



INFORME

CRIBADO PRENATAL DE INMUNIDAD FRENTE A VARICELA

10/11/2017

Ismael Huerta González, Jefe de Servicio de Vigilancia Epidemiológica, DGSP

Características generales de la Varicela

La varicela es una enfermedad febril exantemática muy contagiosa que comienza con fiebre, seguida de exantema maculopapular pruriginoso, rápidamente progresivo que evoluciona en 5-7 días a vesículas, pústulas y costras. Las lesiones aparecen inicialmente en cabeza, cara y tronco superior y se extienden centrifugamente hacia el resto del cuerpo, coexistiendo simultáneamente lesiones en diferentes fases de maduración. Tras la infección primaria, el virus queda acantonado en los ganglios raquídeos de la médula espinal o de los pares craneales, pudiendo reactivarse posteriormente y dar lugar a lo que se conoce como herpes zóster.

En niños sanos la varicela es una enfermedad habitualmente leve y autolimitada. La enfermedad es más grave en lactantes y en adultos, especialmente en personas con inmunosupresión y enfermedades crónicas. Entre las complicaciones se incluyen: neumonía, encefalitis, ataxia cerebelosa, síndrome de Reye y sobreinfecciones bacterianas de las lesiones cutáneas.

En el **0,4%-2%** de los fetos de mujeres infectadas por el Virus de la Varicela Zóster, durante el primer y segundo trimestre de embarazo, desarrollan un **síndrome de varicela congénita**, caracterizado por embriopatías como hipoplasia de una extremidad, cicatrices cutáneas, encefalitis, microcefalia, anomalías oculares, retraso mental y bajo peso al nacer, con elevada letalidad. Los niños nacidos de mujeres que desarrollan varicela durante los cinco días antes del parto o dos días después del mismo tienen riesgo de padecer **varicela neonatal**, que suele ser muy grave e incluso mortal. La infección durante el segundo o tercer trimestre de embarazo puede dar lugar al desarrollo de herpes zóster en el niño con lesiones cutáneas y, con menor frecuencia, coriorretinitis.

El agente causal es el Herpesvirus humano 3 (alfa), también conocido como **Virus de la Varicela-Zoster (VVZ)**. El VVZ causa dos enfermedades distintas: la **varicela**, producida por la infección primaria, tras la cual los virus quedan acantonados en los ganglios sensitivos de las raíces dorsales de la médula espinal, pudiendo dar lugar más adelante, cuando el virus se reactiva, al **herpes zóster**. El único reservorio del VVZ es el hombre.

La varicela es una enfermedad altamente transmisible (tasa de ataque secundaria del 90%), transmitida por vía aérea o por contacto directo con el líquido vesicular de las lesiones cutáneas (de la varicela y del herpes zóster). Estas lesiones dejan de ser infecciosas cuando se convierten en costras. El **periodo de incubación** es de 14 a 16 días (rango 10-21 días), pero puede ser más prolongado en pacientes inmunocomprometidos o que han recibido inmunoglobulina frente a la varicela-zoster.

La transmisión de la varicela comienza 1-2 días antes de la aparición del exantema y dura hasta que todas las lesiones están en fase de costra, 5-6 días después del inicio del exantema. Los pacientes inmunocomprometidos pueden ser contagiosos más tiempo. La susceptibilidad es universal y la infección natural se considera que confiere inmunidad de larga duración, aunque se han observado casos de reinfección por el virus, más frecuentes en personas inmunocomprometidas.



La varicela es una enfermedad de distribución mundial. En climas templados, es una de las enfermedades más frecuentes de la infancia y más del 90% de la población la ha padecido antes de los 15 años de edad. En estos países la varicela presenta un patrón estacional característico, con epidemias anuales en invierno y primavera. En climas tropicales, el virus no presenta patrón estacional y circula con menor frecuencia, por lo que la enfermedad se adquiere a edades más avanzadas y existe una mayor proporción de población joven y adulta susceptible.

Actuaciones de Prevención y Control

La vacuna frente a varicela es una preparación liofilizada de virus vivos atenuados, derivados de la cepa Oka del VVZ. Hay dos marcas comerciales, la primera autorizada a partir de 1998 (Varivax®) y la segunda desde 2003 (Varilrix®). Inicialmente, esta vacuna estaba indicada para determinados grupos de riesgo y la pauta de vacunación en niños era de 1 sola dosis (2 dosis en adultos). Posteriormente, se amplió la indicación permitiendo su uso generalizado y la pauta en niños pasó a ser también de 2 dosis.

En Asturias, esta vacuna se incluyó por primera vez en el Calendario de Vacunaciones Infantiles en el año 2006, planteándose como una **vacunación de rescate**, a los 10 años de edad, para los que no hubieran pasado la enfermedad ni se hubieran vacunado antes, con el objetivo de evitar el paso a la edad adulta de personas susceptibles, que pudieran presentar cuadros más graves al infectarse a mayor edad. La pauta inicial de vacunación era de 1 dosis, pero se cambió a una pauta de 2 dosis a partir de mayo de 2010.

Entre 2006 y 2008, las CCAA de Madrid, Navarra, Ceuta y Melilla introdujeron la vacunación infantil sistemática en sus Calendarios de Vacunación. Por otro lado, desde el año 2006, en el resto de CCAA ha habido un aumento continuado de la vacunación frente a varicela en la infancia, fuera de las indicaciones de los calendarios oficiales de vacunación, y con coberturas de vacunación variables pero desconocidas, que se ha asociado a un descenso de la incidencia anual de varicela.

Por su contenido en albúmina humana, la vacuna Varilrix® pasó a ser de Uso hospitalario en 2009, quedando Varivax® como única vacuna disponible en oficinas de farmacia. En base al aumento sustancial de la vacunación frente a varicela fuera de los calendarios oficiales, en julio de 2013 la AEMPS decide no liberar lotes de Varivax® con destino a oficinas de farmacia, restringiendo su disponibilidad a las CCAA con vacunación infantil sistemática.

En 2014, con un nuevo calendario de vacunación unificado del Sistema Nacional de Salud (SNS), la comunidad de Madrid deja de incluir la vacunación sistemática frente a varicela en su calendario oficial de vacunación. A su vez, ese mismo año se acuerda calificar a Varivax® como de uso hospitalario y deja de ser posible su dispensación en oficinas de farmacia (que ya estaba suspendida de facto).

De una forma poco habitual, en junio de 2015 el Ministro de Sanidad anuncia que esta vacuna se incluirá en el calendario oficial de vacunación del SNS, aprobándose en julio de ese año por el Consejo Interterritorial del SNS para su entrada en vigor en 2016.

En Asturias, la vacunación infantil sistemática frente a varicela se incorporó en el Calendario oficial de Vacunación Infantil de 2016, iniciándose a partir del 1 de abril de 2016, tanto a los 15 meses como a los 3 años de edad, de la manera siguiente:

- Los nacidos a partir de enero de 2015 recibirán la 1ª dosis a los 15 meses de edad, y la 2ª dosis a los 3 años de edad (a partir de 2018)
- Los nacidos en 2013 y 2014 recibirán la 1ª dosis a los 3 años de edad (si no han pasado la enfermedad ni se han vacunado antes) y la 2ª dosis a los 10 años de edad, con la vacunación de rescate prevista a esa edad.



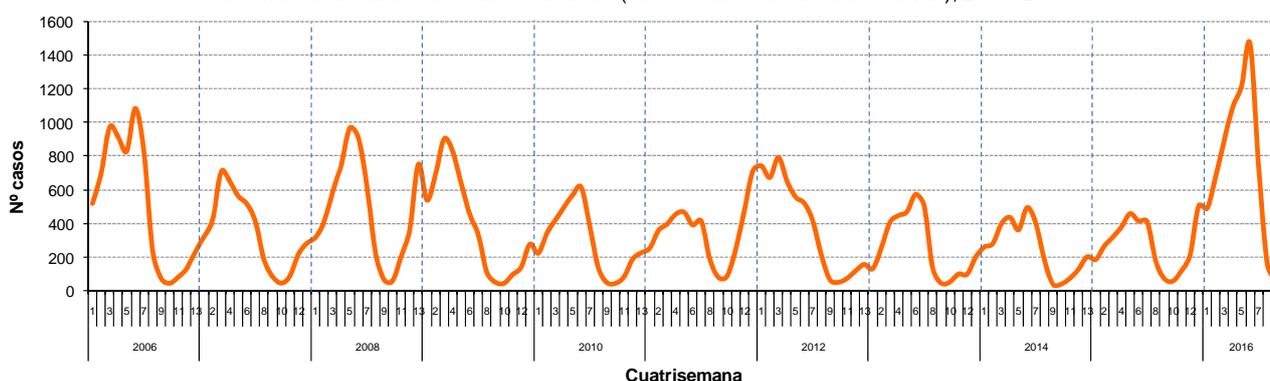
- Se sigue manteniendo la vacunación de rescate a los 10 años de edad, hasta que los vacunados en la infancia lleguen a esa edad (previsto a partir de 2025).

Por otra parte, a partir de 2016 ambas vacunas han dejado de ser de uso hospitalario y están disponibles en oficinas de farmacia.

Varicela en Asturias antes de la vacunación infantil

En Asturias, la varicela se manifiesta con un patrón estacional característico, con un aumento progresivo de los casos a partir de octubre (con altibajos semanales en forma de sierra, en relación con el período de incubación de 2 semanas), hasta alcanzar un máximo en el mes de junio, con una brusca caída posterior de la incidencia coincidente con el inicio de las vacaciones escolares. Es por ello que, para la representación temporal, se utiliza la temporada de varicela, de verano a verano.

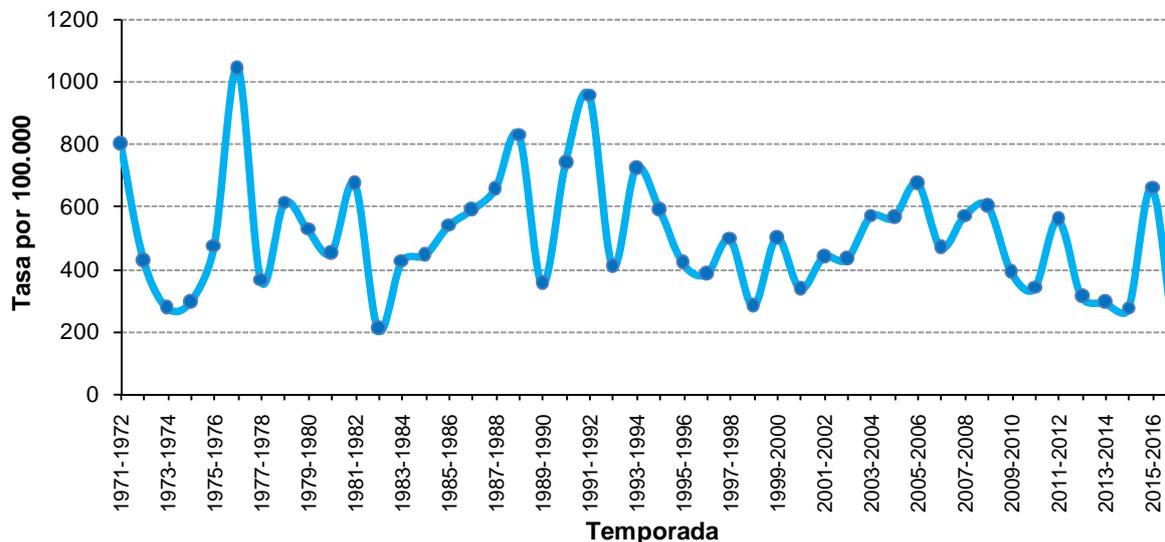
Patrón estacional de varicela en Asturias (casos cuatrisesmanales OMI-AP), 2006-2016



A su vez, la varicela presenta un patrón temporal caracterizado por temporadas de alta incidencia, seguidas de varias temporadas de incidencias más bajas, típica de las enfermedades de alta incidencia en la infancia, relacionada con la disminución de susceptibles tras temporadas de alta incidencia (“agotamiento de susceptibles”).

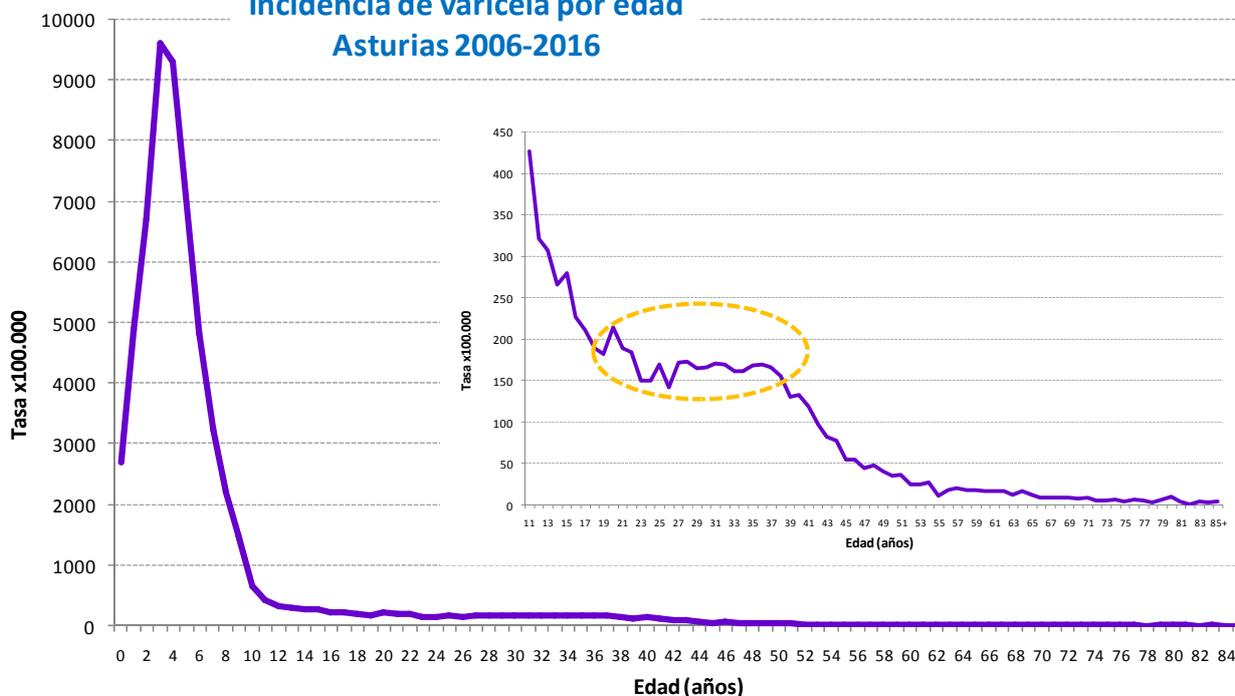


Varicela en Asturias Incidencia por temporadas, 1971-2016



La distribución por edad es también muy característica, con el 80% de los casos en menores de 10 años. La incidencia desciende rápidamente a partir de esa edad, pero se mantiene una incidencia moderada entre 20 y 39 años de edad (150-200 casos por 100.000 habitantes), disminuyendo nuevamente a partir de esas edad hasta casi desaparecer a partir de los 55 años de edad.

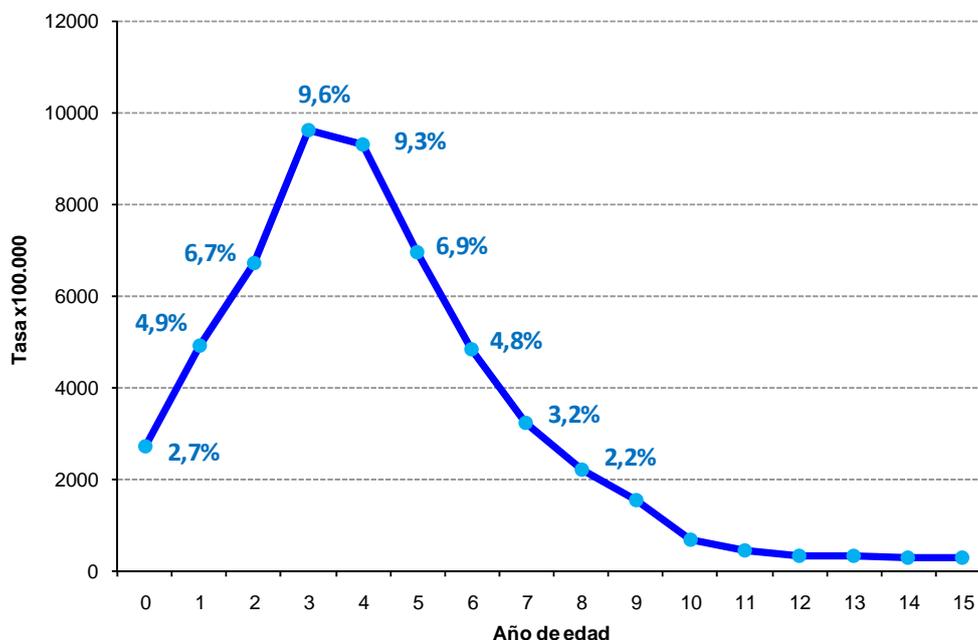
Incidencia de varicela por edad Asturias 2006-2016





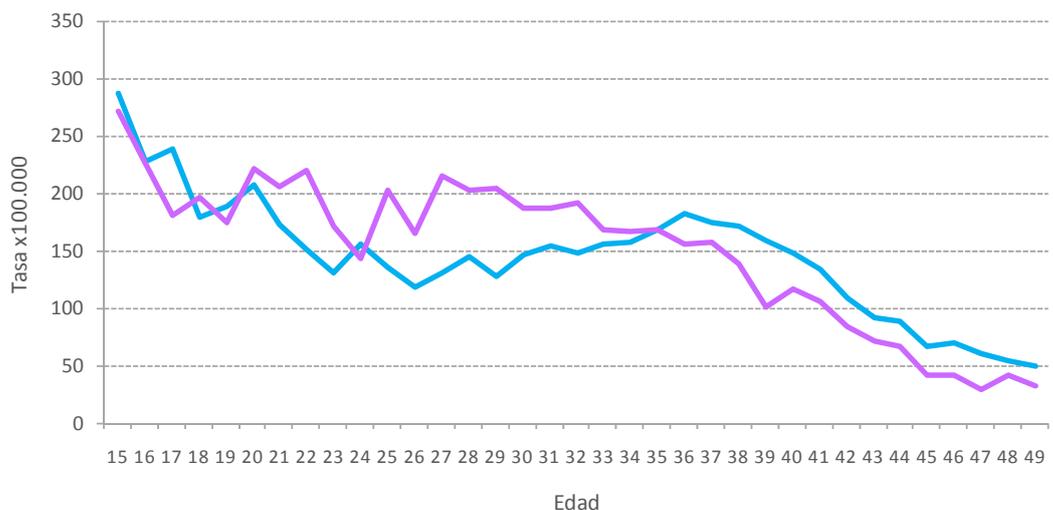
En la infancia, la incidencia es máxima a los 3 y 4 años de edad, con tasas de más del 9% anual, coincidente, como es de esperar, con la edad generalizada de socialización de los menores.

Incidencia de Varicela en Asturias por edad (OMI-AP), 2006-2016



Las mujeres en edad fértil (15-49 años) muestran un patrón parecido, con incidencias moderadas (150-200 casos por 100.000 habitantes) entre los 17 y los 37 años de edad, disminuyendo progresivamente a partir de esa edad.

Varicela en Asturias por edad y sexo (OMI-AP) 2006-2016

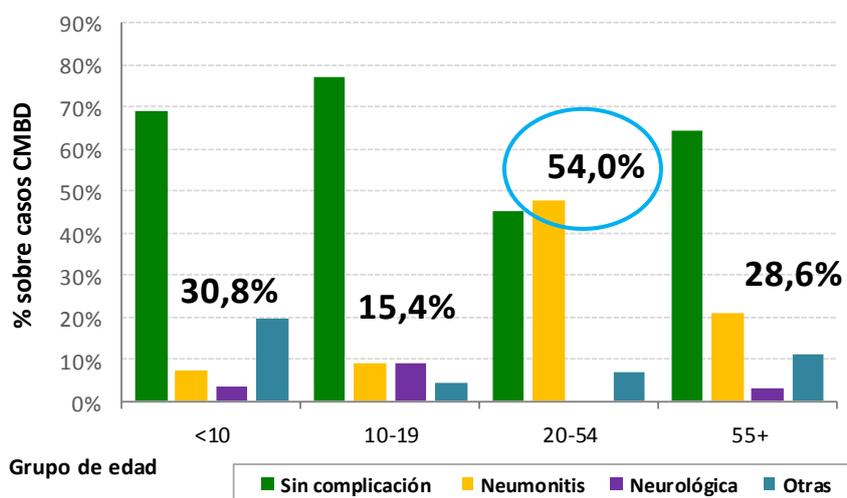
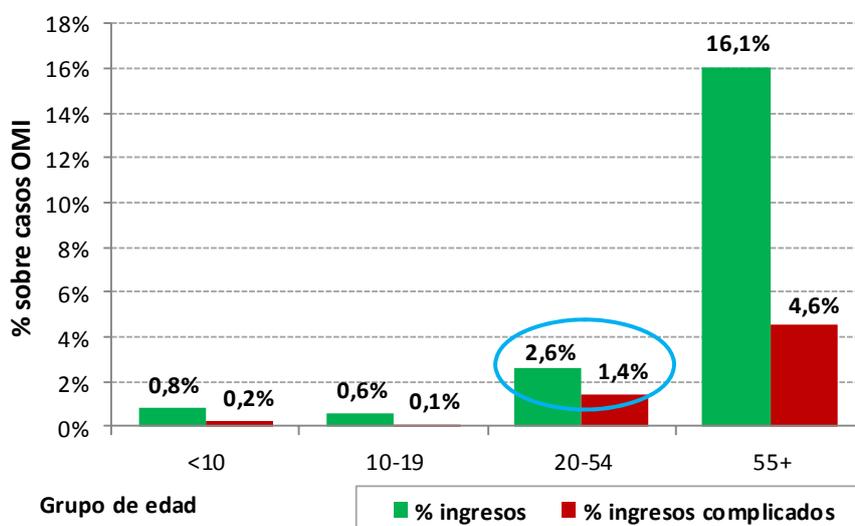




En un estudio en el que se compararon el número de casos de varicela atendidos en Atención Primaria (OMI-AP) con los casos de varicela ingresados (CMBD), en Asturias entre los años 2006 a 2013, se ve que el porcentaje de casos ingresados, respecto a los casos vistos en AP, es muy baja en menores de 20 años, y aumenta a partir de esa edad, con un 2,6% de ingresos en 20-54 años y un 16,1% a partir de los 55 años. Sin embargo, entre los casos ingresados, la mayor proporción de complicaciones ocurre en 20-54 años de edad, principalmente por neumonitis.

Gravedad de la Varicela en Asturias por edad (OMI-AP y CMBD), 2006-2013

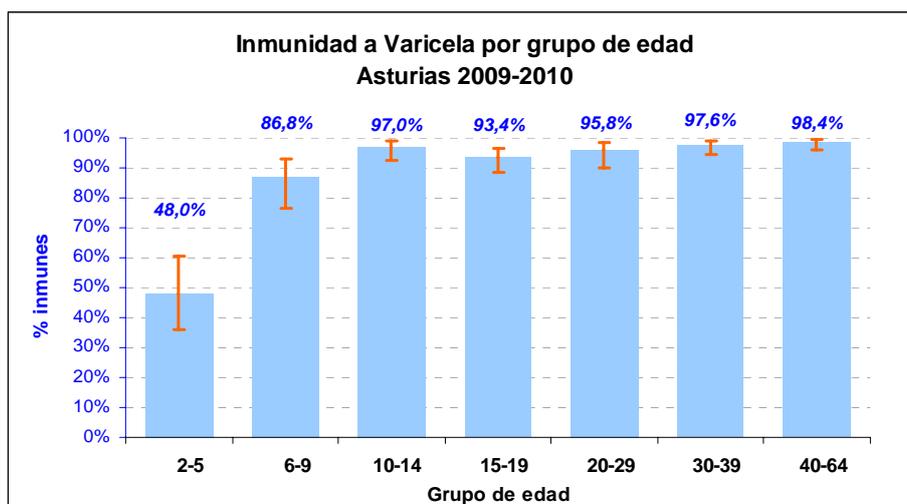
- a) Casos ingresados (CMBD) sobre casos vistos en AP (OMI)
- b) Complicaciones en casos ingresados (CMBD)



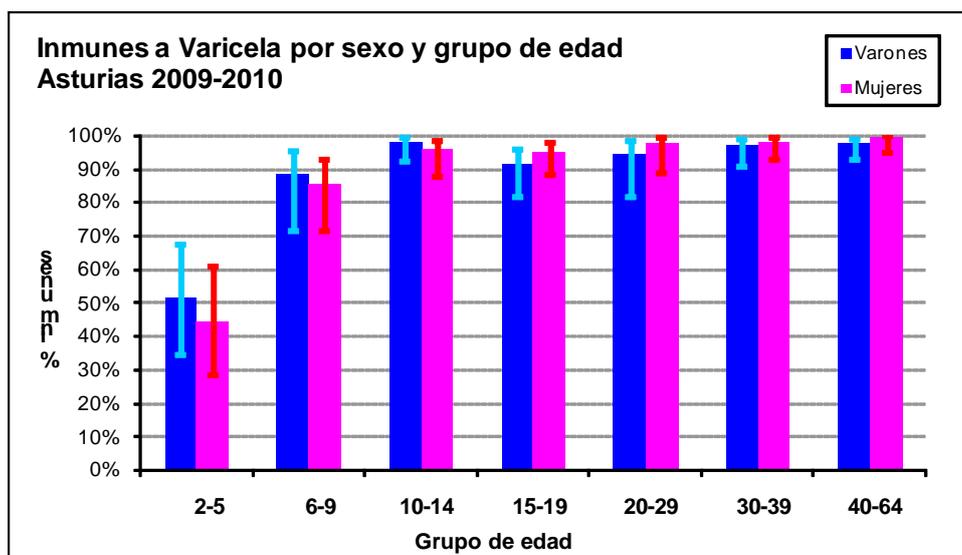


Estudios de seroprevalencia

En la II Encuesta de Seroprevalencia de Asturias, realizada en 2009-2010 (ESP 2009-10), se encontró que la prevalencia de inmunes aumenta rápidamente en los primeros años de vida, pasando de un 48% a los 2-5 años a un 87% a los 6-9 años y llegando al 97% a los 10-14 años (donde se incluyen al menos 3 cohortes que recibieron vacunación de rescate a los 10 años de edad desde 2006). La prevalencia de inmunes es algo más baja a los 15-19 y 20-29 años (93% y 96% respectivamente) y alcanza el 98% a partir de los 30 años de edad. Aún así, **persiste una apreciable bolsa de susceptibles entre los 14 y los 36 años de edad, donde se acumula el 34% del total de susceptibles entre 2 y 64 años y el 70% de los susceptibles entre los 14 y los 64 años.**



El perfil de inmunidad por sexo es similar, y no hay diferencias significativas en ningún grupo de edad. A partir de los datos de inmunidad en mujeres en este estudio, la estimación que se puede realizar es que un **2% de las embarazadas en Asturias serían susceptibles**, con un intervalo de confianza (IC95%) entre el 0,5% y el 8%.

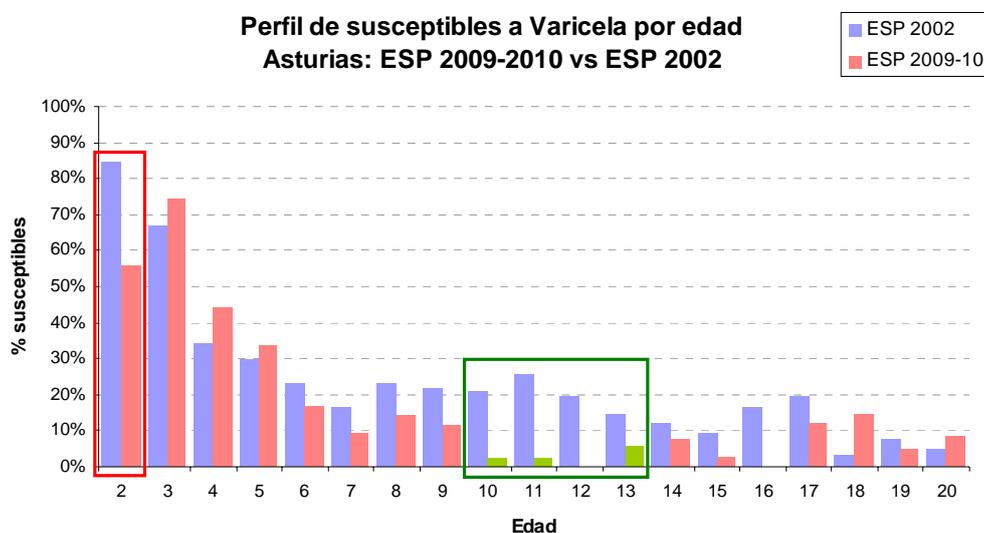




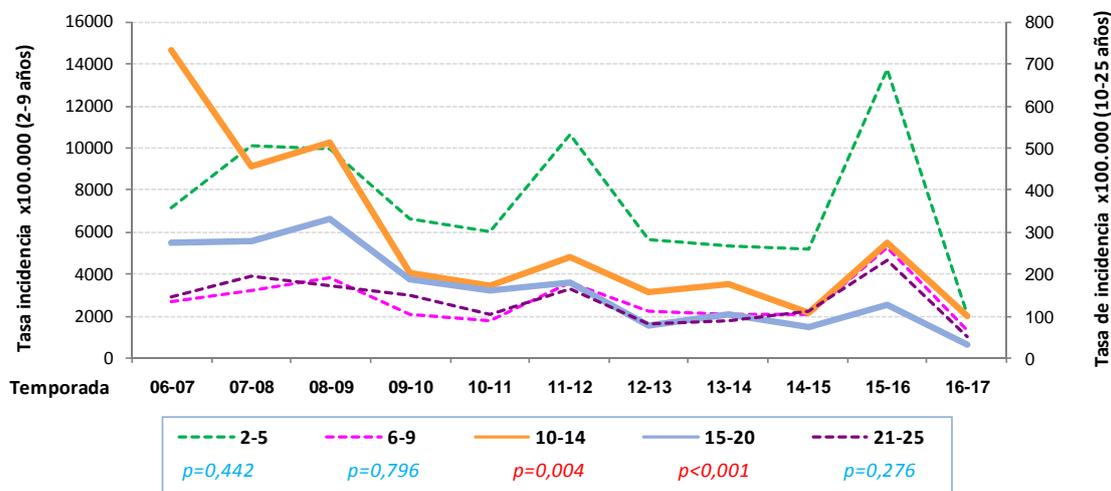
Impacto de las actuaciones de Prevención y Control

a) Vacunación de rescate

En base a los datos de los dos Estudios de Seroprevalencia realizados en Asturias, y comparando el perfil de susceptibles por edad (de 2 a 14 años de edad) entre la I Encuesta de Seroprevalencia de Asturias, realizada en 2002 (ESP 2002) cuando prácticamente no se usaba esta vacuna, y la II Encuesta de Seroprevalencia de 2009-2010, se aprecia el impacto de la vacunación en la disminución de susceptibles, tanto en las cohortes con vacunación de rescate a los 10 años de edad (10-13 años de edad en la encuesta) como de la vacunación fuera de programa a los 2 años de edad. Sin embargo no se aprecia este impacto en los niños de 3 y 4 años de edad, con coberturas de vacunación referida del 22,7% (IC95%: 7,6-51,1%) y 15,9% (IC95%: 5,8-37,0%).



Por otro lado, valorando la evolución de la incidencia por grupos de edad, entre 2 y 25 años, desde la temporada 2006-07 (inicio de la vacunación de rescate) hasta ahora, solo hay una tendencia lineal descendente significativa en las cohortes a las que correspondió esta vacunación de rescate (10-14 años y 15-20 años), pero no en el resto de grupos de edad.

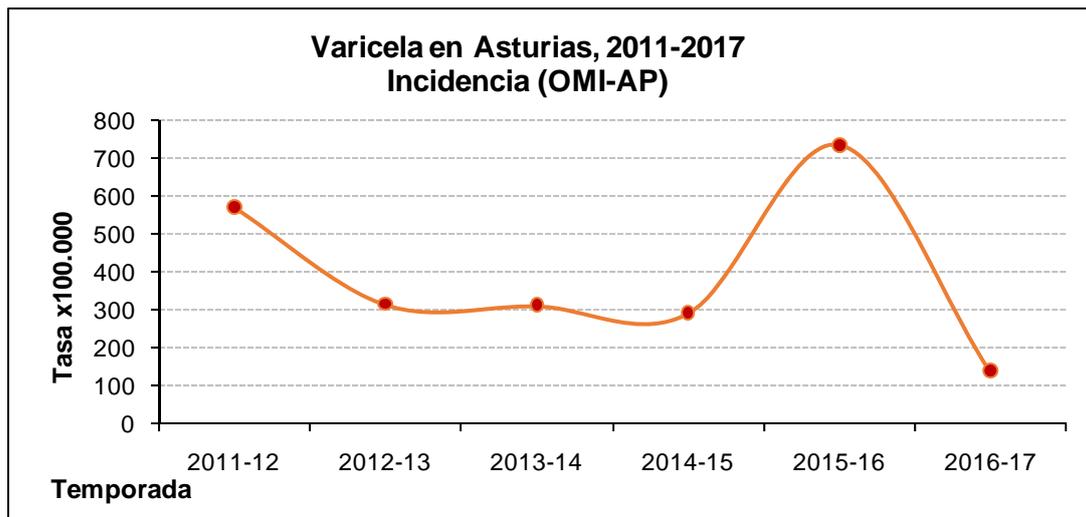




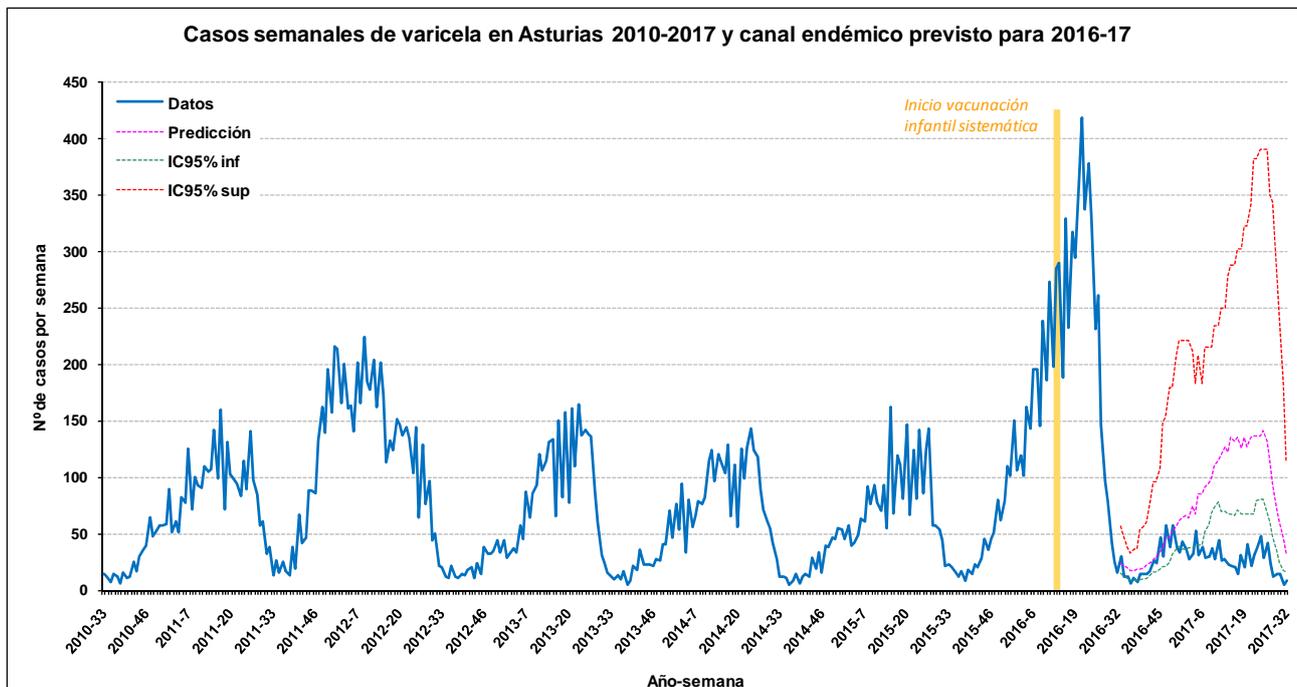
b) Vacunación infantil sistemática

Para valorar el impacto inmediato del inicio de la vacunación sistemática infantil frente a varicela, se ha comparado la incidencia de varicela en la primera temporada completa posvacunal (2016-2017) con los datos medios de las 5 temporadas anteriores (2011-2016).

Con respecto al periodo de referencia, en la temporada 2016-17 la incidencia descendió un 69%, pasando de una tasa media de 443 casos por 10⁵ a 138 casos por 10⁵ (p<0,0001).

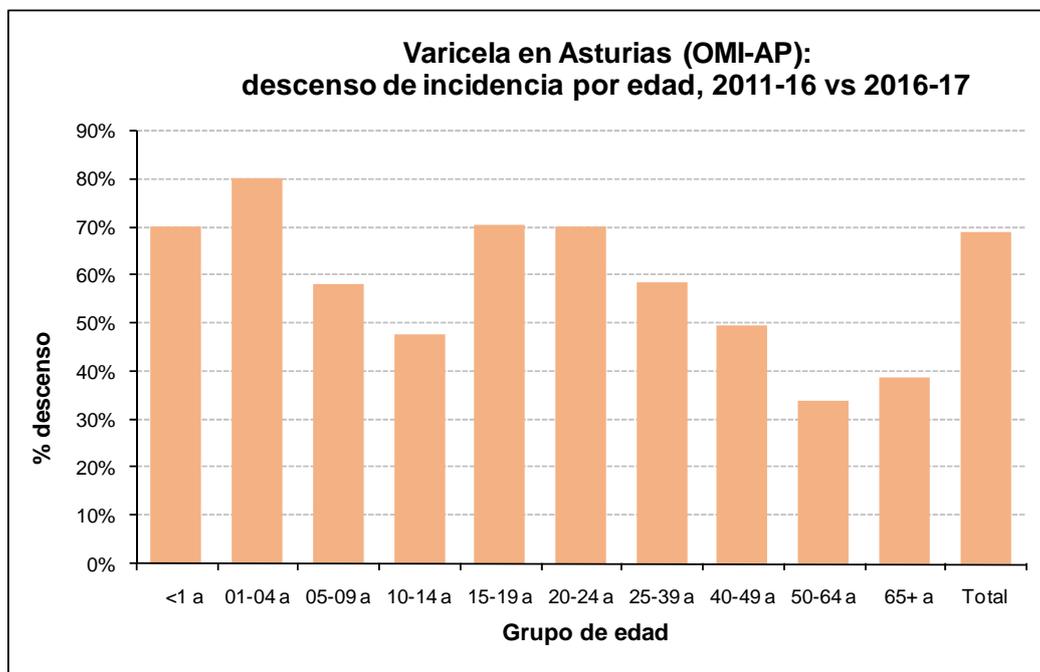
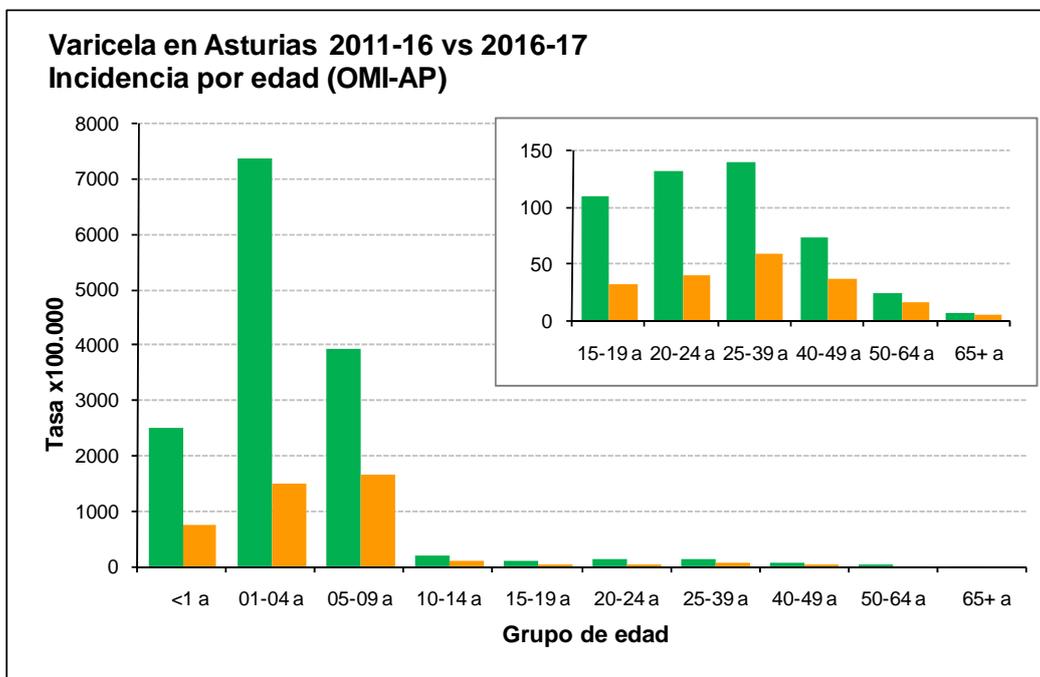


A su vez, en 2016-17 la serie de datos perdió el patrón estacional habitual, manteniéndose por debajo del límite inferior del IC95% del canal endémico desde la semana 6/2017.



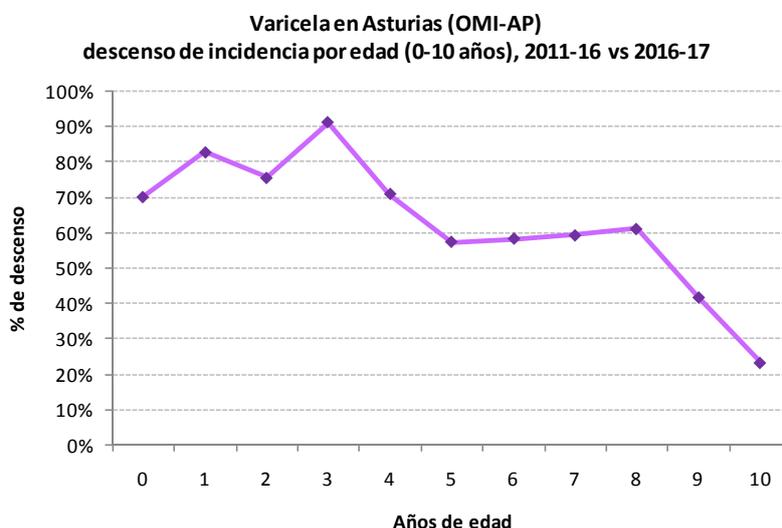
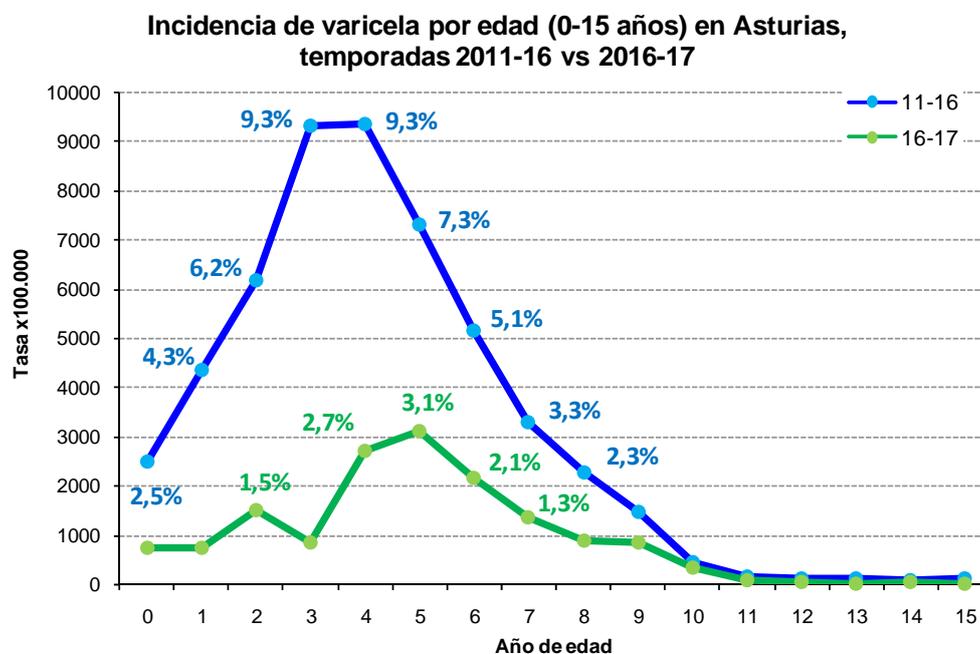


La incidencia descendió en todos los grupos de edad, tanto en las cohortes vacunadas como en las no vacunadas, con mayores descensos en las edades donde las incidencias eran más altas antes de la vacunación.

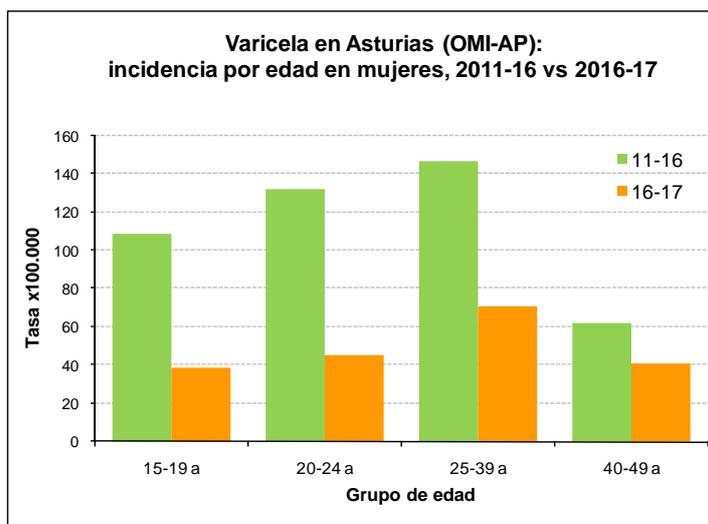




El mayor impacto ocurrió en las edades de vacunación infantil, con 1 año (-83%; $p < 0,0001$) y 3 años de edad (-91%; $p < 0,0001$), y el menor a los 10 años de edad (-23%; $p = 0,232$), donde ya se realiza vacunación de rescate desde 2006. Los mayores descensos ocurrieron en los grupos de edad de 1-4 años (-80%), <1 año (-70%), 15-14 años (-61%) y 5-9 años (-58%), siendo menores en el resto de las edades.



Este descenso importante de incidencia también se aprecia en las mujeres en edad fértil, especialmente entre los 15 y 39 años de edad, donde la incidencia es más alta, y mucho menos a los 40-19 años, donde las incidencias previas ya eran más bajas.

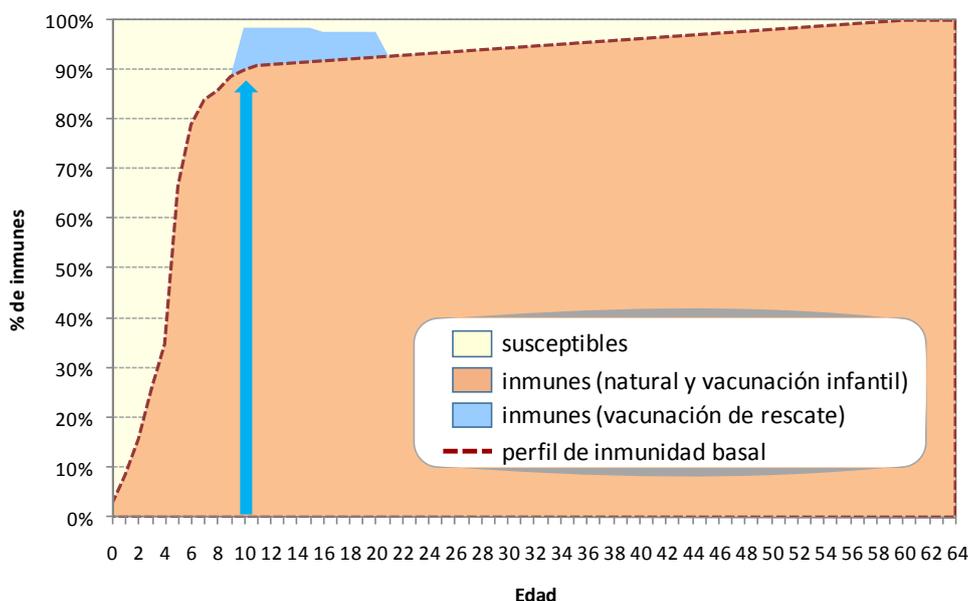


Esta situación implica un **descenso brusco de la circulación del virus** en Asturias, en relación tanto a haber implantado una vacunación suplementaria a los 3 años de edad, que era la edad de máxima incidencia, como a la alta incidencia de enfermedad en la temporada anterior.

La consecuencia directa es la **creación de una bolsa de susceptibles**, entre quienes no les ha tocado la vacunación, pero tampoco han pasado la enfermedad, principalmente en niños en edad escolar (4 a 9 años de edad), en los que es previsible que en las próximas temporadas ocurra un nuevo brote de varicela (fenómeno “luna de miel”).

A partir de los datos de seroprevalencia de inmunidad (Encuestas de Seroprevalencia) y de los datos de incidencia por edad, se ha ajustado un modelo basal de perfil de inmunidad frente a varicela por edad en Asturias, incluyendo el impacto previsto de la vacunación de rescate (a los 10 años) ajustado al año 2016.

Modelo de perfil de inmunidad a varicela por edad en Asturias (modelo basal ajustado a 2016)

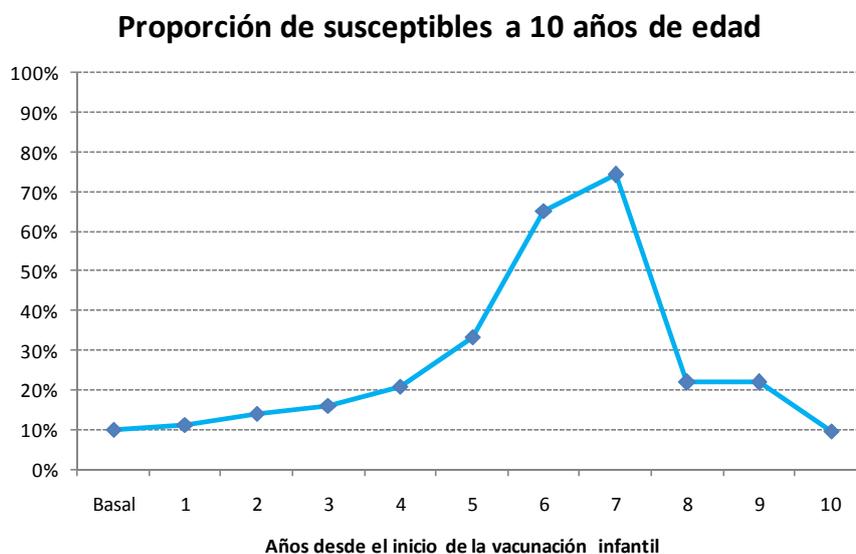




Sobre este modelo se ha ajustado el impacto de implantar la vacunación infantil sistemática en la infancia, a partir de 2016, tal como se ha establecido en Asturias, iniciando la vacunación con la primera dosis al 1º año de edad (a los 15 meses) y la segunda dosis a los 3 años, y con una vacunación suplementaria (durante 2 años) con la 1ª dosis a los 3 años y la 2ª dosis a los 10 años. Para el cálculo se ha utilizado un valor de eficacia de la vacunación del 85% con 1 dosis y del 98% con 2 dosis (ECDC, 2015), y una cobertura estimada del 98% en el 1º año de vida, del 92% a los 3 años y del 87% a los 10 años (estimadas a partir de los datos de cobertura de Asturias).

Asumiendo que la implantación de la vacunación, a los 15 meses y los 3 años de edad, suponga una interrupción brusca de la circulación del VVZ, lo que se corresponde de forma bastante aproximada a la situación real, la consecuencia directa es la creación de una **“bolsa de susceptibles”, entre los 4 y los 9 años de edad**, constituida por las personas a las que no les corresponde la vacunación, pero que tampoco van a pasar la enfermedad (inmunidad “natural”) por la interrupción de la circulación viral. En base a la población de 2016, se estima que esta bolsa incluiría a unas 17.800 personas.

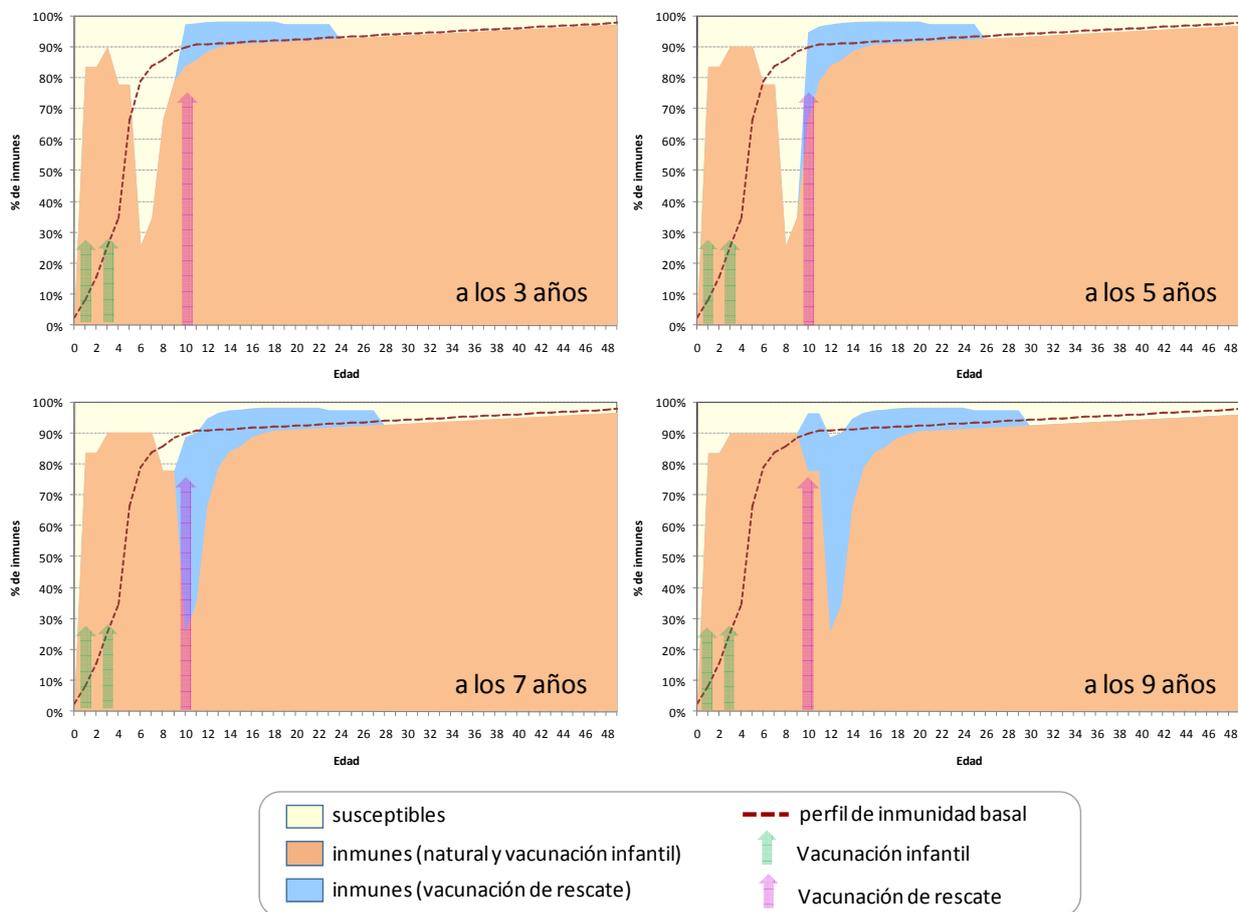
Dado que con el paso del tiempo los integrantes de la bolsa de susceptibles van teniendo cada vez más edad, **la vacunación de rescate establecida a los 10 años de edad pasa a ser fundamental** para eliminar esta bolsa y evitar el paso de susceptibles a la edad adulta. La previsión del modelo muestra que, en los próximos 7 años la proporción de personas susceptibles que llegue a los 10 años de edad ira aumentando de manera continúa hasta alcanzar el máximo en el 7º año (para 2023), donde hasta un 70% de las personas de 10 años podría ser aún susceptible.



En los gráficos siguientes se muestra la evolución del perfil de inmunidad, en base al modelo indicado, a lo largo de los siguientes años tras el inicio de la vacunación infantil sistemática, en los que se aprecia la generación de la bolsa de susceptibles y su eliminación paulatina por la vacunación de rescate a los 10 años de edad.



Evolución del perfil de inmunidad a varicela por edad en Asturias tras implantar la vacunación infantil sistemática (modelo estático)



La principal consecuencia de la generación de una “bolsa de susceptibles”, que se tardaría 7 años en eliminar, es la posibilidad de que ocurran brotes de varicela importantes, en edad escolar, tras algún tiempo de interrupción de la circulación del virus (fenómeno “luna de miel”).

A su vez, el descenso de la incidencia en mujeres en edad fértil implica que la proporción de susceptibles no vaya disminuyendo con la edad y se mantenga, por lo que, en caso de brote en la bolsa de susceptibles, **el riesgo de casos de varicela en mujeres embarazadas aumenta.**



Recomendaciones establecidas en el Programa de Vacunaciones de Asturias

Dado el mayor riesgo de gravedad y complicaciones en adultos, el Calendario de Vacunaciones del Adulto de Asturias (2014) recomienda la **vacunación frente a varicela a todos los adolescentes y adultos seronegativos** frente al VVZ, si bien la determinación serológica de inmunidad solo está indicada en personas que no cumplan criterios de presunción de inmunidad (incluyendo el recuerdo específico de haber pasado la enfermedad) y presenten indicaciones médicas, ocupacionales o epidemiológicas (incluyendo el embarazo).

Específicamente, se recomienda valorar la situación inmune frente a varicela de las mujeres embarazadas durante el seguimiento del embarazo y vacunar, tras el parto, a las que resulten seronegativas.

A su vez, el Calendario de Vacunaciones del Adulto de Asturias (2014) establece las pautas indicadas de **profilaxis posexposición**, con inmunoglobulina, en caso de exposición significativa a varicela en las siguientes circunstancias relacionadas con el embarazo y el parto:

- Embarazadas que no cumplan criterios de inmunidad.
- Recién nacidos de madre que presentó el comienzo de la varicela dentro de los 5 días antes del parto, o en el transcurso de las 48 horas posteriores a él.

Esta profilaxis debe realizarse idealmente con **inmunoglobulina específica frente a varicela-zoster (IgVZ)**, pero este producto no está comercializado en España y debe conseguirse como medicamento extranjero (existen dos productos comerciales: VariZIG® de aplicación IM y Varitect® de aplicación IV). Como alternativa, puede utilizarse **inmunoglobulina humana inespecífica o polivalente (Ig polivalente)**, ya que la población actual de la que se obtiene mantiene títulos altos de anticuerpos frente a a varicela, si bien esta indicación no está recogida en su ficha técnica. Dado que la profilaxis posexposición debe iniciarse lo antes posible, la profilaxis se iniciara con Ig polivalente a menos que se pueda asegurar la disponibilidad de IgVZ antes de las 72 horas tras la exposición.

La inmunoglobulina debe aplicarse lo antes posible tras la exposición, preferiblemente en las primeras 72 horas (3 días) y hasta 96 horas (4 días) tras la exposición. En EEUU se recomienda el uso de inmunoglobulina hasta 10 días tras la exposición.



Propuesta de recomendaciones de cribado de inmunidad frente a varicela en el embarazo

Se recomienda realizar un cribado serológico de inmunidad frente al VVZ a todas las embarazadas, en base a las siguientes consideraciones:

- La existencia de una proporción baja, pero no desdeñable, de susceptibles entre las mujeres en edad fértil, especialmente entre los 15 y los 39 años de edad.
- El mayor riesgo de enfermedad grave o complicada en caso de infección por el VVZ en la edad adulta (incluyendo a las mujeres embarazadas), que incluye la indicación de vacunación para todo adulto seronegativo recogida en el Programa de Vacunaciones de Asturias
- El riesgo moderado de embriopatía en caso de infección por varicela durante los 2 primeros trimestres del embarazo.
- La existencia de pautas específicas de profilaxis posexposición para la prevención de las consecuencias de la exposición al VVZ en embarazadas no inmunes.
- El cambio actual en la epidemiología de la varicela en Asturias que, para los próximos 7 años, puede aumentar el riesgo de infección por VVZ en mujeres embarazadas seronegativas.

En caso de realizarse, se recomienda que se valore la situación inmune frente a varicela ya en la consulta preconcepcional. Si se detecta la falta de inmunidad se debería completar la vacunación (2 dosis separadas, al menos, 1 mes), antes del inicio del embarazo.

Si no se ha realizado antes, se recomienda que se valore la situación inmune frente a varicela en la primera visita de control del embarazo, para establecer, desde el inicio, la necesidad de profilaxis posexposición en las embarazadas no inmunes, en caso de exposición al VVZ. Todas las mujeres embarazadas, que se hayan confirmado como seronegativas al VVZ, deberán recibir una pauta completa de vacunación tras el parto.

Para la valoración de la situación inmune frente a varicela, se considerarán inmunes a las mujeres que:

- Tengan documentación de haber recibido una pauta completa de vacunación (2 dosis separadas, al menos, 1 mes).
- Tengan documentación médica de haber pasado la varicela (con más de 12 meses de edad), confirmada por laboratorio o por diagnóstico clínico establecido por un médico.
- Se considerará relevante el recuerdo positivo de haber pasado la varicela (con más de 12 meses de edad), o de haber estado expuesta claramente a un caso de varicela y no haber pasado la enfermedad (hasta 21 días después de la última exposición), pero, ante cualquier duda, se recomienda confirmarlo mediante una prueba serológica.

Servicio de Vigilancia Epidemiológica

Fecha 10/11/2017