

Vacunación antivariçela: descripción y controversia

J. de Arístegui

Sección de Enfermedades Infecciosas. Departamento de Pediatría. Hospital de Basurto.
Universidad del País Vasco. Bilbao. España.

Las vacunas frente a la varicela disponibles comercialmente derivan de la vacuna desarrollada en Japón por Takahashi en 1974 y están constituidas por virus vivos atenuados procedentes de la cepa Oka. La vacuna existente en España es la de los laboratorios GlaxoSmithKline, Varilrix[®], está estabilizada para poder conservarse a 2-8 °C durante 2 años, conservando un título superior a 10^{3.3} unidades formadoras de placa (UFP). Existen, por parte de algunos autores, algunas controversias en la utilización de la vacuna contra la varicela, entre las que pueden mencionarse las siguientes: *a)* la varicela es una enfermedad benigna y, por lo tanto, la prevención tiene un escaso interés; *b)* la varicela es una enfermedad característicamente infantil y la vacunación puede producir un desplazamiento de la enfermedad hacia edades de la adolescencia y del adulto, en las que la enfermedad presenta más complicaciones y es más grave; *c)* no se conoce con exactitud la inmunogenicidad de la vacuna, la duración de la inmunidad y la efectividad de la misma; *d)* los vacunados podrían transmitir el virus vacunal a los contactos, algunos de los cuales podrían ser de alto riesgo de infección con las consecuencias negativas que de ello se deducen, y *e)* la vacunación podría incrementar la incidencia de zóster en los vacunados.

Palabras clave:

Varicela. Vacuna.

INTRODUCCIÓN

Todas las vacunas frente a la varicela disponibles comercialmente en la actualidad derivan de la vacuna desarrollada en Japón por Takahashi et al¹ en 1974, y están constituidas por virus vivos atenuados procedentes de la cepa Oka, aislada del líquido de las vesículas de un niño japonés de 3 años de edad que padecía la varicela, cuyo apellido era Oka. Existen 3 tipos de vacunas contra la varicela autorizadas para su comercialización:

1. La vacuna antivariçela Biken (Japón), en la que la atenuación de la cepa se realiza mediante pases seriados a 34 °C en células pulmonares embrionarias humanas, posteriormente en fibroblastos de embrión de cobiya (GPEF), se siguen de 2 pases en células diploides humanas WI-38 y después un mínimo de 3 pases en células diploides humanas MRC-5. Posteriormente, se suspende el virus de la vacuna en sacarosa y sales tampoadas y se liofiliza. La conservación de la vacuna es a -20 °C.

2. La vacuna antivariçela de Merck (EE.UU.), denominada Varivax[®], es una vacuna liofilizada derivada de la cepa Oka y que se obtiene de manera similar a la vacuna anteriormente comentada. Su conservación se realiza a una temperatura igual o inferior a -15 °C, asegurándose una potencia de al menos 1.500 unidades formadoras de placa (UFP) durante 18 meses (3 días entre 2 y 8 °C). Una variante de la anterior, denominada Varivax II[®] permite su conservación durante 3 meses a 4 °C.

3. La vacuna antivariçela de GlaxoSmithKline (GSK) disponible en Europa, Latinoamérica y Asia es una vacuna liofilizada que deriva igualmente de la cepa Oka y se denomina Varilrix[®]. Está estabilizada para poder conservarse a 2-8 °C durante 2 años, conservando un título superior a 10^{3.3} UFP.

Se han desarrollado, estudiado, ensayado y utilizado vacunas contra la varicela desde principios de los años 1970. En la tabla 1 se muestran algunos aspectos históricos relevantes de la vacunación contra la varicela a nivel mundial.

La vacuna existente en España es la de los laboratorios GlaxoSmithKline, Varilrix[®], cuya composición y características se señalan en la tabla 2.

Correspondencia: Dr. J. de Arístegui.

Sección de Enfermedades Infecciosas. Departamento de Pediatría.
Hospital de Basurto.
Avda. Montevideo, 18.
48013 Bilbao. España.
Correo electrónico: aristegi@hbas.osakidetza.net

Existen, por parte de algunos autores, diversas controversias en la utilización de la vacuna contra la varicela y entre las que pueden mencionarse las siguientes:

1. La varicela es una enfermedad benigna y por lo tanto la prevención tiene un escaso interés.
2. La varicela es una enfermedad típicamente infantil y la vacunación podría ocasionar un desplazamiento de la enfermedad hacia edades de la adolescencia y del adulto, en las que la enfermedad presenta más complicaciones y es más grave.

3. No se conoce con exactitud la inmunogenicidad de la vacuna, la duración de la inmunidad y la efectividad de la misma.

4. Los vacunados podrían transmitir el virus vacunal a los contactos, algunos de los cuales podrían ser de alto riesgo de infección con las consecuencias negativas que de ello se deducen.

5. La vacunación podría incrementar la incidencia de zóster en los vacunados.

A continuación se comentan los principales aspectos de estas controversias.

TABLA 1. Aspectos históricos de la vacunación contra la varicela

Desarrollada por Takahashi en 1970-1974 como vacuna viva atenuada tras sucesivos pases en líneas celulares (cepa Oka)
Administrada en niños sanos japoneses en estudios clínicos de investigación en 1974
Estudiada en niños japoneses en tratamiento con corticoides en 1976
Administrada en niños japoneses con leucemia en remisión en 1977
Inicio de los estudios en adultos sanos americanos en 1979
Administrada en niños leucémicos americanos en estudios de eficacia a largo plazo (1979-1990)
Estudios de seguridad y eficacia en niños sanos americanos en 1980
Se licencia la vacuna para niños inmunocomprometidos en algunos países de Europa en 1985
Se licencia la vacuna para niños sanos en Japón y Corea del Norte en 1989
Se licencia la vacuna para niños y adultos susceptibles en Estados Unidos en 1995
Se licencia la vacuna para niños inmunocomprometidos y sus contactos susceptibles en España en 1997
Se licencia la vacuna para niños y adultos susceptibles en Canadá en 1998 y se recomienda la vacunación en niños y adultos susceptibles en el 2000
Se licencia la vacuna para niños mayores de 13 años y adultos susceptibles en Inglaterra en 2002

LA VARICELA ES UNA ENFERMEDAD BENIGNA Y POR LO TANTO LA PREVENCIÓN TIENE UN ESCASO INTERÉS

Aunque la varicela en la infancia es una enfermedad habitualmente benigna, en ocasiones presenta complicaciones entre las que destacan, por su frecuencia, las infecciones bacterianas de la piel y tejidos blandos como impétigo, celulitis y abscesos subcutáneos, causados por *Streptococcus pyogenes* y *Staphylococcus aureus*. En los últimos años, la mortalidad de estas infecciones bacterianas ha aumentado debido a la mayor incidencia de infecciones invasoras por estreptococo beta hemolítico del grupo A. Otras complicaciones como encefalitis, ataxia cerebelosa, hepatitis, neumonía varicelosa, artritis, síndrome de Reye, alteraciones hemorrágicas y otras se observan con menor frecuencia en el curso de la enfermedad²⁻³. También hay que considerar las complicaciones de la varicela que no necesitan hospitalización, por su frecuencia y por la repercusión que tienen en los costes directos e indirectos de la enfermedad. En un trabajo observacional^{4,5}, prospectivo, realizado en España, durante el año 2000, en centros de atención primaria de siete comunidades autónomas, en el que se incluyeron casi 700 niños, el porcentaje de complicaciones fue del 15% y el de hospitalización del 0,73%.

La mortalidad por varicela en personas sanas es alrededor de 2 casos/100.000 habitantes, dependiendo de la frecuencia de las complicaciones y la mortalidad, en gran me-

TABLA 2. Vacuna contra la varicela disponible en España

Nombre comercial (laboratorio)	Tipo de vacuna	Composición	Presentación Administración	Conservación (validez)	Esquema de vacunación
Varilrix® GlaxoSmithKline	Virus vivos atenuados	10 ³⁻³ UFP Neomicina	Viales monodosis Subcutánea	2-8 °C (2 años)	< 13 años: 1 dosis
	Derivada de la cepa Oka Propagada en células diploides humanas MRC-5	Manitol Albúmina humana Lactosa Aminoácidos Sorbitol	Liofilizada Dosis 0,5 ml Jeringa precargada	Proteger de la luz	> 13 años: 2 dosis Inmunodeprimidos 2 dosis

UFP: unidades formadoras de placa.

dida, de la edad, siendo mayor en los lactantes por debajo del año de edad y en los adultos mayores de 30 años. En Estados Unidos mueren cada año alrededor de 100 personas por complicaciones de la enfermedad. La mitad de estas muertes afectan a niños sanos menores de 15 años sin ningún factor de riesgo y en casi todos los casos son personas previamente sanas, constituyendo actualmente la varicela la causa más frecuente de muerte en ese país que puede ser prevenida por vacunación. La gravedad de la varicela aumenta con la edad, de forma que aunque menos del 10% de los casos se producen en personas mayores de 20 años, hasta el 55% de las muertes acontecen en este grupo de edad. La mortalidad en las personas adultas viene determinada con frecuencia por la neumonía varicelosa, que puede aparecer hasta en 1 de cada 400 casos, siendo especialmente grave en fumadores y embarazadas⁶⁻¹².

Además, la infección materna en las primeras 20 semanas de embarazo representa un pequeño riesgo de síndrome de varicela congénita (1-2%). Los pacientes inmunodeprimidos, con neoplasias o tratamientos inmunodepresores, constituyen otro grupo de riesgo al poder desarrollar una varicela con diseminación visceral y con porcentajes de mortalidad de hasta el 20%^{13,14}.

En España, en los últimos años se declararon anualmente un promedio de 250.000 casos de varicela, lo que corresponde a unas tasas de 450-650/100.000 habitantes, lo que conlleva anualmente alrededor de 1.000 hospitalizaciones y un promedio de 3-5 muertes relacionadas con la varicela. La mayoría de las personas que se hospitalizan o mueren por complicaciones de la varicela son personas previamente sanas y en las que no existen factores de riesgo que puedan predecir una evolución grave, ni un desenlace fatal.

LA VACUNACIÓN INFANTIL PUEDE PRODUCIR UN DESPLAZAMIENTO DE LA ENFERMEDAD HACIA LAS EDADES DE LA ADOLESCENCIA Y DEL ADULTO

Para algunos autores existe la preocupación de que la vacunación de los niños desplace la enfermedad hacia los jóvenes y adultos, cuando la enfermedad es más grave, como consecuencia de unas bajas coberturas de vacunación en los niños, y en el caso de que la inmunidad adquirida por la vacuna no fuera de larga duración. Sin embargo, este fenómeno de ser cierto es muy poco probable en España, donde se logran altas coberturas vacunales (superiores al 95%) en los programas de vacunación sistemática en la infancia. De momento, esta eventualidad no se ha observado en Estados Unidos¹⁵, en donde el seguimiento realizado en 3 regiones (California, Filadelfia y Texas) ha mostrado que, con aproximadamente el 70% de cobertura vacunal contra la varicela en niños de edad entre 19-35 meses en el año 2000 se ha conseguido una reducción media del 78% en el número de casos de varicela en todos los grupos de edad, incluso en poblaciones no vacunadas como son los adultos y los niños me-

TABLA 3. Porcentaje de reducción de casos de varicela en 2000 comparado con 1995

Edad en años	California	Texas	Filadelfia
< 1	69	81	68
1-4	83	90	83
5-9	63	77	77
10-14	65	75	80
15-19	85	83	81
20	66	64	68
Total	71	84	79

Tomada de Seward et al. JAMA 2002;287:606-11.

nores de 1 año de edad (tabla 3), lo cual permite deducir que el grado de reducción de casos de la enfermedad ha sido mayor que el esperado por el nivel de cobertura vacunal alcanzado y no se aprecia desplazamiento de la enfermedad en edades del adulto, sino todo lo contrario. Igualmente, en el estudio se observa una reducción, no estadísticamente significativa, en el número de hospitalizaciones por varicela durante ese período, ya que desciende del 4,2/100.000 en 1998 al 1,5/100.000 en el año 2000. En este sentido, algunos modelos matemáticos indican que con elevadas coberturas vacunales en la edad pediátrica (mayores del 90%) la incidencia de la varicela disminuiría de manera considerable en todos los grupos de edad, tanto en niños como en los adultos¹⁶. Recientemente, Brisson et al¹⁷, basándose en el principio de que en las personas infectadas por el virus salvaje de la varicela, la exposición mantenida a este virus podría reforzar la inmunidad específica (refuerzo externo), lo cual reduciría el riesgo de reactivación (zoster) en la edad adulta, establece la hipótesis de que como consecuencia de la vacunación contra la varicela se reduce la circulación del virus salvaje en la comunidad, con lo que el efecto de refuerzo inmunitario externo decaería y la consecuencia de ello sería un incremento del número de casos de zoster en la edad adulta en aquellas personas infectadas en la infancia por este virus y no vacunadas. En este sentido, el trabajo de Thomas et al¹⁸ pone de manifiesto que en los adultos la exposición al virus de la varicela-zoster (VVZ), mediante el contacto con los niños infectados, parece protegerles a lo largo de la vida contra el zoster, por lo que la disminución de los casos de varicela en los niños como consecuencia de la vacunación condicionaría un incremento del herpes zoster en edades adultas, concluyendo que debería considerarse la vacunación en el anciano con el fin de evitar este problema (tabla 3).

NO SE CONOCE SUFICIENTEMENTE LA INMUNOGENICIDAD, LA DURACIÓN DE LA INMUNIDAD Y LA EFECTIVIDAD VACUNAL

La vacuna contra el VVZ induce inmunidad humoral y celular en las personas vacunadas. La administración de

una sola dosis de vacuna induce la seroconversión en prácticamente el 100% de los niños sanos de corta edad¹⁹⁻²³ y genera inmunidad celular específica en más del 95%. Las tasas de seroconversión en adolescentes mayores de 13 años y adultos sanos son notablemente más bajas y se encuentran alrededor del 80% tras la administración de una sola dosis y de más del 95% después de administrar 2 dosis²⁴. La duración de la inmunogenicidad es prolongada y más del 95% de los niños sanos vacunados mantienen los anticuerpos a los 10 años de la vacunación y en una gran proporción de pacientes incluso a los 20 años, pudiéndose en algunos casos comprobar un aumento del título de anticuerpos, lo cual sugiere la existencia de un efecto de refuerzo por contacto con el virus salvaje^{19,23,25-27}. No es necesaria la determinación sistemática de anticuerpos tras la vacunación, ya que el 99% de los sujetos sanos vacunados desarrolla inmunidad protectora (seroconversión).

La efectividad de la vacuna antivariólica en pacientes vacunados sanos oscila entre el 80-95% frente a cualquier forma de infección y del 98 al 100% frente a las formas significativas de enfermedad²⁷⁻³³. Recientemente se ha descrito un brote de varicela en una guardería entre niños previamente vacunados, en el que la efectividad vacunal fue escasa, 44% para cualquier tipo de forma clínica y del 86% para las formas moderadas-graves³⁴, lo cual ha llevado a preguntarse a algunos autores si serán necesarias una o dos dosis de vacuna en niños sanos para mantener una elevada eficacia vacunal³⁵.

Entre el 1 y el 15% de los niños vacunados desarrollan, cada año, una enfermedad leve con menos de 50 lesiones cutáneas y escasos o nulos síntomas sistémicos, tras un contacto significativo con un caso índice. Esta proporción no parece aumentar con el paso de los años. En cualquier caso, no es posible saber en la actualidad si a medida que aumente la cobertura vacunal y disminuya la circulación del virus salvaje y, por tanto, su efecto de refuerzo natural en la población, serán o no necesarias dosis vacunales de recuerdo.

La inmunogenicidad y eficacia de la vacuna contra la varicela en niños con leucemia linfoblástica aguda (LLA) en estudios realizados en Japón, Estados Unidos y Canadá han demostrado una buena inmunogenicidad y eficacia de la vacuna³⁶⁻³⁷. Los porcentajes de seroconversión alcanzados fueron del 82% tras la administración de una sola dosis y del 95% tras la administración de 2 dosis separadas por un intervalo de 3 meses, de lo que se deduce que son necesarias 2 dosis de vacuna para alcanzar una protección similar a la que se obtiene con una sola dosis en los niños sanos. Además, se observó una menor persistencia de los anticuerpos en los niños leucémicos en comparación con los niños sanos. La eficacia de la vacuna en los niños con LLA, valorada de acuerdo con el grado de protección tras la exposición en el ámbito familiar, fue superior al 85%. La inmunogenicidad y eficacia

de la vacunación en pacientes con tumores sólidos y cáncer parecen ser similares a las descritas en los casos de LLA³⁸⁻³⁹, si bien la experiencia es menor. En niños con insuficiencia renal crónica, fallo hepático o trasplante renal la vacuna es también inmunogénica y eficaz⁴⁰⁻⁴⁴. Los estudios han mostrado que la administración de la vacuna en niños con insuficiencia renal crónica antes de realizar el trasplante renal es útil, aunque induce una menor respuesta inmunológica que en niños sanos. En niños con infección por virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) (estadios N1, A1) la vacunación provoca una moderada respuesta inmunitaria humoral del 60% de los vacunados y una respuesta inmunitaria celular en el 83%⁴⁵.

TRANSMISIÓN DEL VIRUS DE LOS VACUNADOS A LOS CONTACTOS

Algunos autores han mostrado su preocupación por la posibilidad de que los niños vacunados puedan transmitir el virus vacunal a sus contactos, algunos de los cuales podrían pertenecer a grupos de alto riesgo de infección, con las consecuencias negativas que de ello se deducen. En un total de 15 millones de dosis administradas, sólo hay 3 casos confirmados de transmisión del virus vacunal de niños sanos vacunados, los cuales habían presentado un exantema posvacunal, a algún contacto familiar susceptible y sin consecuencias negativas; en ningún caso se pudo documentar la transmisión secundaria del virus vacunal en ausencia de exantema posvacunal⁴⁶. En pacientes inmunodeficientes vacunados, en los que el exantema posvacunal es más frecuente, la transmisión del virus vacunal a partir de los vacunados que desarrollan exantema posvacunal a los contactos susceptibles es más frecuente⁴⁶.

INCREMENTO DE LA INCIDENCIA DE ZÓSTER EN LOS VACUNADOS A PARTIR DE LA VACUNACIÓN

Plotkin et al⁴⁸ en 1989 comunicaron 2 casos de zóster en niños sanos previamente vacunados contra la varicela, calculando en los vacunados una tasa de 21 casos/100.000 personas-año comparado con la tasa esperada de 77/100.000 personas/año en niños escolares tras el padecimiento de la enfermedad natural. En 1992, White⁴⁹ estimó que se habían producido en Estados Unidos en un período de 9 años de vacunación contra la varicela 14 casos de zóster/100.000 vacunados. Un estudio poblacional⁵⁰ durante un período de seguimiento más largo encontró una tasa de 42/100.000 en niños no vacunados (20/100.000 en niños menores de 5 años). En 1999, los Centers for Disease Control (CDC) a través del sistema VAERS estiman una tasa de 2,6/100.000 dosis de vacuna distribuidas⁴⁶. La incidencia de zóster en los inmunodeficientes vacunados es ligeramente mayor que en los niños sanos vacunados, pero menor que la incidencia tras el padecimiento de la enfermedad actual⁵¹⁻⁵⁴. En resumen, la incidencia de zóster es al menos 3 veces menor en los

niños vacunados que en los no vacunados infectados por el virus salvaje, lo que demuestra que el virus vacunal tiene menor tendencia a reactivarse.

BIBLIOGRAFÍA

1. Takahashi M, Otsuka T, Okuno Y, Asano Y, Yakazi T, Isomura S. Live vaccine used to prevent the spread of varicella in children in hospital. *Lancet* 1974;2:1288-90.
2. Moraga-Llop FA, Gallart-Catala A, Castillejo G. Complications of varicella requiring hospitalization. The 14th Annual Meeting of European Society for Paediatric Infectious Diseases (ESPID). Abstract Book, 1996;67.
3. Preblud SR. Age-specific risk of varicella complications. *Pediatrics* 1981;68:14-7.
4. Aristegui J, Calbo F, Díez-Domingo J, Gonzalez J, Moraga F, Peña J, et al. Varicella epidemiology in Spain: prospective, multicenter study in children attending primary care centers. 19th Annual Meeting of European Society for Paediatric Infectious Diseases (ESPID). Estambul 2001. Abstract Book, 2001;58.
5. Díez-Domingo J, Aristegui J, Calbo F, González J, Moraga F, Peña J, et al. Epidemiología y costes de la varicela en niños atendidos en centros de salud de España. *Vacunas* 2001;2 (Supl 1):16-9.
6. Centers for Disease Control and Prevention. Prevention of varicella: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR* 1996;45:(No. RR-11):1-36.
7. Centers for Disease Control and Prevention. Varicella-related deaths among adults. United States 1997. *MMWR* 1997;46:409-12.
8. Centers for Disease Control and Prevention. Varicella-Related Deaths. Florida, 1998. *MWR* 1999;48:379-81.
9. Meyer PA, Seward JF, Jumaan AO. Varicella mortality: trends before vaccine licensure in the United States, 1970-1994. *J Infect Dis* 2000;182:383-90.
10. Preblud SR, Bregman DJ, Vernon LL. Deaths from varicella in infants. *Pediatr Infect Dis* 1985;4:503-7.
11. Rawson H, Grampin A, Noah N. Deaths from chickenpox in England and Wales 1995-7: analysis of routine mortality data. *BMJ* 2001;323:1091-3.
12. U.S. Department of Health and Human Services. Varicella-Related deaths among children United States 1997. *MMWR* 1998;47:365-8.
13. American Academy of Pediatrics. Committee on Infectious Diseases. Recommendations for the use of live attenuated varicella vaccine. *Pediatrics* 1995;95:791-6.
14. Macías M, Kourchenko H, Saltigeral P, Del Carmen Palacios S. Complicaciones de varicela en pacientes inmunocomprometidos. *Rev Enf Infec Pediatr* 1996;10:36-40.
15. Seward JF, Watson BM, Peterson CL, Mascola L, Pelosi JW, Zhang JX, et al. Varicella disease after introduction of varicella vaccine in the United States, 1995-2000. *JAMA* 2002;287:606-11.
16. Halloran ME, Cochi SL, Lieu TA, Wharton M, Fehrs L. Theoretical epidemiologic and morbidity effects of routine varicella immunization of preschool children in the United States. *Am J Epidemiol* 1994;140:81-104.
17. Brisson M, Edmunds WJ, Gay NJ, Miller E. Varicella vaccine and shingles. *JAMA* 2002;287:2211-2.
18. Thomas SL, Wheeler JG, Hall AJ. Contacts with varicella or with children and protection against herpes zoster in adults: a case-control study. *Lancet* 2002;360:678-82.
19. Asano Y. Varicella vaccine: the Japanese experience. *J Infect Dis* 1996;174:S310-S313.
20. Meurice F, Debouver JL, Vandevoorde D, Woods S, Bogaerts H. Immunogenicity and safety Oka live attenuated varicella vaccine (OKA/SB Bio) in healthy children. *J Infect Dis* 1996;174:S324-9.
21. Kanra G, Ceyhan M, Ozmert E. Safety and immunogenicity of live attenuated varicella vaccine in 9-month-old children. *Pediatr Int* 2000;42:674-7.
22. Varis T, Vesikari T. Efficacy of high-titer live attenuated varicella vaccine in healthy young children. *J Infect Dis* 1996;174:S330-4.
23. White CJ. Clinical trials of varicella vaccine in healthy children. *Infect Dis Clin North Am* 1996;10:595-608.
24. Arbeter AM. Clinical trials of varicella vaccine in healthy adolescents and adults. *Infect Dis Clin North Am* 1996;10:609-15.
25. Johnson CE, Stancin T, Fattlar D, Rome LP, Kumar ML. A Long-term Prospective Study of Varicella Vaccine in Healthy Children. *Pediatrics* 1997;100:761-6.
26. Ozaki T, Nishimura N, Kajita Y. Experience with live attenuated varicella vaccine (Oka strain) in healthy Japanese subjects; 10-year survey at pediatric clinic. *Vaccine* 2000;18:2375-80.
27. Asano Y, Suga S, Yoshikawa T, Kobayashi I, Yazaki T, Shibata M, et al. Experience and reason: twenty-year-follow-up of protective immunity of the Oka Strain live varicella vaccines. *Pediatrics* 1994;94:524-6.
28. Vessey RS, Dphil CP, Chan CY, Kuter BJ, Kaplan KM, Waters M. Childhood vaccination against varicella: persistence of antibody, duration of protection and vaccine efficacy. *J Pediatr* 2001;139:297-304.
29. Ampofo K, Saiman L, La Russa P, Steinberg S, Annunziato P, Gershon A. Persistence of immunity to live attenuated varicella vaccine in healthy adults. *Clin Infect Dis* 2002;34:774-9.
30. Vazquez M, LaRussa PS, Gershon AA, Steinberg SP, Freudigman K, Shapiro E. The effectiveness of the varicella vaccine in clinical practice. *N Engl J Med* 2001;344:955-60.
31. Watson B, Seward J, Yang A, Witte P, Lutz J, Chan C, et al. Post-exposure effectiveness of varicella vaccine. *Pediatrics* 2000;105:84-8.
32. Izurieta HS, Strebel PM, Blake PA. Postlicensure effectiveness of varicella vaccine during an outbreak in a child care center. *JAMA* 1997;278:1495-9.
33. Clements DA, Moreira SP, Coplan PM, Bland CL, Walter EB. Postlicensure study of varicella vaccine effectiveness in a day care setting. *Pediatr Infect Dis J* 1999;18:1047-50.
34. Galil K, Lee B, Strine T, Carraher C, Baughman AL, Eaton M, et al. Outbreak of varicella at a day-care center despite vaccination. *N Engl J Med* 2002;347:1909-15.
35. Gershon A. Varicella vaccine-Are two doses better than one? *N Engl J Med* 2002;347:1962-3.
36. Gershon A, LaRussa P, Steinberg S. Clinical trials in immunocompromised individual. *Infect Dis Clin North Am* 1996;10:583-94.
37. LaRussa P, Steinberg S, Gershon AA. Varicella vaccine for immunocompromised children: results of collaborative studies in the United States and Canada. *J Infect Dis* 1996;174:S320-3.
38. Heath RB, Malpas JS, Kagron HO, Ward A, Mceniery JM, Kingston JE. Efficacy of varicella vaccine in patients with solid tumors. *Arch Dis Child* 1987;62:569-72.
39. Ecevit Z, Buyukpamukcu M, Kanra G, Sevinir B, Ueda S. Oka strain live varicella vaccine in children with cancer. *Pediatr Infect Dis J* 1996;15:169-70.

40. Broyer M, Tete MJ, Guest G, Gagnadoux MF, Rouzioux C. Variçella and zoster in children after kidney transplantation: long term results of vaccination. *Pediatrics* 1997;99:35-9.
41. Giacchino R, Marcellini M, Timitilli A, Degli Innocenti L, Losurdo G, Palumbo M, et al. Varicella vaccine in children requiring renal or hepatic transplantation. *Transplantation* 1995;60:1055-6.
42. Zamora L, Simon JM, Da Silva ME, Piqueras AI. Attenuated varicella virus vaccine in children with renal transplants. *Pediatr Nephrol* 1994;8:190-2.
43. Nithichaiyo C, Chongsrisawat V, Hutagalung Y, Bock HL, Poovorawa Y. Immunogenicity and adverse effects of live attenuated varicella vaccine (Oka-strain) in children with chronic liver disease. *Asian Pac J Allergy Immunol* 2001;19:101-5.
44. Susan L, Furth SL, Hogg RJ, Tarver J, Moulton LH, Chan CH, et al. Varicella vaccination in children with chronic renal failure. A report of the Southwest Pediatric Nephrology Study Group. *Pediatr Nephrol* 2003;18:33-8.
45. Levin MJ, Gershon AA, Weinberg A, Blanchard S, Nowak B, Palumbo P, et al. Immunization of HIV-infected children with varicella vaccine. *J Pediatr* 2001;139:305-10.
46. CDC. Prevention of varicella. Update recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR* 1999;48:1-5.
47. Tsolia M, Gershon A, Steinberg S, Gelb L. Live attenuated varicella vaccine: evidence that the virus is attenuated and the importance of skin lesions in transmission of varicella-zoster virus. National Institute of Allergy and Infectious Diseases Varicella Vaccine Collaborative Study Group. *J Pediatr* 1990;116:184-9.
48. Plotkin S, Starr S. Zoster in normal children after varicella vaccine. *J Infect Dis* 1989;159:1000-1.
49. White CJ. Letters to the editor. *Pediatrics* 1992;89:353-4.
50. Guess HA, Broughton DD, Melton LJ, Kurland LT. Epidemiology of herpes zoster in children and adolescents: a population-based study. *Pediatrics* 1985;76:512-7.
51. Brunell PA, Taylor-Wiedeman J, Geiser CF, Frierson L, Lydick E. Risk of herpes zoster in children with leukemia: varicella vaccine compared with history of chickenpox. *Pediatrics* 1986;77:53-6.
52. Lawrence R, Gershon A, Holzman R, Steinberg SP. The risk of zoster after varicella vaccination in children with leukemia. *N Engl J Med* 1988;318:543-8.
53. Takahashi M, Baba K, Horiuchi K, Kamiya H, Asano Y. A live varicella vaccine. *Adv Exp Med Biol* 1990;278:49-58.
54. Broyer M, Tete MJ, Guest G, Gagnadoux MF, Rouzioux C. Variçella and zoster in children after kidney transplantation: long-term results of vaccination. *Pediatrics* 1997;99:35-9.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- Black S, Shinefield H, Ray P, Lewis E, Hansen J, Schwalbe J, et al. Postmarketing evaluation of the safety and effectiveness of varicella vaccine. *Pediatr Infect Dis J* 1999;18:1041-6.
- Campins M, Moraga F. ¿Es eficaz la vacuna de la varicela? *Med Clin (Barc)* 2002;119:571-3.
- Clements DA. Vacunación contra la varicela en la infancia. *Bio Drugs* 2000;14:49-61.
- Farley CF, Miller E. Varicella-zoster virus epidemiology. A changing scene? *J Infect Dis* 1996;174:S314-9.
- Gershon A. Experience with the varicella vaccine in USA. *Vacunas* 2001;2 (Supl 1):36-8.
- Law B, McDonald N, Halperin S, Scheifele D, Dery P, Jadavji T, et al. The Immunization Monitoring Program Active (IMPACT) prospective five year study of Canadian children hospitalised for chickenpox or an associated complication. *Pediatr Infect Dis J* 2000;19:1053-9.
- Patel H, Macarthur C, Johnson D. Recent corticosteroid use and the risk of complicated varicella in otherwise immunocompetent children. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1996;150:409-14.
- Ruiz Contreras J, Arístegui Fernández J, Bernacer Borja M, Sánchez de Toledo J. Recomendaciones de uso de la vacuna antivariçela en niños inmunocomprometidos. *An Esp Pediatr* 1999;50:113-8.
- Ruiz J, Arístegui J, Corretger JM, Moraga F. Vacunación frente a la varicela. *Vacunas* 2001;2 (Supl 1):25-31.
- 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;19:183-8.
- Salleras L, Domínguez A, Navas E. Eficacia, efectividad y eficiencia de la vacuna de la varicela. *Vacunas* 2001;2 (Supl 1):12-5.
- Sharrar RG, LaRussa P, Galea SA, Steinberg SP, Sweet AR, Keatley M, et al. The postmarketing safety profile of varicella vaccine. *Vaccine* 2001;19:916-23.
- Shields KE, Galil K, Seward J, Sharrar RG, Cordero JF, Slater E. Varicella vaccine exposure during pregnancy: data from the first 5 years of the pregnancy register. *Obstet Gynecol* 2001;98:14-9.
- Takahashi M, Kamiya H, Baba K, Ozaki T, Horiuchi K. Clinical experience with OKA live varicella vaccine in Japan. *Postgrad Med J* 1985;61 (Suppl):61-7.
- Wise RP, Salive ME, Braun MM, Mootrey GT, Seward JF, Rider LG, et al. Postlicensure safety surveillance for varicella vaccine. *JAMA* 2000;284:1271-9.