



Bibliografía

Tema del Mes

Tema del mes: Septiembre 2005

**Historias de la vacunología:
Sobre los orígenes de la varicela y su vacuna**

Autor: Dr. José Tuells (tuells@ua.es)

Palabra clave: varicela

Sobre los orígenes de la varicela y su vacuna

Siempre estuvieron aquí. Las propiedades de latencia y reactivación de aquellos virus fueron evolucionando junto a la propia humanidad y la acompañaron durante las primeras migraciones que salieron de África hacia Asia y posteriormente a Europa (1). La estrecha relación que mantenían con el hombre hizo que éste minimizara sus efectos. Producían enfermedades en apariencia benignas que fueron observadas como formas menores de otras más graves o mejor conocidas.

Hace menos de cien años se empezaron a conocer sus formas de presentación o sus efectos y apenas treinta que se desarrolló la primera vacuna para combatirlos.

La actualidad quiere que ahora se hable de ellos por el creciente consenso en la necesidad de incluir aquella vacuna en los calendarios sistemáticos infantiles. Después de 70 millones de años los virus varicela-zoster (VVZ) siguen siendo una presa escurridiza (1) .

Comunes e inmutables

Cuando los dinosaurios dominaban la tierra durante el periodo Jurásico (hace 210 millones de años) los ancestrales herpesvirus ya estaban muy vivos. Los míticos dinosaurios se extinguieron al final del Cretácico (145 millones de años) pero los herpesvirus supieron adaptarse mejor y sobrevivieron. Análisis de filogenética molecular sugieren que el progenitor de los virus varicela-zoster aparece durante el Paleoceno, hace 65 millones de años, cuando proliferaron los primeros mamíferos (1,2) .

Desde entonces, los VVZ desarrollaron su modelo bifásico de supervivencia como "varicela" (infección primaria) o "zoster" (reactivación). En tiempos prehistóricos, el virus aseguraba su supervivencia en pequeños núcleos de población mediante su forma "zoster", desarrollada por los adultos para transmitirla luego a niños que no habían contraído previamente la varicela. El crecimiento demográfico y el inicio de los grandes asentamientos urbanos cambió el mecanismo de propagación del VVZ que empezó a hacerlo como "varicela" transmitida de niños a niños que vivían en proximidad. Este mecanismo persiste todavía en la actualidad, siendo las escuelas infantiles el foco principal de contagio (1) .

El VVZ pertenece a la familia herpesvirus, que se divide en tres subfamilias y ocho grupos (**Tabla 1**) . Tiene, como se ha visto, dos formas clínicas de presentación, la varicela, enfermedad exantemática de distribución universal y alta contagiosidad, típica de la infancia, con un evidente patrón estacional (invierno, primavera) en países templados y que casi todo el mundo ha padecido antes de llegar a la edad adulta. La

reactivación del virus, latente en las raíces sensoriales de los ganglios dorsales, produce el zoster, que afecta a adultos (ancianos) y pacientes inmunodeprimidos de manera esporádica (3) .

Tabla I. CLASIFICACIÓN DE LA FAMILIA HERPES VIRUS

<p>Alfavirus : Tienen la capacidad de permanecer de forma latente en las neuronas y pueden reactivarse en las raíces de ganglios dorsales.</p> <ul style="list-style-type: none"> • HHV-1: Herpes simple tipo 1 (herpes simple oral y genital, herpes neonatal, gingivostomatitis herpética, queratoconjuntivitis, encefalitis) • HHV-2: Herpes simple tipo 2 (herpes simple oral y genital, meningitis) • HHV-3: Varicela zoster (varicela, herpes zoster, S. de Ramsay-Hunt)
<p>Betavirus : Ciclo reproductivo lento, las células infectadas aumentan de tamaño. Los virus pueden permanecer de forma latente en glándulas secretoras, células linfoides, riñón y otros tejidos.</p> <ul style="list-style-type: none"> • HHV-5: Citomegalovirus (neumonitis intersticial, coriorretinitis) • HHV-6: Exantema súbito (roseola), pitiriasis rosada de Gibert • HHV-7: Pitiriasis rosada de Gibert, exantema súbito, fiebre recurrente en niños, síndrome de fatiga crónica
<p>Gammavirus : Se replican principalmente en células linfoblásticas.</p> <ul style="list-style-type: none"> • HHV-4: Epstein-Barr (mononucleosis, carcinoma nasofaríngeo, linfoma de Burkitt, leucoplasia oral vellosa, linfomas policlonales difusos en sida) • HHV-8: Sarcoma de Kaposi, linfomas primarios, enfermedad multicéntrica de Castleman.

Convivientes con el ser humano, los VVZ han ido evolucionando y adaptándose genéticamente desde tiempo inmemorial y sería posible prever futuras mutaciones, aunque estas se produjeran muy lentamente. Este argumento avala y refuerza la hipótesis de vacunación universal de la varicela en la infancia. Si todos los niños estuvieran vacunados, una cepa mutante de VVZ tendría menos oportunidad de convertirse en un problema relevante de salud pública (1) . Los VVZ por su característica de latencia y recurrencia son uno de los pocos virus que producen enfermedades específicas en humanos de los que se ha podido demostrar que sobrevivieron en el hombre primitivo o en unidades familiares aisladas.

Nombres y metáforas

El origen del término “varicela” se presta a varias interpretaciones (4,5) . Hay quienes piensan que es un diminutivo irregular de “variola” (viruela) (6) procedente del latín “varius” “variado o moteado” (7) . Otro autor cita, en un antiguo manual de pediatría, que el término fue introducido por Vogel en 1764 y que derivaba de “varus” “grano” (8) .

En inglés se conoce a la varicela como “*chickenpox*”. Las razones de esa denominación son inciertas. Una opinión (9) cita a Richard Morton como el primero en utilizarlo en la literatura cuando, en 1694, describió al “*chickenpox*” como una forma leve de viruela. Parece que a finales del siglo XVII era una palabra bastante común y que “chicken” se utilizaba en el sentido de “pusilánime, gallina”. Otro antiguo intento de explicar el nombre con otra derivación se debe a Thomas Fuller en 1730, que aventuró la posibilidad de que procediera de “las pequeñas manchas que deja, como si el niño hubiera sido picado por las uñas de un pollo (*chicken*)” (9) . Fagge en 1886, asocia el término a “*chikpease*” derivado del francés “pois chiche” y del latín “cicer”. La textura y el color crema de una semilla de garbanzo son similares a una vesícula pustulosa de varicela en fase temprana de desarrollo. Lerman señala en su curioso artículo (9) los diferentes nombres que en distintas culturas ha recibido el garbanzo (hummus, chimtza o Kichererbse) y hace una divertida consideración final “si un médico español hubiera sido el primero en advertir que la vesícula de la varicela se parece a un garbanzo, ¿nos habría dejado como legado etimológico ¡el garbanzopox!?”.

Versiones en inglés antiguo anotan su procedencia de “cicen” refiriéndose a un “corral de aves” y también de la palabra “gican” que significa “picar” en alusión a las molestias de las lesiones pruríticas .

Por lo que se refiere al vocablo “zoster” su procedencia parece mas clara, en griego clásico los guerreros usaban un “zoster” (un lazo como un cinturón) para asegurar su armadura y también del latín, “cingulus”, “faja” derivaría el nombre común usado para “zoster” en inglés: “shingles”. Ambas palabras aluden a la propagación dermatológica del rash alrededor del tronco y hacia la espalda y abdomen.

El nombre de "herpes" se atribuye a Hipócrates y procedería del griego "arrastrarse" empleado para describir el desarrollo de las vesículas en rash de herpes simple y zoster. Plinio distinguió entre las dos enfermedades y describió la aparición característica del herpes zoster en una parte del tronco. Celsus describe las lesiones del zoster "extendiéndose como una serpiente a la manera de un cinturón".

La varicela tiene términos diferentes para cada idioma, veamos algunos ejemplos: francés: *varicelle* ; escandinavo: *skaalkopper*, *skoldkopper*, *vandkopper*, *vattenkopper* ; alemán: *windpocken*, *wasserpocken*, *spitzblattern*, *varizellen* ; italiano: *varicella*, *vaiuolo acquaiulon* (10) .

La construcción de estos vocablos revela el papel "menor" de la varicela, su caminar clandestino frente a otras enfermedades "hermanas" y "mayores", especialmente la viruela. Las raíces del inglés (*chicken-pox*) refieren a *pock* o *pockes* (bolsa o saco, de *poc* o *pocca*) que se alteraron tomando el nombre fonético de *pox* usado desde el siglo X para dar nombre a un conjunto de enfermedades diferentes, caracterizadas por presentar pústulas eruptivas en la piel. *Smallpox* o *small pock*, pequeñas pústulas, es el nombre que se da a la viruela en inglés para distinguirlo de la sífilis (*great pox*). Para denominar a la viruela en alemán se utiliza *blattern* y *pocken* que significan vejiga o bolsa y en italiano se usa *vajuole* o *vajuolo*.

Las raíces para la varicela son similares, sin embargo, aunque permaneció "confundida" como forma benigna de la viruela supo encontrar su sonido a modo de aria leve y obtener sus metáforas. Su gran y veloz transmisibilidad o las características de sus pústulas le dieron nombres como "viruelas locas", viruela del viento", "*petite verole volante*", "viruela ovina", "viruela del agua", "lechina", "crystalli", "revaglione" o "peste cristal" etc. (11)

Encontrándose a sí misma

La antigua Babilonia reflejó en textos cuneiformes una lesión que los Acadios llamaban "bubu´tu" (12) . Era su manera de llamar a las vesículas en la piel. Los síntomas y signos de la enfermedad con lesiones "bubu´tu" eran un rash cutáneo que se propagaba llegando a la cavidad oral y la cara, infectiva, frecuente en jóvenes, pero que también afectaba a adultos de ambos sexos, la lesión en la piel podía ser vesicular, pustular o hemorrágica y el pronóstico llegaba a ser fatal en algunos casos. El signo patognomónico era la aparición de vesículas en la piel.

Hay muchas enfermedades exantemáticas que cursan con vesículas en algún estadio de su historia natural, entre ellas la sífilis, viruela o varicela. Aunque los textos acadios no ayudan a distinguir entre ellas, parece claro que los médicos de la época (siglo XVII AC y posteriores) conocían y se intercambiaban información sobre ellas. Cabría afirmar que la varicela, confundida en ocasiones con la viruela o el alastrim (la forma menor de viruela) y más difícil de diagnosticar, produjo epidemias en la población infantil del Asia menor, Egipto y Mesopotamia.

Mientras, como se ha visto, el zoster fue descrito por griegos y romanos, la varicela carece de visibilidad durante siglos jugando un papel de estricto secundario cuando no de mero figurante.

En la búsqueda de su propia identidad intentó hacerse notar y dar sus primeros pasos, que debían empezar sin duda por separarse de la viruela. Una cita (11) referida a los médicos italianos del XVI Vidus e Ingratus viene en su ayuda cuando estos la señalan como algo diferente de la viruela y la nombran "crystalli o revaglione". Aunque Morton (1694) fuera el primero en citarla junto con Fuller (1730) (como *chickenpox*) y se atribuya a Vogel (1764) el llamarla varicela (*varicella*) se trataba básicamente de vocablos. Su verdadera salida a escena se produce cuando William Heberden en 1767 lee un texto en el Colegio de Médicos de Londres en el que indica que "la varicela (*chickenpox*) también llamada viruela de los cerdos (*swinepox*) es una enfermedad benigna, todavía importante en relación a la viruela, con quien fue mucho tiempo confundida, ya que hay quienes tienen la falsa creencia que si se padece la varicela estarán inmunes frente a la viruela" (13) . Heberden diferencia claramente el curso clínico de la varicela que el llamó *variolae pusillae*, afirmó que los que padecen varicela "no son capaces de tenerla otra vez" y llegó a describir un intento de transmitir la enfermedad a una persona inmune (13) . Heim y Trousseau también hicieron hincapié un poco después sobre la especificidad de esta entidad y su opinión fue casi admitida universalmente (11) . En 1789, Guillermo Cullen le dedica un capítulo en su libro "Elementos de Medicina Práctica" que titula "De la varicela volante o cristalina" (14) .

Algún tiempo después sobre todo a mitad del siglo XIX hubo quien defendía todavía la unidad etiológica entre viruela y varicela como los famosos vieneses Hebra y Kaposi. Talamón, un autor francés, sostenía que “varicela vacuna, varoloide y viruela no serían más que las formas diferentes de una misma enfermedad, los efectos de un mismo virus o microorganismo modificado atenuado o exaltado, por pasos sucesivos del animal al hombre y del hombre al animal”. Este concepto unitario se abandonó al observar que la viruela no confiere inmunidad contra la varicela y viceversa, destacándose también que la vacunación antivariólica inmuniza contra la viruela pero no contra la varicela. En pleno siglo XX (Sahlí, 1926) todavía había defensores de esta teoría unitaria que finalmente quedó sepultada. En 1892, Osler había puesto claramente las cosas en su sitio escribiendo: “no hay ninguna duda que la varicela es una afección muy distinta de la viruela y hasta el presente sin relación entre ellas”, describiendo que “un ataque de una de ellas no confiere inmunidad frente a la otra” (4) .

¿Quién eres tú, quién soy yo?

Los avatares de la varicela no acabaron aquí. Separada por fin de la viruela intentó reconocerse como germen independiente. Steiner, en 1875, había demostrado que la varicela está causada por un agente infeccioso transmitiendo la enfermedad a niños por inoculación de muestras de fluido de vesículas procedentes de pacientes con varicela. Pero la naturaleza del agente permanecía desconocida. Fue años después cuando Tyzzer en 1904 inició sus estudios de una epidemia de varicela en la prisión de Bilibid (Filipinas) (15) . Allí comprobó que muchos de sus pacientes con varicela tenían cicatrices producidas por la viruela o marcas debidas a la vacunación contra esta. Entonces escribió que “si las dos enfermedades son idénticas como dice Hebra, es difícil explicar porqué después de haber pasado o estar vacunado de viruela no estás protegido frente a una forma suave de varicela” (15) . Sabiendo que la viruela produce lesiones en los monos y en las córneas de los conejos, Tyzzer inoculó con fluido de vesículas de varicela a algunos monos y córneas de conejo. Analizando muestras de las lesiones de estos casos, concluyó en 1906 que “el carácter negativo de estas inoculaciones indica claramente que la enfermedad es distinta de la viruela” (15, 17) . También observó que aunque la varicela estaba considerada como una enfermedad infantil la epidemia en Filipinas se había producido en adultos. Fue el primer informe que reconocía la ocurrencia de varicela en adultos en zonas tropicales y que justificó por razones de “raza, clima y confinamiento en una prisión”. Tyzzer tomó una serie de biopsias cutáneas de las lesiones de once casos de varicela, sus secciones teñidas con eosina-azul de metileno todavía retienen el color. El mismo publicó fotografías tomadas con cámara lúcida de los típicos cambios celulares. Basado en sus estudios Tyzzer recomendaba efectuar el diagnóstico diferencial de casos de varicela y viruela, rápidamente, con un examen microscópico de las lesiones cutáneas. Así quedó descrito en 1906 el procedimiento que ahora se conoce como “Tzanck test”. Tomando como base los estudios de Tyzzer, Goodspasture inició en 1921 una serie de experimentos con animales para demostrar que las inclusiones intranucleares son una característica de la infección por herpes virus, asumiendo por analogía que la varicela estaba causada por un virus (5) .

Sin embargo, la varicela no se encontraba sola, su destino se había unido, nuevamente, a otra enfermedad, el herpes zoster. En 1888 el médico vienés Janos von Bókay fue probablemente el primero en sugerir la relación entre ambas enfermedades, informando sobre la evidencia científica que la exposición doméstica o familiar a casos de herpes zoster aumenta la frecuencia de casos de varicela en niños susceptibles (4,5,17) .

La transmisibilidad de la varicela como agente infeccioso se debe a Kundratitz en 1925. Observó que el fluido de la vesícula de un niño con varicela, cuando se aplica mediante escarificación en la piel de otro niño sin historia previa de varicela puede producirle un rash varicela bien de manera local o generalizada. Kundratitz también demostró que el fluido de vesícula de pacientes con zoster produce varicela cuando se inocula a niños susceptibles y que estos pueden transmitir posteriormente la varicela a contactos no inoculados. Concluyó que las dos enfermedades tiene una etiología común (4) .

Rivers en 1926 anotó la presencia de inclusiones intranucleares en testículos de monos inyectados con tejido humano de lesiones de varicela. Durante muchos años este fue el único informe de transmisión del agente etiológico a un animal experimental. Los estudios microbiológicos posteriores de Amies (1933) o Nagler & Rake (1948) añadieron más luz al carácter vírico de la enfermedad. Fue Ruska, en 1943, el primero que visualiza por medio de microscopía electrónica el virus de la varicela (5) .

En 1948 se demostró que las partículas virales de varicela y zoster eran idénticas en forma y apariencia por microscopía electrónica y que podían aglutinarse por suero de un

convaleciente que hubiera padecido cualquiera de las dos. A pesar de estos hallazgos a final de 1949 la opinión más generalizada era que había dos formas diferentes de varicela, una producida por el zoster y otra por la varicela misma.

Para deshermanarse del zoster la varicela tuvo que esperar tres años.

La "wellericela"

Figura 1. Thomas H. Weller

Tom Weller Always conducted himself a meticulous student of medicine, thoroughly schooled in the fundamentals of the scientific method. Trained as a clinical and laboratory-oriented pediatrician, he extended his capabilities into the fields of virology and parasitology. With his mentor John Enders and his associate Fred Robbins, he received the Nobel Prize for the cultivation of poliomyelitis virus in tissue cultures.

Tom willingly responded to military medical problems; he served with distinction on the Commission of Parasitology and directed its activities from 1953 to 1959, while concurrently engaged at the Harvard School of Public Health. The AFEB Commissions on Malaria and Virus Diseases profited greatly from Tom Weller's wise counsel, teaching ability, and scientific contributions.



THOMAS H. WELLER, M.D.

Cualquier controversia sobre si se trataba o no del mismo virus fue zanjada con el aislamiento del virus de la varicela por Weller y Stoddard en 1952 (16). Un mismo virus el VVZ, para dos enfermedades, varicela y zoster.

Thomas Huckle Weller, nació en Ann Arbor, Michigan, el 15 de junio de 1915 (**Figura 1**). Su padre, el doctor Carl Weller, era miembro del Departamento de Patología de la Facultad de Medicina de la Universidad de Michigan donde el propio Thomas cursó sus estudios. Como tantos notables hombres de ciencia, Tom Weller desarrolló desde niño una gran curiosidad científica y se convirtió en un ávido observador de la naturaleza. El mismo recuerda que "mi padre estaba muy interesado por la naturaleza, especialmente por los pájaros. Vivíamos en el mismo bloque que el cuidador de peces, el de reptiles y el entomólogo. Yo tenía un cuervo domesticado que me seguía de árbol en árbol y luego volaba hasta casa" (21). Durante el periodo universitario, de 1932 a 1937, Weller orienta su carrera hacia la parasitología. Al acabar sus estudios decide, tras sopesar distintas opciones, ir a trabajar a la Facultad de Medicina de Harvard donde recibe facilidades para investigar en el Departamento de Medicina Comparada y Tropical. Allí tiene la suerte de ser dirigido por dos distinguidos parasitólogos, Tyzzer y Augustine. Los intereses de Weller se amplían hacia todas las enfermedades infecciosas. Inicia entonces sus colaboraciones con John Enders que trabajaba en las técnicas de cultivo de tejidos como medio para estudiar la etiología de varias enfermedades. En sus primeros trabajos Weller se interesa en los helmintos, parásitos del hombre, describe una nueva especie de nemátodos y realiza un estudio sobre la enterobiasis. Tras obtener en 1940 un doctorado *cum laude* en parasitología en Harvard, Weller se emplea como clínico en el Hospital Infantil de Boston, allí conoce a Fred

Robbins, interesándose en la etiología de enfermedades infantiles, especialmente las causadas por virus ya que, de algunas de ellas (varicela, sarampión, rubéola o parotiditis) todavía no se había aislado el agente causal (21).

Tabla II. Contribuciones de Weller en el campo de los virus (Ligon, 2002)

Como a otros muchos investigadores la Segunda Guerra Mundial interrumpe sus trabajos. Weller ingresa en el Cuerpo Médico del ejército y es destinado al Laboratorio Médico de las Antillas en Puerto Rico, donde tuvo su primer encuentro con la esquistosomiasis, línea de trabajo que no abandonaría nunca. Tras completar 32 meses en ese destino y

Table 1. Major Contributions on Viruses by Dr. Thomas Hackle Weller

Year	Contribution
1948	First growth of mumps virus in cell culture
1948	First use of hemagglutinins to assay replication of a virus in vitro
1949	First growth of poliomyelitis virus in cultures of non-nervous tissues
1950	Isolation and incrimination of Coxsackie viruses as the cause of an outbreak of epidemic pleurodynia
1952	First evidence that alteration of virulence of poliomyelitis virus can be achieved by prolonged cultivation in vitro
1953	First recovery and serial propagation of the etiologic viruses of chickenpox and shingles
1954	Evidence that varicella and zoster viruses are similar
1956	Development of first procedures for sero-diagnosis of varicella virus
1957	First recovery of cytomegalovirus during life from infants with cytomegalic inclusion disease
1957	Demonstration of prolonged viruria and of usefulness of cultures of urine for diagnosis of cytomegalovirus
1960	First evidence that the cytomegaloviruses constitute a closely related but antigenically heterogeneous group of agents
1962	Incrimination of congenital cytomegaloviral infection as a major cause of brain damage in children
1962	First isolation and cultivation of the etiologic agent of German measles
1964-65	Demonstration that a retrospective etiologic diagnosis in congenitally infected rubella babies can be established virologically and serologically
1973	First evidence that cytomegaloviral host-parasite relationships are labile in "normal" adults
1984	Demonstration of biphasic effect of aspirin on replication of varicella-zoster virus in vitro

con el grado de Mayor, Weller vuelve a su hospital de Boston. Allí obtiene un año después la titulación como pediatra. En 1947 se une con Enders en la organización de una nueva división de Investigación en Enfermedades Infecciosas en el Childrens Medical Center (21) . Colabora habitualmente como profesor en la facultad de Medicina de Harvard y durante el periodo de 1953 a 1959 será Director de la Comisión de Enfermedades Parasitarias en el *American Armed Forces Epidemiological Board* . Fue jefe de Departamento en la Escuela de Salud Pública de Harvard y profesor de Medicina Tropical (21) .

Las contribuciones de Weller al estudio de los virus resulta notable (**Tabla II, tomada de Ligon, 2002**) y no son menores las aportaciones en el campo de los helmintos y protozoos (21) . En 1947 trabajó en el virus de la parotiditis y, en 1948, inició una excelente colaboración con Enders y Robbins que les llevó a comunicar al año siguiente que el virus de la poliomielitis puede crecer en cultivos de células de origen extraneural, utilizaron para ello la cepa Lansing del virus polio. El descubrimiento abrió un campo nuevo de investigación en los virus que podían ser cultivados en células humanas o de monos. Koprowski (1950), Salk (1954) y Sabin (1957) completaron el ciclo para la polio elaborando las conocidas vacunas inyectable y oral. Weller, Enders y Robbins obtienen el reconocimiento a su trabajo que es premiado con el Premio Nóbel de Medicina de 1954 (**Figura 2**) .

Figura 2. Enders, Weller y Robbins tras recibir el Premio Nóbel de Medicina (1954)

Weller trabajó en el aislamiento de los citomegalovirus, en los coxsackie como causantes de epidemias de pleurodinia y también es conocido como el primero que aisló el virus de la rubéola (en 1962, junto a Neva y a la vez que Parkman).

Weller, como ya se ha citado, aisló el virus común para varicela y zoster, resolviendo un enigma que duraba años y acuñando el término VVZ. En su artículo de 1992 (17) (¡40 años después de su descubrimiento!) el propio Weller relata con minuciosidad el camino de esta investigación. Es una revisión sobre el conocimiento de la varicela que redacta a la saludable edad de 77 años. Allí reconoce los méritos de Goodpasture y sobre todo de Tyzzer, con quién trabajó, y reclama que el epónimo "Tzanck test" está equivocado ya que debería atribuirse al que fue su maestro (17) .

La lista de honores y premios recibidos por este nonagenario no es reproducible por extensa; en su larga carrera de más de 60 años ha publicado notables trabajos (Medline recoge artículos suyos desde los años 40´, el último de los cuales es de ¡2005!), siempre acompañado por su mujer, Kay Fahey con la que se casó en 1945 (21) .

Cuando en 1993 recibió el Premio de la Fundación Científica de Investigación del VVZ, reveló que ese honor le resultaba más gratificante que incluso el Premio Nobel: "aunque mi trabajo en el aislamiento y crecimiento del virus de la polio en cultivos de tejidos sea la mas significativa contribución que he hecho a la ciencia médica en términos de impacto global, me siento más orgulloso de mis trabajos con el VVZ. Es algo que había planeado hacer y trabajé muchos años para conseguirlo" (21) . Quizá por esta razón y por el carácter huérfano de la varicela hayamos titulado este apartado como "wellericela".

Las "varivacunas"

Durante las décadas de los años 30´ y 40´, se efectuaron varios intentos para proteger a los niños contra la varicela por medio de la transferencia pasiva de anticuerpos obtenidos de pacientes convalecientes de herpes zoster o varicela. No tuvieron éxito (4,5) .

En 1962, Ross efectuó una revisión de la escasa literatura disponible de casos severos de varicela y puso en marcha un clásico estudio sobre el uso de gammaglobulina para modificar la enfermedad. Tras una exhaustiva vigilancia de casos de varicela producidos entre contactos familiares, detalló, día a día, los síntomas de la enfermedad y la evolución de las pústulas. Observó que incrementando, según peso corporal, las dosis de gammaglobulina dentro de las 72 horas siguientes a la exposición, se modificaba notablemente el curso de la enfermedad, aunque no se prevenía. La gammaglobulina hiperinmune está indicada en embarazadas o pacientes inmunodeprimidos expuestos a casos de varicela y en pacientes con formas graves de la enfermedad (4) .

Data de los años 70´ el inicio en el uso del interferon como herramienta terapéutica, la síntesis del aciclovir por Gertrude Elion en 1977 constituyó un significativo avance.

En 1974, el grupo de Takahashi anunció que habían desarrollado una vacuna de virus vivos atenuados, probada con éxito tras prevenir la propagación de un brote de varicela en un hospital. El virus se tomó de las vesículas de un típico caso de varicela que padecía un niño japonés de tres años llamado Oka y que dio nombre a la cepa atenuada. La atenuación de la cepa Oka se consiguió tras 11 pases en cultivos de células pulmonares de embrión humano y 12 pases en células de embrión de cobaya (4) . Aunque se han hecho varios intentos de conseguir nuevas cepas, la Oka sigue siendo la que se utiliza en las actuales vacunas y es la recomendada por la OMS. La vacuna de Takahashi producida por el Instituto Biken se utiliza en Japón y otros países del continente asiático. Inicialmente fue registrada (Japón, 1986; Corea, 1988) para uso en pacientes inmunodeprimidos, generalizándose para uso de toda la población en 1989. En Europa se registró en 1984 una vacuna con una cepa derivada de la Oka, producida por Smith-Kline Beecham utilizada también para situaciones especiales. En los años 80´ el laboratorio Pasteur Merieux inició estudios para fabricar una vacuna en Francia (4) .

Tras mas de 14 años de investigación, el grupo de la doctora Gershon obtuvo una nueva variante, la cepa Oka/Merck, que fue autorizada por la FDA en 1995 para Estados Unidos y así mismo en Alemania y Suecia (4) . Desde 2003 este producto (Varivax ®) está autorizado en España (3) . También se autorizó en 1998 otra vacuna (Varilrix ® , cepa Oka/Rit) con la indicación de uso hospitalario y solo para grupos de riesgo, que en 2003 amplió su indicación. Ambas se utilizan para la inmunización activa en la prevención primaria de varicela en personas sanas susceptibles (3) .

Heberden señalaba hace 238 años que la varicela "causaba tan poco peligro o angustia para el paciente que estos rara vez era consultados para atender esta enfermedad y que por tanto rara vez la veían, por otra parte los libros apenas se ocupaban de ella" (13) . El propio Weller reseña que 200 años después en el libro de texto de pediatría (1936) que utilizó durante su carrera de Medicina se hace una muy breve mención a la varicela (4) . Hemos comprobado que en el libro de Parish (1965) (18) , una obra de referencia sobre la historia de las inmunizaciones, ni siquiera se la menciona (aunque bien es cierto que la vacuna estaba aún por descubrir, en 1974).

Weller ha destacado, sin embargo, el cada vez mayor significado social de la varicela. Estudios realizados en diferentes países han analizado los costes directos, originados por la enfermedad y sus complicaciones, y los indirectos, derivados de la carga social que origina el absentismo escolar o laboral del enfermo y de los padres o las personas que cuidan al niño (19) .

Un estudio publicado en España en 2001 observó que el coste por enfermo de varicela incluyendo los casos atendidos en atención primaria y que no requieren hospitalización, era de 96,24€ (32,47€ de coste directo y 63,77€ de coste indirecto) (20) .

Parecidos avatares a los que fue sometida cuando era una enfermedad omitida, confundida, hermanada o desdeñada han perseguido a la varicela en relación con su vacuna, que ha añadido a los anteriores adjetivos el de controvertida. La creencia generalizada de que se trata de una enfermedad benigna que todo el mundo puede padecer, las dudas iniciales sobre la eficacia y seguridad de la vacuna, el desconocimiento de la duración de la inmunidad vacunal, el posible desplazamiento en adquisición de la infección a la edad adulta con un mayor riesgo de complicaciones, la incidencia de zoster en vacunados y la eficiencia de los programas vacunales han sido los argumentos presentados en contra de la vacunación universal (19) . La experiencia recogida en países como EEUU y Japón que disponen de cohortes epidemiológicas con que comparar la era pre y post-vacunal muestran con evidencia científica la necesidad de la vacunación (19) .

Es obvio promover la vacunación frente varicela entre la población en riesgo, tal como se viene haciendo desde el final de la década de los ochenta, Preblud ha añadido que toda la población infantil debería también beneficiarse de la vacunación "no en virtud de la severidad de la enfermedad, sino más bien por su inevitabilidad y los costes económicos asociados" (4) . Sería deseable que el acceso a esta vacuna fuera universal para no ponerse en evidencia como elemento de desigualdad entre países pobres y ricos. La varicela y su vacuna parecen finalmente encontrar su camino y comienzan a construir su propia historia.

Notas y referencias bibliográficas

1. Grose C. Varicella-zoster virus: less immutable than once thought. *Pediatrics*, 1999; 103 (5): 1027-8

Figura 3. Lemur de Madagascar, un antiguo modelo de primate (Grose 1999)



2. Cita de Grose (1999) tomada de Martin RD. *Primate origins and evolution*. Princeton , NJ : Princeton University Press; 1990. El lemur malgache es un modelo ancestral de primate (**Figura 3**) . Los primates ancestrales evolucionaron hace 65 millones de años junto a los VVZ. Pequeños mamíferos que suelen vivir en árboles como los lemures de Madagascar pudieron, según predicciones filogénicas, estar infectados por antiguos herpesvirus.

3. Documento sobre la vacunación frente a la varicela en el calendario vacunal de la Comunidad de Madrid, Autor: Dirección General de Salud Pública de la Consejería de Sanidad de la Comunidad de Madrid, con el asesoramiento del Comité Asesor de Vacunas de dicha Comunidad. En "tema del mes" (agosto 2005) del sitio web AEV [<http://www.aev.es/aev/pdf/temaAgosto2005.p>

consultado el 28/09/2005]

4. Weller TH. Historical perspective. En Arvin A, Gershon A. *Varicella-Zoster Virus, virology and clinical management*. Ed. Cambridge University Press, 2000; 9-24

5. Wood MJ. History of varicella zoster virus. *Herpes* 2000; 7 (3): 60-5 (**Tabla III**)

Tabla III. Breve historia de la infección por VVZ (Wood, 2000)

CUADRO I		
Fecha	Evento	Autor
1888	Relación entre varicela y herpes zoster	von Bókay
1900	Mapa de los dermatomas	Head-Campbell
1907	Parálisis facial y herpes auricular sugiere involucro del ganglio geniculado	Hunt
1925	Se demuestra la transmisibilidad de la varicela	Kundratiz
1932	Mismo agente etiológico para varicela y HZ	Bruusgaard
1943	Sx. de Ramsay Hunt, atribuido a herpes zoster	Garland
1947	Descripción del Sx. por varicela congénita	Laforet-Lynch
1948	Visualización del virus por microscopía electrónica	Ruska
1952	Aislamiento del VVZ de varicela y HZ	Weller-Stoddard
1964	Hipótesis de reactivación sobre la forma latente del VVZ	Hope-Simpson
1974	Se desarrolla la vacuna para varicela con virus vivos atenuados	Takahashi
1985	Aciclovir para el Tx. de infecciones por VVZ	Gilden
1986	Se completa la secuencia del DNA del VVZ como causa del Sx. de necrosis retiniana aguda	Davison-Scott Culbertson
1997	La utilidad de la vacuna para varicela reduce la severidad del HZ subsecuente en pacientes con trasplante de médula ósea	Redman

6. En el siglo VI, se menciona por primera vez la palabra viruela, *variola*, por el obispo Marius de Avenches (hacia 530-593). En su *Chronicon* o Crónica, que cubre el período de 455 a 581, aparece la referencia:

570 Annos IIII cons. Iustini Iunoris Agusti, indictione III

Hoc anno morbus validus cum profluvio ventris et variola Italiam Galli/amque valde afflixit et animalia bubula per loca suprascripta maxime interierunt

Estos breves escritos son considerados como el primer vestigio del término *variola*.

7. *Variola* o *variolae*, en latín, de *varius*, manchado de diferentes colores o *varris* según otros, variado, o como diminutivo de *varus*, marca en la piel, o como *vari*, pequeñas manchas, están en el origen del nombre actual de la viruela

8. Weller TH 2000, toma esta cita de Jennings CG. *Varicella*. In *Cyclopedia of the diseases of children*, vol I, ed JM Keating, Philadelphia: JB Lippincott.

9. Lerman SJ. Why is chickenpox called chickenpox? *Clin Pediatr* 1981; 20 (2): 111-2

10. Cita de Juel-Jensen & McCallum (1972) en Weller TH 2000.

11. Laval E. Sobre "viruelas locas o del viento": la llamada varicela. *Rev Chil Infect* 2004; 21 (4): 355-8

12. Adamson PB. The "bubu 'tu" lesion in antiquity. *Med Hist.* 1970; 14(3): 313-8

13. Heberden W. Commentaries on the History and Cure of Diseases. Boston: Wellys and Lilly, 1818.
 14. Cullen G. Elementos de Medicina Práctica. Tomo II. P. 104-6. Impta. de Benito Cano. Madrid, España. 1789. En dicho capítulo señala las características de la varicela como: "después de una calentura inflamatoria ligera, sobrevienen granitos, que se mudan en pústulas, semejantes a las de la viruela; pero que apenas se supuran. Al cabo de algunos días estas pústulas se desprenden por escamas y no dejan ninguna cicatriz. La curación consiste en el uso de bebidas diluentes y refrescantes, dándose alimentos ligeros en pequeña cantidad. Si hay señales de saburra en el estómago, se prescribirá un purgante suave después de la sequedad de las pústulas"
 15. Tyzzer EE. The histology of the skin lesions in varicella. Philippine J Sci 1906; 1; 349-75.
 16. Weller TH. Stoddard MB . Intranuclear inclusion bodies in cultures of human tissue inoculated with varicella vesicle fluid. J Immunol 1952; 68: 311-9
 17. Weller TH. Varicella and herpes zoster: A perspective and overview. JID 1992; 166 (suppl 1): S1-6
 18. Parish HJ. A History of Immunization. Ed Livingstone, Edinburgh& London, 1965
 19. Campins M, Moraga F. ¿Es eficaz la vacuna de la varicela? Med Clin 2002; 119 (15): 571-3
 20. Diez-Domingo J, Aristegui J, Calbo-Torrecillas F, González-Hachero J, Moraga Llop F, Peña-Gutián J, et al. Epidemiología y coste de la varicela en niños atendidos en centros de salud en España. Vacunas Invest Pract 2001; 2 (Suppl 1): 20-4
 21. Ligon BL. Thomas Huckle Weller MD: Nobel Laureate. Semin Pediatr Infect Dis 2002; 13 (1): 55-63
-