

ORIGINALES

Eficacia de la vacuna antivari­cel­a durante un brote de la enfermedad en niños escolares. Utah, 2002-2003

Maryam B. Haddad, MSN, MPH, FNP^{a,b}, Mary B. Hill, MPH^c, Andrew T. Pavia, MD^d, Caroline E. Green, CHES, BSN^b, Aisha O. Jumaan, PhD, MPH^e, Anindya K. De, PhD^f y Robert T. Rolfs, MD, MPH^{b,g}

OBJETIVOS: En el contexto de un brote de varicela en 2 escuelas primarias de Utah, realizamos una investigación para valorar la eficacia de la vacuna, describir la gravedad de la enfermedad y examinar los factores de riesgo para la varicela intercurrente (es decir, varicela en los vacunados).

MÉTODOS: Se solicitó a todos los padres que cumplieron un cuestionario sobre los antecedentes médicos de su hijo. Se entrevistó a todos los padres de niños que habían presentado varicela recientemente y se comprobaron los certificados de vacunación. Se remitieron algunas lesiones para su análisis con la reacción en cadena de la polimerasa (PCR).

RESULTADOS: Devolvieron los cuestionarios cumplimentados 558 (93%) de 597 padres de alumnos de la escuela A, y 924 (97%) de 952 alumnos de la escuela B. Un total de 83 alumnos (57 sin vacunar y 26 vacunados) pasaron la varicela durante el periodo del brote, desde octubre de 2002 hasta febrero de 2003. Ocurrieron otros 17 casos entre contactos domésticos, incluidos lactantes y adultos. En el análisis de PCR se obtuvo el virus natural de la varicela. La eficacia de la vacuna fue del 87%. Los factores de riesgo para la varicela intercurrente fueron los siguientes: presencia de eccema, vacunación ≥ 5 años antes del brote y vacunación a edades ≤ 18 meses. Al limitar el análisis a los niños vacunados ≥ 5 años antes del brote, los vacunados a edades ≤ 18 meses tuvieron más probabilidades de presentar varicela inter-

currente (riesgo relativo = 9,3; intervalo de confianza del 95%, 1,3-68,9).

CONCLUSIONES: La vacuna, administrada por más de 100 proveedores de asistencia sanitaria a 571 niños durante un periodo de 7 años, fue eficaz. Los factores de riesgo para la varicela intercurrente sugieren un cierto grado de interacción biológica de la edad en el momento de la vacunación con el tiempo transcurrido desde entonces.

Aunque la infección primaria por el virus varicela zoster suele ser benigna, antes de la autorización de la vacuna en 1995 la varicela provocaba aproximadamente 11.000 hospitalizaciones y 100 fallecimientos anuales en Estados Unidos. La mayoría de estas muertes y hospitalizaciones ocurrieron en sujetos previamente sanos, sin inmunodepresión subyacente^{1,2}. Después de autorizarse la vacuna, a medida que aumentó la cobertura vacunal en la población infantil disminuyó la incidencia de la varicela en todos los grupos de edad³.

A pesar de esta disminución, siguen ocurriendo brotes de la enfermedad, incluso en los sujetos vacunados⁴⁻⁷. Estos brotes pueden generar preocupación en el sentido de que la eficacia de la vacuna sea menor en la práctica, en comparación con la eficacia del 70 al 90% prevista en los estudios previos a la autorización de la vacuna⁸. De hecho, la eficacia fue sólo del 44% durante un brote ocurrido en una guardería de New Hampshire en 2000-2001⁵, y del 56% durante un brote en una escuela primaria de Minnesota en 2002⁷.

El Advisory Committee on Immunization Practices recomienda la vacunación antivari­cel­a a todos los niños de 12 a 18 meses, así como que se exija la vacunación u otra evidencia de inmunidad, para ingresar en la escuela^{8,9}. En 2002 se introdujo en Utah un nuevo requerimiento de la vacuna para los niños del jardín de infancia. Este requerimiento se aumentará en un curso cada año, de modo que en 2014 ningún niño desde el jardín de infancia hasta el 12.º curso deje de presentar pruebas de su inmunidad antivari­cel­a. Son posibles las exenciones en los niños con contraindicaciones médicas para la vacunación o cuyos padres tengan creencias personales o religiosas en contra de ésta.

Presentación parcial en la 41st Annual Meeting of the Infectious Diseases Society of America, San Diego, 9-12 de octubre de 2003.

^aEpidemic Intelligence Service, Epidemiology Program Office, Centers for Disease Control and Prevention. ^bUtah Department of Health. ^cSalt Lake Valley Health Department. ^dUniversity of Utah School of Medicine and Primary Children's Medical Center. ^eViral-Vaccine Preventable Diseases Branch, Epidemiology and Surveillance Division, National Immunization Program, Centers for Disease Control and Prevention. ^fDivision of Applied Public Health Training, Epidemiology Program Office, Centers for Disease Control and Prevention. ^gNational Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, Centers for Disease Control and Prevention.

Durante el año escolar de 2002-2003 se detectó un brote de varicela, después de que un niño vacunado desarrolló la enfermedad, complicada por una grave celulitis por estreptococos del grupo A que requirió la hospitalización. Los padres del niño observaron que otros compañeros de éste, que estaban vacunados, presentaban también la enfermedad. Las enfermeras escolares corroboraron esta observación y declararon numerosos casos de varicela en 2 escuelas primarias del mismo distrito escolar; también señalaron que muchos padres, personal escolar y proveedores de asistencia sanitaria extrahospitalaria expresaban sus dudas sobre la eficacia de la vacuna. Nosotros llevamos a cabo una investigación para valorar dicha eficacia, así como para describir la gravedad de la enfermedad y examinar los factores de riesgo para la varicela intercurrente.

MÉTODOS

Todos los alumnos de las 2 escuelas llevaron a casa una carta donde se explicaba el estudio y se solicitaba la colaboración voluntaria de los progenitores (o custodios). En las 2 escuelas asistían niños desde el jardín de infancia hasta el 6.º curso (edades de 5 a 12 años), con 24 aulas en la escuela A (597 alumnos) y 37 en la escuela B (952 alumnos), durante el año escolar 2002-2003. Los padres cumplimentaron un cuestionario sobre el aula del niño, el sexo, la fecha de nacimiento, la historia de varicela, la fecha de la vacunación antivariela y el proveedor que la aplicó, las medicaciones y la historia de procesos como asma y eccema; también otorgaron su consentimiento para comprobar la historia vacunal del niño.

Cuando en un cuestionario se hacía constar una enfermedad reciente con las características de la varicela, entrevistamos a los padres para solicitar más detalles sobre la gravedad del proceso. Un caso de varicela se definió como la aparición del exantema sin otra causa aparente. La varicela se presenta clásicamente como un exantema maculopapulovesiculoso, pruriginoso y de comienzo agudo. La varicela intercurrente podría no progresar hasta la fase vesiculosa¹⁰, de modo que la catalogación de varicela efectuada por los padres se aceptó para algunos niños vacunados que fueron casos leves y habían tenido relación epidemiológica con casos clásicos. Los exantemas con < 50 lesiones se clasificaron como leves; los de 50 a 500 lesiones, como moderados, y los de > 500, como graves. La enfermedad se catalogó, asimismo, como grave si se asociaba con fiebre durante 5 días, complicaciones invasivas u hospitalización. La enfermedad que ocurrió > 42 días después de la vacunación se consideró intercurrente.

La situación vacunal individual se comprobó mediante el Utah Statewide Immunization Information System y los registros vacunales. Se solicitaron sistemáticamente los registros vacunales en los niños pertenecientes a las siguientes categorías: a) niños con varicela durante el curso escolar 2002-2003, independientemente de la situación vacunal descrita; b) niños sin vacunar ni antecedentes de varicela, que no presentaron la enfermedad durante el año escolar; c) niños vacunados, y d) alumnos desde el jardín de infancia hasta el tercer curso. Debido a las limitaciones de los recursos, no pudieron obtenerse los registros de los niños mayores no vacunados que presentaban una historia previa de varicela.

Se solicitó a los padres de los niños con un exantema en curso que permitieran la toma de muestras de las lesiones para analizarlas con la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) en el Centers for Disease Control and Prevention (CDC) National Varicella Laboratory. Se amplificó el virus mediante estimuladores consensuados para el virus de la varicela zoster, como se ha descrito anteriormente¹¹. Los productos PCR se secuenciaron y compararon con secuencias conocidas vacunales y del virus natural.

Todos los niños cuyos padres recordaban un episodio primario de varicela antes del 1 de octubre de 2002 fueron excluidos del cálculo de las tasas de ataques, utilizadas para determinar la eficacia de la vacuna. La tasa de ataques en los niños sin vacu-

nar (TASV) se calculó como el número de casos de varicela en los niños sin vacunar dividido por el número total de niños sin vacunar y sin antecedentes de varicela. La tasa de ataques en los niños vacunados (TAV) se calculó como el número de casos de varicela intercurrente dividido por el número total de niños vacunados. La eficacia de la vacuna se calculó como $(TASV - TAV) / TASV \times 100^{12,13}$. Se calculó por separado otra tasa de ataques para medir la incidencia de una segunda aparición de varicela asociada con el brote en niños no vacunados con antecedentes de la enfermedad.

Los niños no vacunados con una segunda aparición de varicela se excluyeron de las comparaciones sobre la gravedad del proceso. Las diferencias en las características de la enfermedad entre los niños vacunados y sin vacunar se examinaron con la prueba exacta de Fisher para las variables dicotómicas, con la prueba de Wilcoxon-Mann-Whitney para las categorías ordenadas¹⁴, y con la suma de rangos de Wilcoxon para las variables continuas.

Se calculó el riesgo relativo (RR), teniendo en cuenta diferentes factores de riesgo, para la varicela intercurrente. Todos los valores de p y los intervalos de confianza (IC) del 95% fueron bilaterales; se consideraron significativos los valores de $p < 0,05$ y los IC que no incluían el valor 1,0. Se utilizaron los programas SAS 8.2 (SAS Institute, Cary, NC) y StatXact (Cytel, Cambridge, Mass). En cuanto a las características de la enfermedad y los factores de riesgo para la varicela intercurrente, no se observaron diferencias entre ambas escuelas, por lo cual se agruparon los resultados.

En su calidad de respuesta de la salud pública frente a un brote, se determinó que este estudio no constituía una investigación sobre el ser humano. El estudio fue subvencionado por el Utah Department of Health y los CDC.

RESULTADOS

Se recibieron los cuestionarios cumplimentados por los padres de 558 (93%) de los 597 alumnos de la escuela A y por los de 924 (97%) de los 952 alumnos de la escuela B. Según recordaban los padres, el 91% de los niños se hallaba presuntamente inmunizados antes del brote. Las fuentes de la inmunidad frente a la varicela, determinadas por los antecedentes de infección o vacunación, eran similares en las 2 escuelas. Los niños a partir del tercer curso tenían más probabilidades de haber presentado la infección con anterioridad (rango en los cursos, 58-80%); los niños más pequeños, nacidos después de la autorización de la vacuna en 1995, tenían más probabilidades de estar vacunados (rango, 57-78%).

El brote comenzó en octubre de 2002 y continuó hasta febrero de 2003. Ochenta y tres niños se ajustaron a la definición de casos (fig. 1). El caso índice fue un niño de primer curso, susceptible a la enfermedad, no vacunado y con exposición conocida a la varicela al viajar a otra zona del Estado a principios de octubre. En ambas escuelas, la mayoría de los casos ocurrió en el primer y el segundo cursos. Hubo casos en todos los cursos, excepto en los niños del jardín de infancia en la escuela A. Ocurrieron algunos contagios intradomiciliarios entre hermanos; los 83 casos correspondían a 66 hogares (relaciones no mostradas). Además, hubo 17 casos secundarios en contactos domésticos (rango de edades, 1 mes a 32 años) que no acudían a estas escuelas, lo que eleva a 100 el número total de casos conocidos relacionados con el brote.

Pudo comprobarse la vacunación antivariela en 432 (79%) de los 545 niños sanos que, según informaciones de los padres, estaban vacunados antes del brote. En los que no pudo comprobarse la vacunación (habitualmente

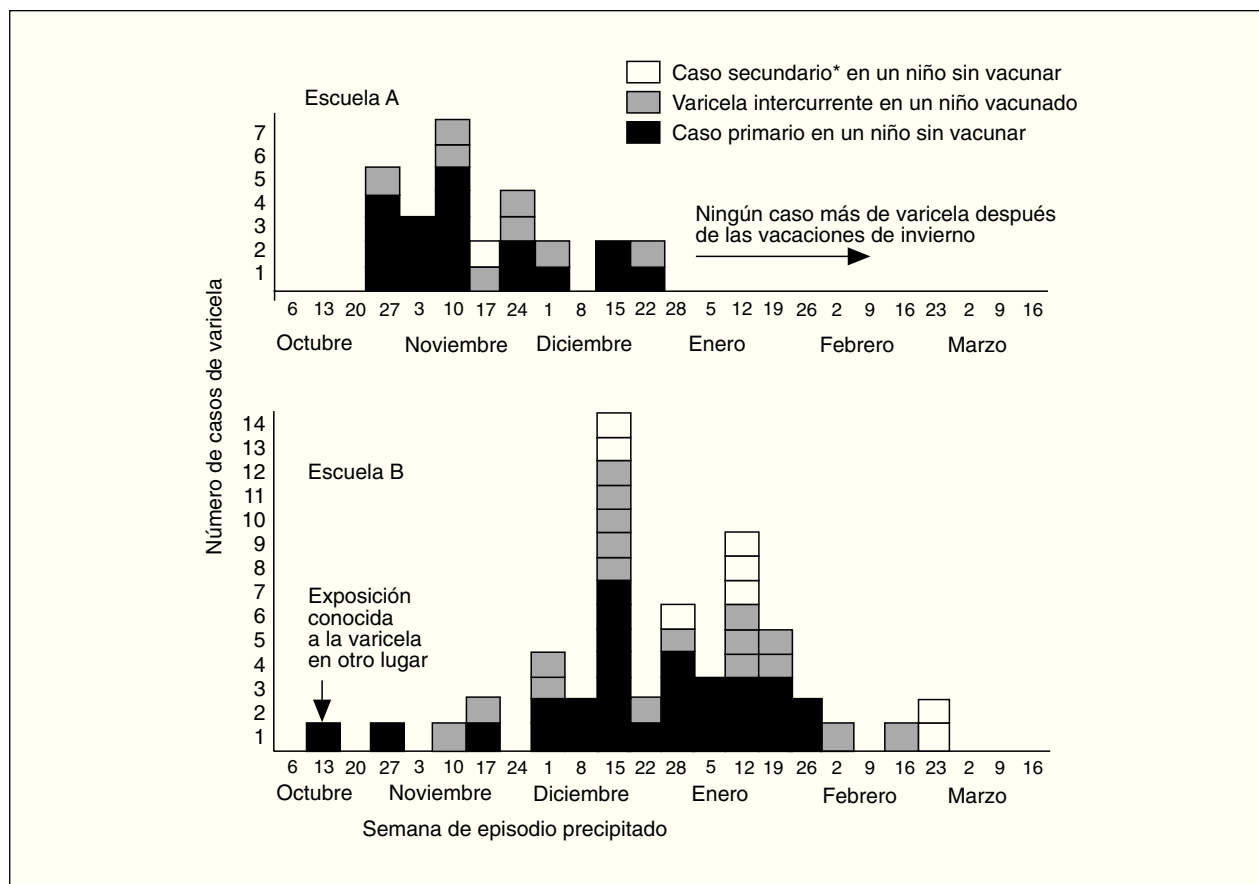


Fig. 1. Casos de varicela ($n = 83$) en las escuelas A y B, octubre de 2002 a febrero de 2003. *Los padres recordaban un episodio primario de varicela antes del 1 de octubre de 2002.

por haberla administrado fuera del Estado), los padres de 67 (13%) de ellos proporcionaron una fecha precisa de aplicación de la vacuna. En los 48 (8%) niños sanos restantes, la manifestación de los padres fue la única prueba de la vacunación. Las respuestas a los cuestionarios sugirieron inicialmente que 38 niños presentaron varicela intercurrente. Sin embargo, la administración de la vacuna antivariela sólo pudo comprobarse en 26 (68%) de ellos. Los padres de los 12 niños restantes no pudieron aportar la fecha de vacunación ni el nombre del proveedor en su carné vacunal. Durante las conversaciones de seguimiento se determinó que estos padres habían creído erróneamente que su hijo había recibido la vacuna antivariela (es decir, se trataba de niños que estaban al día en todas las vacunas requeridas, pero eran demasiado mayores para el nuevo requerimiento establecido para los niños del jardín de infancia). Por tanto, estos 12 niños fueron reclasificados como no vacunados. En los 481 niños vacunados cuyo proveedor quedó identificado por las manifestaciones de los padres o por los registros vacunales, la administración fue realizada en 25 consultorios pediátricos, 20 consultorios de médicos de familia, 6 clínicas del departamento de salud pública, 3 centros sanitarios extrahospitalarios, 2 clínicas móviles de vacunación y más de 50 ámbitos fuera del Estado. No se halló ningún registro de la vacuna antiva-

ricela en los niños cuyos padres manifestaron no haber sido vacunados.

Hubo 48 casos primarios en niños sin vacunar y 26 casos de varicela intercurrente en niños vacunados, que ocurrieron a las 2 escuelas durante el período del brote. Además, los padres de 9 niños sin vacunar informaron que el episodio de varicela que presentó su hijo durante el brote era el segundo, al haber ocurrido otro antes del 1 de octubre de 2002. El análisis PCR detectó varicela de la cepa natural en las muestras recogidas en 5 niños sin vacunar y en 3 vacunados; las muestras recogidas en otros 2 niños vacunados fueron insuficientes para realizar la prueba.

En la escuela A hubo 18 casos de varicela entre los 66 niños sin vacunar y sin historia de la enfermedad (TASV, 27%) y 8 entre los 223 niños vacunados (TAV, 4%). En la escuela B, hubo 30 casos entre los 74 niños sin vacunar y sin historia de varicela (TASV, 41%) y 18 entre los 348 niños vacunados (TAV, 5%). La eficacia de la vacuna contra la varicela de cualquier gravedad fue del 87% en cada escuela (IC del 95%, 71-94% y 78-92%, respectivamente). La eficacia frente a la varicela moderada o grave fue del 90% (IC del 95%, 76-96%) en la escuela A, y del 99% (IC del 95%, 94-99%) en la B. Las estimaciones fueron similares (es decir, eficacia $\geq 82\%$ frente a cualquier varicela) cuando se excluyó

TABLA 1. Gravedad de la varicela según la situación vacunal del niño

Características	Casos primarios en niños sin vacunar (n = 48)	Casos de varicela en niños vacunados (n = 26)	Riesgo relativo (IC)	Valor de p
<i>Clasificación de gravedad en el estudio, n.º de casos (%)</i>				< 0,01 ^a
Leve (< 50 lesiones, sin complicaciones)	7 (15%)	18 (69%)	(referente)	
Moderada o grave	41 (85%)	8 (31%)	0,4 (0,2-0,7)	
<i>Valoración de los padres de la gravedad, n.º de casos (%)</i>				0,045 ^b
Aspecto sano	4 (8%)	9 (35%)	(referente)	
Leve	29 (60%)	11 (42%)	0,6 (0,4-1,0)	
Enfermedad moderada	15 (31%)	6 (23%)	0,5 (0,3-1,0)	
<i>Descripción de los padres del exantema, n.º de casos (%)</i>				
Pruriginoso	45 (94%)	20 (77%)	0,8 (0,7-1,0) ^c	0,04 ^a
Formación de vesículas (ampollas)	43 (90%)	20 (77%)	0,9 (0,7-1,1) ^c	0,16 ^a
Con fiebre	28 (58%)	13 (50%)	0,9 (0,6-1,4) ^c	0,50 ^a
<i>N.º de días de duración-mediana (límites)</i>				
Hasta la aparición de costras (si no aparecen, hasta que no surjan nuevas lesiones)	7 (2-14)	5,5 (2-17)	No aplicable	0,59 ^d
Enfermo en cama	1 (0-5)	0 (0-4)		0,03 ^d
Incapaz de jugar	3 (0-12)	1,5 (0-10)		< 0,01 ^d
Ausencia escolar ^e	4,5 (0-12)	3 (1-3)		0,57 ^d
<i>Contacto con el proveedor de asistencia sanitaria, n.º de casos (%)</i>				0,69 ^b
Ninguno ³² (67%)	16 (62%)	(referente)		
Telefónico	6 (13%)	4 (15%)	1,3 (0,4-4,0)	
Visita al consultorio	9 (20%)	5 (19%)	1,1 (0,4-4,0)	
Servicio de urgencias u hospitalización	1 (2%)	1 (4%)	1,9 (0,1-29,2)	

^aPrueba exacta de Fisher. ^bPrueba de Wilcoxon-Mann-Whitney. ^cEl grupo de referencia se halla constituido por casos sin esa característica. ^dPrueba de la suma de rangos de Wilcoxon. ^eAlgunos niños que estuvieron enfermos durante las vacaciones escolares no faltaron ningún día a clase.

del análisis a los 113 niños sanos vacunados cuya situación vacunal no pudo comprobarse. La eficacia de la vacuna fue también similar después de excluir a los 8 niños cuya enfermedad apareció después de que un hermano contrajera la varicela. Entre los niños sin vacunar con historia de varicela, la tasa de ataques fue del 0,4% (es decir, 1 de 269) en la escuela A, y del 1,4% (8 de 502) en la escuela B.

En comparación con los niños sin vacunar que desarrollaron varicela, los niños vacunados presentaron una tendencia a que la enfermedad fuera más leve (el 15 frente al 69%) y de menor duración (mediana de días sin poder jugar: 3 frente a 1,5). Sin embargo, los padres presentaron la misma tendencia a consultar a los proveedores sanitarios (tabla 1). Un niño vacunado presentó una varicela grave (fiebre de 39,7 °C, > 500 lesiones) que requirió una hospitalización de 3 días y la administración intravenosa de antibióticos para tratar una infección cutánea secundaria por estreptococos del grupo A; el niño se recuperó completamente.

Los niños con historia de eczema tuvieron unas probabilidades 3,8 veces mayores de desarrollar varicela intercurrente, en comparación con los niños sin dicho antecedente (IC del 95%, 1,8-7,1). El tiempo transcurrido desde la vacunación, así como la edad en que se realizó ésta, fueron diferentes entre los niños vacunados que desarrollaron varicela y quienes no la desarrollaron. En comparación con los niños vacunados más recientemente, los vacunados ≥ 5 años antes del brote tuvieron más probabilidades de desarrollar una varicela intercurrente (RR = 3,0; IC del 95%, 1,4-6,4). En comparación con los niños vacunados a una edad más avanzada, los vacunados con ≤ 18 meses tuvieron más probabilidades de desarrollar una varicela intercurrente (RR = 2,6; IC del 95%, 1,2-5,6) (tabla 2). Al limitar el análisis a los 163 niños vacunados ≥ 5 años antes del brote (es decir, desde el 30 de marzo de 1995 hasta el 1 de octubre de

TABLA 2. Factores de riesgo para la varicela intercurrente entre todos los niños vacunados

Factor de riesgo	Varicela intercurrente (n = 26)	Bien (sin enfermedad) (n = 545) ^a	Riesgo relativo (IC) ^a
<i>Tiempo desde la vacunación^b</i>			
< 5 años	11 (42%)	351 (70%)	(referente)
≥ 5 años	15 (58%)	148 (30%)	3,0 (1,4-6,4)
<i>Edad en la vacunación^b</i>			
> 18 meses	10 (38%)	317 (64%)	(referente)
≤ 18 meses	16 (62%)	182 (36%)	2,6 (1,2-5,6)
<i>Otros problemas de salud</i>			
Asma	2 (8%)	28 (5%)	1,5 (0,3-5,1)
Ecema	7 (27%)	39 (7%)	3,8 (1,8-7,1)

^aPara todos los factores de riesgo, al utilizar n = 432 (niños no enfermos con administración comprobada de la vacuna) se obtuvieron unas proporciones y unos riesgos relativos similares. IC indica un intervalo de confianza del 95% bilateral. ^bn = 499: los 432 niños cuya situación vacunal pudo comprobarse + 67 niños cuyos padres proporcionaron una fecha precisa de vacunación, pero en los que no pudo hallarse ningún registro de la misma (p. ej., administración de la vacuna fuera del Estado).

1997), los vacunados con ≤ 18 meses tuvieron unas probabilidades 9,3 veces mayores de desarrollar una varicela intercurrente, en comparación con los niños vacunados después de dicha edad (14 de 98 frente a 1 de 65; IC del 95%, 1,3-68,9).

DISCUSIÓN

Este estudio apoya la utilidad del requerimiento de la vacuna antivariela para los niños en edad escolar. La eficacia de la vacuna fue muy notable, pues se estimó que se hallaba en el límite superior alcanzado en los ensayos previos a su autorización, tras administrarla más de 100 proveedores sanitarios a 571 niños durante un período de 7 años, en condiciones no controladas.

A pesar de la elevada eficacia de la vacuna en este estudio, un caso de varicela intercurrente fue lo suficientemente grave como para requerir la hospitalización. Es

posible que ocurra un fallo primario de la vacuna (es decir, la vacuna no estimula una respuesta inmunitaria protectora) en un pequeño número de vacunados¹⁰. La percepción inicial de una elevada tasa de fallos vacunales en esta población fue influida no sólo por la suposición errónea de algunos padres de que su hijo estaba vacunado, sino también por la elevada cobertura vacunal, lo que dio lugar a que aparecieran numerosos casos entre niños vacunados, a pesar de la baja tasa de ataques en estos niños. El estudio de los modelos sirve para predecir que la cobertura vacunal tendrá que alcanzar el 97% para lograr la inmunidad basal necesaria para prevenir los brotes¹⁵, lo que sugiere que éstos continuarán ocurriendo y que afectarán probablemente a un número substancial de individuos vacunados¹⁶.

Los niños nacidos después de 1995 forman una cohorte con mayores probabilidades de lograr la inmunidad frente a la varicela a partir de la vacunación. El amplio uso de la vacuna antivariela se asocia con una disminución en la incidencia de la enfermedad y en la circulación del virus natural. Los proveedores de asistencia sanitaria deben comprobar la situación vacunal de los niños mayores que no están sometidos al requerimiento de esta vacuna a su entrada en la escuela y que podrían seguir siendo susceptibles a la enfermedad en la edad adulta, cuando la varicela puede ser grave. Los proveedores no deben perder la oportunidad de ofrecer la vacunación a todas las personas aptas para ello sin antecedentes de varicela. Por ejemplo, una madre de 32 años desarrolló una varicela primaria moderada 15 días después de que su hijo escolar presentara una varicela intercurrente; la madre desconocía que la vacuna que se administró a su hijo también estaba disponible para los adultos sin inmunidad frente a la varicela.

La varicela intercurrente se ha asociado anteriormente con el asma^{17,18}. En el presente estudio no se ha hallado dicha asociación; en cambio, la historia de eccema se acompañó de un mayor riesgo de contraer una varicela intercurrente. Desconocemos si esta asociación representa un factor real de riesgo (p. ej., por alteración de la inmunidad celular)¹⁹, un factor de confusión no reconocido o un sesgo de comunicación. Este estudio se basó en un cuestionario cumplimentado por los padres para documentar los antecedentes médicos, y los padres de niños con varicela intercurrente podrían haber rellenado el cuestionario con mayor atención.

Nuestros resultados confirman los de trabajos anteriores donde se halló que el tiempo transcurrido desde la vacunación⁵⁻⁷ y la edad más temprana de ésta^{4,18} son factores de riesgo para la varicela intercurrente. En un estudio reciente de casos y controles realizado por Vázquez et al²⁰ se observó que la eficacia de la vacuna era menor durante el primer año después de la vacunación en los niños que recibieron la vacuna a una edad < 15 meses. En el contexto del brote de varicela que estudiamos, la edad más temprana de la vacunación fue un factor de riesgo para la varicela intercurrente en el subgrupo de niños vacunados ≥ 5 años antes, lo que sugiere un cierto grado de interacción biológica de la edad en la vacunación con el tiempo transcurrido desde ésta. Nuestra hipótesis es que la inmunidad se desvanece con el paso del tiempo y que la respuesta inicial a la vacunación se atenúa cuando se administra a una edad más temprana, lo cual conduce a que el paso del tiempo ejerza una ma-

yor influencia sobre el descenso inmunitario. Por otra parte, si el declive inmunitario fuera un factor principal de riesgo, cabría esperar que la eficacia de la vacuna disminuyera uniformemente con el tiempo; sin embargo, en el estudio de Vázquez et al se halló que dicha eficacia se mantenía constante entre el segundo y el octavo año después de la vacunación²⁰.

Nuestro estudio adolece de varias limitaciones, incluidos el sesgo y la clasificación errónea. En este brote, la mayoría de los casos ocurrieron en el primer y el segundo cursos, en niños nacidos poco después de que estuviera disponible la vacuna y que, por tanto, tenían más probabilidades de que hubiera transcurrido un mayor lapso de tiempo desde la vacunación. Pero dicho lapso podría estar relacionado también con el riesgo de exposición a la varicela, debido a que la proporción de casos que ocurrieron en los cursos primero y segundo implica que los alumnos tenían un mayor riesgo de exposición durante el brote. Los informes de los padres sobre la historia de varicela se aceptaron como válidos, y no se investigó la prueba serológica de inmunidad o susceptibilidad. De los 771 niños no vacunados que presuntamente tenían inmunidad adquirida de modo natural por un episodio de varicela anterior al 1 de octubre de 2002, informado por los padres, al menos 9 eran todavía susceptibles, ya que desarrollaron un segundo episodio aparente de varicela durante el brote. Dado que estos 771 niños se excluyeron del cálculo sobre la eficacia de la vacuna, si un número substancial de ellos fueran realmente susceptibles, la eficacia de la vacuna en este brote sería menor del 87% calculado. En cambio, algunos niños no vacunados y considerados susceptibles podrían haber adquirido la inmunidad durante una enfermedad anterior que los padres no reconocieran como varicela. Basándonos en las tasas más bajas de ataques en los cursos más adelantados, sospechamos que este último tipo de clasificación errónea era más probable.

Varios puntos sólidos distinguen esta investigación. Hasta donde alcanzan nuestros conocimientos, este brote de varicela es el más numeroso que se ha estudiado sistemáticamente desde que se autorizó la vacuna en Estados Unidos. Se alcanzó un número suficiente para examinar los efectos conjuntos de la edad en el momento de la vacunación y el tiempo transcurrido desde ésta. El análisis con PCR confirmó objetivamente la presencia del virus natural de la varicela en un cierto número de niños sin vacunar ($n = 5$) o vacunados ($n = 3$). Las excelentes tasas de respuestas al cuestionario contribuyeron a que la comprobación de los casos fuera muy completa. La verificación de los registros vacunales ayudó a minimizar la clasificación errónea; de otro modo, 12 niños sin vacunar se hubieran catalogado erróneamente como casos de varicela intercurrente, lo que hubiera disminuido de un modo considerable la estimación sobre la eficacia de la vacuna.

Los ensayos clínicos controlados no permiten prever las complejas acciones mutuas existentes entre las pautas cambiantes de vacunación en la infancia, los nuevos requerimientos vacunales para ingresar en la escuela y la decreciente circulación del virus natural de la varicela. Los datos continuados a partir de los brotes y los estudios de observación son necesarios para poner en claro el papel de la edad en el momento de la vacunación así como la posibilidad del declive inmunitario. Si el re-

traso de la vacunación hasta que el niño tiene más de 18 meses mejora la respuesta inmunitaria, esta ventaja podría quedar contrarrestada por el hecho de que los niños más pequeños quedasen expuestos a la infección primaria. Además, los proveedores de asistencia sanitaria serían comprensiblemente reacios a evitar cualquier oportunidad de vacunar a niños de 12 meses. A medida que la epidemiología de la varicela va evolucionando en Estados Unidos, nuestros mayores conocimientos sobre los beneficios a largo plazo y las limitaciones de la vacunación universal antivariola servirán para poner en claro si está justificado modificar las pautas vacunales, por ejemplo mediante la administración de una dosis de refuerzo²¹.

AGRADECIMIENTO

Los directores, el personal escolar y las familias de las escuelas A y B no sólo aportaron los datos, sino también su inestimable entusiasmo hacia esta investigación. Estamos particularmente agradecidos a las enfermeras escolares Sharee Merkley y Jody Stubler. Tim Duffy y los pediatras afiliados al Primary Children's Medical Center atrajeron nuestra atención hacia este brote. Dagmar Vitek, Sue Nicodemus e Ilene Risk, del Salt Lake Valley Health Department, y Linda Abel, Nicole Stone y Phil Gresham, del Utah Department of Health (UDOH), facilitaron los debates sobre el estudio mantenidos con el distrito escolar, los proveedores de la vacuna y el Utah's Vaccine Advisory Committee. Nancy Pare y Sandra Schulthies comprobaron los registros vacunales a través del Utah Statewide Immunization Information System. Xavier Cabezas y Susana Crane tradujeron al español los instrumentos del estudio. Vladimir Loparev y Scott Schmid (CDC) realizaron las pruebas analíticas con las muestras. Bhrett Lash, Mona Marin y Barna Tugwell, del Epidemic Intelligence Service, participaron en los debates iniciales sobre los objetivos y el diseño del estudio. Lois Haggard (UDOH) ofreció sus consejos sobre el análisis estadístico. C. Kay Smith-Akin (CDC) aportó ayuda editorial y Janet Blair (CDC) contribuyó con su revisión crítica del original.

BIBLIOGRAFÍA

- Meyer PA, Seward JF, Jumaan AO, Wharton M. Varicella mortality: trends before vaccine licensure in the United States, 1970-1974. *J Infect Dis.* 2000;182:383-90.
- Galil K, Brown C, Lin F, Seward J. Hospitalizations for varicella in the United States, 1988 to 1999. *Pediatr Infect Dis J.* 2002;21:931-5.
- Seward JF, Watson BM, Peterson CL, et al. Varicella disease after introduction of varicella vaccine in the United States, 1995-2000. *Jama.* 2002;287:606-11.
- Galil K, Fair E, Mountcastle N, Britz P, Seward J. Younger age at vaccination may increase risk of varicella vaccine failure. *J Infect Dis.* 2002;186:102-5.
- Galil K, Lee B, Strine T, et al. Outbreak of varicella at a day-care center despite vaccination. *N Engl J Med.* 2002;347:1909-15.
- Tugwell BD, Lee LE, Gillette H, Lorber EM, Hedberg K, Cleslak PR. Chickenpox outbreak in a highly vaccinated school population. *Pediatrics.* 2004;113:455-9.
- Lee BR, Feaver SL, Miller CA, Hedberg CW, Ehresmann KR. An elementary school outbreak of varicella attributed to vaccine failure: policy implications. *J Infect Dis.* 2004;190:477-83.
- Centers for Disease Control and Prevention. Prevention of varicella: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep.* 1996;45:1-36.
- Centers for Disease Control and Prevention. Prevention of varicella. Update recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep.* 1999;48:1-5.
- Centers for Disease Control and Prevention. Varicella (chickenpox) clinical case definition. [citado 28 de marzo de 2004]. Disponible: www.cdc.gov/epo/dphsi/casedef/varicella.current.htm.
- Loparev VN, Argaw T, Krause PR, Takayama M, Schmid DS. Improved identification and differentiation of varicella-zoster virus (VZV) wildtype strains and an attenuated varicella vaccine strain using a VZV open reading frame 62-based PCR. *J Clin Microbiol.* 2000;38:3156-60.
- Comstock GW. Evaluating vaccination effectiveness and vaccine efficacy by means of case-control studies. *Epidemiol Rev.* 1994;16:77-89.
- Orenstein WA, Bernier RH, Hinman AR. Assessing vaccine efficacy in the field. *Epidemiol Rev.* 1988;10:212-41.
- Moses LE, Emerson JD, Hosseini H. Analyzing data from ordered categories. *N Engl J Med.* 1984;311:442-8.
- Halloran ME, Cochi SL, Llewellyn TA, Wharton M, Fehrs L. Theoretical epidemiologic and morbidity effects of routine varicella vaccination of preschool children in the United States. *Am J Epidemiol.* 1994;140:81-4.
- Fine PEM, Zell ER. Outbreaks in highly vaccinated populations implications for studies of vaccine performance. *Am J Epidemiol.* 1994;139:77-90.
- Izurieta HS, Strebel PM, Blake PA. Postlicensure effectiveness of varicella vaccine during an outbreak in a child care center. *Jama.* 1997;278:1495-9.
- Verstraeten T, Jumaan AO, Mullooly JP, et al. A retrospective cohort study of the association of varicella vaccine failure with asthma, steroid use, age at vaccination, and measles-mumps-rubella vaccination. *Pediatrics.* 2003;112(2). Disponible: www.pediatrics.org/cgi/content/full/112/2/e98.
- Engler RJM, Kenner J, Leung DYM. Smallpox vaccination: risk considerations for patients with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2002;110:357-65.
- Vázquez M, LaRussa PS, Gershon AA, et al. Effectiveness over time of varicella vaccine. *Jama.* 2004;291:851-5.
- Gershon AA. Varicella vaccine – are two doses better than one [editorial]. *N Engl J Med.* 2002;347:1962-3.