

VACUNA DE LA VARICELA: UNA NUEVA VACUNA SISTEMÁTICA

F.A. Moraga Llop

*Servicio de Pediatría. Hospital Materno infantil Vall d'Hebron.
Universitat Autònoma de Barcelona*

“La historia de la vacuna de la varicela ha sido el más largo serial desde lo que El viento se llevó. Ha llegado el momento del desenlace.” (S.A. Plotkin, 1996, pocos meses antes de la introducción de la vacuna en el calendario de EE.UU.).

En España también ha llegado este momento: es necesario cambiar la denominación de uso hospitalario a la vacuna comercializada desde 1998 (F.A. Moraga, 2001).

La varicela es, actualmente, la enfermedad exantemática más frecuente en la población infantil de los países desarrollados, después de la disminución de la incidencia del sarampión y la rubéola debida a la inmunización sistemática con la vacuna triple vírica. Esta situación variará en los próximos años en aquellos países que ya han incorporado la vacuna de la varicela al calendario de inmunizaciones sistemáticas.

En la actualidad se han documentado dos alteraciones genéticas en epitopos del virus, lo que indica que el virus varicela-zoster es menos inmutable de lo que se pensaba, y se cree que pueden ocurrir nuevas mutaciones. Por eso, como afirma Grose, es muy importante la vacunación universal frente a la varicela para que, una vez inmunizada toda la población infantil, existan escasas oportunidades de que aparezca una cepa mutante como problema médico de importancia.

La varicela es una enfermedad habitualmente benigna pero que puede tener complicaciones, a veces graves y que incluso ponen en peligro la vida del paciente.

Éstas son más frecuentes en las poblaciones de riesgo: el paciente inmunodeficiente y con neumopatías o enfermedades cutáneas crónicas, la embarazada, el embrión y el feto, durante el primer año de vida, especialmente el periodo neonatal, el adolescente y el adulto. Sin embargo, el número absoluto de hospitalizaciones y de muertes es más elevado en las personas sanas que en las que tienen factores de riesgo debido a la mayor incidencia global de la enfermedad en las primeras.

La varicela tiene unos efectos sociales y económicos importantes. Por una parte, hay que considerar los costes directos originados por la enfermedad y sus complicaciones, unas leves pero que requieren sobre todo tratamiento antibiótico, ya que las sobreinfecciones bacterianas son las más frecuentes, y otras graves, que necesitan hospitalización. En estos costes también hay que incluir los gastos ocasionados por las visitas médicas, los exámenes complementarios y las medicaciones prescritas por la propia enfermedad, principalmente el tratamiento sintomático y el aciclovir, a pesar de que éste tiene unas indicaciones concretas.

Por otra parte hay que considerar los costes indirectos, principalmente familiares, ya que la varicela origina un absentismo elevado del escolar y de los padres u otras personas a cargo del cuidado del niño, porque la enfermedad se presenta cada vez con más frecuencia en edades tempranas desde que lactantes y párvulos acuden habitualmente a la escuela. En el capítulo de costes sociales y económicos también hay que considerar el absentismo laboral cuando la enfermedad la padece el adulto y los gastos ocasionados por la otra manifestación de la infección, el zóster. La vacuna de la varicela, autorizada en 1995 por la Food and Drug Administration (FDA) e incluida en el calendario de EE.UU. en enero de 1997, se ha incorporado al arsenal de inmunizaciones como la primera vacuna comercializada frente a un herpesvirus humano, cuando la vacuna frente al virus herpes simple tipo 2 está en fase de ensayos clínicos y se continúa investigando otra vacuna muy necesaria frente a otro virus de la familia Herpesviridae, el citomegalovirus.

EPIDEMIOLOGÍA DE LA VARICELA

La varicela es una enfermedad más frecuente en el niño que en el adulto y endémica en las grandes ciudades donde aparecen brotes epidémicos, sobre todo en guarderías y escuelas, por lo que más del 90% de los adultos poseen inmunidad frente a esta infección, que contraen antes de los 20 años. En comunidades rurales y aisladas, y en países tropicales –quizás por la poca resistencia al calor del virus fuera del organismo– la varicela es más habitual en adolescentes y adultos. Los hijos de madres que han padecido la varicela no son susceptibles durante los primeros meses de vida debido a la transferencia pasiva de anticuerpos maternos.

La varicela es una enfermedad muy contagiosa, desde uno a dos días antes hasta cinco días después de la aparición del exantema, cuando las lesiones ya se han secado y están en fase costrosa. La contagiosidad de la enfermedad es muy alta: tras

una exposición domiciliaria la tasa de ataque secundario, es decir, el riesgo de contagio de los contactos susceptibles es del 80% al 90%, y del 30% en un contacto social. El periodo de transmisibilidad en los inmunodeficientes es más prolongado debido a la posible erupción de nuevos brotes de lesiones cutáneas (varicela progresiva). Los contactos expuestos susceptibles deben aislarse desde 10 hasta 21 días después del inicio del exantema en el caso índice. Los contactos que recibieron inmunoglobulina se aíslan hasta 28 días después de la exposición. El mecanismo de transmisión del virus es el contacto directo, de persona a persona, a través de la inhalación de las gotitas de Flügge, procedentes de la nariz y de la garganta, y de las secreciones de las lesiones cutáneas, ya que el contenido de las vesículas es rico en virus. La transmisión también es posible por diseminación aérea y por contacto indirecto a través de fomites contaminados recientemente con secreciones de las lesiones cutáneas, en los cuales el virus no sobrevive más de una a dos horas.

El herpes zoster, que es más frecuente en personas mayores de 60 años e inmunodeficientes, es menos infectivo que la varicela, pero el contacto directo con las lesiones puede transmitir la enfermedad a personas susceptibles. El riesgo de afectación fetal en el zoster materno es inexistente por no tener lugar, a diferencia de lo que sucede en la varicela, una viremia; sólo el herpes zoster generalizado o diseminado que se presenta en enfermos inmunodeprimidos cursa con viremia.

Incidencia

Desde 1981 la varicela es la enfermedad exantemática más frecuente en España en el niño, con una tasa de incidencia de 533,46 casos por 100.000 habitantes, por delante del sarampión (388,57 casos por 100.000 habitantes) y la rubéola (197,01 casos por 100.000 habitantes en 1982). Desde 1985 es la enfermedad infecciosa de declaración obligatoria con mayor incidencia en el niño, al superar a la parotiditis con una tasa de 352,62 casos por 100.000 habitantes. Desde 1951 la varicela ha experimentado una incidencia ascendente en nuestro país que no parece corresponderse con un incremento de la incidencia real sino con una mayor declaración de casos: 23.971 en 1951, 38.513 en 1971 y 193.867 en 1998, con un máximo de 512.426 en la epidemia de 1989. La infradeclaración continúa siendo un problema importante. La distribución estacional de la enfermedad presenta los valores máximos en los meses de mayo y junio, con una tendencia epidémica entre febrero y junio, mes en que empieza a decrecer, alcanzando los valores mínimos en agosto.

La distribución por edades evidencia que la edad de aparición de la enfermedad está disminuyendo, ya que la mayoría de los casos se presenta en niños menores de diez años, y también que el porcentaje de personas inmunes mayores de 25 años es superior al 95%. En los últimos años se observa un desplazamiento de la curva de incidencia de la enfermedad a edades más precoces, por debajo de los cinco años, coincidiendo con la mayor asistencia a la guardería, que facilita la transmisión del virus y aumenta las probabilidades de contacto con el mismo.

La incidencia estimada de varicela gestacional se reduce a 0,1-0,7 casos/1.000 embarazos y la del zoster a 0,05 casos/1.000, ya que más del 95% de mujeres en edad fértil son seropositivas. La varicela congénita ocurre en el 1% a 2% de neonatos cuyas madres padecieron la enfermedad durante las primeras 20 semanas del embarazo; el riesgo es más alto cuando la infección materna tiene lugar entre las 13 y 20 semanas de gestación (2%), que cuando se presenta en las primeras 12 semanas (0,4%).

Las personas inmunodeprimidas (neoplasias o tratamientos inmunosupresores) son otro grupo de riesgo, ya que pueden desarrollar una varicela diseminada con una letalidad de hasta el 20%. En los pacientes con infección por el VIH es más frecuente que presenten recurrencias de la enfermedad en forma de varicela y, sobre todo, de zoster dependiendo del número de linfocitos CD4 en el momento de la primoinfección.

Seroepidemiología

En una encuesta nacional de seroprevalencia de enfermedades inmunoprevenibles realizada por el Centro Nacional de Epidemiología en 1996 por Pachón y cols., en 3.687 personas residentes en el Estado Español (excepto Cataluña donde también se realizó un estudio que se comenta a continuación) de edades comprendidas entre 2 y 39 años, se ha observado que el perfil serológico de anticuerpos frente a la varicela se corresponde con el patrón epidemiológico actual de la enfermedad. A los cinco años el 47,2% de la población ha tenido ya contacto con el virus, a los 14 años el 90,9% y sólo un 2,6% de adultos son susceptibles a los 39 años de edad.

En un estudio seroepidemiológico similar sobre la infección por el virus varicela-zoster realizado en Cataluña en 1996 por el Departamento de Sanidad y Seguridad Social por Salleras y cols., en la población escolar a partir de los seis años de edad (883 escolares de 6 a 14 años) y en 1.253 adultos (desde 15 años a mayores de 64 años) se han observado resultados similares. La prevalencia de anticuerpos aumentaba con la edad, con un valor del 85,1% en el grupo de 6 a 9 años de edad, del 91,8% en el grupo de 10 a 14 años, de casi un 94,0% en el de 15 a 34 años y un porcentaje superior al 99% en las personas de más de 35 años. La prevalencia no mostró diferencias estadísticamente significativas por sexo, hábitat, lugar de nacimiento, educación ni por clase social.

En ambos estudios las muestras se obtuvieron por muestreo aleatorizado por conglomerados estratificados por tamaño de población y en el análisis serológico se utilizó el método de enzimoimmunoanálisis (ELISA). Esta técnica es sensible para determinar los anticuerpos desarrollados después de la enfermedad, pero no lo es en el estudio serológico posvacunal, para el que el método de anticuerpos fluorescentes frente al antígeno de membrana (FAMA) es de elección por su sensibilidad, ya que la respuesta de anticuerpos frente al antígeno vacunal es bastante menor (unas diez veces) que la que sigue a la infección natural.

Los dos estudios seroepidemiológicos comentados demuestran que la vacunación sistemática de la varicela a los 15 meses de edad se debería complementar de

forma transitoria con una estrategia transitoria de inmunización del adolescente a los 12 años, ya que entre el 6% (estudio catalán) y el 9% (estudio español) de la población entre 15 y 34 años son susceptibles. De esta forma con la vacunación sistemática en el segundo año de la vida se reduciría la incidencia de la varicela y la circulación del virus salvaje en los niños así como la probabilidad de exposición de los adultos susceptibles. La vacunación de los preadolescentes reduciría la proporción de adultos jóvenes susceptibles.

¿LA VARICELA ES UNA ENFERMEDAD BENIGNA?

La varicela no es una enfermedad tan benigna como se considera a veces, incluso por el propio personal sanitario, ya que se pueden observar complicaciones, a veces graves, que son más frecuentes en determinados grupos de riesgo, como en el paciente inmunodeficiente, la embarazada, el recién nacido, el adolescente y el adulto, aunque el número total de casos es mayor en el niño inmunocompetente.

Las complicaciones más frecuentes en los niños previamente sanos son las infecciones bacterianas secundarias; las de origen cutáneo son las más comunes y a veces pueden ser el foco inicial de un proceso bacteriémico o séptico, o de un síndrome mediado por toxinas estafilocócicas o estreptocócicas. El segundo lugar corresponde a las infecciones pulmonares (neumonía y pleuroneumonía). *Streptococcus pyogenes* y *Staphylococcus aureus* son los principales microorganismos causantes de estas sobreinfecciones en el curso de la varicela. Las complicaciones más frecuentes en los niños inmunodeprimidos y adultos se deben principalmente al propio virus varicela-zoster. Éste da lugar a una forma clínica, la varicela diseminada, que puede cursar con afectación pulmonar, hepática y neurológica, coagulación intravascular diseminada (forma hemorrágica) y nuevos brotes de lesiones cutáneas (varicela progresiva).

La hospitalización por varicela se ha analizado en un estudio prospectivo realizado en Cataluña durante el año 1999, en el que se solicitó a los servicios de pediatría de todos los hospitales que notificaran individualmente los casos de varicela en pacientes menores de 15 años que requiriesen ingreso hospitalario. Durante el año del estudio 83 casos, de los cuales uno murió por bronconeumonía varicelosa, se hospitalizaron lo que representa una incidencia de complicaciones que necesitaron ingresar de 2,3 por 1.000 en relación con los casos declarados durante el mismo periodo de tiempo; el 97,6% eran pacientes inmunocompetentes y sólo 2 niños (2,4%) presentaban una enfermedad inmunosupresora (leucemia aguda linfoblástica e hipogammaglobulinemia (Moraga Llop y cols.).

Las características de las complicaciones de la varicela se estudiaron en un trabajo retrospectivo realizado en el Hospital Materno-Infantil Vall d'Hebron de Barcelona donde se revisaron las historias clínicas de 3.146 niños diagnosticados de varicela que fueron atendidos en el servicio de urgencias durante un periodo de 14 años (1982-1995). Los pacientes que requirieron hospitalización por presentar complicaciones fueron 149 (4,7%); éstas fueron más frecuentes en los niños inmunodeprimidos

(14,3%) que en los previamente sanos (2,5%). Las complicaciones observadas en los pacientes con alteraciones de la inmunidad fueron neumonía y encefalitis por el propio virus varicela-zoster. En los niños inmunocompetentes la complicación más frecuente fue la infección bacteriana secundaria (70,5%), seguida de las neurológicas (cerebelitis), las respiratorias no pulmonares (laringitis) y las complicaciones hematológicas (púrpura trombocitopénica). Las sobreinfecciones casi siempre fueron de etiología estreptocócica o estafilocócica, y la localización más frecuente fue la cutánea (78%) seguida de la pulmonar (11%) (Moraga Llop y cols.).

En otro trabajo retrospectivo sobre complicaciones de la varicela que requirieron hospitalización, en niños inmunocompetentes menores de 15 años, llevado a cabo en tres hospitales de Madrid y dos de Barcelona, durante el periodo 1990-1999, se obtuvieron los resultados siguientes: 446 niños se hospitalizaron y el 28% presentaban más de una complicación de la enfermedad; el 78% eran menores de 5 años de edad. Las complicaciones que fueron la causa del ingreso en el hospital se clasificaron en los apartados siguientes: sobreinfecciones bacterianas de la piel y el tejido celular subcutáneo (33%), neurológicas (16%), respiratorias (16%), hematológicas (4%), gastrointestinales (4%), sepsis (2%), osteoarticulares (2%) y otorrinolaringológicas (2%). Además el 8% de los niños ingresaron por ser recién nacidos (3%) o lactantes (5%) y el 6% debido a las propias manifestaciones de la varicela (fiebre elevada o varicela extensa). (García-Miguel, Giangaspro, Gómez Campderá, Roca, Moraga Llop y cols., datos globales no publicados).

Las complicaciones de la varicela que no necesitan hospitalización son importantes por su frecuencia y por la repercusión que tienen en los costes directos e indirectos de la enfermedad. En un trabajo observacional, prospectivo, realizado, durante el periodo de abril a junio de 2000, en centros de atención primaria de siete Comunidades Autónomas, con una participación de 70 pediatras y en el que se incluyeron 683 niños, el porcentaje de complicaciones fue del 14,79%. El 9% de los niños tuvieron más de una complicación y en 5 casos (0,73%) fue necesaria la hospitalización (Aristegui y cols.).

La varicela también puede ser causa de muerte. La letalidad en España por varicela, sin considerar la debida al herpes zoster, fue de 210 fallecimientos en el periodo 1951-1976, disminuyendo a 48 entre 1980 y 1994, según datos del Centro Nacional de Epidemiología publicados en 1998. Sin embargo, en este último periodo, si se compara la correspondiente a los tres primeros años y a los tres últimos, los fallecimientos fueron 8 y 12, respectivamente.

VACUNA DE LA VARICELA

Diversas vacunas de la varicela se han desarrollado, ensayado y utilizado desde hace casi treinta años, primero en Japón, y después en Europa, EE.UU., Asia y América del Sur y Central, en primer lugar en niños inmunodeprimidos y posteriormente en niños sanos.

La vacuna de la varicela ha sido objeto de controversia, especialmente en sus orígenes, ya que se argumentaba la benignidad de la enfermedad, el desconocimiento de la duración de la inmunidad posvacunal, la preocupación por su efectividad y seguridad, el desplazamiento de la edad de adquisición de la infección al utilizar la vacuna (“hacia una enfermedad del adulto”), que aumentaría las complicaciones, y una mayor incidencia de herpes zoster después de la inmunización. Estas barreras potenciales a la inmunización sistemática de la varicela se han ido eliminando con la evidencia científica de la seguridad y efectividad de la vacuna y de la necesidad de la inmunización.

Historia

Biken (Japón), SmithKline Beecham (Bélgica) y Merck&Co (EE.UU.) son los tres fabricantes de la vacuna de la varicela cuya historia comenzó hace ahora casi treinta años. En 1974 Takahashi y cols. publicaron los primeros ensayos clínicos con una vacuna de virus vivos atenuados de la varicela, la cepa OKA, obtenida de las vesículas de un niño japonés de nombre Oka, afecto de varicela, que fue cultivada en fibroblastos de pulmón de embrión humano, en fibroblastos de embrión de cobaya y en células diploides humanas. Esta vacuna con la cepa OKA/Biken fue registrada en Japón (Biken) en 1986 y en Corea en 1988 para uso exclusivo en pacientes inmunodeprimidos, y en 1989 en estos dos países se autorizó la vacunación en niños sanos.

En algunos países de Europa, entre ellos España, se registró a partir de 1984 la Vacuna antivariela SK&F® (SmithKline French) con la cepa Oka/SmithKline Beecham, que es muy termolábil y debe mantenerse congelada a -20°C , para su empleo exclusivo en pacientes inmunodeprimidos. Esta vacuna se reformuló y comercializó en 1994 (SmithKline Beecham) y se puede conservar a una temperatura entre $+2^{\circ}\text{C}$ y $+8^{\circ}\text{C}$, como el resto de vacunas de virus vivos atenuados. Se autorizó en primer lugar para niños sanos, a partir de los 9 meses de edad, en Suecia en octubre de 1994, y en varios países de Europa y América es de uso libre. En 1998 se autorizó en España, pero como una especialidad farmacéutica “de uso hospitalario” (Varilrix®, SmithKline Beecham) con unas indicaciones restringidas, para pacientes inmunodeprimidos o con enfermedades que supongan un riesgo elevado de padecer una varicela grave, y de sus contactos sanos susceptibles (ver apartado condiciones de prescripción y dispensación).

En 1995, otra vacuna de la varicela de virus vivos atenuados, la cepa OKA/Merck (Varivax®, Merck&Co), que se debe conservar a -15°C , fue autorizada en EE.UU. por la FDA para ser administrada a niños a partir de los 12 meses de edad y a adultos sanos que no hayan padecido la varicela.

Composición

La vacuna comercializada en España es una preparación liofilizada de la cepa OKA/ SmithKline Beecham del virus varicela-zoster vivo atenuado. Se prepara mediante cultivo seriado de la cepa en células pulmonares embrionarias humanas y, des-

pués, en fibroblastos de cobaya. A continuación se hacen dos pases en células diploides humanas WI-38, y después un mínimo de tres pases en células diploides humanas MRC-5.

Cada dosis reconstituida (0,5 ml) contiene como mínimo $10^{3.3}$ (1.350) unidades formadoras de placas (UFP) de virus atenuados. Los excipientes que contiene son sulfato de neomicina, albúmina humana, lactosa, aminoácidos para inyección, sorbitol y manitol, y como disolvente agua para inyección.

Inmunogenicidad

La vacuna de la varicela induce seroconversión en más del 95%, alcanzando el 100% en algunos estudios, de niños sanos de edades comprendidas entre los 12 meses y los 12 años, y también induce una respuesta celular específica. La respuesta de anticuerpos, al igual que ocurre con otras vacunas víricas, es menor que la observada después de la enfermedad natural.

La respuesta inmunitaria humoral disminuye a medida que aumenta la edad del vacunado: en adolescentes mayores de 13 años y en adultos la seroconversión es del 78% después de una dosis de vacuna y superior al 90% (llegando al 99% en algunos estudios) después de la segunda.

En pacientes inmunodeprimidos (enfermos con leucemia linfoblástica aguda y tumores sólidos) la respuesta con dos dosis es similar a la del adulto, aunque más retardada y de menor duración, especialmente si sólo reciben una dosis de vacuna. El 15% de niños leucémicos, que inicialmente respondieron a la inmunización, eran seronegativos a los 11 años de la vacunación con dos dosis. En niños con enfermedades crónicas la inmunogenicidad es menor que en niños sanos, pero la vacuna puede ser útil en estos grupos de riesgo

En estudios realizados en EE.UU. la inmunidad persiste al menos diez años después de la vacunación en más del 95% de inmunizados, cuando todavía el virus salvaje continúa circulando. En Japón, donde la vacuna se utiliza desde hace más tiempo, se ha demostrado que la inmunidad es de larga duración, con seguimientos de hasta 20 años.

Los títulos de anticuerpos y la respuesta de la inmunidad celular aumentan en muchos casos en el transcurso de los años después de la vacunación (efecto de refuerzo), lo que sugiere que la exposición al virus salvaje puede causar reinfecciones subclínicas que contribuyen a la persistencia de la inmunidad y a la protección duradera. No obstante, no se puede saber todavía si cuando aumente la cobertura vacunal y disminuya la circulación del virus salvaje, será necesario administrar una dosis de refuerzo para mantener el estado inmune.

La vacuna no se debe administrar antes de los 12 meses de edad (o de los nueve meses, según se indica en la ficha técnica de Varilrix®) por la existencia de anticuerpos maternos; su persistencia después de esta edad no interfiere con la respuesta vacunal.

Eficacia y efectividad

La vacuna de la varicela es muy eficaz para proteger a los niños sanos frente a la infección y reducir la gravedad de la enfermedad en caso de contraerla.

La tasa de eficacia en el niño muestra una protección frente a cualquier forma de la enfermedad entre el 80% y el 95% de los vacunados (menor en el adulto y el inmunodeficiente) durante por lo menos diez años después de la vacunación; los restantes tienen una protección parcial frente a la enfermedad clínica. La vacuna muestra una protección de casi el 100% frente a las formas graves de varicela.

En niños afectados de leucemia en fase de remisión la vacuna ofrece una protección algo inferior, pero importante, a la obtenida en niños sanos. Las tasas de seroconversión son similares después de la segunda dosis a los tres meses, pero los anticuerpos desaparecen antes. La eficacia es mayor de lo esperable (superior al 85%) de acuerdo con los datos serológicos. Un 25% de estos pacientes pierden los anticuerpos un año después de la vacunación pero, sin embargo, no desarrollan la enfermedad y seroconvierten tras sufrir un contacto con el virus.

El primer ensayo clínico para valorar la efectividad de la vacuna de la varicela se ha publicado por Vázquez y cols. (2001). Se trata de un estudio de casos y controles con dos controles de la misma edad y atendidos en la misma consulta, por cada niño con varicela, realizado desde marzo de 1997 a noviembre de 2000. De un total de 330 casos potenciales, entre 12 meses y 16 años de edad, se confirmó el diagnóstico en 243 niños (74%), al comprobarse la presencia del virus mediante la reacción en cadena de la polimerasa en las lesiones cutáneas. El 86% de los 56 niños vacunados que presentaron la varicela tuvieron una enfermedad leve, frente al 48% de los 187 niños no vacunados que padecieron la infección ($p < 0,001$). De los 202 niños con diagnóstico virológico y datos completos disponibles y sus 389 controles idénticos, habían recibido la vacuna el 23% y el 61%, respectivamente. La efectividad de la vacuna fue el 85% (IC95%: 78-90%) y frente a la enfermedad grave y moderadamente grave en el 97% (IC95%: 93-99%). La efectividad por edades fue la siguiente: niños menores de 5 años de edad, 79%; niños de 5 a 10 años, 89%, y mayores de 10 años, 92%.

Estos resultados de efectividad están de acuerdo con los de un estudio del CDC que demuestra la disminución importante de la incidencia de la varicela en aquellas áreas donde la vacuna se utiliza ampliamente, así como con las comunicaciones sobre la efectividad de la vacuna en los brotes en guarderías.

Estudios llevados a cabo en Japón y EE.UU. demuestran que la inmunización postexposición tiene una efectividad de aproximadamente el 90% en la prevención de la varicela si se administra en los primeros tres días, y posiblemente en los primeros cinco días, después del contacto.

Herpes zoster y vacunación

La capacidad de la cepa del virus vacunal de quedar latente o reactivarse es menor que la del virus salvaje. La frecuencia de herpes zoster en los vacunados es inferior a la que aparece después de la infección natural por el virus salvaje.

La incidencia de herpes zoster en niños vacunados es aproximadamente de 18 por 100.000 personas/año de seguimiento frente a 77 por 100.000 personas/año que habían padecido la varicela, aunque hay que tener en cuenta que en este último grupo el número de niños incluidos es mayor y el tiempo de seguimiento más largo. En otro estudio realizado en niños inmunocompetentes menores de 20 años de edad la incidencia de zoster después de la infección natural es de 68 por 100.000 personas/año, mientras que después de la inmunización es de 2,6 por 100.000 dosis de vacuna distribuidas.

En niños con leucemia el zoster también es menos frecuente después de la vacunación que de la varicela (2% frente a 15% o de 5 a 7 veces menor), y es superior en los que desarrollan un exantema como efecto secundario de la vacuna y en aquellos que únicamente han recibido una dosis.

Varicela modificada

Cuando la varicela aparece en personas vacunadas –la denominada varicela modificada (“breakthrough”)– es mucho más leve que la que ocurre en las no vacunadas, aunque es potencialmente infecciosa, con una tasa de ataque secundario en contactos domiciliarios vacunados del 12,2%. Su incidencia y gravedad son independientes del tiempo transcurrido desde la vacunación, pero están en relación inversa con la concentración de anticuerpos seis semanas después de la vacunación. Aparece tras una exposición domiciliaria hasta en el 8% y el 29% de los vacunados seropositivos y seronegativos, respectivamente, cuando la tasa esperada en ausencia de vacunación es del 80% a 90%.

Las características de la varicela modificada son: exantema con un menor número de elementos, totales y vesiculosos (inferior a 50 con una media de 15-30), fiebre ausente o febrícula, duración más breve y menor gravedad que la enfermedad natural. La sintomatología leve de la varicela en los vacunados expuestos al virus salvaje sugiere que se debe a una inmunidad adaptativa inadecuada más que a un fallo primario vacunal y ocurre alrededor del 2% (1%-4%) de vacunados por año. Todos los casos de varicela modificada se deben a una reinfección por el virus salvaje, mientras que los casos de herpes zoster en vacunados pueden estar causados por una reactivación de la cepa salvaje o de la vacunal.

Eficiencia

Al analizar la eficiencia de la introducción de la vacuna de la varicela en un calendario de inmunizaciones sistemáticas hay que valorar los siguientes aspectos: el impacto de la vacunación en la incidencia y complicaciones de la varicela, la repercusión en los costes directos debidos a la enfermedad (gastos producidos por asistencia médica, hospitalización, prescripciones farmacéuticas y exámenes complementarios practicados) y sobre los costes indirectos. También hay que considerar otros beneficios de la vacunación, como la reducción de la transmisión de la enfermedad a pacien-

tes inmunodeprimidos y a otros susceptibles de alto riesgo (varicela congénita, neonatal y nosocomial) y de la incidencia del herpes zóster, que es menos frecuente que después de la infección natural.

Los estudios de eficiencia de la vacunación han demostrado una relación beneficio-coste favorable. Los beneficios económicos de la vacunación superan los costes derivados de la enfermedad si se consideran los costes directos (gastos del diagnóstico y tratamiento de los casos y de sus complicaciones) y los costes indirectos (los originados por el absentismo escolar o laboral del enfermo y por las jornadas de trabajo perdidas por los padres derivadas del cuidado domiciliario del niño enfermo).

En un estudio de Lieu y cols. se ha demostrado un ahorro de 5,4 dólares por cada dólar gastado en la vacunación sistemática de niños preescolares cuando se consideraron los costes directos e indirectos. Si sólo se contemplan los costes directos la relación beneficio-coste es 0,90:1 y, por tanto, no se ahorra dinero.

En España se ha realizado algún estudio sobre los costes sanitarios y sociales de la varicela, como el de Hernández Merino y cols., publicado ya en 1989, en el cual se valoraron cuantitativamente las repercusiones socioeconómicas de la varicela en un grupo de 136 niños sanos y cinco con enfermedades crónicas ingresados en un centro de salud, en Alcorcón (Madrid). En aquel momento (junio 1987-mayo 1988) cada caso de varicela representó un coste promedio de 4.403 pesetas, pero no se tuvieron en cuenta otros costes tan importantes como los ocasionados por las complicaciones de la enfermedad en pacientes inmunocompetentes e inmunodeficientes.

También se ha publicado en España un estudio de Díez Domingo y cols. en Valencia sobre un análisis beneficio-coste de la vacunación sistemática de la varicela a los 15 meses de edad, en el que se concluye que desde un punto de vista económico la inclusión de la vacuna está justificada. El coste por enfermo en un programa sin vacunación fue de 6.967 pesetas frente a las 4.340 de la vacunación. El ahorro por sujeto vacunado fue, por tanto, de 2.627 pesetas.

En otro estudio realizado en siete Comunidades Autónomas, comentado en el apartado de las complicaciones de la varicela, se han estudiado también los costes de la enfermedad. El coste directo e indirecto por cada caso fue de 5.403 (33,7%) y 10.610 (66,3%) pesetas, respectivamente por lo que, teniendo en cuenta el coste de la vacunación, se puede resumir que por cada peseta invertida en la inmunización se pueden ahorrar 1,6 pesetas (Aristegui y cols.).

Seguridad

La vacuna de la varicela es segura y bien tolerada. Las reacciones adversas son en general leves y ocurren entre el 5% y 35%, y su frecuencia es mayor en los inmunodeficientes y los adultos. Las reacciones adversas son las siguientes:

1. Exantema vesiculoso o maculopapuloso (con menos de diez lesiones), que aparece desde la segunda a la cuarta semana de la vacunación (entre los 5 y 26 días) y es menos frecuente después de la segunda dosis. Se puede locali-

zar en el lugar de la inyección (exantema vesiculoso, con una media de dos-tres lesiones, en el 3%-5% de vacunados) o ser generalizado (erupción varicela-like, con una media de cinco-diez lesiones, en el 3%-5% de vacunados). En los adolescente y adultos aparece en un 8% después de la primera dosis y en un 1% tras la segunda. Sin embargo, la mayoría de exantemas variceliformes que aparecen en las primeras dos semanas después de la inmunización frente a la varicela se deben al virus salvaje.

El exantema posvacunal de los niños con leucemia linfoblástica aguda se presenta en alrededor del 20% de pacientes y puede prolongarse durante dos meses en el 5% de los casos. La extensión del exantema (más de 50 elementos) o una duración del mismo superior a una semana son indicaciones de tratamiento con aciclovir en estos pacientes.

El virus vacunal puede aislarse en estas lesiones, aunque al igual que su transmisión a contactos susceptibles es poco frecuente. Esta única forma de transmisión es más habitual en niños leucémicos y sólo se han constatado tres casos de transmisión secundaria del virus vacunal a partir de pacientes sanos. En un caso un lactante de 12 meses con aproximadamente 30 lesiones vesiculosas transmitió el virus vacunal a su madre embarazada de 5 a 6 semanas; después de un aborto programado la PCR no puso de manifiesto la presencia del virus vacunal.

2. Reacción local: dolor, eritema e induración, en el 20% de niños y el 32% de adultos vacunados.
3. Fiebre: aunque se ha observado una temperatura superior a 38,9°C en el 15% de los niños sanos vacunados también aparece en un porcentaje similar del grupo placebo. En el 10% de adolescentes y adultos inmunizados se ha notificado una temperatura superior a 37,8°C. La fiebre y el exantema posvacunales son más frecuentes en los niños afectos de linfoma.
4. Efectos secundarios poco frecuentes: síntomas de vías respiratorias superiores, cefalea, astenia y convulsiones febriles.
5. Otras reacciones adversas graves que se han comunicado (ataxia, encefalitis, eritema multiforme, neumonía, trombocitopenia, crisis comiciales, neuropatía, muerte) no se han podido relacionar causalmente con la vacuna.
6. La administración por error de la vacuna a 87 embarazadas no ha dado lugar a casos de varicela congénita.

Las reacciones adversas no aumentan cuando se vacunan personas inmunes por la infección natural o por la vacunación previa. Tampoco existe evidencia de que la administración de la vacuna después de una exposición que ha dado lugar a una infección y la persona está en el periodo prodrómico incremente el riesgo de reacciones adversas de la vacuna o que en el caso de padecer la enfermedad ésta sea más grave.

Indicaciones y posología

Las indicaciones y la posología de esta vacuna han sido revisadas y publicadas por el Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP, mayo 1999), promoviendo su uso más extenso al igual que en Japón, Corea y varios países de Latinoamérica y Europa (Alemania, Austria, Finlandia, Suecia y Suiza). Las indicaciones y pautas vacunales son las siguientes:

1. Niños entre 12 y 18 meses de edad que no han padecido la varicela: inmunización sistemática con una dosis.

Esta vacuna puede administrarse de forma simultánea con la vacuna triple vírica a los 15 meses de edad. Por el momento no está indicada una dosis de refuerzo pero se recomienda la vigilancia continua de las personas inmunizadas para comprobar su eficacia protectora a largo plazo, que sólo el paso del tiempo ratificará. Se desconoce si, a medida que aumente la cobertura vacunal y disminuya la circulación del virus salvaje, y por tanto su efecto de refuerzo en la población, será necesaria una dosis de refuerzo, al igual que ha sucedido con la vacuna triple vírica.

2. Niños entre 19 meses y 12 años de edad no inmunizados previamente y que no han padecido la varicela: vacunación (“catch-up”) con una dosis.
Se recomienda la vacunación antes de los 13 años, por lo que se debe recordar en la visita de control de los 11-12 años.
3. Adolescentes mayores de 13 años y adultos no inmunizados previamente y que no han padecido la varicela: vacunación con dos dosis separadas por un intervalo de cuatro a ocho semanas.
4. Grupos de riesgo. Mientras la inmunización de adolescentes y adultos no sea sistemática ésta se debe realizar al menos a aquellos que tienen un alto riesgo de exposición y de transmisión de la enfermedad a personas con factores de riesgo. Esta indicación es preferente en las siguientes circunstancias: personas que viven o trabajan en ambientes donde la transmisión del virus es más probable o cuando la enfermedad puede afectar a personas de riesgo elevado (contactos domiciliarios, trabajadores de guarderías, escuelas e instituciones cerradas y personal sanitario), mujeres susceptibles en edad fértil pero que no están embarazadas y viajeros internacionales a países con endemia o epidemia.
5. Pacientes inmunodeficientes en quienes la vacunación esté indicada (véase apartado de precauciones: puntos 2 al 4): dos dosis separadas por un intervalo de tres meses. Las personas con alteraciones de la inmunidad que sean vacunadas deben ser controladas y vigiladas estrechamente si presentan un exantema posvacunal.
6. Vacunación como medida de profilaxis postexposición. La vacuna de la varicela es efectiva para la prevención o modificación de la enfermedad (padecimiento de formas leves o subclínicas) si se administra en los tres días pos-

teriores, y posiblemente hasta cinco días, al contacto. También se ha utilizado con éxito para la prevención y control de brotes en guarderías, escuelas, hospitales e instituciones cerradas.

Vacunación de la varicela y personal sanitario

La transmisión del virus varicela-zoster en el hospital es un hecho frecuente. Las fuentes de infección son los pacientes, el propio personal sanitario o los visitantes de los enfermos durante el periodo de incubación. Por tanto, entre las estrategias para el control de la varicela nosocomial se incluye la identificación del personal susceptible antes de su incorporación al trabajo y la inmunización, de forma prioritaria si trabajan en áreas donde se atienden pacientes con alto riesgo de complicaciones por esta infección (prematuros, embarazadas, inmunodeprimidos).

Estudio serológico pre y posvacunal

El cribado serológico previo a la vacunación en adolescentes y adultos que tengan una historia negativa, dudosa o desconocida de varicela tiene una buena relación coste-beneficio, ya que entre el 70% y el 90% de adultos sin una historia fiable de varicela también son inmunes. En los mayores de 13 años es pues rentable realizar una serología e inmunizar a los que sean seronegativos; los menores de esta edad sin historia sugestiva de varicela deben ser considerados susceptibles y vacunados sin estudio serológico previo. Sin embargo, en algunas circunstancias, como en la profilaxis post-exposición, puede ser más fácil y rápido inmunizar que realizar la serología; hay que tener en cuenta que la vacunación de una persona inmune es bien tolerada.

La determinación sistemática de anticuerpos después de la vacunación, tanto en el niño como en el adulto, no es necesaria ya que las tasas de seroconversión son muy elevadas. No obstante, si se hace se debe realizar la técnica FAMA, ya que el ELISA es poco sensible para determinar la inmunidad inducida por la vacuna; la confirmación posvacunal por este método induce a error.

Contraindicaciones

La vacuna de la varicela está contraindicada en las situaciones siguientes:

1. Pacientes con inmunodeficiencias primarias y adquiridas, incluyendo la inmunosupresión asociada al sida, excepto los enfermos con alteración de la inmunidad humoral y con formas mixtas y, en determinadas circunstancias, como los enfermos con leucemia linfoblástica aguda, tumores sólidos e infección por el VIH (véase apartado de precauciones: puntos 2 y 3). La vacuna se administró en primer lugar a pacientes con inmunodeficiencias, sobre todo las secundarias a leucemias y tumores sólidos en tratamiento quimioterápico. Sin embargo, la dificultad en encontrar el momento idóneo para hacerlo –pues se requiere que la enfermedad esté en remisión desde hace más de 12 meses, suspender la quimioterapia una semana antes y otra después de

la vacunación, y un hemograma adecuado— complica la aplicación de esta vacuna en estos pacientes (véase precauciones y condiciones de prescripción y dispensación).

2. Pacientes en tratamiento inmunosupresor: hasta que hayan transcurrido, al menos, tres meses (un mes según otros autores) de la finalización del tratamiento (véase apartado de precauciones: punto 4).
3. Pacientes sometidos a trasplante de progenitores hematopoyéticos: durante los dos años posteriores al mismo. Aunque no hay datos disponibles con respecto a esta vacuna, la recomendación es la misma que para otra vacuna de virus vivos atenuados: la triple vírica.
4. La vacuna no debe administrarse a embarazadas, pues tiene un factor de riesgo X/Cm según diferentes autores. Si se vacuna a una mujer se debe evitar el embarazo durante tres meses después de cada dosis de la inmunización (un mes según algunos autores). Los miembros domiciliarios de una embarazada se pueden inmunizar.
5. Lactancia: no hay datos referentes a la utilización de esta vacuna en mujeres en periodo de lactancia, pero puede considerarse.
6. Alergia a la neomicina en forma de una reacción anafiláctica. La dermatitis de contacto no es una contraindicación.
7. Enfermedades intercurrentes: se seguirán las mismas recomendaciones que para el resto de vacunas.
8. Pacientes tratados con salicilatos, aciclovir e inmunoglobulinas u otros hemoderivados (véase apartado de precauciones: punto 5, e interacciones).

Precauciones

La inmunización en situaciones de inmunodeficiencia y la administración simultánea de algunos fármacos se puede realizar con las precauciones siguientes:

1. La vacuna se debe administrar a los contactos susceptibles de los pacientes inmunodeficientes y embarazadas, pero los vacunados que desarrollen un exantema después de la inmunización, especialmente los inmunodeprimidos, deben evitar el contacto con aquéllos mientras la erupción perdure.
2. La vacuna actual no está autorizada para su empleo sistemático en niños con enfermedades malignas, pero su indicación se puede considerar en pacientes con leucemia linfoblástica aguda y tumores sólidos si se dan las condiciones siguientes: remisión de una duración mínima de un año, no recibir radioterapia, recuento de linfocitos y plaquetas superior a 700/mm³ (1.200/mm³ en la ficha técnica del preparado comercializado en España) y 100.000/mm³, respectivamente, y suspensión de la quimioterapia de mantenimiento una semana antes y una semana después de la vacunación. La experiencia es muy limitada en la vacunación de niños con tumores sólidos.

3. La vacuna puede administrarse a pacientes con alteración de la inmunidad humoral y a enfermos con infección por el VIH si están asintomáticos o con síntomas leves y tienen porcentajes de linfocitos CD4+ iguales o superiores al 25%.
4. Los niños tratados con corticosteroides sistémicos (prednisona o su equivalente), a dosis iguales o superiores a 2 mg/kg/día o más de 20 mg/día para un niño que pese más de 10 kg, durante más de un mes (dos semanas según algunos autores), no deben recibir la vacuna hasta tres meses después de su suspensión y se deben reintroducir dos semanas después. Si la dosis es inferior a 2 mg/kg/día y no existe otra causa de inmunodepresión, se puede vacunar pero se recomienda suspender los corticosteroides dos semanas antes y después de la inmunización. La administración de corticosteroides por otras vías (colirios, inhalados, cremas) no contraindica la vacunación.
5. Los niños tratados con salicilatos es recomendable que nos los reciban durante las seis semanas posteriores a la vacunación, ya que la asociación entre síndrome de Reye, varicela y salicilatos está bien establecida. Sin embargo, algunos autores recomiendan que los enfermos tratados crónicamente con salicilatos deben recibir la vacuna de la varicela para prevenir el síndrome de Reye, en caso de padecer la enfermedad natural, por su mayor riesgo, superior al posvacunal.

Interacciones

La vacuna se puede administrar simultáneamente, aunque en jeringas y lugares distintos, con la vacuna triple vírica, tal como se hace en algunos calendarios a los 15 meses de edad. Si no es así, el intervalo entre las vacunas debe ser por lo menos de un mes ya que la vacuna del sarampión puede producir una disminución transitoria de la respuesta de la inmunidad celular.

La administración simultánea con otras vacunas (DTP, antipoliomielítica, anti-hepatitis B y anti-Hib) puede hacerse cuando sea necesario. La vacuna no se puede administrar si la persona recibe aciclovir, ni éste se debe añadir como profilaxis postexposición.

La administración de inmunoglobulinas u otros derivados sanguíneos tendrá en cuenta las observaciones siguientes: no se vacunará hasta por lo menos cinco meses después de la misma, y en las tres semanas posteriores a la inmunización no se administrarán estos preparados.

Presentación, conservación y administración

La vacuna se presenta en forma de un vial con polvo liofilizado del virus varicela-zoster vivo atenuado y una jeringa precargada con disolvente para su reconstitución (0,5 ml). La actual formulación en nuestro país, Varilrix® de GlaxoSmithKline, se debe almacenar en frigorífico a una temperatura entre +2 °C y +8 °C y protegerse de la

luz, a diferencia de la ya existente para enfermos inmunodeprimidos, la Vacuna antivariela SK&F®, que se ha de conservar a una temperatura de -20°C . La vacuna liofilizada no se afecta por la congelación.

La vacuna debe administrarse por vía subcutánea. Sin embargo, los trabajos que comparan su efecto inmunógeno y su tolerancia con el de la vacuna cuando se administra por vía intramuscular no muestran diferencias significativas, por lo que la aplicación inadvertida de la misma por esta vía no es un motivo para la revacunación.

Condiciones de prescripción y dispensación

Varilrix® es, por el momento, en España una especialidad farmacéutica de uso hospitalario para la prevención de la varicela en pacientes susceptibles de alto riesgo y sus contactos cercanos susceptibles sanos, a partir de los nueve meses de edad.

Las indicaciones aprobadas en España (Ministerio de Sanidad y Consumo) y que se especifican en la ficha técnica son las siguientes:

1. Niños con leucemia linfoblástica aguda y tumores sólidos en determinadas condiciones (véase apartado de precauciones: punto 2).
2. Niños con enfermedades crónicas que no estén inmunodeprimidos y que no reciban corticosteroides sistémicos (véase apartado de precauciones: punto 4).
3. Niños en programa de trasplante de órganos sólidos hasta cuatro semanas antes del inicio del tratamiento inmunosupresor.
4. Personas sanas susceptibles que estén en contacto con niños de riesgo elevado de padecer una varicela grave; se incluyen los familiares, el personal sanitario y otros cuidadores de estos niños.
5. Niños con infección por el VIH (véase apartado de precauciones: punto 3). Esta indicación no está contemplada expresamente en las indicaciones aprobadas por el Ministerio, pero se incluye por haber sido aprobada en otros países al considerarse estos niños de riesgo.

En la información técnica del fabricante se indica en el apartado de la posología que “se recomienda una sola dosis” sin especificar la edad de la persona que se ha de vacunar, lo que puede inducir a error en el caso de la inmunización del adolescente, el adulto o los inmunodeprimidos.

Futuro de la vacuna de la varicela: vacunas combinadas

La estrategia vacunal consistente en la administración de una forma combinada tetravalente (vacunas triple vírica y de la varicela: la vacuna tetravírica) facilitará y simplificará la incorporación de la vacuna de la varicela en el calendario de inmunizaciones, que hasta entonces se debe administrar en su forma monovalente. Sin embargo, en algún estudio se demuestra que el título de anticuerpos antivariela es significativamente más bajo en los niños que reciben la vacuna combinada que en los que se administra por separado la vacuna triple vírica y la de la varicela. Además en estos

niños también se observan más casos de varicela atenuada, coincidiendo con las concentraciones de anticuerpos más bajas a las seis semanas de la vacunación. La tolerancia no difiere sustancialmente de cuando se aplican de forma independiente.

No se sabe si esta respuesta inmunológica, más baja para el componente de la varicela al utilizar la forma combinada, se debe a una interferencia con el resto de antígenos o a una inhibición de la replicación del virus varicela-zoster. Por ello esta vacuna combinada está en un proceso de reformulación para evaluar si son necesarias concentraciones superiores del virus o si el cambio de adyuvantes puede mejorar la respuesta inmunitaria.

CONCLUSIONES

1. La varicela es una enfermedad de elevada morbilidad que, aunque considerada benigna, presenta complicaciones que a veces pueden ser graves y causa de mortalidad, y que son más frecuentes en los adolescentes, los adultos y las personas con factores de riesgo.
2. La varicela tiene un elevado coste sanitario y social debido a los gastos del tratamiento de la enfermedad y de las hospitalizaciones de los enfermos con complicaciones. Además hay que considerar los costes indirectos: absentismo escolar de los niños y laboral de los adultos enfermos, y las jornadas de trabajo perdidas por los padres del niño enfermo o los gastos de sus cuidadores. Este coste se incrementa por el que origina el herpes zoster.
3. La vacuna de la varicela es muy inmunógena. La inmunidad obtenida después de la vacunación depende de la edad y del estado inmunitario de la persona vacunada: es más inmunógena en niños sanos que en adultos e inmunodeficientes.
4. La vacuna de la varicela es eficaz, efectiva, eficiente y segura.
5. La denominación actual en nuestro país de la vacuna de la varicela (Varilrixâ) como de uso hospitalario con unas indicaciones restringidas se debe cambiar y la vacuna ha de incorporarse al calendario de inmunizaciones sistemáticas de España, como ya lo está en otros países, a los 15 meses de edad. La vacunación deberá extenderse a todos los niños, adolescentes y adultos susceptibles.
6. Una medida eficaz para la implementación de la vacuna es solicitarla al ingreso del niño en la guardería o la escuela, entre el año y los seis años de edad, periodo de máxima frecuencia de la varicela.

BIBLIOGRAFÍA

1. American Academy of Pediatrics. Varicella-zoster infections. En: Pickering LK, ed. 2000 Red Book: Report of the Committee on Infectious Diseases. 25th ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics; 2000; 624-638.
2. American Academy of Pediatrics. Committee on Infectious Diseases. Recommended childhood immunization schedule-United States, January-December 1999. *Pediatrics* 1999; 103: 182-185.
3. American Academy of Pediatrics. Committee on Infectious Diseases. Immunization of Adolescents: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices, the American Academy of Pediatrics, the American Academy of Family Physicians, and the American Medical Association. *Pediatrics* 1997; 99: 479-488.
4. Arístegui J, Calbo-Torrecillas F, Díez-Domingo J, González-Hachero J, Moraga F, Peña-Gutián et al. Varicella epidemiology in Spain: prospective, multicenter study in children attending primary care centers. 19th Annual Meeting of of European Society for Paediatric Infectious Diseases (ESPID). Abstract Book, 2001;58.
5. Cámara R, Bischofberger C, Campins M, Carreras E. Inmunización postrasplante de progenitores hemopoyéticos: Revisión y recomendaciones. *Med Clin (Barc)* 1998; 110: 146-155.
6. Campins Martí M. Vacunas recomendadas en el personal sanitario. En: Campins Martí M., Moraga Llop F.A. (eds.). *Vacunas 1999*. Prous Science, Barcelona 1999; 159-177.
7. CDC. Prevention of varicella: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR* 1996; 45 (No. RR-11): 1-36.
8. CDC. Prevention of varicella: Updated recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR* 1999; 48 (No. RR-6): 1-5.
9. Comité Asesor de Vacunas. Manual de vacunas en pediatría. 2ª ed. EGRAF, Madrid 2001 (en prensa).
10. Departament de Sanitat i Seguretat Social. Manual de Vacunacions, 3ª ed. 2000; 64-66.
11. Díez Domingo J, Ridao M, Latour J, Ballester A, Morant A. A cost benefit analysis of routine varicella vaccination in Spain. *Vaccine* 1999; 17: 1306-1311.
12. Fisher RG, Edwards KM. Varicella-zoster. *Pediatrics in Review* 1998; 19: 62-67.
13. Grose C. Virus varicela zoster: menos inmutable de lo otrora pensado. *Pediatrics* (ed. esp.) 1999; 47: 283-284.
14. Hernández Merino A, Carmona Pedraz MJ., Carvajal González J, Álvarez García MR. Repercusiones socioeconómicas de la varicela en niños sanos. *An Esp Pediatr* 1989; 31: 461-464.
15. Lieu TA., Cochi SL, Black SB, Halloran E, Shinefield HR, Holmes SJ y cols. Cost-effectiveness of a routine varicella vaccination programme for US children. *JAMA* 1994; 271: 375-381.

16. Moraga Llop FA. Vacuna de la varicela. En: De Juanes, J.R. (Ed.). VI Jornadas Internacionales sobre Actualización en Vacunas. Artes Gráficas Llorens, Madrid 1999; 55-67.
17. Moraga-Llop FA, Gallart-Català A, Castillejo G. Complications of varicella requiring hospitalization. The 14th Annual Meeting of European Society for Paediatric Infectious Diseases (ESPID). Abstract Book, 1996; 67.
18. Moraga FA, Domínguez A, Roca J, Jané M, Torner N, Salleras L et al. Paediatric complications of varicella requiring hospitalization. *Vacunas. Investigación y Práctica*. 2000; 1: 106-111.
19. Navajas A, Astigarraga I, Fernández-Teijeiro A, Aga M, Redondo ML, Roig A y cols. Vacunación de varicela en niños con leucemia linfoblástica aguda. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 1999; 17: 162-165.
20. Pachón I, Amela C, de Ory F, León P, Alonso M. Encuesta nacional de seroprevalencia de enfermedades inmunoprevenibles. Año 1996. *Bol Epidemiol Semanal* 1998; 6: 93-100.
21. Plotkin SA. Vacuna de la varicela. *Pediatrics* (ed. esp.) 1996; 41: 69-72.
22. Ruiz Contreras J, de Arístegui Fernández J, Bernacer Borja M, Sánchez de Toledo Codina J. Recomendaciones de uso de la vacuna antivariela en niños inmunocomprometidos. *An Esp Pediatr* 1999; 50: 113-118.
23. Salleras L, Domínguez A, Vidal J, Plans P, Salleras M, Taberner JL. Seroepidemiology of varicella-zoster virus infection in Catalonia (Spain). Rationale for universal vaccination programmes. *Vaccine* 2000;19:183-188.
24. Vázquez M, LaRussa PS, Gershon AA, Steinberg SP, Freudigman K, Shapiro ED. The effectiveness of the varicella vaccine in clinical practice. *N Engl J Med* 2001; 344: 955-960.
25. Yawn BP, Yawn RA, Lydick E. Community impact of childhood varicella infections. *J Pediatr* 1997; 130: 759-765.