

Prevención de la varicela: recomendaciones para el empleo de las vacunas contra la varicela en los niños, incluyendo una recomendación para una pauta rutinaria de vacunación contra la varicela en dos dosis

Committee on Infectious Diseases

La cobertura nacional de vacunación contra la varicela con la actual estrategia de 1 dosis de vacuna ha aumentado en los niños elegibles para la vacuna, de 19 a 35 meses de edad, del 27% en 1997 al 88% en 2005. Estas grandes tasas de vacunación han logrado una disminución del 71% al 84% del número de casos de varicela notificados, y una disminución del 88% de las hospitalizaciones relacionadas con la varicela, una disminución del 59% en las visitas ambulatorias relacionadas con la varicela y una disminución del 92% de las muertes relacionadas con la varicela entre los niños de 1 a 4 años de edad en comparación con la era prevacunal. Pese a esta significativa disminución, el número de casos de varicela notificados se ha mantenido relativamente constante durante los últimos 5 o 6 años. Como la efectividad de la vacuna en la prevención de la enfermedad de cualquier gravedad ha sido del 80% al 85%, sigue apareciendo un gran número de casos de varicela en personas que ya han recibido la vacuna (varicela posvacunal) y se han notificado brotes de varicela en poblaciones de niños escolares intensamente inmunizados. La incidencia máxima específica de edad ha pasado de los niños de 3 a 6 años de edad en la era prevacunal a los niños de 9 a 11 años de edad en la época posvacunal en los casos en niños vacunados o no durante estos brotes. Es probable que los brotes de varicela se mantengan con la actual estrategia de vacunación con una sola dosis.

La respuesta inmune aumenta de forma marcada tras la administración de 2 dosis de vacuna de la varicela en los niños, ya que el $\geq 99\%$ de los niños consigue una concentración de anticuerpos (determinada por análisis inmunoabsorbente ligado a la enzima glucoproteína [gpELISA]) ≥ 5 U/ml (correlación de protección aproximada) y un marcado aumento de la media geométrica de los títulos de anticuerpos tras

la segunda dosis de vacuna. La eficacia estimada de la vacunación en 2 dosis respecto a la prevención de cualquier tipo de varicela durante un período de observación de 10 años es del 98% (comparado con el 94% con 1 dosis), con una eficacia del 100% para la prevención de la enfermedad grave. Los receptores de 2 dosis de la vacuna de la varicela tienen una probabilidad 3,3 veces menor de presentar varicela posvacunal durante los 10 primeros años tras la vacunación comparados con los que recibieron 1 dosis.

Para conseguir mayores grados de inmunidad con menos personas serosusceptibles, mayor protección contra la varicela posvacunal y una disminución en el número nacional de brotes en la población en edad escolar, en la actualidad se recomienda una estrategia de vacunación contra la varicela en 2 dosis para los niños de ≥ 12 meses de edad.

- Los niños de 12 meses a 12 años de edad deben recibir dos dosis de 0,5 ml de la vacuna de la varicela por vía subcutánea, separadas por al menos 3 meses; si la segunda dosis se administra por error entre 28 días y 3 meses después de la primera, no es necesario repetirla. Todos los niños deben recibir rutinariamente la primera dosis de vacuna contra la varicela entre los 12 y 15 meses de edad. Habitualmente se recomienda administrar la segunda dosis de la vacuna contra varicela cuando los niños tienen de 4 a 6 años de edad (es decir, antes de la entrada del niño en la escuela), aunque se puede administrar a una edad más temprana.

- Las personas de ≥ 13 años de edad sin evidencia de inmunidad, definida en la sección Recomendaciones de este informe, deben recibir dos dosis de 0,5 ml de vacuna contra la varicela distanciadas por, al menos, 28 días.

La Food and Drug Administration (FDA) ha autorizado el empleo en Estados Unidos tanto de una vacuna monovalente contra la varicela (Varivax [Merck & Co Inc, Whitehouse Station, NJ]) como de una vacuna tetravalente combinada que incluye la de la varicela (ProQuad [Merck & Co Inc]), o sarampión-parotiditis-rubeola-varicela [MMRV]). La vacuna monovalente contra la varicela está aprobada para su empleo en los niños de 12 o más meses de edad (y, por ello, también en los adolescentes y los

Todas las declaraciones apoyadas por la American Academy of Pediatrics expiran automáticamente 5 años después de su publicación a menos que sean confirmadas, revisadas o retiradas antes o en este momento.

Las recomendaciones de este informe no indican un curso exclusivo del tratamiento o del procedimiento a seguir. Teniendo en cuenta las circunstancias individuales pueden estar indicadas las variaciones.

adultos), y la MMVR está aprobada sólo para niños de 12 meses a 12 años de edad. Ninguna de las vacunas contra la varicela contiene timerosal ni otros conservantes. Cuando están indicados todos los componentes de la vacuna, se prefiere la vacuna combinada siempre que sea posible, a fin de reducir al mínimo el número de infecciones.

ANTECEDENTES Y FUNDAMENTOS DE LAS RECOMENDACIONES

Antes de la autorización de la vacuna monovalente contra la varicela (Varivax) en marzo de 1995 se producían anualmente cerca de 4 millones de casos de varicela, de 10.500 a 13.500 hospitalizaciones atribuibles a complicaciones de la varicela y de 100 a 150 muertes¹⁻⁵. A partir de 1996 se recomendó la vacunación rutinaria contra la varicela de los niños de 12 a 18 meses de edad, así como de las personas susceptibles de más de 19 meses de edad^{6,7}. En 1999, los Centers for Disease Control and Prevention (CDC) recomendaron la obligatoriedad de la vacunación contra la varicela de los niños que acuden a la guardería y a la entrada en la escuela primaria⁸, y en 2005, los CDC aumentaron esta recomendación para incluir a los estudiantes entre el jardín de infancia y el bachillerato⁹. En julio de 2006, el District of Columbia y todos los estados, excepto Idaho, Montana, Vermont y Wyoming, habían aplicado la obligatoriedad de la vacunación contra la varicela a la entrada en la escuela en todas o parte de las cohortes recomendadas¹⁰ (véase www.immunize.org/laws). Las estimaciones de la cobertura nacional contra la varicela indican un aumento desde el 27% en 1997 al 88% en 2005 en los niños de 19 a 35 meses de edad elegibles para la vacuna¹¹.

Estas grandes tasas de vacunación han ejercido un efecto espectacular sobre la carga de la enfermedad varicelosa como demuestra la disminución del 71% al 84% en el número de casos de varicela notificados, la disminución del 88% en las hospitalizaciones relacionadas con la varicela, la disminución del 59% en las visitas ambulatorias relacionadas con la varicela y la disminución del 92% de los fallecimientos relacionados con la varicela en los niños de 1 a 4 años de edad al comparar las eras pre y posvacunal^{5,12,13}. Datos recientes indican que, en áreas con cobertura vacunal cercana al 90%, la incidencia de la varicela ha disminuido en un 90% (CDC, datos no publicados). Sin embargo, la efectividad de la vacuna para la prevención de la enfermedad varicelosa de cualquier gravedad ha sido del 80% al 85%^{14,15}, y, en consecuencia, sigue apareciendo un gran número de casos individuales de varicela posvacunal (definida como una varicela natural que aparece más de 42 días después de la vacunación). Además, se sigue notificando brotes en poblaciones de niños escolares intensamente inmunizados¹⁶⁻¹⁸. En estos brotes escolares, la cobertura de la vacuna contra la varicela oscila entre el 96% y el 100%, y la efectividad de la vacuna entre el 72% y el 85%. Los estudiantes vacunados con varicela posvacunal contribuyen a la transmisión del virus, lo que demuestra que la política de 1 sola dosis de vacuna no fue suficiente para controlar la enfermedad en estos brotes. Además, la incidencia máxima específica de edad ha pasado de los niños de 3 a 6 años de edad en la era prevacunal a los niños de 9 a 11 años de edad en la era posvacunal

durante estos brotes, tanto para los niños vacunados como para los no vacunados.

La supervisión de los CDC y los departamentos estatales de salud ha demostrado que el número de casos de varicela notificados se ha mantenido relativamente constante durante los últimos 5 o 6 años. Según esta experiencia es probable que los brotes continúen, dada la efectividad de la pauta de 1 dosis de vacunación. A medida que aumente la tasa de vacunación, la mayoría de los casos de varicela observados durante los brotes corresponderá a personas vacunadas. Este patrón no indica un aumento de la tasa de enfermedad posvacunal ni evidencia un aumento de los fracasos de la vacuna.

Cuando se desarrolla la varicela en una persona vacunada (varicela posvacunal), la mediana del número de lesiones cutáneas suele ser inferior a 50, la duración de la enfermedad es menor y la incidencia de fiebre es menor que en una persona no vacunada. Probablemente disminuyan las complicaciones graves, aunque los datos no son suficientes para establecer si se consigue una disminución de las infecciones cutáneas bacterianas, las neumonías o las encefalitis. Cerca del 25% de los casos posvacunales resulta en una enfermedad con > 50 lesiones, cifra similar a la observada en los niños no vacunados. La aparición de varicela posvacunal plantea una serie de preocupaciones:

- Cerca del 15% de los vacunados (los que muestran una respuesta nula o parcial a 1 dosis de vacuna) siguen en mayor riesgo de enfermedad posvacunal. Pese a los brotes locales, la exposición al virus varicela-zóster (VVZ) será menos frecuente a medida que aumente la cobertura vacunal. Por lo tanto, estos niños susceptibles pueden correr riesgo de varicela grave asociada con la infección por el VVZ durante la adolescencia y la edad adulta.
- Aunque puede disminuir el contagio entre los niños que presentan la enfermedad posvacunal, los resultados de brotes escolares meticulosamente estudiados demuestran que los niños escolares con enfermedad posvacunal pueden servir como caso índice de un brote. En Estados Unidos siguen apareciendo regularmente brotes escolares que afectan a niños vacunados, especialmente entre los estudiantes de primaria, incluso en estados con grandes tasas de cobertura vacunal. Los estudiantes que sufren una enfermedad posvacunal resultan excluidos de la escuela durante 3 a 5 días, los padres pueden perder su empleo mientras cuidan a sus hijos enfermos y se debe identificar y considerar la profilaxis tras la exposición de las maestras susceptibles que puedan estar embarazadas y los estudiantes con contraindicaciones a la vacunación. Estos brotes imponen un aumento de la carga de trabajo a los departamentos estatales de salud.
- Como la mayoría de los casos de varicela ocurren en poblaciones fuertemente vacunadas, puede preocupar la eficacia vacunal y la apreciación errónea de los médicos o los padres, que pueden concluir que la eficacia de la vacuna está disminuyendo. Esta percepción errónea puede conducir a frustración tanto de los padres como de los médicos, con erosión de la confianza en el programa de la vacuna contra la varicela, especialmente entre las personas que perciben la varicela como una enfermedad leve de la infancia.
- Como los niños vacunados que experimentan la enfermedad posvacunal están coinfectados por 2 cepas de VVZ (tipos natural y vacunal), pueden correr mayor

riesgo de zóster por la reactivación de la cepa natural más adelantada la vida, comparado con los vacunados que no experimentan la enfermedad posvacunal.

EPIDEMIOLOGÍA DE LA ENFERMEDAD

El VVZ es un patógeno muy contagioso, y del 80% al 90% de las personas susceptibles expuestas en el marco domiciliario desarrollará la infección clínica¹⁹. El contagio se produce mediante el contacto directo, las gotitas de Pflügge o las secreciones de las vías respiratorias infectadas. El virus penetra en el huésped susceptible a través de las vías respiratorias altas o de las conjuntivas. El huésped infectado es contagioso desde 1 o 2 días antes de la aparición del exantema hasta que todas las lesiones cutáneas han formado costra. Los casos secundarios en el marco de la familia suelen ser más graves que el primario, probablemente por la mayor carga de inoculación viral resultante de una exposición más intensa. En los climas tropicales, el VVZ se disemina con menos facilidad en los climas templados²⁰, por lo que la proporción de adultos serosusceptibles al VVZ en los países tropicales es mayor que en los países con climas más templados.

Durante los años ochenta, el 33% de los casos de varicela se produjo en niños de 1 a 4 años de edad, y el 44% en los de 5 a 9 años de edad²¹. Más del 90% de los casos de varicela se produjo en niños menores de 15 años de edad. Durante la primera parte y a mediados de los noventa, la incidencia específica de edad de la varicela varió hacia edades más tempranas, mostrando los niños de 1 a 4 años de edad la máxima incidencia, en lugar de los niños de 5 a 9 años de edad^{22,23}. Los datos del estudio de seroprevalencia National Health and Nutrition Examination Surveys III entre 1988 y 1994 indican que, en la era prevacunal inmediata, el 95,5% de las personas de 20 a 29 años de edad, el 98,9% de las de 30 a 39 años de edad y más del 99,6% de las personas de 40 o más años de edad mostraban inmunidad al VVZ²⁴.

En la era prevacunal, del 97% al 99% de los adultos con historia positiva de varicela era seropositivo, y la mayoría de los adultos con historia negativa o dudosa era seropositivo²⁵⁻²⁸ (límites, 71%-93%). En ese período de tiempo no se dispuso de datos publicados sobre el valor de predicción de una historia positiva de enfermedad varicelosa en los niños. La historia de varicela puede ser menos fiable en la era vacunal, y sólo el 75% de los niños no vacunados de 1 a 4 años de edad que informan de una historia de varicela son en realidad seropositivos²⁹. Es insólito un segundo episodio de varicela en una persona, y ocurre con mayor frecuencia en los huéspedes inmunodeprimidos³⁰.

Tras la infección varicelosa primaria (varicela), el virus queda latente en los ganglios neuronales. La reactivación del VVZ latente provoca herpes zóster (culebrilla). Cerca del 20% al 30% de las personas desarrolla herpes zóster a lo largo de la vida, aumentando marcadamente la incidencia de la enfermedad a partir de más o menos los 50 años de edad³¹⁻³³. Este aumento de la incidencia del herpes zóster se asocia con una pérdida relativa de la inmunidad mediata celular al VVZ que se produce naturalmente con el envejecimiento³⁴⁻³⁶. El herpes zóster es raro en los niños, aunque los que contraen la varicela durante el primer año de vida corren mayor riesgo³⁷. El herpes zóster aparece con ma-

yor frecuencia en los pacientes inmunodeprimidos³⁸. Los datos disponibles indican que el riesgo de herpes zóster tras la vacunación parecen ser menores que tras la varicela natural³⁹.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS DE LA ENFERMEDAD

Tras un período medio de incubación de 14 a 16 días (límites, 10-21 días) aparece una enfermedad clínicamente evidente, con las características lesiones cutáneas en distintas etapas de desarrollo y resolución. Las lesiones cutáneas comienzan como máculas y progresan rápidamente a pápulas, vesículas, pústulas y costras. La fiebre y el exantema duran unos 5 días, y el exantema se concentra más en el tronco y en la cabeza que en las extremidades. Con la enfermedad natural, la mayoría de los niños desarrollan de 250 a 500 lesiones cutáneas, con frecuencia en la boca, las conjuntivas u otros asientos mucosos. Raras veces aparecen lesiones bullosas o hemorrágicas. Durante la enfermedad aguda es relativamente frecuente el aumento de las transaminasas hepáticas.

La varicela en la mujer embarazada puede resultar en el contagio del VVZ al feto o al recién nacido. La infección intrauterina por el VVZ puede resultar en el síndrome de varicela congénita o varicela clínica en el recién nacido. El síndrome de varicela congénita se caracteriza por un bajo peso al nacimiento, cicatrices cutáneas, hipoplasia de extremidades, microcefalia, coriorretinitis y cataratas. Tiene una tasa < 1,5% en los hijos de mujeres que contraen el VVZ durante las 28 primeras semanas de gestación. Los niños infectados intrauterinamente por el VVZ durante la segunda mitad de la gestación pueden padecer una varicela silenciosa y luego desarrollar herpes zóster a edad temprana sin haber tenido una varicela extrauterina. La aparición de varicela en una mujer embarazada de 5 días antes a 2 días después del parto puede desencadenar una varicela grave entre el 17% y el 30% de sus hijos recién nacidos que, sin tratamiento, tiene una gran tasa de mortalidad⁴⁰.

La sobreinfección bacteriana de las lesiones cutáneas y la neumonía bacteriana son dos de las más frecuentes complicaciones de la varicela en los huéspedes inmunocompetentes. Las lesiones cutáneas virales y el prurito asociado predisponen a la persona infectada a la sobreinfección por *Staphylococcus aureus*, incluyendo la infección por *S. aureus* resistente a meticilina (MRSA). La varicela es un importante factor de riesgo de infecciones invasivas por estreptococos grupo A, incluyendo las que resultan en fascitis necrosante. La más frecuente de las complicaciones de la infección por el VVZ natural en el sistema nervioso central es la ataxia cerebelosa transitoria, aunque también se puede observar encefalitis, meningitis viral y mielitis transversa. El síndrome de Reye se asocia al empleo de aspirina en los niños con varicela y gripe, pero es raro ahora que el empleo de aspirina en la población pediátrica es escaso. De 1 a 2 semanas después de la infección inicial puede aparecer neutropenia y trombocitopenia. En los pacientes inmunodeprimidos es posible la varicela diseminada con resultados graves, incluso fatales; las personas con defectos de la inmunidad mediata celular, como los receptores de trasplantes de órganos y los infectados por el VIH, corren el máximo riesgo de complicaciones.

VACUNA

Descripción

En Estados Unidos existen dos vacunas contra la varicela autorizadas para el empleo en los niños y los adultos como prevención de esta enfermedad. Ambas contienen la cepa viva atenuada Oka del VVZ⁴¹. Varivax es una vacuna monovalente autorizada por la FDA en marzo de 1995 para su empleo en personas de 12 o más meses de edad⁴². ProQuad (MMRV) combina la vacuna contra la varicela con los virus vacunales atenuados del sarampión, la parotiditis y la rubeola (MMR) y fue autorizada por la FDA en septiembre de 2005 para su empleo en niños de 12 meses a 12 años de edad⁴³. Además de estos 2 productos, Zostavax (Merck & Co Inc) es una vacuna de la cepa Oka/Merck de mayor concentración, autorizada por la FDA en mayo de 2006, que reduce el riesgo de herpes zóster y la neuralgia posherpética en personas de 60 o más años de edad^{33,44,45}.

La vacuna monovalente contra el virus de la varicela está liofilizada y debe conservarse congelada a una temperatura media de -15°C o menos hasta que se reconstituya la inyección. Tras la reconstitución según indica el prospecto, se debe mantener a temperatura ambiente durante 30 minutos como máximo. La vacuna reconstituida contiene un mínimo de 1.350 unidades formadoras de placa (UFP) de VVZ Oka/Merck en cada dosis de 0,5 ml. Cada dosis de 0,5 ml también contiene 12,5 mg de gelatina hidrolizada, cantidades de traza de neomicina y suero bovino fetal, 25 mg de sacarosa y trazas de componentes residuales de células MRC-5 (incluyendo ADN y proteínas). Desde la autorización se han distribuido en Estados Unidos más de 50 millones de dosis.

Los componentes contra el sarampión, la parotiditis y la rubeola de la vacuna combinada MMRV son idénticos y de igual concentración a los de la vacuna trivalente M-M-R II (Merck & Co Inc). Sin embargo, la cantidad de VVZ Oka/Merck en MMRV es mayor que la de la vacuna monovalente contra la varicela, con un mínimo de $3,99 \log_{10}$ de UFP en cada dosis de MMRV, comparado con un mínimo de $3,13 \log_{10}$ de UFP en cada dosis de vacuna monovalente contra la varicela. Los demás constituyentes son similares entre los 2 productos. El producto liofilizado debe ser conservado congelado a una temperatura media de -15°C o menos hasta que se reconstituya para su inyección. Tras la reconstitución según indica el prospecto, se debe mantener a temperatura ambiente durante 30 minutos como máximo. Como en la vacuna monovalente, MMRV no contiene timerosal ni otros conservantes. Desde la autorización se han distribuido en Estados Unidos más de 2 millones de dosis.

Capacidad inmunógena

Los análisis comerciales para la detección de anticuerpos al VVZ son el análisis inmunoenzimático y el test de aglutinación en látex^{46,47}. El gpELISA que se ha utilizado habitualmente en los estudios clínicos no se ha comercializado⁴⁸. El análisis inmunoenzimático y los tests de aglutinación en látex comerciales son menos

sensibles y, por lo tanto, menos fiables para detectar la inmunidad entre las personas vacunadas. Además, el test de aglutinación en látex puede ofrecer resultados falsamente positivos⁴⁹.

La concentración de anticuerpos a la varicela, medidos por el gpELISA 6 semanas después de la vacunación, se correlaciona con la concentración de anticuerpos neutralizadores, las respuestas proliferativas de linfocitos T específicas de VVZ y la protección contra la varicela posvacunal tras la exposición al VVZ⁵⁰⁻⁵⁴. La tasa de eficacia de la vacuna entre los niños con títulos de anticuerpos a la varicela ≥ 5 gpELISA U/ml a las 6 semanas de la vacunación es del 95,5%, comparado con el 83,5% en los niños con < 5 gpELISA U/ml⁵¹. Cerca del 90% de los niños vacunados con una sola dosis de vacuna monovalente contra la varicela alcanzan títulos contra la varicela ≥ 5 unidades gpELISA/ml^{52,53,55,56}.

Los estudios que utilizan el análisis de anticuerpos fluorescentes al antígeno de membrana (FAMA) indican que títulos $> 1:4$ 16 semanas después de la inmunización se correlacionan con estar protegido contra la enfermedad; menos del 1% de las personas sanas con títulos $> 1:4$ desarrollan varicela después de una exposición doméstica a VVZ, comparado con el ratio de ataque del 55% entre las personas con títulos $< 1:4$. Los FAMA muestran que, después de 1 dosis de vacuna monovalente contra la varicela, el 76% de los niños presentaron seroconversión. Esto indica que muchos casos de varicela en niños que ya han recibido una dosis de vacuna pueden ser atribuidos al fallo de la vacuna primaria y no a una disminución de la inmunidad.

La administración de 2 dosis de vacuna monovalente contra la varicela, distanciadas en 3 meses, produce inicialmente una mayor media geométrica del título, comparado con 1 dosis de vacuna, y un mayor porcentaje de pacientes con una concentración inicial de anticuerpos ≥ 5 U de gpELISA/ml tras recibir 2 dosis⁵³ (99,6% frente a 85,7%). Los receptores de la segunda dosis de la vacuna contra la varicela muestran menos casos de varicela posvacunal y una mayor eficacia de la vacuna⁵³. Cuando se administra una segunda dosis de la vacuna de la varicela de 4 a 6 años después de la primera dosis, aumenta con rapidez la concentración de anticuerpos específicos del VVZ y las concentraciones globales conseguidas son comparables a las alcanzadas cuando se administran 2 dosis de vacuna distanciadas en 3 meses⁵⁸.

Las concentraciones de anticuerpos contra la varicela, el sarampión, la parotiditis y la rubeola tras la administración de una sola dosis de vacuna MMRV son comparables a las observadas tras la administración concomitante de la vacuna contra el sarampión-parotiditis-rubeola (MMR) y la vacuna monovalente contra la varicela en puntos de inyección distintos⁴³. De los 5.446 niños sanos de 12 a 23 meses de edad incluidos en 4 ensayos clínicos, el 91,2% consiguió títulos de anticuerpos contra la varicela ≥ 5 U gpELISA/ml (IC 95%: 90,3%-92%). En un subgrupo de 1.035 niños sanos que recibió una segunda dosis de MMRV unos 3 meses después de la primera dosis, el 99,4% alcanzó unos títulos de anticuerpos contra la varicela ≥ 5 U gpELISA/ml (IC 95%: 98,7%, 99,8%). La media geométrica de los títulos contra la varicela aumentó unas 41 veces tras la segunda dosis de la vacuna MMRV.

Las tasas de seroconversión para los adolescentes (≥ 13 años de edad) y los adultos oscilan entre el 75% y el 94% tras 1 dosis de vacuna de la varicela, pero aumentan hasta el 99% tras una segunda dosis de vacuna administrada de 4 a 8 semanas después de la primera^{42,59,60}. No se dispone de datos publicados sobre la proporción de adolescentes o adultos que alcanzan una concentración de gpELISA ≥ 5 U/ml tras 1 y 2 dosis de vacuna contra la varicela. La persistencia de los anticuerpos en esta población durante la década siguiente es variable, pero los estudios que utilizaron el sensible FAMA indican que cerca del 30% de los adultos pierden los anticuerpos detectables en este período de tiempo^{42,60,61}.

Un estudio indica que ni los ratios de ataque ni la gravedad de la enfermedad aumentan con el tiempo en los adultos que la desarrollan después de estar expuestos a la varicela.

La inmunidad humoral y la celular son importantes para la eliminación viral y la protección contra la reinfección o la reactivación del VVZ latente^{34,35}. La inmunidad celular tras 2 dosis de vacuna contra la varicela es más robusta que después de una sola dosis. El 90% de 29 niños que recibieron 1 dosis de vacuna contra la varicela mantuvo una respuesta de linfocitos T específica del VVZ 1 año después de la vacunación, así como el 87% de 60 niños 5 años después de la vacunación. Las respuestas de linfocitos T específicas de VVZ de los receptores de 2 dosis de vacuna son significativamente mayores que las de quienes recibieron una sola dosis⁶³.

Eficacia y efectividad

Antes de la autorización de la vacuna se realizó en Estados Unidos un ensayo clínico controlado con placebo que utilizó una formulación de la vacuna Oka/Merck anterior al producto actualmente autorizado⁶⁴. Esta vacuna tuvo una eficacia del 98% en la prevención de la varicela tras 2 años de seguimiento y del 92% tras la exposición en el domicilio. Los estudios abiertos previos a la autorización calcularon la eficacia mediante la comparación con las tasas históricas de ataque. En ellos, la eficacia de 1 dosis de la vacuna contra la varicela finalmente autorizada osciló muy habitualmente entre el 70% y el 90% contra la infección y fue del 95% contra la enfermedad grave⁶⁵⁻⁶⁷. En general, los estudios de efectividad postautorización han notificado un rango similar de prevención contra la infección^{16,68-73}, y unos pocos estudios han ofrecido valores menores^{17,70} o mayores⁶⁸. La vacuna es muy efectiva ($\geq 97\%$) para la prevención de la varicela grave en las evaluaciones postautorización^{14,15,72,74}.

Son menos los estudios que han evaluado la eficacia y la efectividad de 2 dosis de vacuna contra la varicela. Cuando se administran 2 dosis distanciadas en 3 meses, la eficacia estimada de la vacuna para la prevención de cualquier enfermedad varicelosa durante un período de observación de 10 años se ha cifrado en el 98,3%, con una eficacia del 100% en la prevención de la enfermedad grave⁵³. La eficacia de un régimen de 2 dosis es significativamente mayor que la del régimen de una sola dosis⁵³ (94,4%; $p < 0,001$).

Los receptores de 2 dosis de la vacuna contra la varicela tienen una probabilidad de padecer varicela pos-

vacunal durante los 10 años siguientes a la vacunación 3,3 veces menor que los receptores de una sola dosis⁵³ (2,2% frente a 7,3%, $p < 0,001$). Del 0,0% al 0,8% de los receptores de 2 dosis de vacuna por año desarrolló casos posvacunales, comparado con del 0,2% al 0,3% de los receptores de una sola dosis de vacuna.

Seguridad

Los estudios realizados antes y después de la autorización han confirmado que la vacuna contra la varicela es segura y, en general, bien tolerada. Los únicos acontecimientos adversos observados con mayor frecuencia en los receptores de la vacuna con respecto a los receptores de placebo fueron dolor y enrojecimiento en el punto de la inyección⁴². En un estudio que examinó un régimen de 2 dosis de vacuna monovalente distanciadas en 3 meses, las dolencias en el punto de inyección fueron ligeramente mayores tras la segunda dosis. Tras una dosis, las posibilidades de tener fiebre (21,5% frente a 14,9%) y un exantema parecido al del sarampión (3% frente a 2,1%) en los receptores de la MMRV fueron mayores que las de los receptores de la vacuna monovalente contra la varicela y la vacuna MMR administradas en puntos de inyección distintos⁴³. Tanto la fiebre como el exantema parecido al del sarampión solieron aparecer al cabo de 5 a 12 días de la vacunación, fueron de duración breve y se resolvieron sin secuelas a largo plazo. Tras la segunda dosis no hubo diferencias en la incidencia de fiebre o exantema entre los receptores de MMRV y los que recibieron simultáneamente las vacunas MMR y contra la varicela.

El riesgo de transmisión del virus vacunal por vacunados inmunocompetentes que desarrollen un exantema similar al de la varicela tras la vacunación es sumamente bajo, sólo se ha documentado en 5 casos, todos ellos tras la exposición en marcos domiciliarios e institucionales⁷⁵⁻⁷⁷. No se han producido casos de contagio tras la vacunación de los profesionales de la asistencia sanitaria. Por lo tanto, los beneficios de vacunar a los profesionales de la asistencia sanitaria susceptibles superan al riesgo potencial, despreciable o sumamente escaso. Como protección, las instituciones pueden considerar la toma de precauciones para el personal que desarrolle un exantema tras la vacunación y para el personal vacunado que estará en contacto con personas susceptibles en gran riesgo de complicaciones graves.

La administración coetánea de MMRV con los toxoides diftérico y tetánico y las vacunas acelular de la tos ferina (DTaP), contra el *Haemophilus influenzae* tipo b (Hib) y contra la hepatitis B genera unas tasas de seroconversión comparables a las de la administración individual de estas vacunas⁴³. Los datos del empleo concomitante de MMRV con las vacunas del virus inactivado de la polio, la neumocócica conjugada, contra la gripe y contra la hepatitis A son limitados o inexistentes. La administración simultánea de las vacunas con antígenos vivos y antígenos inactivados más ampliamente utilizadas ha conseguido tasas de seroconversión y de reacciones adversas similares a las observadas cuando las vacunas se administran por separado. Por lo tanto, la vacuna monovalente contra la varicela y la vacuna MMRV pueden ser administradas de forma simultánea con otras va-

cunas recomendadas para los niños de 12 a 15 meses y de 4 a 6 años de edad.

Análisis coste-beneficio

Con las actuales estimaciones de morbilidad, mortalidad, costes directos y costes indirectos, los análisis han observado que los programas de vacunación contra la varicela, tanto de 1 como de 2 dosis, ahorran costes a la sociedad (F. Zhou, CDC, datos no publicados). El aumento del coste de la segunda dosis es de 96.000 dólares por año de vida ajustado por la calidad ganado. Al añadir al modelo los beneficios de la prevención de las infecciones estreptocócicas del grupo A y por el herpes zóster en las personas vacunadas, el aumento del coste por año de vida ajustado por la calidad ganado es de 91.000 y 17.000 dólares, respectivamente.

Conservación y administración de la vacuna

Tanto la vacuna monovalente contra la varicela como la vacuna MMRV deben conservarse congeladas a una temperatura media de -15°C o menos. El diluyente se debe conservar por separado a temperatura ambiente o en un refrigerador. Ambas vacunas deben reconstituirse según las instrucciones de sus respectivos prospectos. Ambas vacunas deben ser utilizadas antes de transcurridos 30 minutos de su reconstitución.

Tanto la vacuna monovalente contra la varicela como la vacuna MMRV se deben administrar por vía subcutánea.

RECOMENDACIONES

Niños de 12 meses a 12 años de edad

Tanto la vacuna monovalente contra la varicela como la vacuna MMRV han sido autorizadas para su empleo en los niños sanos de 12 meses a 12 años de edad. Los niños de este grupo de edad deberían recibir dos dosis de 0,5 ml de vacuna contra la varicela, administradas por vía subcutánea y distanciadas en al menos 3 meses (evidencia de grado I [véase el Apéndice A]). La recomendación de un intervalo de al menos 3 meses entre las dosis se basa en el diseño de los estudios que evaluaron 2 dosis en este grupo de edad³³; si la segunda dosis se administra sin darse cuenta entre 28 días y 3 meses después de la primera dosis, no es necesario repetir la segunda dosis (evidencia de grado III). La American Academy of Pediatrics recomienda el empleo de vacunas combinadas cuando están indicados todos los componentes de la vacuna a fin de reducir al mínimo el número de inyecciones que recibe el niño⁷⁸.

Todos los niños deben recibir rutinariamente la primera dosis de la vacuna contra la varicela entre los 12 y 15 meses de edad (evidencia de grado I). La vacuna contra la varicela se debe administrar a todos los niños de esta edad a menos que exista evidencia de inmunidad al VVZ (véase Documentación de la inmunidad) o una contraindicación a la administración de la vacuna (véase Contraindicaciones). La segunda dosis de la vacuna contra la varicela se recomienda rutinariamente cuando los niños tienen de 4 a 6 años de edad (es decir, antes de in-

gresar en la escuela), pero se puede administrar a una edad menor (evidencia de grado III). Se recomienda la visita rutinaria de todos los adolescentes a los 11 o 12 años de edad para evaluar el estado de inmunización y administrar las vacunas necesarias, incluyendo la de la varicela.

Personas de ≥ 13 años de edad

Las personas de ≥ 13 años de edad sin evidencia de inmunidad deben recibir dos dosis de 0,5 ml de la vacuna contra la varicela distanciadas al menos en 28 días (evidencia de grado I). La recomendación de un intervalo de al menos 28 días entre las dosis se basa en el diseño de los estudios que evaluaron 2 dosis en este grupo de edad. En las personas que recibieron con anterioridad una sola dosis de vacuna contra la varicela es necesaria una segunda dosis para obtener evidencia de inmunidad. La vacuna monovalente contra la varicela, pero no la MMRV, está autorizada para su empleo en este grupo de edad.

Documentación de la inmunidad

Sólo se considerarán válidas las dosis de las que se presente documentación escrita de la fecha de administración. Ni la autnotificación de la dosis ni la historia de vacunación del niño ofrecida por los padres es, por sí misma, una documentación adecuada de la inmunidad. Un profesional de la asistencia sanitaria debe ofrecer un registro de vacunación de un paciente si le ha administrado la vacuna o ha visto un registro que demuestra la vacunación. Las personas que carezcan de la documentación adecuada de la vacunación u otra evidencia de inmunidad deben ser vacunadas.

Aunque históricamente se ha considerado la autnotificación por los padres de la enfermedad varicelosa como evidencia de inmunidad suficientemente válida, datos recientes sobre la autnotificación en la época de la vacuna contra la varicela han revelado que es menos fiable que en la era prevacunal²⁹, probablemente por la disminución de la incidencia de la enfermedad y la proporción de casos leves entre los vacunados, que se reconocen con menos facilidad.

Por lo general, la detección sistemática serológica de la inmunidad frente al VVZ no es necesaria ni recomendada si una persona tiene otra evidencia aceptable de inmunidad a la enfermedad. A excepción de las mujeres conocidamente embarazadas (véase Detección sistemática prenatal y vacunación posparto), las personas sin evidencia aceptable de inmunidad por lo general deben ser vacunadas sin estudio serológico. No se recomienda el estudio serológico posvacunación para verificar una respuesta inmunitaria a la vacuna contra la varicela, porque las determinaciones comerciales no son suficientemente sensibles y pueden dar resultados falsamente negativos.

La evidencia de inmunidad al VVZ en la población pediátrica incluye cualquiera de los siguientes puntos:

1. Documentación de 2 dosis de vacuna contra la varicela adecuadamente distanciadas (evidencia de grado I).
2. Evidencia de laboratorio de inmunidad o confirmación de laboratorio de la enfermedad (evidencia de grado I).
3. Varicela diagnosticada por un profesional de la asis-

tencia sanitaria o verificación de la historia de enfermedad varicelosa (evidencia de grado III).

- En las personas que informen de, o presenten, la enfermedad típica, cualquier profesional de la asistencia sanitaria (como enfermera escolar o laboral, enfermera colegiada, médico ayudante, médico) puede realizar la verificación.

- En las personas que informen de, o presenten, casos atípicos, leves, o con ambas características, se recomienda la evaluación por un profesional de la asistencia sanitaria, y se debe buscar uno de los siguientes aspectos: 1) relación epidemiológica con un caso típico de varicela o 2) evidencia de laboratorio confirmadora, si la confirmación se realiza en el momento de la enfermedad aguda. Cuando falta esta documentación, las personas no se deben considerar como con una historia válida de la enfermedad, porque otras enfermedades pueden mimetizar una varicela atípica leve.

4. Historia de herpes zóster diagnosticada por un profesional de la asistencia sanitaria (evidencia de grado II).

Detección sistemática prenatal y vacunación posparto

Se recomienda el estudio sistemático prenatal de las adolescentes embarazadas respecto a la inmunidad al VVZ mediante el empleo de los criterios antes mencionados (evidencia de grado III). No se debe administrar la vacuna contra la varicela a las embarazadas porque se desconocen los efectos sobre el desarrollo fetal, aunque tras la vacunación involuntaria de las mujeres embarazadas no se ha observado un patrón de malformación. Al finalizar el embarazo se debe vacunar a las mujeres sin evidencia de inmunidad al VVZ con la vacuna monovalente contra la varicela antes del alta del hospital, el centro maternal o la clínica de aborto; la segunda dosis se debe administrar al menos 28 días después (evidencia de grado III). Se debe aconsejar a las mujeres que eviten la concepción durante 1 mes tras cada dosis de la vacuna de la varicela.

El embarazo en la madre u otra mujer del domicilio no constituye contraindicación para la vacunación de un niño (evidencia de grado III). Se debe administrar la vacuna monovalente contra la varicela a las madres que lactan y carecen de evidencia de inmunidad (evidencia de grado III).

Vacunación de poblaciones inmunodeprimidas

Recomendaciones generales

No se debe administrar rutinariamente la vacuna contra la varicela a niños con inmunodeficiencia de linfocitos T, incluyendo a los afectos de leucemia, linfoma, otras neoplasias malignas que afecten a la médula ósea o a los sistemas linfáticos y de anomalías congénitas de los linfocitos T. Las excepciones son los niños con leucemia linfocitaria aguda y determinados niños infectados por el VIH, como se estudia más adelante. Los niños con alteración de la inmunidad humoral pueden ser vacunados. Antes de la vacunación de niños con antecedentes familiares de inmunodeficiencia hereditaria se debe excluir la inmunodeficiencia. La presencia de un

familiar inmunodeficiente o seropositivo al VIH no contraindica el empleo de la vacuna en los demás miembros de la familia.

Al vacunar a las personas con alteración de la inmunidad frente a la varicela (véase más adelante), sólo se debe utilizar la vacuna monovalente contra la varicela. La cepa de la vacuna Oka sigue siendo susceptible a aciclovir, y si un paciente desarrolla una varicela vacunal, se debe utilizar aciclovir como tratamiento.

Leucemia linfocitaria aguda

Antes de que se instaurara la inmunización rutinaria de niños sanos contra la varicela en los Estados Unidos en 1995, muchos niños con leucemia eran susceptibles a la enfermedad. Para protegerlos de la varicela grave o letal, se instauró un protocolo de investigación para la inmunización contra la varicela, pero ha concluido⁷⁹. Aún teniendo en cuenta la variabilidad de los regímenes de quimioterapia y el descenso actual de la varicela en los Estados Unidos, estos niños de alto riesgo deberían inmunizarse rutinariamente. La inmunización de los niños con leucemia en remisión susceptibles a varicela se debería realizar únicamente con la guía de expertos y con disponibilidad de terapia retroviral, por si hubiera complicaciones.

Las vacunas con virus vivo suelen aplazarse hasta al menos 3 meses después del final de la quimioterapia inmunosupresiva del cáncer^{80,81}. El tiempo hasta la recuperación de la inmunidad varía según la intensidad y tipo de terapia inmunosupresiva, radioterapia, enfermedad subyacente, y otros factores. Por lo tanto, a menudo no es posible realizar una recomendación definitiva de un intervalo después del final de la terapia inmunosupresiva después del cual es posible administrar vacunas con virus vivo de forma segura y eficaz.

Infección por el VIH

No está indicada la detección sistemática de la infección por el VIH antes de la vacunación rutinaria contra el VVZ. Tras ponderar los posibles riesgos y beneficios, se debe considerar la vacuna de la varicela en los niños infectados por el VIH en la clase 1 de los CDC con un porcentaje de linfocitos T CD4+ del 15% o superior⁷⁹ (evidencia grado II-1). Los niños elegibles deberían recibir 2 dosis de la vacuna monovalente contra la varicela con un intervalo de 3 meses entre las dosis y una visita de evaluación si presentan un exantema similar a la varicela tras la vacunación. Con el creciente empleo de la vacuna contra la varicela y la consiguiente disminución de la incidencia de varicela en la comunidad, disminuirá la exposición de los huéspedes inmunodeprimidos al VVZ. Cuando disminuya el riesgo de exposición y se generen más datos sobre el empleo de la vacuna contra la varicela en poblaciones de grave riesgo, será necesario volver a valorar los riesgos y beneficios de la vacunación contra el VVZ de los niños infectados por el VIH.

Niños que reciben corticoides

No se debe administrar la vacuna contra la varicela a personas que reciban dosis elevadas de corticoides sistémicos (2 o más mg de prednisona/kg/día o su equivalen-

te o 20 mg de prednisona/día o su equivalente) durante 14 días o más (evidencia de grado III). El intervalo recomendado entre la retirada del tratamiento corticoide y la vacunación contra la varicela es de al menos 1 mes. La vacuna contra la varicela puede administrarse a personas que reciben corticoides inhalados, nasales y tópicos.

Domicilios con posible contacto con personas inmunodeprimidas

Se ha documentado el contagio de la cepa vacunal del VVZ a partir de personas sanas en 5 ocasiones, que produjeron 6 casos secundarios. Ni siquiera en las familias con personas inmunodeprimidas, incluyendo a las infectadas por el VIH, es necesario tomar precauciones tras la vacunación de niños sanos que no desarrollen un exantema. Las personas vacunadas que desarrollan un exantema deben evitar el contacto directo con los huéspedes susceptibles inmunodeprimidos mientras dure el exantema.

Contraindicaciones

Como ocurre con todas las vacunas en general, la administración de vacunas contra la varicela está contraindicada en las personas con antecedente de reacción grave (anafiláctica) a la vacuna o a sus componentes (como neomicina o gelatina). El empleo de vacunas contra la varicela también está contraindicado en mujeres embarazadas y en personas con alteración conocida de la inmunidad (como VIH, tumores hematológicos y sólidos, inmunodeficiencia congénita y tratamiento inmunodepresor a largo plazo), excepto en los casos antes estudiados. Las personas con tuberculosis activa no tratada no deben recibir la vacuna MMRV.

Debemos destacar que la vacuna monovalente contra la varicela no contiene conservantes ni proteína de huevo, y aunque las vacunas contra el sarampión y la parotiditis incluidas en la MMRV se producen en cultivos de embriones de pollo, las cantidades de proteínas de huevo de reacción cruzada no son significativas. Por lo tanto, se puede administrar rutinariamente la vacuna MMRV a los niños con alergia al huevo sin un estudio cutáneo previo.

Precauciones

Como las demás vacunas, la de la varicela no se debe administrar a personas con enfermedad moderada o grave, con o sin fiebre. La recepción reciente de productos sanguíneos o de inmunoglobulina también constituye una contraindicación relativa de la vacuna contra la varicela, como el antecedente familiar de inmunodeficiencia. La trombocitopenia o la historia de púrpura trombocitopénica constituyen contraindicaciones relativas a la recepción de la vacuna MMRV. Véase un estudio detallado de las precauciones en la sección "Precauciones y contraindicaciones" del capítulo sobre la varicela del *Red Book*⁷⁹.

Opciones para la profilaxis postexposición

Según el riesgo de enfermedad varicelosa grave de una persona, las opciones de la profilaxis postexposición incluyen la inmunoprofilaxis activa con una vacuna

contra la varicela, la inmunoprofilaxis pasiva con VARI-ZIG (la actual formulación de la inmunoglobulina varicela-zóster, disponible sólo mediante una solicitud de investigación de nuevo fármaco) o una inmunoglobulina intravenosa o la quimioprofilaxis con aciclovir oral. Si desea una consideración completa de estas opciones, por favor consulte el *Red Book*⁷⁹.

NOTIFICACIÓN DE LOS ACONTECIMIENTOS ADVERSOS

Los acontecimientos adversos clínicamente importantes, se sospeche o no que estén causados por una vacuna contra la varicela, deben notificarse al Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS). Los impresos pueden obtenerse y remitirse electrónicamente mediante una página web segura (<http://vaers.hhs.gov>). Los impresos del VAERS también se pueden solicitar por teléfono en el 800-822-7967.

NECESIDADES E INVESTIGACIÓN FUTURAS

Cuando se instauren las pautas de vacunación en 2 dosis en la asistencia clínica será crucial la diligente monitorización de la enfermedad posvacunal y los brotes de la enfermedad. Se prevé que la pauta en 2 dosis disminuya sustancialmente los brotes de enfermedad y la enfermedad posvacunal. Si éste es el efecto, el VVZ natural circulará aún menos que ahora, y será necesario controlar si la menor circulación del VVZ contribuirá a disminuir la inmunidad con el tiempo tras la recepción de 2 dosis de una vacuna contra la varicela.

APÉNDICE A. SISTEMA DE CALIFICACIÓN DE LA CALIDAD DE LA EVIDENCIA CIENTÍFICA DEL US PREVENTIVE SERVICES TASK FORCE*

I. Evidencia obtenida en al menos un ensayo controlado aleatorizado adecuadamente diseñado.

II-1. Evidencia obtenida en ensayos controlados bien diseñados sin aleatorización.

II-2. Evidencia obtenida en estudios de análisis de cohorte o de casos y controles bien diseñados, preferentemente de más de 1 centro o grupo.

II-3. Evidencia obtenida de numerosas series temporales, con o sin intervención o resultados experimentales en experimentos no controlados (como los resultados de la introducción del tratamiento con penicilina en los años cuarenta).

III. Opiniones de las autoridades respetadas, basadas en la experiencia clínica, en estudios descriptivos o en informes de comités de expertos.

COMMITTEE ON INFECTIOUS DISEASES, 2006-2007

Joseph A. Bocchini Jr, MD, Presidente
Robert S. Baltimore, MD
Henry H. Bernstein, DO
John S. Bradley, MD
Michael T. Brady, MD
Penelope H. Dennehy, MD
Margaret C. Fisher, MD
Robert W. Frencik Jr, MD
David W. Kimberlin, MD
Sarah S. Long, MD
Julia A. McMillan, MD
Lorry G. Rubin, MD

COORDINADORES

Richard D. Clover, MD; American Academy of Family Physicians
Marc A. Fisher, MD; Centers for Disease Control and Prevention

Richard L. Gorman, MD; National Institutes of Health
Douglas R. Pratt, MD; Food and Drug Administration
Anne Schuchat, MD; Centers for Disease Control and Prevention

Benjamin Schwartz, MD; National Vaccine Program Office
Jeffrey R. Starke, MD; American Thoracic Society
Jack Swanson, MD; Practice Action Group

DE OFICIO

Larry K. Pickering, MD; Director de *Red Book*
Carol J. Baker, MD; Director asociado de *Red Book*

CONSULTOR

Edgar O. Ledbetter, MD

PERSONAL

Alison Siwek, MPH

*Fuente: US Preventive Services Task Force. Guide to clinical preventive services. 2.^a ed. Alexandria, VA: International Medical Publishing; 1996. p. 861-5.

BIBLIOGRAFÍA

- Galil K, Brown C, Lin F, Seward J. Hospitalizations for varicella in the United States, 1988 to 1999. *Pediatr Infect Dis J*. 2002;21:931-5.
- Meyer PA, Seward JF, Jumaan AO, Wharton M. Varicella mortality: trends before vaccine licensure in the United States, 1970-1994. *J Infect Dis*. 2000;182:383-90.
- Ratner AJ. Varicella-related hospitalizations in the vaccine era. *Pediatr Infect Dis J*. 2002;21:927-31.
- Davis MM, Patel MS, Gebremariam A. Decline in varicella-related hospitalizations and expenditures for children and adults after introduction of varicella vaccine in the United States. *Pediatrics*. 2004;114:786-92.
- Zhou F, Harpaz R, Jumaan AO, Winston CA, Shefer A. Impact of varicella vaccination on health care utilization. *JAMA*. 2005;294:797-802.
- American Academy of Pediatrics, Committee on Infectious Diseases. Recommendations for the use of live attenuated varicella vaccine [revisión en *Pediatrics*. 1995;96:150-1]. *Pediatrics*. 1995;95:791-6.
- Centers for Disease Control and Prevention. Prevention of varicella: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep*. 1996;45(RR-11):1-36.
- Centers for Disease Control and Prevention. Prevention of varicella: update recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep*. 1999;48(RR-6):1-5.
- Centers for Disease Control and Prevention. ACIP provisional recommendations for prevention of varicella. 2006 [consultado 9/2/2007]. Disponible en: www.cdc.gov/nip/vaccine/varicella/varicella_acip_recs_prov_june_2006.pdf
- Centers for Disease Control and Prevention. Varicella outbreak among vaccinated children: Nebraska, 2004. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2006;55:749-52.
- Centers for Disease Control and Prevention. National, state, and urban area vaccination coverage among children aged 19-35 months: United States, 2005. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2006;55:988-93.
- Nguyen HQ, Jumaan AO, Seward JF. Decline in mortality due to varicella after implementation of varicella vaccination in the United States. *N Engl J Med*. 2005;352:450-8.
- Seward JF, Watson BM, Peterson CL, et al. Varicella disease after introduction of varicella vaccine in the United States, 1995-2000. *JAMA*. 2002;287:606-11.
- Seward JF, Zhang JX, Maupin TJ, Mascola L, Jumaan AO. Contagiousness of varicella in vaccinated cases: a household contact study. *JAMA*. 2004;292:704-8.
- Vazquez 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;344:955-60.
- Lopez AS, Guris D, Zimmerman L, et al. One dose of varicella vaccine does not prevent school outbreaks: is it time for a second dose? *Pediatrics*. 2006;117(6). Disponible en: www.pediatrics.org/cgi/content/full/117/6/e1070
- Lee BR, Feaver SL, Miller CA, Hedberg CW, Ehresmann KR. An elementary school outbreak of varicella attributed to vaccine failure: policy implications. *J Infect Dis*. 2004;190:477-83.
- Centers for Disease Control and Prevention. Outbreak of varicella among vaccinated children: Michigan, 2003. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2004;53:389-92.
- Ross AH, Lencher E, Reitman G. Modification of chickenpox in family contacts by administration of gamma globulin. *N Engl J Med*. 1962;267:369-76.
- Kjersem H, Jepsen S. Varicella among immigrants from the tropics, a health problem. *Scand J Soc Med*. 1990;18:171-4.
- Wharton M. The epidemiology of varicella-zoster virus infections. *Infect Dis Clin North Am*. 1996;10:571-81.
- Yawn BP, Yawn RA, Lydick E. Community impact of childhood varicella infections. *J Pediatr*. 1997;130:759-65.
- Finger R, Hughes JP, Meade BJ, Pelletier AR, Palmer CT. Age-specific incidence of chickenpox. *Public Health Rep*. 1994;109:750-5.
- Kilgore PE, Kruszon-Moran D, Seward JF, et al. Varicella in Americans from NHANES III: implications for control through routine immunization. *J Med Virol*. 2003;70(suppl 1):S111-8.
- Alter SJ, Hammond JA, McVey CJ, Myers MG. Susceptibility to varicella-zoster virus among adults at high risk for exposure. *Infect Control*. 1986;7:448-51.
- Ferson MJ, Bell SM, Robertson PW. Determination and importance of varicella immune status of nursing staff in a children's hospital. *J Hosp Infect*. 1990;15:347-51.
- Struening JP, Hyams KC, Tueller JE, Gray GC. The risk of measles, mumps, and varicella among young adults: a serosurvey of US Navy and Marine Corps recruits. *Am J Public Health*. 1993;83:1717-20.
- McKinney WP, Horowitz MM, Battiola RJ. Susceptibility of hospital-based health care personnel to varicella-zoster virus infections. *Am J Infect Control*. 1989;17:26-30.
- Perella D, Fiks A, Spain CV, et al. Validity of reported varicella history as a marker for varicella-zoster virus immunity. Presented at: the Pediatric Academic Societies/Society for Pediatric Research annual meeting; May 14-17, 2005; Washington, DC. Resumen 692:57.
- Gershon AA, Steinberg SP, Gelb L. Clinical reinfection with varicella-zoster virus. *J Infect Dis*. 1984;149:137-42.
- Hope-Simpson RE. The nature of herpes zoster: a long-term study and a new hypothesis. *Proc R Soc Med*. 1965;58:9-20.
- Brisson M, Edmunds WJ, Law B, et al. Epidemiology of varicella zoster virus infection in Canada and the United Kingdom. *Epidemiol Infect*. 2001;127:305-14.
- Kimberlin DW, Whitley RJ. Use of the varicella-zoster vaccine for the prevention of herpes zoster. *N Engl J Med*. 2007;356:1338-43.
- Berger R, Florent G, Just M. Decrease of the lymphoproliferative response to varicella-zoster virus antigen in the aged. *Infect Immun*. 1981;32:24-7.
- Burke BL, Steele RW, Beard OW, Wood JS, Cain TD, Marmer DJ. Immune responses to varicella-zoster in the aged. *Arch Intern Med*. 1982;142:291-3.
- Levin MJ, Smith JG, Kaufhold RM, et al. Decline in varicella-zoster virus (VZV)-specific cell-mediated immunity with increasing age and boosting with a high-dose VZV vaccine. *J Infect Dis*. 2003;188:1336-44.
- Guess HA, Broughton DD, Melton LJ III, Kurland LT. Epidemiology of herpes zoster in children and adolescents: a population-based study. *Pediatrics*. 1985;76:512-7.

38. Locksley RM, Flournoy N, Sullivan KM, Meyers JD. Infection with varicella-zoster virus after marrow transplantation. *J Infect Dis.* 1985;152:1172-81.
39. Hardy I, Gershon AA, Steinberg SP, LaRussa P; Varicella Vaccine Collaborative Study Group. The incidence of zoster after immunization with live attenuated varicella vaccine: a study in children with leukemia. *N Engl J Med.* 1991; 325:1545-50.
40. Meyers JD. Congenital varicella in term infants: risk reconsidered. *J Infect Dis.* 1974;129:215-7.
41. Takahashi M, Otsuka T, Okuno Y, Asano Y, Yazaki T. Live vaccine used to prevent the spread of varicella in children in hospital. *Lancet.* 1974;2(7892):1288-90.
42. Varivax [prospecto]. Whitehouse Station, NJ: Merck & Co Inc; 2005 [consultado 9/2/2007]. Disponible en: www.fda.gov/cber/label/varmer040505LB.pdf
43. ProQuad [prospecto]. Whitehouse Station, NJ: Merck & Co Inc; 2005 [consultado 9/2/2007]. Disponible en: www.fda.gov/CBER/label/mmrmer090605LB.pdf
44. Zostavax [prospecto]. Whitehouse Station, NJ: Merck & Co Inc; 2006 [consultado 9/2/2007]. Disponible en: www.fda.gov/CBER/label/zosmer052506LB.pdf
45. Oxman MN, Levin MJ, Johnson GR, et al. A vaccine to prevent herpes zoster and postherpetic neuralgia in older adults. *N Engl J Med.* 2005;352:2271-84.
46. Wreghitt TG, Tedder RS, Nagington J, Ferns RB. Antibody assays for varicella-zoster virus: comparison of competitive enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA), competitive radioimmunoassay (RIA), complement fixation, and indirect immunofluorescence assays. *J Med Virol.* 1984;13: 361-70.
47. Steinberg SP, Gershon AA. Measurement of antibodies to varicella-zoster virus by using a latex agglutination test. *J Clin Microbiol.* 1991;29:1527-9.
48. Provost PJ, Krah DL, Kuter BJ, et al. Antibody assays suitable for assessing immune responses to live varicella vaccine. *Vaccine.* 1991;9:111-6.
49. Behrman A, Schmid DS, Crivaro A, Watson B. A cluster of primary varicella cases among healthcare workers with false-positive varicella zoster virus titers. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2003;24:202-6.
50. Chan IS, Li S, Matthews H, et al. Use of statistical models for evaluating antibody response as a correlate of protection against varicella. *Stat Med.* 2002;21:3411-30.
51. Li S, Chan IS, Matthews H, et al. Inverse relationship between six week postvaccination varicella antibody response to vaccine and likelihood of long term breakthrough infection. *Pediatr Infect Dis J.* 2002;21:337-42.
52. White CJ, Kuter BJ, Hildebrand CS, et al. Varicella vaccine (VARIVAX) in healthy children and adolescents: results from clinical trials, 1987 to 1989. *Pediatrics.* 1991;87:604-10.
53. Kuter B, Matthews H, Shinefield H, et al. Ten year follow-up of healthy children who received one or two injections of varicella vaccine. *Pediatr Infect Dis J.* 2004;23:132-7.
54. Watson B, Gupta R, Randall T, Starr S. Persistence of cell-mediated and humoral immune responses in healthy children immunized with live attenuated varicella vaccine. *J Infect Dis.* 1994;169:197-9.
55. Shinefield H, Black S, Digilio L, et al. Evaluation of a quadrivalent measles, mumps, rubella and varicella vaccine in healthy children. *Pediatr Infect Dis J.* 2005;24:665-9.
56. Shinefield H, Black S, Thear M, et al. Safety and immunogenicity of a measles, mumps, rubella and varicella vaccine given with combined *Haemophilus influenzae* type b conjugate/hepatitis B vaccines and combined diphtheria-tetanus-acellular pertussis vaccines. *Pediatr Infect Dis J.* 2006;25: 287-92.
57. Michalik DE, LaRussa PS, Steinberg SP, Wright P, Edwards K, Gershon AA. Primary immune failure after one dose of varicella vaccine are likely a cause of breakthrough infections in healthy vaccinated children. Presentado en: 44th Annual Meeting of the Infectious Diseases Society of America; October 12-15, 2006; Toronto, Ontario, Canadá. Resumen 146.
58. Watson B, Rothstein E, Bernstein H, et al. Safety and cellular and humoral immune responses of a booster dose of varicella vaccine 6 years after primary immunization. *J Infect Dis.* 1995; 172:217-9.
59. Kuter BJ, Ngai A, Patterson CM, et al. Safety, tolerability, and immunogenicity of two regimens of Oka/Merck varicella vaccine (Varivax) in healthy adolescents and adults. *Vaccine.* 1995;13:967-72.
60. Gershon AA, Steinberg SP, LaRussa P, Ferrara A, Hammerschlag M, Gelb L. Immunization of healthy adults with live attenuated varicella vaccine. *J Infect Dis.* 1988;158: 132-7.
61. Saiman L, LaRussa P, Steinberg SP, et al. Persistence of immunity to varicella-zoster virus after vaccination of healthcare workers. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2001;22: 279-83.
62. Ampofo K, Saiman L, LaRussa 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.
63. Watson B, Boardman C, Laufer D, et al. Humoral and cell-mediated immune responses in healthy children after one or two doses of varicella vaccine. *Clin Infect Dis.* 1995;20: 316-9.
64. Weibel RE, Neff BJ, Kuter BJ, et al. Live attenuated varicella virus vaccine: efficacy trial in healthy children. *N Engl J Med.* 1984;310:1409-15.
65. Arbeter AM, Starr SE, Plotkin SA. Varicella vaccine studies in healthy children and adults. *Pediatrics.* 1986;78(4 pt 2):748-56.
66. Kuter BJ, Weibel RE, Guess HA, et al. Oka/Merck varicella vaccine in healthy children: final report of a 2-year efficacy study and 7-year follow-up studies. *Vaccine.* 1991;9: 643-7.
67. Krause PR, Klinman DM. Efficacy, immunogenicity, safety, and use of live attenuated chickenpox vaccine. *J Pediatr.* 1995;127:518-25.
68. Buchholz U, Moolenaar R, Peterson C, Mascola L. Varicella outbreaks after vaccine licensure: should they make you chicken? *Pediatrics.* 1999;104:561-3.
69. Dworkin MS, Jennings CE, Roth-Thomas J, Lang JE, Stukenberg C, Lumpkin JR. An outbreak of varicella among children attending preschool and elementary school in Illinois. *Clin Infect Dis.* 2002;35:102-4.
70. Galil K, Fair E, Mountcastle N, Britz P, Seward J. Younger age at vaccination may increase risk of varicella vaccine failure. *J Infect Dis.* 2002;186:102-5.
71. Izurieta HS, Strebel PM, Blake PA. Postlicensure effectiveness of varicella vaccine during an outbreak in a child care center. *JAMA.* 1997;278:1495-9.
72. Marin M, Nguyen HQ, Keen J, et al. Importance of catch-up vaccination: experience from a varicella outbreak, Maine, 2002-2003. *Pediatrics.* 2005;115:900-5.
73. Tugwell BD, Lee LE, Gillette H, Lorber EM, Hedberg K, Cieslak PR. Chickenpox outbreak in a highly vaccinated school population. *Pediatrics.* 2004;113:455-9.
74. Vazquez M, LaRussa PS, Gershon AA, et al. Effectiveness over time of varicella vaccine. *JAMA.* 2004;291:851-5.
75. Sharrar RG, LaRussa P, Galea SA, et al. The postmarketing safety profile of varicella vaccine. *Vaccine.* 2000;19: 916-23.
76. Salzman MB, Sharrar RG, Steinberg S, LaRussa P. Transmission of varicella-vaccine virus from a healthy 12-month-old child to his pregnant mother. *J Pediatr.* 1997; 131:151-4.
77. Grossberg R, Harpaz R, Rubtcova E, Loparev V, Seward JF, Schmid DS. Secondary transmission of varicella vaccine virus in a chronic care facility for children. *J Pediatr.* 2006;148:842-4.
78. American Academy of Pediatrics, Committee on Infectious Diseases. Combination vaccines for childhood immunization: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), the American Academy of Pediatrics (AAP), and the American Academy of Family Physicians (AAFP). *Pediatrics* 1999;103:1064-77.
79. American Academy of Pediatrics. Varicella-zoster infections. En: Pickering LK, Baker CJ, Long SS, McMillan JA, editores. Red Book: 2006 report of the Committee on Infectious Diseases. 2006; 1-10.

Committee on Infectious Diseases. Prevención de la varicela: recomendaciones para el empleo de las vacunas contra la varicela en los niños, incluyendo una recomendación para una pauta rutinaria de vacunación contra la varicela en dos dosis

- tious Diseases. 27.^a ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics; 2006. p. 711-25.
80. Centers for Disease Control and Prevention. General recommendations on immunization: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR Recomm Rep. 2006;55(RR-15):1-48.
81. American Academy of Pediatrics. Immunizations in special clinical circumstances. En: Pickering LK, Baker CJ, Long SS, McMillan JA, editores. Red Book: 2006 report of the Committee on Infectious Diseases. 27.^a ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics; 2006. p.67-103.