

VARICELA:

Epidemiología, situación actual y vacunas autorizadas.

Recomendaciones de vacunación y sus implicaciones en salud pública.

La **varicela** es una enfermedad infecto-contagiosa de distribución mundial producida por la infección primaria del virus varicela zoster (VVZ) en personas susceptibles. Es una enfermedad muy contagiosa, que presenta una alta incidencia y es típica de la infancia, pero por lo general de carácter benigno; cuando afecta a los recién nacidos y los adultos puede cursar con complicaciones graves y en los pacientes inmunodeprimidos suele ser muy grave.

En climas templados, más del 90% de la población ha padecido la enfermedad antes de los 15 años de edad y un 95% en el comienzo de la vida adulta. En estos países la varicela presenta un patrón estacional muy característico y las epidemias anuales ocurren durante el invierno y principios de la primavera. En climas tropicales el patrón estacional no es tan evidente y la mayor proporción de casos se observa en adultos (1-3).

La reactivación del virus que ha permanecido latente en las raíces sensoriales de los ganglios dorsales medulares, tras la infección primaria, produce el **herpes zóster** (HZ). La infección latente se produce en la mayoría de los primoinfectados por el virus, pero sólo entre el 15%-20% desarrolla el herpes zoster en algún momento de su vida. Afecta principalmente a los adultos, sobre todo a los ancianos, y a los pacientes inmunodeprimidos de cualquier edad. No presenta variación estacional, siendo una enfermedad de aparición esporádica.

Epidemiología y características de la enfermedad

El **agente causal** de la varicela y del herpes zoster es el virus varicella-zoster, un virus ADN que pertenece a la familia de los *Herpesvirus* con los que comparte características morfológicas y biológicas, como es la capacidad de permanecer en estado latente en el ser humano.

El virus, tras la infección primaria, se replica localmente en la nasofaringe y en los nódulos linfáticos regionales. Se produce una viremia primaria que disemina el

virus al hígado, bazo y ganglios sensitivos (4 ó 6 días tras la infección). Una segunda viremia transportará el virus a la piel produciendo la erupción cutánea característica de la enfermedad (de 10 a 14 días tras la infección).

Tras la primoinfección se desarrolla una respuesta inmunitaria humoral y celular que confiere protección frente a la enfermedad e inhibe la replicación viral, quedando el virus en situación latente, con un cierto grado de replicación endógena sin traducción clínica, que contribuye a reforzar la inmunidad. Como resultado de la pérdida de la inmunidad celular el virus puede reactivarse y causar el herpes-zoster. Los factores que se asocian con la reactivación de la infección son: la edad avanzada, la inmunodepresión, la exposición intrauterina y sufrir la varicela a una edad temprana (<18 meses).

La **transmisión** del VVZ se realiza de persona a persona por vía respiratoria o por contacto directo con el líquido de las vesículas cutáneas; las costras de las lesiones no son infectantes. La varicela es una de las enfermedades que se transmite con mayor facilidad, especialmente en las primeras etapas de la erupción; el herpes zoster tiene una tasa de transmisión mucho menor.

La infección intrauterina en el primero o segundo trimestre del embarazo se puede manifestar clínicamente en el neonato por el "*síndrome de varicela congénita*", con un riesgo de un 2% de presentar anomalías congénitas si la infección ocurre en la primeras 20 semanas.

La infección materna por varicela entre 5 días antes y 2 días después del parto, tiene un riesgo muy elevado de presentar una *infección neonatal grave*.

El único **reservorio** es el hombre.

El **período de transmisibilidad** varía desde 1 a 2 días antes del comienzo del exantema hasta que todas las lesiones están en fase de costra (generalmente unos 5 días). En los pacientes inmunodeprimidos éste periodo puede ser más prolongado.

El **período de incubación**, tras la exposición, es de 14 a 15 días por término medio, pudiendo variar entre 10 y 21 días, pudiendo ser más prolongado en personas inmunodeficientes.

La varicela se manifiesta **clínicamente** por un exantema generalizado, fiebre y malestar general. La fiebre suele ser moderada (37,7-38,8°C) y persiste durante los 2-4 días primeros del exantema; éste es de tipo vesicular y se distribuye de forma

centrífuga existiendo de forma simultánea lesiones cutáneas en distinta fase de evolución.

En función del número de lesiones cutáneas que se desarrollan se considera que una varicela es leve si presenta <50 lesiones, moderada entre 50-500 y grave si presenta >500 lesiones, si bien este grado de gravedad no implica la necesidad de hospitalización, hecho que suele ocurrir en los casos que cursan con complicaciones importantes.

El herpes zoster se manifiesta como un exantema vesiculoso circunscrito a un dermatoma, generalmente asociado a dolor intenso, hiperestésias y prurito. La erupción vesicular del herpes zoster ocurre de forma unilateral con más frecuencia en los segmentos torácicos y lumbares.

El herpes zoster es una enfermedad que se presenta en el 15%-20% o más de las personas con infección latente del VVZ. Aunque puede aparecer a cualquier edad, la mayoría de los casos ocurren en individuos de más de 45 años y es muy poco frecuente en menores de 10 años.

El riesgo de **complicaciones** varía según la edad, son muy poco frecuentes en niños sanos y existe mayor riesgo en:

- las personas =15 años, menores de 1 año y neonatos, si la madre ha tenido varicela en los días en torno al parto.
- personas inmunocomprometidas: pacientes con leucemia aguda, pacientes en tratamiento inmunosupresor, pacientes trasplantados, etc.). Los niños infectados por el VIH tienen mayor riesgo de morbilidad por varicela y herpes zoster.
- pacientes con enfermedades crónicas: trastornos metabólicos y endocrinos, enfermedades pulmonares crónicas y cardiovasculares, mucoviscidosis y anomalías neuromusculares.

La primoinfección proporciona **inmunidad** para toda la vida aunque se puede dar una recurrencia de varicela en personas inmunodeprimidas.

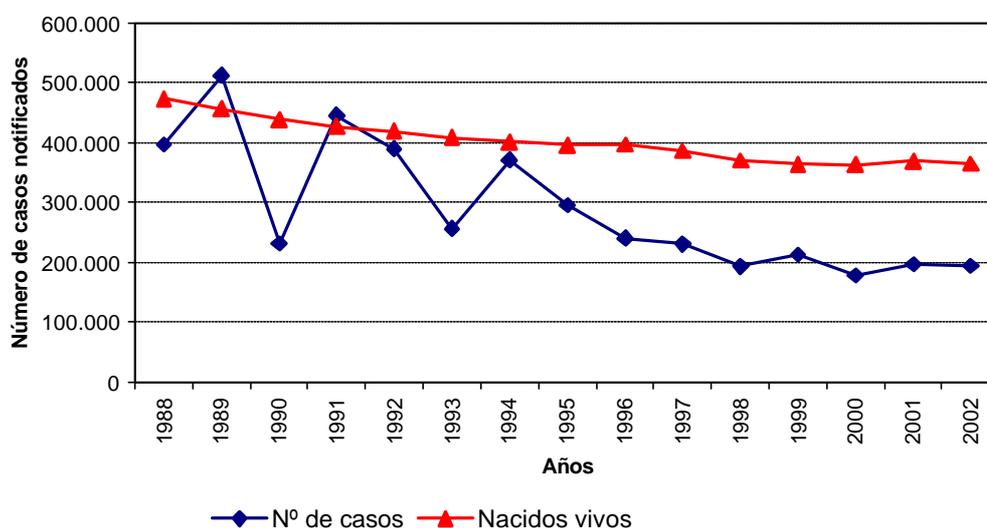
Situación actual de la varicela:

En España se ha notificado, a la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica, una media anual de unos **300.000 casos** (tasa media de 500/100.000 habitantes), en los últimos 15 años (figura 1).

La información sobre **hospitalización**, recogida a través del CMBD (Conjunto Mínimo Básico de Datos), refiere que en el año 1999 se produjeron 1633 ingresos hospitalarios por varicela, el 63% en menores de 14 años (46% en menores de 5 años) y 2.930 ingresos por HZ, el 97,4% en mayores de 14 años (84,1% en mayores de 40 años). La tasa de hospitalización para menores de 14 años fue de 2,6 por 1000 casos de varicela, mientras que en los mayores de 14 años fue de 15,5 (4).

Datos similares se han encontrado para el periodo 1999-2000, refiriendo una letalidad de 7,3% en mayores de 50 años y de 0,14% en menores de 5 años (5).

Figura 1. Casos de varicela y nacidos vivos en España, 1988-2003.



Fuente: Red Nacional de Vigilancia. Instituto Nacional de Estadística

La **mortalidad** por varicela en España, según información obtenida del Instituto Nacional de Estadística (INE), oscila entre 2 y 10 casos anuales, menor que la detectada en otros países como los Estados Unidos. El 83% del total de defunciones registradas en el periodo entre 1987 y 2002 ocurre en mayores de 14 años (tabla 1).

Las encuestas de **seroprevalencia** realizadas, tanto a nivel nacional como en algunas Comunidades Autónomas, indican que a los 5 años de edad el 50% de la población ya ha tenido contacto con el virus y se encuentra protegida, este porcentaje aumenta con la edad y en el grupo de 10-15 años un 90% ya son inmunes (6).

La **carga de enfermedad** (CdE) por enfermedades inmunoprevenibles en población infantil y juvenil española, representan el 1,21% del total de la CdE para toda la población, siendo un 0,022% por enfermedades incluidas en el calendario de vacunación y un 1,19% de las no incluidas en calendario (enfermedad neumocócica y varicela). Esta última representa el 0,13% del total de AVAD, en la población de 1 a 4 años y el 0,15% de 5 a 14 años (7).

Tabla 5. Número de defunciones de varicela en España. 1987-2002

Años	Grupos de edad					Total
	< 1año	1-4 años	5-9 años	10-14 años	> 14 años	
1987		1	2			3
1988					3	3
1989					4	4
1990	1	1			4	6
1991	1				3	4
1992			1	1	4	6
1993					2	2
1994			1		3	4
1995					4	4
1996				1	3	4
1997		1			3	4
1998			1	1	4	6
1999		1	2	1	4	8
2000		1			8	9
2001		1			2	3
2002	1	3			6	10
Total	3	9	7	4	57	80

Fuente: Instituto Nacional de Estadística

Vacunas autorizadas en España

La vacuna antivariela es una preparación liofilizada de virus vivos atenuados, derivados de la cepa Oka del virus varicela-zoster, y obtenidos por propagación en células diploides humanas MRC5.

Existen dos vacunas autorizadas en España: VARILRIX®, virus cepa OKA-RIT, y VARIVAX®, virus cepa OKA/MERCK, con algunas características diferentes: los cultivos seriados de la cepa OKA, el número de unidades formadoras de placa mínimo por dosis y los componentes y es posible que estas diferencias afecten al grado de atenuación del virus y a los resultados clínicos de las vacunas (8).

VARILRIX®, según ficha técnica (9), está indicada para la inmunización activa frente a la varicela en adultos y adolescentes sanos (\geq 13 años) seronegativos, así como para la inmunización activa de pacientes susceptibles con alto riesgo de padecer la enfermedad (leucemia, tratamiento inmunosupresor, enfermedades crónicas y trasplante programado de órgano) y sus contactos próximos sanos seronegativos, incluidos los menores de 13 años y personal sanitario.

No está indicada para su uso sistemático en niños con edades entre los 12 meses y 12 años, ya que su seguridad sólo ha sido evaluada en \geq 13 años (contiene albúmina en su composición).

En adolescentes (\geq 13 años) y adultos deben administrarse dos dosis (de 0,5 ml., de vacuna reconstituida, cada una de ellas), con un intervalo entre las dosis de aproximadamente 8 semanas (intervalo mínimo de 6 semanas).

No hay datos suficientes para determinar la eficacia protectora de la vacuna a largo plazo.

VARIVAX®, según ficha técnica (10), está indicada para la Inmunización activa de varicela en individuos de edad igual o superior a 12 meses. Los individuos de edad comprendida entre 12 meses y 12 años deben recibir una dosis única de 0,5 ml. Los individuos de 13 años de edad y mayores deben recibir dos dosis de 0,5 ml administradas con un intervalo de 48 semanas. Se recomienda emplear el mismo preparado comercial para ambas dosis.

Durante su proceso de fabricación sufre una atenuación con 7 pases en células MRC5 infectadas, hasta llegar a un número final de 31 ó 32 pases en total, para hacerla más estable. Existen estudios que determinan la eficacia protectora de la vacuna a largo plazo, en el caso de la fabricada con 31 pases, pero no hay datos suficientes para determinar la eficacia protectora de la vacuna fabricada con 32 pases a largo plazo, vacuna que puede estar disponible en España en un futuro.

Los **estudios de efectividad** están hechos prácticamente en su totalidad con la vacuna VARIVAX®, única autorizada en los Estados Unidos. Diversos estudios han estimado la efectividad de la vacuna entre 71% a 100% con unas estimaciones medias en torno al 86% para todo tipo de varicela y entre 90%-100%, para la varicela moderada o grave. Algún estudio ha aportado estimaciones bajas de la efectividad, de 44% (-6% - 67%) contra todo tipo de varicela, sin que esté claro la razón de esta baja estimación.

Un estudio reciente de duración de la inmunidad, tras un período de 7-8 años de seguimiento, detecta una efectividad global de la vacuna, frente a todas las formas de varicela, del 87% y frente a la enfermedad moderada o grave del 98%. Se observó una disminución de la efectividad de la vacuna con el tiempo: la efectividad de la vacuna en el primer año después de la vacunación fue del 97%, con un descenso significativo en el segundo año después de la vacunación (86%) y con una efectividad del 81% a los 7 – 8 años (11).

Un hecho preocupante en la vacunación de varicela es la presentación de la enfermedad tras la vacunación “*breakthrough*” (varicela moderada), son cuadros de varicela que se presenta en vacunados aunque hayan seroconvertido correctamente a la vacuna, aparecen al menos 42 días después de la vacunación y mantienen la capacidad de transmitir la enfermedad a otros susceptibles (12). La enfermedad es significativamente más leve, con menores lesiones (normalmente menos de 50), muchas de las cuales son máculo-papulares en lugar de vesiculares; la mayoría de ellos no presentan fiebre y no se han observado complicaciones importantes. Su frecuencia oscila entre un 6-12%, (13) aunque rango más altos han sido dados por otros autores, entre 10-20% y un estudio Japonés notifica hasta un 34% (14).

La transmisión del virus vacunal ocurre solo cuando existe exantema postvacunal y la probabilidad de transmisión es directamente proporcional al número de lesiones cutáneas del vacunado.

Estrategias de vacunación y sus implicaciones en salud pública

Estrategia de vacunación universal en la infancia:

Consiste en la incorporación de la vacuna de varicela en el programa de inmunización infantil, de forma rutinaria y con carácter universal, a todos los niños a partir de los 12 meses de edad (en general 12-18 meses).

El **objetivo** de esta estrategia es disminuir e incluso interrumpir la circulación del virus en la población.

El **efecto** de esta estrategia en la disminución de la morbilidad y mortalidad por varicela se ha observado en los Estados Unidos tras la implantación, en 1995, de la vacunación infantil de varicela, junto a la vacunación de preadolescentes susceptibles. Informes recientes de la vigilancia centinela muestran una disminución en la incidencia

de hasta un 90% en Estados Unidos, sin embargo la mortalidad registra un descenso del 66%; el mayor descenso, tanto de incidencia como de mortalidad, ha ocurrido en el grupo objeto de vacunación de varicela –niños de 1 a 4 años de edad, aunque no se registra descenso en personas mayores de 50 años (15). Hasta el momento, no se ha detectado ningún efecto sobre la incidencia de herpes zoster, hecho que puede deberse a muy diversos factores: -la cobertura de vacunación alcanzada ha sido desigual entre los diferentes Estados y no ha alcanzado buenas coberturas hasta los últimos dos años; -es muy pronto para poder detectar aumento de herpes zoster en adultos; -es preciso tener un sistema de vigilancia adecuado y sensible.

Aunque parece que está claro el efecto de la vacuna de la varicela, a corto plazo, en la disminución de la morbilidad y mortalidad de la misma, existen aún importantes **preocupaciones** respecto a esta estrategia de vacunación, ligadas fundamentalmente a la disminución de la circulación del virus, cuya magnitud dependerá de la cobertura alcanzada, de la efectividad de la vacuna y de la duración de la inmunidad producida por la misma:

- Necesidad de alcanzar altas coberturas de vacunación: Esta estrategia debe garantizar que se alcanzan coberturas altas de vacunación (=70%-80%), necesarias para generar una inmunidad de grupo que logre romper la transmisión del virus. Coberturas inferiores producirán una modificación del patrón epidemiológico de la infección, que se desplazará a edades más avanzadas en las que existe la posibilidad de un mayor número de complicaciones graves y con un especial riesgo para mujeres embarazadas y sus hijos (varicela congénita y neonatal) (16).
- Necesidad de estrategias complementarias de vacunación: Para aumentar la efectividad de esta estrategia y con el objetivo de minimizar el número de casos de varicela a corto plazo y/o retrasar la epidemia que se producirá tras un período de baja incidencia ó “luna de miel” de 15-25 años, la vacunación universal en la infancia deberá complementar con un programa de *catch-up* entre los 1-12 años ó la vacunación de susceptibles entre los 10-14 años, hasta que los niños vacunados en la infancia alcancen esta edad (16).
- Necesidad de una segunda dosis de refuerzo: Si no se implanta alguna de estas estrategias complementarias, dada la disminución de la efectividad de la

vacuna con el tiempo y el hecho de que los estudios realizados hasta la fecha hayan sido en un contexto en el que el virus salvaje de la varicela circula ampliamente, se plantea la posible necesidad de incorporar una segunda dosis de recuerdo, para prevenir fallos vacunales secundarios (11,17-18).

- Efecto de la vacunación sobre el herpes zoster: Aunque se alcanzaran altas coberturas de vacunación, hecho muy probable en España, hay que tener en cuenta el posible efecto de la estrategia de vacunación infantil sobre el herpes zoster. Altas coberturas de vacunación producen una gran reducción de la circulación del virus de la varicela, evitando la reinfección natural en adultos, impidiendo así el refuerzo inmunitario (*booster exógeno*), necesario para mantener el estado de latencia del virus en las personas que fueron infectadas en la infancia. La aplicación de modelos matemáticos para estudiar el impacto de la vacuna predicen un aumento significativo del herpes zoster en un periodo entre 30-50 años, seguido de una disminución a niveles inferiores a los de la etapa pre-vacunal y que cuanto más disminuya la incidencia de varicela, más aumentará la incidencia de zoster (19-23). Puede que sea posible que la vacuna de la varicela prevenga el zoster si se administra a personas mayores que han tenido varicela; en este sentido se están realizando actualmente estudios que estarán disponibles en un futuro próximo (24).
- Dificultad de conseguir la eliminación de la enfermedad: Si el número de casos en vacunados de varicela moderada “*breakthrough*” es significativo, aún con coberturas de vacunación altas, la eliminación de la enfermedad es poco probable que pueda ser planteada como un objetivo de salud pública del programa de vacunación. Tampoco es posible un objetivo de eliminación dada la latencia del virus salvaje en los infectados por varicela. De cualquier forma, hasta el momento actual no se ha planteado en ningún contexto este objetivo de eliminación ni va a ser posible plantearlo a corto-medio plazo.
- Los estudios coste-efectividad de la estrategia de vacunación infantil sólo aportan beneficios desde una perspectiva social y están realizados contemplando la administración de una sola dosis en el programa de vacunación infantil. Los hallazgos sobre los beneficios de la vacunación infantil, con o sin *catch-up*, son muy sensibles al coste de la vacuna, a la eficacia de la misma y al impacto sobre el zoster. Es difícil encontrar estudios coste-

efectividad de la vacuna de la varicela que introduzcan en el análisis el coste producido por el herpes zoster (25-29)

Es imprescindible implantar un buen sistema de vigilancia tanto de varicela como de herpes zoster para evaluar los efectos a corto y largo plazo de la vacunación universal en ambas enfermedades.

Además de los Estados Unidos (30), otros países que han incluido la estrategia de vacunación en la infancia son (31-33):

- Canadá, el Comité Nacional Asesor de Inmunizaciones (NACI) realizó en 1999 recomendaciones de vacunación de varicela que han sido revisadas, con fecha 1 de febrero de 2004, con objeto de que sean implantadas en todas las provincias y territorios durante el año 2005, aunque no todas las provincias de Canadá financian la vacuna. Estas recomendaciones la vacunación de los niños de 12 a 18 meses, integrado en el programa nacional de inmunización, junto con la vacunación complementaria hasta los 12 años y en personas =13 años susceptibles a varicela.
 - En Japón y Corea del Norte, la vacuna de la varicela se utilizó por primera vez en 1974 y fue recomendada para niños inmunocomprometidos en 1986 y para vacunación sistemática en niños sanos en 1988. En ambos países dicha vacunación es voluntaria y por lo tanto no se financia.
 - En Australia, en marzo de 2005, se ha aprobado el programa nacional de vacunación de varicela, que incluye la vacunación de todos los niños a los 18 meses de edad y a los 10-13 años sólo para aquellos niños sin antecedentes de enfermedad de varicela ni de vacunación. Este programa entrará en vigor el 1 de noviembre de 2005.
 - En Europa, hasta el momento actual, el único país que ha introducido la vacunación frente a varicela en el calendario de inmunización sistemático infantil es Alemania (julio 2004), con una dosis entre los 12-14 meses. Así mismo se recomienda un catch-up para niños mayores y adultos, en particular personas de 9 a 17 años que no han pasado la enfermedad.
- En Italia, la región de Sicilia incluyó, en 2002, la vacunación universal en el segundo año de vida y para las personas de 12 años seronegativas al VVZ.

2.- Estrategia de vacunación en adolescentes susceptibles:

Consiste en la administración de la vacuna de varicela en preadolescentes-adolescentes susceptibles.

El **objetivo** de esta estrategia es disminuir la incidencia de la enfermedad en edades en que las complicaciones son más graves y hay más mortalidad.

Esta estrategia tiene poco impacto en la incidencia global de la enfermedad, pero tiene menos riesgo de efectos adversos sobre la epidemiología de la enfermedad: no reduce la circulación del virus en la población por lo que no produce aumento de la edad de la infección y no produce ningún efecto sobre la epidemiología del herpes zoster. Es la estrategia más coste-efectiva desde el punto de vista del pagador de servicios de salud (34-36). Si la estrategia se aplica antes de los 13 años solo se precisa una dosis de vacuna.

En Europa, esta estrategia ha sido implantada en Suiza, que recomienda la vacunación en personas de 11 a 15 años sin antecedentes de haber padecido varicela y en sujetos no inmunes (seronegativos) que presenten un riesgo elevado de complicaciones. En Francia y en el Reino Unido está actualmente en discusión la decisión acerca de las posibles recomendaciones. Otros países europeos tienen en el momento actual recomendaciones dirigidas a grupos de riesgo.

Recomendaciones de vacunación en España

El Consejo Interterritorial del SNS celebrado el 2 de marzo de 2005 aprobó:

“Recomendar la vacunación de varicela en una cohorte elegida por cada Comunidad Autónoma entre las edades de 10 y 14 años (ambas inclusive), en aquellas personas que refieran no haber pasado la enfermedad ni haber sido vacunadas con anterioridad”.

Se considerará susceptible y, por lo tanto, objeto de vacunación toda aquella persona –incluida en el rango de edad recomendado de vacunación- que conste en su historial clínico que no ha pasado la enfermedad o, en su defecto, que sus padres o

tutores refieran no haberla pasado o no lo recuerden y que no ha recibido anteriormente vacunación de varicela por cualquier otra causa.

Se mantendrán las recomendaciones de vacunación, formuladas en 1998, a personas susceptibles con un alto riesgo de padecer la enfermedad, tanto en niños como en adultos, y a sus contactos más próximos.

Se recomienda fortalecer el sistema de vigilancia de varicela e implantar un sistema de vigilancia de herpes zoster, que permita un conocimiento detallado del patrón epidemiológico de ambas enfermedades y su evolución.

Así mismo, se realizará un análisis continuado del impacto que las diferentes estrategias de vacunación de varicela tienen en los países en los que se ha implantado con el objetivo de ir adaptando la estrategia de vacunación recomendada en el momento actual en función de los avances científicos que se obtengan.

Conclusión

La varicela es una enfermedad infecciosa, muy frecuente en la infancia que suele presentarse como una enfermedad benigna y autolimitada aunque en algunos casos puede complicarse. El riesgo de complicaciones está relacionado con el aumento en la edad de padecer la enfermedad y se observan con mayor frecuencia, en mayores de 15 años, menores de 1 año y personas inmunocomprometidas.

En el momento actual existen dos vacunas, con características diferentes, comercializadas en España.

La estrategia de vacunación infantil plantea por el momento algunas incógnitas relacionadas con la duración de la inmunidad conferida con la vacuna, lo que podría implicar la necesidad de dosis de refuerzo, y con el efecto que podrían tener niveles de coberturas altos, produciendo un aumento de los casos de zoster en un periodo de tiempo tras la implantación del programa de vacunación. Niveles de coberturas medios pueden modificar la epidemiología de la enfermedad produciendo un desplazamiento de la edad de presentación de la misma a edades más avanzadas lo que conllevaría un mayor porcentaje de casos graves y/o complicados.

La opción recomendada en el momento actual, de vacunación de adolescentes susceptibles, tiene como objetivo disminuir la incidencia de la enfermedad en edades en que las complicaciones son más graves y hay más mortalidad.

Es responsabilidad de todos los actores implicados en el proceso de vacunación, autoridades sanitarias, asociaciones científicas, industria farmacéutica y sanitarios implicados en la atención al ciudadano, el evitar que se llegue a una situación preocupante desde la perspectiva de la Salud Pública.

El análisis continuado de las diferentes experiencias en otros países permitirá replantear otras estrategias de vacunación en función de los resultados obtenidos.

Bibliografía

1. Whitley RJ. Virus varicela-zoster. En: Mandell, Douglas y Bennett. Enfermedades Infecciosas. Principios y práctica, 5ª ed. Panamericana. 2000:1931-8.
2. Gershon AA, Takahashi M and Seward J. Varicella Vaccine. In: Plotkin SA, Orenstein WA eds. Vaccines, 4th ed. Philadelphia: Saunders Company 2004:783-823.
3. Chin J. Varicela-Herpes Zoster. En: El control de las enfermedades transmisibles. American Public Health Association. J. Chin editor. 17ª ed. Publicación Científica y Técnica No.158.OPS. 2000:665-74.
4. Peña-Rey I, Martínez MV, Cortés M, Amela C. La varicela en España: incidencia y hospitalización. Rev Pediatr Aten Primaria 2004;6:559-71.
5. Gil A, San-Martín M, Carrasco P, González A. Epidemiology of severe varicella-zoster virus infection in Spain. *Vaccine* 2004;22:3947-3951
6. Estudio seroepidemiológico: situación de las enfermedades vacunables en España. Madrid: Instituto de Salud Carlos III, 1996.
7. Cortés M, Pereira J, Peña-Rey I, Génova R, Amela C. Carga de enfermedad atribuible a las afecciones inmunoprevenibles en la población infantojuvenil española. Gac Sanit 2004;18(4):312-20.
8. Lau YL, Vessey SJ, Chan SF et al. A comparison of safety, tolerability and immunogenicity of Oka/Merck varicella vaccine and VARILRIX™ in healthy children. *Vaccine* 2002;20:2942-2949.
9. Agencia Española del Medicamento. Fichas técnicas. Resumen de las características del producto VARILRIX.
<http://sinaem.agemed.es:83/presentacion/principal.asp>
10. Agencia Española del Medicamento. Fichas técnicas. Resumen de las características del producto VARIVAX.
<http://sinaem.agemed.es:83/presentacion/principal.asp>

11. Vazquez M, LaRussa PS, Gershon AA, Niccolai LM, Muehlenbein CE, Steinberg SP et al. Effectiveness over time of varicella vaccine. *JAMA* 2004; 291(7):851-855.
12. Centers for Disease Control and Prevention. Outbreak of varicella among vaccinated children. Michigan, 2003. *MMWR Morbidity and Mortality Weekly Report* 2004;53:389-92
13. Gershon AA. Live-attenuated varicella vaccine. *Infect Dis Clin North Am.* 2001;15:65-81.
14. Takayama N, Minamitani M, Takayama M. High incidence of breakthrough varicella observed in healthy Japanese children immunized with live attenuated varicella vaccine (Oka strain). *Acta Paediatr Jpn* 1997; 39(6):663-668.
15. Nguyen HQ, Jumaan AO, Seward JF. Decline in Mortality Due to Varicella after Implementation of Varicella Vaccination in the United States. *N Eng J Med* 2005;352:450-458.
16. Brisson M, Edmunds WJ, Gay NJ, De Serres G. Modelling the impact on the epidemiology of varicella zoster virus. *Epidemiol. Infect.* 2000;125:651-669.
17. Tugwell B, Lee L, Gillette H, Lorber E, Hedberg K, Cieslak P. Chickenpox Outbreak in a Highly Vaccinated School Population. *Pediatrics* 2004;113:455-459.
18. Gershon A. Varicella vaccine--are two doses better than one?. *N Eng J Med* 2002;347:1962-1963
19. Hope Simpson RE. The Nature of Herpes Zoster: a Long-term Study and a New hypothesis. *Proc R Soc Med* 1965;58:9-20.
20. 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;360:678-682.
21. Brisson M, Gay NJ, Edmunds WJ, Andrews NJ. Exposure to varicella boosts immunity to herpes-zoster: implications for mass vaccination against chickenpox. *Vaccine* 2002;20:2500-7.
22. Brisson M, Edmunds WJ, Gay NJ, De Serres G. Modelling the impact on the epidemiology of varicella zoster virus. *Epidemiol. Infect.* 2000;125:651-669
23. Gershon AA, LaRussa P, Steinberg S, Mervish N, Lo SH, Meier P. The protective effect of immunologic boosting against zoster: an analysis in leukemic children who were vaccinated against chickenpox. *J Infect Dis.* 1996;173(2):450-453.
24. Vázquez M, Shapiro E. Varicella vaccine and infection with varicella-zoster virus. *N Eng J Med* 2005;352:439-440.
25. Díez J, Ridao M, Latour J, Ballester A, Morante A. A cost benefit analysis of routine varicella vaccination in Spain. *Vaccine* 1999;17:1306-1311.
26. Díez J, Arístegui J, Calbo F, González J, Moraga F, Peña J, Ruiz J. Epidemiología y coste de la varicela en niños atendidos en centros de salud de España. *Vacunas* 2001;supl 1:16-19.

27. Lieu TA, Cochi SL, Black SB et al. Cost-effectiveness of a routine varicella vaccination program for US children. *JAMA* 1994; 271:375-378.
28. Huse DM, Meissner HC, Lacey MJ, Oster G. Childhood vaccination against chickenpox: an analysis of benefits and costs. *J Pediatr* 1994;124:869-874.
29. Schuffman PA, Lowin AV, Burges MA. The cost-effectiveness of varicella vaccine programs for Australia. *Vaccine* 2000;18:407-415.
30. Centers for Disease Control and Prevention. Prevention on varicella--- recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR*. 1996;45:(no.RR-11).
31. Canada Communicable Disease Report. Update on varicella. *CCDR*. 2004;30:1-25. <http://www.phac-aspc.gc.ca/publicat/ccdr-rmtc/04vol30/acs-dcc-1/index.html>
32. Pinot de Moira A, Nardone A. Varicella zoster virus vaccination policies and surveillance strategies in Europe. *Eurosurveillance weekly* 2005;10:1. <http://www.eurosurveillance.org/em/v10n01/1001-222.asp>
33. Lévy-Bruhl D. Editorial: Faut-il vacciner les nourrissons contre la varicelle?. De la difficulté de la décision vaccinale. *Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire* 2005 ;8. http://www.invs.sante.fr/beh/2005/08/beh_08_2005.pdf
34. Peña-Rey I, Pérez-Fariños N, Cortés M, Amela C. Coste-efectividad de la vacunación contra la varicela en adolescentes en España. *Gac Sanit* 2004;18(4):287-94.
35. Thiry N, Beutels P, Van Damme P, Van Doorslaer E. Economic evaluations of varicella vaccination programmes: a review of the literature. *Pharmacoeconomics* 2003;21(1):13-38.
36. Hanslik T, Bóelle PY, Schwarzinger M et al. Varicella in French adolescents and adults: individual risk assessment and cost-effectiveness of routine vaccination. *Vaccine* 2003 (21):3614-3622.

Madrid 8 de abril de 2005