe 2010-2011, los CDC²⁶ detectaron un mayor riesgo de convulsiones febriles en niños menores de 2 años de edad pequeños americanos después de la administración de la vacuna antigripal inactivada *Fluzone*TM. Además, debido a la existencia de informes de casos con un mayor riesgo de convulsiones febriles (hasta nueve convulsiones febriles por 1000 dosis administradas) en niños pequeños que se registraron en Australia asociados con una determinada vacuna antigripal (*Afluria*TM) fabricada en el hemisferio sur por CSL *Biotherapies*, el Comité Asesor sobre Prácticas de Inmunización (ACIP)²⁷ no recomienda esta vacuna inactivada trivalente a niños menores de 9 años de edad. Durante la temporada de gripe 2012-2013, no se encontró aumento del riesgo. No se conoce la razón de la diferencia de las dos temporadas de gripe anteriores.

En otro estudio, los CDC examinaron los registros de las consultas médicas de más de 200 000 niños de 6 meses a 4 años de edad que habían sido vacunados durante la temporada de gripe 2010-2011. El estudio mostró que las convulsiones febriles tras la administración concomitante de la vacuna antigripal inactivada y la vacuna conjugada neumocócica trecevalente (PCV13) eran más frecuentes, en niños entre 12 y 23 meses de edad. En este grupo, se observó una convulsión febril entre cada 2000 a 3000 niños vacunados. Después de evaluar los datos y considerar los beneficios y los riesgos de la vacunación, el ACIP determinó que no se recomienda ningún tipo de modificación en el uso de vacunas inactivas trivalentes o vacunas PVC13 (www.cdc.gov/flu/prospect/vaccine/febrile.htm).

En las fichas técnicas de todas las vacunas antigripales disponibles para pediatría en España viene constatado que la aparición de fiebre tras la vacunación es de carácter frecuente ($\geq 1/100$, $< 1/10$) al igual que otras manifestaciones clínicas generales como malestar, escalofríos,

cansancio o las reacciones locales de enrojecimiento, inflamación, dolor, equimosis, induración, etc. (<http://vacunas.aep.org/profesionales/fichas-tecnicas-vacunas/resultados?name=>).

Pregunta: *¿Vacunas de la gripe y más riesgo de virulencia en otras epidemias con serotipos diferentes?*

Respuesta: La virulencia de una cepa gripal viene determinada en parte por el propio virus y en parte por las características del huésped. Por parte del virus depende de su transmisibilidad en la especie humana, de su patogenicidad intrínseca y de la aparición o no de cambios antigénicos mayores con respecto a las temporadas previas. Por parte del huésped la virulencia de la epidemia gripal viene determinada por la existencia o no de enfermedades de base en el huésped, por la edad (a menor edad más patogenicidad, más complicaciones, hospitalizaciones y mortalidad) y por la presencia previa de inmunidad parcial o total a los virus circulantes en dicha epidemia. Otros factores como la humedad y temperatura ambientes, el hacinamiento, los recursos sociales y sanitarios, etc., pueden magnificar el impacto de la epidemia gripal en áreas determinadas.

VACUNACIÓN FRENTE A LA VARICELA

En España, cuatro comunidades o ciudades autónomas (Madrid, Navarra, Ceuta y Melilla) vacunan universalmente a los niños en el 2.º año de vida; además, Ceuta y Melilla incluyen una 2.ª dosis a los 2 años y Navarra a los 3 años de edad. Todas las CC. AA. hacen vacunación de rescate en adolescentes susceptibles, si bien, a edades y con pautas variables (entre los 10 y 14 años, y con 1 o 2 dosis).

Actualmente, en España, hay disponibles 2 vacunas contra la varicela: *Varivax*[®] (SanofiPasteurMSD) y *Varilrix*[®] (GlaxoSmithKline). Esta última, desde septiembre de 2009, está autorizada por la AEMPS solo como medicamento de "uso hospitalario" y, por tanto, no está disponible en el canal farmacéutico extrahospitalario, con lo que su administración queda restringida a los servicios de farmacia de los hospitales. Además, la distribución de

Varivax® a las oficinas de farmacia está actualmente bloqueada en numerosas regiones españolas sin que la AEMPS haya explicado formalmente las razones y el alcance de dicha medida. Estas circunstancias impiden el uso de estas vacunas fuera de las recomendaciones oficiales de cada CC. AA.

Recomendación de vacunación frente a varicela (CAV-AEP 2014)

Administración de la vacuna frente a la varicela a todos los niños con 2 dosis: una 1.ª dosis a los 12 meses, y una 2.ª dosis a los 2-3 años, preferentemente a los 2 años.

A tenor de los datos conocidos hasta el momento y lo indicado en las fichas técnicas de las vacunas actualmente disponibles, el intervalo de tiempo recomendado entre las 2 dosis en niños no vacunados, a partir de los 12 meses de edad y con carácter general, es: en niños de 12 meses a 12 años de edad, 6-12 semanas; y en niños a partir de 13 años, de 4-8 semanas; en todo caso el intervalo mínimo es de 4 semanas.

El CAV-AEP sigue estimando que la estrategia de vacunación selectiva a los niños con riesgo de varicela grave y a sus contactos próximos sanos en la primera infancia (Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud, 2005) y la vacunación sistemática a los niños susceptibles a los 12 años de edad propuesta en 2013, no previenen la mayoría de los casos de varicela ni la mayoría de las complicaciones y hospitalizaciones, que son más frecuentes en números absolutos, en la primera infancia.

Pregunta: *Vacunación sistemática y aumento de varicela en adultos con especial incidencia en gestantes y mayor riesgo de herpes zóster. ¿Es necesario que haya virus salvaje circulante para disminuir el herpes zóster (HZ)?*

Respuesta: Un aspecto particularmente controvertido es el posible aumento de la incidencia del HZ en la población adulta durante un periodo de tiempo de unos 30 años tras la introducción de la vacunación sistemática frente a la varicela. Esta predicción se desarrolló a partir de modelos matemáticos basados en la hipótesis de que

el riesgo de reactivación del virus que causa el HZ es mayor cuanto menores son los contactos repetidos con el virus (*boosting*) a lo largo de los años, que proporcionarían un estímulo inmunológico mantenido que finalmente constituiría el factor determinante en la presencia de la enfermedad en adultos²⁸. Numerosos estudios empíricos han avalado la hipótesis de los "refuerzos externos", aunque su impacto real en la reactivación del virus e incidencia del HZ, sin embargo, ha sido relativizado por otros más recientes; también debe destacarse que algunos datos epidemiológicos reunidos hasta ahora en los países donde se lleva a cabo la vacunación sistemática desde hace varios años, aún siendo limitados e insuficientes para dilucidar de forma definitiva la cuestión, muestran una disminución de la carga de la enfermedad tanto por varicela como por HZ en la población adulta.

Se estima que en la población adulta (sin vacunación infantil sistemática) el 95% de los individuos están inmunizados por haber padecido la infección natural. Tras la primoinfección el virus de la varicela-zóster (VVZ) permanece acantonado en los ganglios neurales, desde donde, eventualmente, puede reactivarse dando lugar al HZ. Los factores que aumentan o protegen del riesgo para padecer HZ en la edad adulta son complejos y no bien conocidos.

Hace ya casi 50 años, Hope-Simpson²⁸ expuso la hipótesis de que los repetidos contactos con el VVZ constituyen refuerzos inmunitarios (*boosting*) que harían mantener al virus confinado en los ganglios neurales evitando o haciendo menos probable su reactivación y expresión clínica en forma de HZ.

En base a esta hipótesis se han construido modelos matemáticos que predecían que durante unos 30 años tras la introducción de la vacunación infantil sistemática, a medida que disminuye la circulación del VVZ y por tanto de los contactos espontáneos repetidos, podría registrarse un desplazamiento de la infección primaria a edades más avanzadas, y un aumento de HZ en la población adulta, especialmente después de los 50 años de edad. Además, este mismo modelo destacaba que este sería un efecto temporal, puesto que si se logra alcanzar

y mantener en el tiempo un alto nivel de protección vacunal poblacional, finalmente, disminuiría la población susceptible.

Esta hipótesis, simple y atractiva, sin embargo no ha sido aún corroborada, y, por tanto, requiere de más investigaciones. Está avalada por algunos trabajos empíricos llevados a cabo en las últimas décadas, pero otros estudios recientes han puesto de manifiesto que probablemente es un planteamiento excesivamente simple. En un estudio reciente²⁹, encuentran que los refuerzos externos existen, pero que no son iguales para todas las personas ni todas las circunstancias, permaneciendo de esta forma sin aclarar el papel que juegan, junto con otros factores no bien conocidos en el desarrollo del HZ tras la primoinfección natural o inducida por la vacunación. También pone de relieve la necesidad de mantener la vigilancia epidemiológica a largo plazo y del desarrollo de variables inmunológicas de protección medibles.

Otro reciente estudio³⁰ ha aplicado un modelo matemático a 3 países europeos (Italia, Reino Unido y Finlandia), encontrando que el impacto de la vacunación infantil sistemática sobre la epidemiología del HZ no es un hecho siempre cierto y depende en buena medida de otras variables epidemiológicas y no solo del número de refuerzos externos. Igualmente, cuando se compara la incidencia de zóster en la población de países europeos que vacunan contra la varicela con la de países que no vacunan, no se observan diferencias entre ellos³¹.

Los datos epidemiológicos reunidos hasta la fecha en países donde se hace vacunación infantil sistemática, aún siendo limitados, muestran una tendencia en dirección opuesta a las predicciones antedichas, esto es, de una disminución de la carga de enfermedad de varicela y HZ en todas las edades, en vacunados y en no vacunados. No obstante, hay que resaltar que estos datos son escasos y no permiten aún extraer conclusiones definitivas, por lo que es necesario mantener una rigurosa vigilancia epidemiológica en relación con estas enfermedades.

En otro trabajo reciente³², estudian los pacientes menores de 18 años con diagnóstico de HZ durante el periodo

2005-2009 y encuentran una incidencia de 48/100 000 personas-año en el grupo de niños vacunados (tanto por virus VVZ salvaje como por virus vacunal) y de 230/100 000 personas-año en el grupo de niños no vacunados (solamente por virus VVZ salvaje). Concluyen manifestando que en el grupo de vacunados la incidencia de HZ fue un 79% menor que en el grupo de niños no vacunados. Con cualquier vacuna, el impacto sobre la enfermedad es mayor cuanto mayor sea la cobertura vacunal. Sin embargo, en el caso de las vacunas de la varicela, coberturas moderadas no solo proporcionan protección individual, sino que pueden tener, también, una repercusión colectiva relevante. El seguimiento activo de la varicela en tres estados de EE. UU. mostró que con coberturas del 40% se produce una disminución global de los casos de varicela sin que la enfermedad aumente en las personas no vacunadas, incluidos los adultos³³. Otro estudio de los CDC ha mostrado que con coberturas tan bajas como el 26% en 1997, se produce una disminución de la mortalidad asociada a varicela en los niños vacunados, sin que se constate ningún aumento en las personas no vacunadas.

En EE. UU., donde la vacunación se lleva a cabo desde 1995 (dos dosis desde 2006), los estudios indican que se está produciendo una disminución de la incidencia de la varicela en adultos, con casi desaparición de la mortalidad relacionada con la varicela en todas las edades^{34,35}.

En Navarra³⁶ (vacunación infantil sistemática con 2 dosis desde 2007) se ha podido comprobar un descenso global acumulado de la tasa de incidencia de un 97,3% hasta 2012 (98,5% en niños de 1 a 8 años) y también en población no vacunada: 90,5% en menores de 1 año y 92,4% en mayores de 22 años. Y abundando en lo mismo, ha descendido la tasa de hospitalización global por varicela en un 89% (en menores de 15 años, un 95%). La efectividad vacunal, con al menos una dosis, se ha estimado en un 96,8% (IC 95%: 96,3-97,2).

Datos preliminares de Madrid³⁷ recientemente publicados (vacunación infantil sistemática con una dosis desde 2006) muestran una tendencia descendente en los casos de HZ comunicados por la Red de Médicos

Centinela en 2013. Es decir, se han observado menos casos de HZ de los esperados a tenor de las tasas de incidencia previas.

Un estudio reciente ha mostrado una tendencia ascendente en la incidencia del HZ en EE. UU. No obstante, tras su análisis, se destaca que: a) esta tendencia parece que se inició antes de comenzar la vacunación sistemática; b) no parece estar relacionada con los cambios demográficos relativos a la edad; y c) hasta la fecha no hay evidencias de que esta tendencia esté afectada por la instauración de la vacunación infantil sistemática frente a la varicela³⁸.

También se ha destacado que el virus contenido en la vacuna (atenuada) frente a la varicela puede, como el virus salvaje, causar una infección latente con riesgo de reactivación y HZ posterior; pero se ha estimado que este riesgo es claramente inferior que con el virus salvaje.

Pregunta: *Con dos dosis de vacuna en los primeros 2-3 años de vida, ¿habrá que revacunar a niños mayores o adolescentes?*

Respuesta: En principio se estima que no se precisará revacunación en esas edades. Si la presión vacunal es muy elevada (coberturas vacunales >90%) y prolongada en el tiempo, es posible que la circulación de VVZ desaparezca en la comunidad y no se produzcan refuerzos naturales (infecciones) en la población. En estas circunstancias, con el paso del tiempo en los vacunados puede producirse una caída de la inmunidad protectora (*waning*) y podría ser considerada una dosis de refuerzo en los adultos mayores si epidemiológicamente estuviera justificado y los estudios de prevalencia así lo indicaran.

Pregunta: *¿Podrá erradicarse la varicela como se hizo con la viruela?*

Respuesta: El VVZ, tanto salvaje como vacunal, permanece de por vida de forma latente en el cuerpo de las personas infectadas o vacunadas, pudiéndose reactivar en determinadas circunstancias, dando lugar a formas de

HZ que son a su vez potencialmente contagiosas. Por lo tanto en el momento actual la varicela no es una enfermedad erradicable³⁹.

BIBLIOGRAFÍA

1. González de Dios J, Rodrigo C, Piedra PA, Corretger JM, Moreno-Pérez D. Vacunación antigripal universal en pediatría, ¿sí o no? *An Pediatr (Barc)*. 2013;79:261. e1-e11.
2. Jefferson T, Rivetti A, Di Pietrantonj C, Demicheli V, Ferroni E. Vaccines for preventing influenza in healthy children. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012, Issue 8. Art. No.: CD004879. DOI: 10.1002/14651858.CD004879.pub4.
3. Rhorer J, Ambrose CS, Dickinson S, Hamilton H, Oleka NA, Malinoski FJ, et al. Efficacy of live attenuated influenza vaccine in children: a meta-analysis on nine randomized clinical trials. *Vaccine*. 2009;27:1101-10.
4. Michiels B, Govaerts F, Remmen R, Vermeire E, Coenen S. A systematic review of the evidence on the effectiveness and risks of inactivated influenza vaccines in different target groups. *Vaccine*. 2011;29:9159-70.
5. Heikkinen T, Heinonen S. Effectiveness and safety of influenza vaccination in children: European perspective. *Vaccine*. 2011;29:7529-34.
6. Osterholm MT, Kelley NS, Sommer A, Belongia EA. Efficacy and effectiveness of influenza vaccines: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2012;12:36-44.
7. Neuzil KM, Dupont WD, Wright PF, Edwards KM. Efficacy of inactivated and cold-adapted vaccines against influenza A infection, 1985 to 1990: the pediatric experience. *Pediatr Infect Dis J*. 2001;20:733-40.
8. Ashkenazi S, Vertruyen A, Arístegui J, Esposito S, McKeith DD, Klemola T, et al. Superior relative efficacy of live attenuated influenza vaccine compared

- with inactivated influenza vaccine in young children with recurrent respiratory tract infections. *Pediatr Infect Dis J*. 2006; 25:870-9.
9. Belshe RB, Edwards KM, Vesikari T, Black SV, Walker RE, Hultquist M, et al. Live attenuated versus inactivated influenza vaccine in infants and young children. *N Engl J Med*. 2007; 356:685-96.
 10. Prutsky GJ, Domecq JP, Elraiyah T, Prokop LJ, Murad MH. Assessing the evidence: LAIV in children younger than 2 years. A systematic review. *Pediatr Infect Dis J*. 2013. Publish Ahead of Print; DOI: 10.1097/INF.0000000000000200.
 11. Francis T. On the doctrine of original antigenic sin. *Proceedings Amer Philosophy Soc*. 1960; 104:572-8.
 12. Hoskins TW, Davies JR, Smith AJ, Miller CL, Allchin A. Assessment of inactivated influenza A vaccine after three outbreaks of influenza A at Christ's Hospital. *Lancet*. 1979; 1:33-5.
 13. Bodewes R, Kreijtz J, Rimmelzwaan GF. Yearly influenza vaccinations: a double-edged sword? *Lancet Infect Dis*. 2009; 9:784-8.
 14. Bodewes R, Kreijtz JH, Geelhoed-Mieras MM, van Amerongen G, Verburgh RJ, van Trierum SE, et al. Vaccination against seasonal influenza A/H3N2 virus reduces the induction of heterosubtypic immunity against influenza A/H5N1 virus infection in ferrets. *J Virol*. 2011; 85:2695-702.
 15. Keitel WA, Cate TR, Couch RB, Huggins LL, Hess KR. Efficacy of repeated annual immunization with inactivated influenza virus vaccines over a five year period. *Vaccine*. 1997; 15:1114-22.
 16. Beyer WE, de Bruijn IA, Palache AM, Westendorp RG, Osterhaus AD. The plea against annual influenza vaccination? 'The Hoskins' Paradox' revisited. *Vaccine*. 1998; 16:1929-32.
 17. Centers for Disease Control and Prevention. CDC statement on narcolepsy following Pandemrix influenza vaccination in Europe. [Fecha de acceso 10 ene 2014]. Disponible en http://www.cdc.gov/vaccine_safety/Concerns/hInI_narcolepsy_pandemrix.html
 18. Nohynek H, Jokinen J, Partinen M, Vaarala O, Kirjavainen T, Sundman J, et al. AS03 adjuvanted A(H1N1) vaccine associated with an abrupt increase in the incidence of childhood narcolepsy in Finland. *PLoS One*. 2012; 7:e33536.
 19. Wijnans L, Lecomte C, de Vries C, Weibel D, Sammon C, Hviid A, et al. The incidence of narcolepsy in Europe: before, during, and after the influenza A(H1N1) pdm09 pandemic and vaccination campaigns. *Vaccine*. 2013; 31:1246-54.
 20. European Medicines Agency (EMA). EMA reviews hypothesis on Pandemrix and development of narcolepsy. [Fecha de acceso 10 ene 2014]. Disponible en www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2012/10/news_detail_001636.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1
 21. Aparicio Rodrigo M, Esparza Olcina MJ. Existe evidencia de que Pandemrix® (vacuna contra la gripe A/H1N1 con AS03) puede precipitar el desarrollo de narcolepsia. *Evid Pediatr*. 2013; 9:67.
 22. European Centre for Disease Prevention and Control. Technical Report. Narcolepsy in association with pandemic influenza vaccination. A multi-country European epidemiological investigation. [Fecha de acceso 10 ene 2014]. Disponible en <http://www.ecdc.europa.eu/en/publications/publications/vaesco%20report%20final%20with%20cover.pdf>
 23. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Global Advisory Committee on Vaccine Safety, 12–13 June 2013. Update on pandemic influenza vaccine (Pandemrix®) and narcolepsy. *MMWR*. 2013; 29:312.

24. Miller E, Andrews N, Stellitano L, Stowe J, Winstone AM, Shneerson J, et al. Risk of narcolepsy in children and young people receiving A/S03 adjuvanted pandemic A/H1N1 2009 influenza vaccine: retrospective analysis. *BMJ*. 2013;346:f794.
25. Tse A, Tseng HF, Greene SK, Vellozzi C, Lee GM; VSD Rapid Cycle Analysis Influenza Working Group. Signal identification and evaluation for risk of febrile seizures in children following trivalent inactivated influenza vaccine in the Vaccine Safety Datalink Project, 2010–2011. *Vaccine*. 2012;30:2024–31.
26. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS). Data on febrile seizures after vaccination with Fluzone[®], a 2010–2011 trivalent inactivated vaccine, in children. Data through december 13, 2010. [Fecha de acceso 10 ene 2014]. Disponible en http://vaers.hhs.gov/resources/VAERSupdate_FebrileSeizures_Children.pdf
27. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) regarding use of CSL seasonal influenza vaccine (AfluriaTM) in the United States during 2010–11. *MMWR*. 2010;59:989–92.
28. Hope-Simpson RE. The nature of herpes zoster: A long-term study and a new hypothesis. *Proc R Soc Med*. 1965;58:9–20.
29. Ogunjimi B, Van Damme P, Beutels P. Herpes zoster risk reduction through exposure to chickenpox patients: A systematic multidisciplinary review. *PLoS One*. 2013;8:e66485.
30. Poletti P, Melegaro A, Ajelli M, Del Fava E, Guzzetta G, Faustini L, et al. Perspectives on the impact of varicella immunization on herpes zoster: A model-based evaluation from three European countries. *PLoS One*. 2013;8:e60732.
31. Pinchinat S, Cebrián-Cuenca AM, Bricout H, Johnson RW. Similar herpes zoster incidence across Europe: results from a systematic literature review. *BMC Infect Dis*. 2013;13:170–80.
32. Weinmann S, Chun C, Schmid DS, Roberts M, Vandermeer M, Riedlinger K, et al. Incidence and clinical characteristics of herpes zoster among children in the varicella vaccine era, 2005–2009. *J Infect Dis*. 2013;208:1859–68.
33. Seward JF, Watson BM, Peterson CL, Mascola L, Pelosi JW, Zhang JX, et al. Varicella disease after introduction of varicella vaccine in the United States, 1995–2000. *JAMA*. 2002;287:606–11.
34. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Monitoring the impact of varicella vaccination. [Fecha de acceso 12 ene 2014]. Disponible en www.cdc.gov/chickenpox/hcp/monitoring-varicella.html
35. Marin M, Zhang JX, Seward JF. Near elimination of varicella deaths in the US after implementation of the vaccination program. *Pediatrics*. 2011;128:214–20.
36. García Cenoz M, Castilla J, Chamorro J, Martínez-Baz I, Martínez-Artola V, Irisarri F, et al. Impact of universal two-dose vaccination on varicella epidemiology in Navarre, Spain, 2006 to 2012. *Euro Surveill*. 2013;18:20552.
37. Servicio de Epidemiología, Comunidad de Madrid. Estudio de vigilancia poblacional para estimar la carga del herpes zoster y la neuralgia postherpética en España. Informe de situación n.º 5, semana 12 de 2012 a semana 35 de 2013.
38. Hales CM, Harpaz R, Joesoef MR, Bialek SR. Examination of links between herpes zoster incidence and childhood varicella vaccination. *Ann Intern Med*. 2013;159:739–45.
39. Disease considered as candidates for global eradication by the International Task Force for Disease Eradication. [Fecha de acceso 12 ene 2014]. Disponible en www.cartercenter.org/resources/pdfs/news/health_publications/itfde/updated_disease_candidate_table.pdf