

8.

Vacuna contra la varicela

GENERALIDADES SOBRE LA ENFERMEDAD

La varicela se ha considerado tradicionalmente como una enfermedad benigna, propia de la infancia, que en un principio era conocida como viruela menor debido a la similitud clínica que presentaba con esta enfermedad, aunque mucho más benigna. Fue Heberden quien en 1767 describió por primera vez las diferencias clínicas entre ambas enfermedades.

Aunque el herpes zóster se describe clínicamente desde el principio de la historia, la varicela no fue identificada como tal hasta que no se la diferenció de la viruela. A finales del siglo XIX, Von Bokay llamó la atención de la relación que existía entre zóster y varicela al comprobar que niños en contacto con adultos con zóster desarrollaban varicela, confirmado posteriormente con estudios clínicos y virológicos que demostraron que tanto la varicela como el zóster son producidos por

un mismo virus de características morfológicas y serológicas idénticas, aislado por Weller en 1958, llamado virus de Varicela-Zóster (VVZ). El paso de los años ha permitido un mayor conocimiento de esta enfermedad, tanto de su agente etiológico como de las manifestaciones clínicas que origina y de las complicaciones que la acompañan, especialmente en poblaciones consideradas de alto riesgo como son los recién nacidos y los adultos y pacientes inmunodeficientes.

Aunque considerada benigna, la infección por VVZ causa una morbimortalidad no desestimable, incluso en niños sanos. Ello, junto con el elevado coste sanitario y social que se deriva de la misma, ha llevado a intentar combatir esta enfermedad, desarrollándose vacunas antivariola. La primera vacuna desarrollada frente al VVZ fue diseñada en 1974 por Takhashi a partir de la cepa OKA de este virus; se trata de una vacuna viva atenuada de la que derivan todas las utilizadas actualmente y que en algunos países se usan de forma sistemática con excelentes resultados.

EL GERMEN: VIRUS VARICELA-ZÓSTER

Se trata de un mismo virus que causa dos enfermedades diferentes: la varicela, enfermedad muy contagiosa, que afecta prácticamente a toda la población, y el herpes zóster, enfermedad no contagiosa, localizada, que es una reactivación viral de una infección previa por el virus.

Es un miembro de la familia *Herpesviridae*, de simetría icosaédrica, con un contenido de ADN de doble hélice y con una membrana de envoltura (que hace al virus sensible a detergentes, éter y secado), que contiene lípidos y glicoproteínas, que juegan un papel muy importante en la respuesta inmune del huésped y en la vacuna. Se han descrito cinco familias de glicoproteínas: gp I, gp II, gp III, gp IV y gp V, siendo las impares (I, III y V) importantes para la infectividad porque pueden bloquearse con anticuerpos frente a estas glicoproteínas.

La penetración en la célula se realiza por un mecanismo de fusión de membranas, y tras la pérdida de la cápside se libera el ADN viral que se transporta al núcleo de la célula infectada. Dependiendo de una serie de factores (tipo de célula infectada, interacción de genes virales y celulares, etc.), la infección puede ser productiva (replicación viral, enfermedad) o latente, quedando en este último caso el virus al abrigo de la respuesta inmune.

Se ha conseguido desarrollar una cepa atenuada del virus tras realizar once

pases en distintos tipos celulares (Takahashi, 1987) que puede diferenciarse de la cepa salvaje por técnicas de amplificación genética, aspecto importante cuando tratamos de distinguir una infección producida por una cepa salvaje o por cepa vacunal atenuada.

EPIDEMIOLOGÍA

La varicela es una enfermedad exantemática infantil muy contagiosa, que afecta al 90% de los individuos susceptibles cuando el virus se disemina en comunidades semicerradas como son las escuelas y las guarderías. Esta enfermedad es propia de la especie humana ya que el hombre es el único reservorio del VVZ.

Incidencia Mundial. La distribución de la varicela es universal, endémica en los países desarrollados, con ondas epidémicas cada 2 o 3 años; en regiones de clima templado presenta una incidencia estacional con picos al final del invierno y en la primavera. En países de clima tropical, debido a que el virus es inestable al calor, la diseminación del virus se ve entorpecida, motivo por el cual en estos países la varicela suele presentarse a edades más tardías.

La incidencia coincide con la tasa de nacimientos anuales de cada país. La tasa de mortalidad en individuos inmunocompetentes es de 2/105 habitantes, con un riesgo de hospitalización de 1/600-1.000 enfermos. Esta enfermedad afecta fundamentalmente a niños menores de 10 años, que representan más del 85% de los casos, siendo su incidencia muy elevada en guarderías. Los casos secundarios, es decir, aquellos pacientes que adquieren la infección en su domicilio, en general presentan una enfermedad más severa que los casos índice.

Estudios epidemiológicos llevados a cabo en Japón describen que el 81,4% de los casos de varicela suceden en niños menores 6 años y el 9,6% en menores de un año. Los anticuerpos transplacentarios descienden rápidamente y se vuelven indetectables en el 50% de los lactantes de 6 meses para incrementar de nuevo de modo que a los 9 años prácticamente el 100% de la población tiene anticuerpos frente a varicela-zóster. A pesar de la inmunidad pasiva transplacentaria, se han descrito casos de varicela en lactantes menores de 6 meses, que suponen hasta un 30% de los casos de lactantes, de modo que parece que esta población también es susceptible a la infección por este virus.

En las tres últimas décadas se aprecia un aumento de casos en edades más tempranas de la vida, que se explicaría por la mayor asistencia de niños pequeños

Tabla 1. Varicela. España 1980-1994. Incidencia declarada (EDO).

Año	Nº casos	Tasa (x 100.000 habitantes)
1980	126.597	338,20
1981	201.387	533,46
1982	241.659	636,45
1983	259.738	680,62
1984	308.557	805,05
1985	327.454	851,10
1986	376.672	975,72
1987	373.208	963,95
1988	397.041	1.023,07
1989	512.426	1.317,69
1990	231.498	594,21
1991	445.712	1.142,12
1992	389.588	996,77
1993	256.865	656,25
1994	370.061	945,58
1995	296.107	754,60
1996	240.143	612,70
1997	30.177	585,34
1998	193.867	492,40
1999	225.745	572,90
2000	181.109	458,90
2001	196.631	497,63

a guarderías. Ya en 1986 se observó que el 50% de las madres de niños menores de 6 años trabajaban fuera de casa y que el número de lactantes y niños pequeños asistentes a guarderías había aumentado significativamente y continuaba creciendo.

Su incidencia mundial se estima en 60 millones de casos al año, de los que el 95% corresponden a niños; en EE.UU. se producen alrededor de 4 millones de casos anuales que causan 4.500 hospitalizaciones y 100 muertes, que en los últimos años se han reducido a la mitad. En Francia, el número de casos anuales

es de 650.000, de los que el 90% corresponden a niños menores de 10 años.

Incidencia en España. En España se describen 400.000 casos anuales, el 90% de ellos en menores de 10 años, con 1.000 hospitalizados y 5-6 muertes cada año por esta enfermedad. La incidencia declarada (EDO) de varicela en España 1980-2001 se recoge en la Tabla 1.

En España, como en otros países de clima templado, la varicela es una enfermedad que afecta principalmente a niños. Los estudios de seroprevalencia demuestran que a los 14 años el 90% y a los 30 años el 99% de la población es inmune frente a VVZ.

MECANISMOS DE TRANSMISIÓN

La transmisión del virus VVZ se produce de persona a persona a través del contacto directo con las vesículas cutáneas que contienen el virus, pudiéndose contagiar de lesiones de varicela y de herpes zóster, si bien parece ser que la varicela es más infectiva que el zóster. Se ha demostrado que el virus puede contagiarse a través de secreciones respiratorias de los pacientes que padecen varicela con una infectividad máxima en los primeros momentos de la enfermedad.

Existe la posibilidad de transmisión intrauterina del virus por infección aguda de la gestante no inmune durante el primer o segundo trimestre de embarazo, produciéndose el síndrome conocido como varicela congénita. También, aunque con menor frecuencia, se han descrito casos de varicela congénita por el padecimiento de la madre de un herpes zóster.

Debido a su elevada contagiosidad, la varicela puede transmitirse de forma nosocomial en hospitales pediátricos, ya que aunque los casos de varicela que requieren hospitalización se tratan en unidades de aislamiento, el periodo de incubación durante el cual el paciente es contagioso puede pasar desapercibido en muchas ocasiones.

Periodo de contagio. El periodo de contagio es el comprendido entre 2 o 3 días antes de la aparición del exantema hasta 5 días después de que aparezca el primer brote de vesículas cutáneas. Los pacientes inmunodeprimidos tienen una duración más prolongada de este periodo. Es una enfermedad altamente contagiosa, tras un contacto intrafamiliar con una persona infectada, el 96% de los sujetos susceptibles desarrollan la enfermedad en un mes, siendo habitualmente los casos secundarios de mayor gravedad que los casos índice.

Tabla 2. Composición de las vacunas de la varicela.

Nombre (laboratorio)	Tipo de vacuna	Composición Administración	Conservación (duración)
Vac antivariçela (SK&B)	Virus vivos atenuados. Liofilizada. Cepa Oka	2.000 UFP UFP subcutánea Sulfato neomicina (<0,25 µg) disolvente 0,5 ml agua	-20 °C (20 meses) +2 °C/+8 °C (3 meses)
Varivax (MSD)	Virus vivos atenuados. Liofilizada. Cepa Oka	1.500 UFP subcutánea	-15 °C (18 meses) +2 °C/+8 °C (72 horas)
Vac Varicela (Aventis Pasteur Merieux)	Atenuada, Liofilizada. Cepa Oka	2.000 UFP subcutánea	+2 °C/+8 °C (12 meses)
Vac Varicela (Biken)	Atenuada, Cepa Oka	1.400 UFP	<5 °C (14 meses)
Sudavax Korean Green Cross	Atenuada, Cepa coreana	1.400 UFP	<5 °C (14 meses)
Varilrix (GSK)	Virus vivos atenuados liofilizada, Cepa Oka	2.000 UFP subcutánea Sulfatoneomicina (<0,25 µg) disolvente 0,5 ml agua	+2 °C/+8 °C (24 meses) (protegido de la luz)

VACUNA CONTRA LA VARICELA

COMPOSICIÓN Y TIPOS

Es una vacuna de virus vivos atenuados, procedentes de la cepa OKA. La mayoría de las vacunas de la varicela disponibles en la actualidad, derivan de la desarrollada por Takahasi y colaboradores en Japón en 1974, compuesta por virus atenuados procedentes de la cepa OKA, aislada del líquido de las vesículas de la varicela de un niño sano de 3 años apellidado OKA. Dicha cepa fue atenuada por pases seriados de la misma a baja temperatura (34 °C) en células de pulmón de embrión humano, fibroblastos de embrión de cobaya (GPEF) y células diploides humanas (WI-38 y MCR-5); la única vacuna de la varicela no procedente de la cepa

OKA es la Sudavax, procedente de una cepa coreana.

Todas las vacunas aprobadas contienen al menos 1.350 unidades formadoras de placa (UFP) por cada dosis de 0,5 ml, así como trazas de neomicina en su composición. Los diferentes tipos de vacunas existentes y las características de cada una se hallan resumidas en la Tabla 2.

INDICACIONES

Las indicaciones de la vacuna de la varicela varían según el país analizado, ya que mientras en unos se ha adoptado la estrategia de la vacunación universal,

Tabla 3. Vacunas contra la varicela disponibles en España*

Nombre (laboratorio)	Tipo de vacuna	Composición	Presentación Administración	Conservación (duración)	Esquema vacunación
Vacuna antivariola SK&F (SmithKline French)	Virus vivos atenuados cultivados en células diploides humanas. Derivada de la cepa OKA	>2.000 UFP sulfato neomicina <25 µg Disolvente 0,5 ml	Liofilizada Dosis: 0,5 ml Via subcutánea Viales monodosis	a -20 °C (24 meses)	1 dosis: 0,5 ml Revacunación en caso de descenso acusado de los anticuerpos
Varilrix (SKF)	Aatenuada, liofilizada Cepa OKA	2.000 UFP	Liofilizada Dosis: 0,5 ml Via subcutánea Viales monodosis	+2 °C/+8 °C (24 meses)	1 dosis

* de Aristegui et. al. Manual de Vacunas en Pediatría, 1996.

como es el caso de Estados Unidos, en otros, como en España, la vacuna se encuentra autorizada únicamente en personas de alto riesgo de padecer varicela grave.

En Estados Unidos, el intento de la vacunación universal hace que esta vacuna se deba administrar a todos los niños sanos, adolescentes y adultos susceptibles. El CDC y la American Academy of Pediatrics han recomendado como estrategia de vacunación las indicaciones recogidas en la Tabla 3. Debe tenerse en cuenta que la vacunación de los adultos y adolescentes debe realizarse mediante 2 dosis de vacuna separadas por un intervalo de uno a dos meses, debido a que la respuesta inmunitaria de esta vacuna en los adultos no es tan buena como en los

niños, de modo que la segunda dosis aumentaría el poder inmunógeno de la misma. Con respecto a los adultos, se considera que los antecedentes de haber sufrido la enfermedad indicarían inmunidad, y la vacunación en los susceptibles estaría indicada, ya que aunque se ha comprobado que el 75% o más de los que no presentan antecedentes de haber sufrido la varicela son inmunes cuando se utiliza la prueba de aglutinación por látex, es preferible y más barato realizar la vacunación ya que ésta no produce ningún efecto perjudicial, sirve a su vez como efecto *booster* y puede servir a su vez para disminuir la incidencia de zóster.

En España, las indicaciones de esta vacunación son más restringidas, al estar contemplada únicamente ésta en personas de riesgo. Estas indicaciones se recogen a continuación:

- Niños inmunodeprimidos de alto riesgo y sus contactos susceptibles. Tienen que cumplir con:
 - Niño con LLA en fase de remisión hematológica desde hace más de 12 meses.
 - Linfocitos superiores a 1.200/mm.
 - No sometidos a radioterapia.
 - Sin quimioterapia una semana antes y otra después de vacunado.
- Niños con tumores sólidos malignos.
- Niños con enfermedades crónicas que no reciban tratamiento inmunosupresor ni corticoides sistémicos a dosis altas (superiores 2 mg/kg/d).
- Niños en programa de trasplante de órgano sólido, previa al trasplante.
- Personas seronegativas (familia, sanitarios) en contacto con inmunodeprimidos.

INMUNOGENICIDAD Y EFICACIA

Cuando se analiza la protección que esta vacuna confiere se observa que es elevada, tanto en niños sanos como en inmunodeficientes. Los estudios de seguimiento realizados en hermanos vacunados obtienen que después del contacto intrafamiliar con el virus VVZ el número de casos de varicela secundarios es de un 12,2%. En niños leucémicos, la protección es equiparable a la obtenida en niños sanos. En un seguimiento efectuado sobre 548 niños con leucemia aguda en remisión durante al menos un año, que fueron inmunizados, se observó que tras la exposición a la varicela en 115 de los niños se produjo un

rango de ataque de un 13%, prácticamente similar al de los niños inmunocompetentes. También hay que tener en cuenta que aunque no se prevenga la enfermedad en algunos casos, ésta sucede de forma más atenuada, lo cual se puede cuantificar con el número de vesículas dérmicas, una media de 26 vesículas dérmicas en adultos vacunados y 103 en leucémicos en comparación con las 250 a 500 que suelen observarse en la varicela padecida por los no inmunizados; es decir, que, en cierto modo, la vacuna logra una inmunidad, si no completa sin producir la enfermedad, al menos parcial con menor virulencia. Otro hecho observado con respecto a la protección vacunal es que en los pacientes leucémicos que con el paso del tiempo pierden anticuerpos, un 25% de ellos después de un año de la administración de la vacuna, tras sufrir contacto con el virus no desarrollan la enfermedad y vuelven a seroconvertirse. Por último, también se ha observado que la vacuna es protectora a pesar de no producirse seroconversión tras la misma; esto se ha comprobado al comparar el rango de ataque de un grupo de niños leucémicos vacunados y que no seroconvirtieron, que fue del 30%, con el obtenido en los sujetos sin vacunar, que es del 80-90%. Si bien la protección es elevada tanto en niños sanos como en niños inmunodeficientes, la observada en adultos no es tan alta, ya que el rango de ataque de la varicela tras la vacunación en este grupo de población es de un 29%.

PAUTAS Y VÍAS DE ADMINISTRACIÓN

La pauta de administración es distinta según la edad. En niños menores de 13 años debe administrarse una dosis de 0,5 ml de forma subcutánea y en mayores de 13 años 2s dosis de 0,5 ml subcutáneas separadas por uno o dos meses. Una vez reconstituida la vacuna debe administrarse de forma rápida (en menos de 30 minutos), ya que de lo contrario la vacuna se inactiva. Su almacenamiento y conservación es de forma liofilizada a 2º/8º, pero no más de 72 horas.

Esta vacuna puede administrarse conjuntamente con otras vacunas inactivadas de virus vivos, que sería lo deseado en un futuro con la administración de la tetravírica (MMRV) si se instaurara la vacunación sistemática. Se han hecho estudios que demuestran que la inmunogenicidad obtenida es buena y que no se aumentan los efectos secundarios.

Las vacunas de la varicela disponibles en España se esquematizan en la Tabla 3 y las no disponibles las podemos encontrar referidas en el manual de vacunas en pediatría.

CONTRAINDICACIONES Y PRECAUCIONES

Las contraindicaciones de la vacuna de la varicela consisten en:

- Reacción anafiláctica a neomicina (no dermatitis de contacto).
- Inmunodeprimidos graves:
 - Congénitos.
 - VIH.
 - LLA.
 - Quimioterapia de inducción.
 - Tratamiento corticoideo con dosis altas: superior 2 mg/kg/d.
- Tratamiento crónico con salicilatos.
- Embarazo y lactancia.
- Niños en contacto con embarazadas susceptibles a varicela.
- Administración reciente (hace menos de 5 meses) de inmunoglobulina humana.
- Enfermedad aguda intercurrente.

La vacuna está contraindicada ante inmunodepresiones graves como las inmunodeficiencias congénitas, infección por VIH, leucemia linfoblástica aguda (LLA), quimioterapia de inducción y tratamiento con corticoides a dosis altas. En estos casos, la administración de una vacuna de virus vivos atenuados podría desencadenar la enfermedad, pudiendo ser ésta grave, ante lo cual es preferible evitar este riesgo y no vacunar.

Los pacientes que reciben salicilatos pueden padecer el síndrome de Reye si entran en contacto con el virus VVZ, por lo cual, aunque no se ha descrito ningún caso relacionado con la vacuna, se recomienda no administrar salicilatos durante las 6 semanas siguientes a la administración de la vacuna. Si es necesario utilizar antitérmicos y/o analgésicos, éstos serán de otros grupos. En los niños que reciben salicilatos como terapia de largo plazo y entran en contacto con el virus VVZ, se sopesará el riesgo de la exposición al virus y la posibilidad de desarrollar el síndrome de Reye; en este caso el CDC recomienda la vacunación, ya que parece que el riesgo de este síndrome es mayor ante el virus salvaje que ante el vacunal.

La administración reciente de inmunoglobulinas interfiere con la inmunogenicidad de la vacuna por lo que es recomendable espaciar esta

vacunación.

Durante el embarazo y la lactancia está contraindicada esta vacuna, al igual que lo están otras de virus vivos.

REACCIONES ADVERSAS

Con respecto a las reacciones adversas, se han descrito algunos casos de *rash* y fiebre en relación con la vacunación frente a varicela. Estos efectos secundarios son poco frecuentes y leves en niños sanos. Es difícil diferenciar si el *rash* ha sido producido por la vacunación o por otras causas, que en la infancia son muy frecuentes; no obstante, se ha descrito el *rash* leve con 2 a 5 lesiones en alrededor de un 5% en niños sanos con edades comprendidas entre 1 y 12 años, en el mes siguiente a la vacunación y las otras reacciones locales con dolor y enrojecimiento en un 10-20%. La fiebre en estos casos no suele estar presente. De todos los casos documentados de reacciones adversas sólo en uno se ha aislado el virus VVZ del exantema producido tras la vacunación.

Con respecto a los pacientes inmunodeprimidos, bien por causa de leucemia o de tumores sólidos, las reacciones adversas son más frecuentes que en los sujetos sanos, fundamentalmente el *rash* y la fiebre de un 5 a un 20%, y más frecuentes en pacientes leucémicos que en los que tienen tumores sólidos. Se ha observado que el número de linfocitos es un importante indicador de si los efectos secundarios seguirán a la vacunación. Las reacciones locales son más frecuentes: 20-40%. Han sido descritos otros efectos secundarios como cefalea, síntomas respiratorios superiores, trombopenia y neutropenia, todos estos con escasa frecuencia. La posibilidad de transmitir el virus vacunal tras la inmunización es más frecuente en los pacientes inmunodeficientes debido a que ello se correlaciona directamente con el número de vesículas producidas y los pacientes inmunodeficientes desarrollan un *rash* postvacunal con más elementos dérmicos.

Los adultos y adolescentes desarrollan también con mayor frecuencia *rash* secundario en el 7-8%, siendo el número de lesiones muy escaso, en torno a 2 a 5. Las reacciones locales más frecuentes también, se producen en un 25-35%.

Una pregunta con respecto a la vacuna de la varicela es si el virus puede volverse latente y con el paso del tiempo producirse un herpes zóster. Los estudios de seguimiento demuestran que la incidencia de herpes zóster es menor tras la vacunación que tras la varicela natural.

En pacientes leucémicos se ha demostrado que la incidencia de zóster también es menor en los sujetos vacunados. En el estudio colaborativo efectuado por el Instituto Internacional de Alergia y Enfermedades Infecciosas, la frecuencia de zóster observada tras la vacunación fue de un 2% en los sujetos vacunados y de un 15% en los controles. De este modo, la vacuna puede considerarse protectora contra el zóster en los niños leucémicos. Esto puede explicarse porque el virus se encuentra atenuado y, además, al no infectarse la piel, éste no tiene acceso a los ganglios sensoriales. El zóster es por ello más frecuente en los niños que desarrollan *rash* como efecto secundario, 16%, que en los que no lo hacen, 2%. Se ha observado que el zóster en los vacunados que no desarrollan *rash* puede brotar en el lugar de

Tabla 4. Vacunas de varicela y países donde están disponibles.

Nombre (laboratorio)	Tipo de vacuna	Composición Administración	País	Conservación	Esquema de vacunación
Varivax (MSD)	Atenuada, liofilizada. cepa Oka	1.500 UFP subcutánea	EE.UU.	-15 °C Duración 18 meses	<13 años-1 dosis >13 años 2 dosis
Vac Varicela (Aventis-Pasteur-Merieux)	Atenuada, liofilizada. cepa Oka	2.000 UFP Subcutánea	Francia	+2 °C/+8 °C	2 dosis
Vac Varicela (Biken)	Atenuada, cepa Oka	1.400 UFP	Japón, Corea	<5 °C Duración 14 meses	1 dosis
Sudavax (Korean Green Cross)	Atenuada, cepa Coreana	1.400 UFP	Corea	<5 °C Duración 14 meses	1 dosis
Varilrix (GSK)	Vvaco, propagados en células diploides humanas MRC ₅	2.000 UFP Sulfatoneomicina (<0,25 µg) disolvente 0,5 ml agua	España, Europa	Conservación +2-8 °C protegido de la luz 24 meses	1 dosis <13 años 2 dosis >13 años inmunodeprimidos separadas 4-8 semanas

la inoculación de la vacuna. Como la vacunación en los niños y adultos inmunocompetentes no suele producir rash secundario, y la varicela es poco frecuente, es de prever, y así lo han demostrado los trabajos, que la incidencia de zóster sea excepcional en este grupo.

Otro hecho observado es que después de la administración de una segunda

dosis de vacuna en los pacientes leucémicos, la incidencia de zóster es menos frecuente que en los que sólo han recibido una dosis, lo cual indica que el efecto *booster* de la vacuna previene en cierto modo el desarrollo de zóster.

En resumen, la vacuna de la varicela es segura ya que no se producen reacciones graves y además protege frente al herpes zóster, ya que éste es más frecuente que tras varicela natural.

CONSERVACIÓN, TRANSPORTE Y ALMACENAMIENTO

Es necesario conservarla entre +2 °C y +8 °C, siguiendo las exigencia que la cadena del frío suponen en cuanto al sistema más o menos complejo de conservación, manejo, transporte y distribución de la vacuna de forma que se asegure su conservación en condiciones adecuadas de luz y temperatura, garantizando sus niveles de inmunogenicidad desde el momento de salida del laboratorio hasta el instante de su administración al paciente.

PRESENTACIONES COMERCIALES

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- Takahashi M, Gershan A. Varicella vaccine. En: Plotkin S.A., Martimer Jr EA, eds: vaccine. Philadelphia, London, W.B. Saunders Company 1999; pág. 387-417.
- Plotkin SA, Arbiter AA, Starr SE. The future of varicella vaccine. *Postgrad Med* 1985; 61:155-162.
- Preblud SR, Orenstein WA, Koplan JP, Bart KJ, Hinman AR. A benefit-cost analysis of a childhood vaccination programme. *Postgrad Med J* 1985; 61:17-22.
- Srabstein JC, Morris N, Larke B, deSa D, Oxon DP, Castelino BB, Sum E. Is there a congenital varicella syndrome? *J Pediatr* 1974; 84:239-243.
- Asano Y, Nakayama H, Yazaki T, Ito S, et al. Protection against varicella in family contacts by immediate inoculation with live varicella vaccine. *Pediatrics* 1977; 59:1-8.
- Bergen RE, Díaz P, Arvin A. The immunogenicity of OKA/Merk varicella vaccine in relation to infectious varicella-zoster virus and relative viral antigen content. *J Infect Dis* 1990; 162:1049-1054.
- Weibel RE, Kuter BJ, Neff BJ, Rothenberger LA, Fitzgerald AJ, Connor KA et al. Live Oka/Merk Varicella vaccine in healthy children: Further clinical and laboratory assesment *JAMA* 1985; 254:2435-2439.
- Johnson C, Rome L, Stancin T, Kumar M. Humoral immunity and clinical reinfections following varicella vaccine in healthy children. *Pediatrics* 1989; 84:418-421.
- Kuter BJ, Weibel RE, Guess HA, Matthes H, Morton DH, Neff BJ, Provost PJ, Watson BA, Starr S, Plotkin S. Oka/Merck varicella vaccine in healthy children: Final report of a 2-year efficacy study and 7-year follow-up studies. *Vaccine* 1991; 9:643-647.
- Arberter AM. Clinical trials of varicella vaccine in healthy adolescents and adults. *Infect Dis Clin North Am* 1996; 10:609-615.
- Gershon AA, Steinberg S, NIAID Collaborative Varicella Vaccine Study Group. Live attenuated varicella vaccine: Protection in healthy adults in comparison to leucemic children. *J Infect Dis* 1990; 161:661-666.

Watson BM, Piercy SA, Plotkin SA, Starr SE. Modified chickenpox in children immunized with the Oka/Merck varicella vaccine. *Pediatrics* 1993; 91:17-22.

Hardy IB, Gershon A, Steinberg S, LaRussa P, et al. The incidence of zoster after immunization with live attenuated varicella vaccine. A study in children with leukemia. *N Engl J Med* 1991; 325:1545-1550.

Gershon AA, Steinberg S, NIAID Collaborative Varicella Vaccine Study Group. Persistence of immunity to varicella in children with leukemia immunized with live attenuated varicella vaccine. *N Engl J Med* 1989; 320:892-7.

Vesikari T, Ohrling A, Baer M, Delem A, Bogaerts H, Andre F. Evaluation of live attenuated varicella vaccine (Oka/RIT strain) and combined varicella and MMR vaccination in 13-17 month-old children. *Acta Paediatr* 1991; 80:1051-1057.

Arbeter A, Granowetter L, Starr S, Lange B, Wimmer R, Plotkin S. Immunization of children with acute lymphoblastic leukemia with live attenuated varicella vaccine without complete suspension of chemotherapy. *Pediatrics* 1990; 85:338-344.

Brunell PA, Taylor-Wiedeman J, Geiser CF, Frieson L, Lydick E. Risk of herpes zoster in children with leukemia: Varicella vaccine compared with history of chickenpox. *Pediatrics* 1986; 77:53-56.

Comité Asesor de Vacunas. *Manual de Vacunas en Pediatría*. Edición 2.001; pág. 316-333.