

Revisión

Vacuna antivariçela: ¿Llegó el momento de su inclusión en el calendario vacunal español?

J. ALONSO PALACIO, M.J. LOZANO DE LA TORRE, V. MADRIGAL DÍEZ

Servicio de Pediatría. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Santander

RESUMEN

La varicela es una enfermedad de elevada morbilidad y potencialmente grave, incluso mortal, en ciertas personas de alto riesgo. La vacuna antivariçela es eficaz, duradera, bien tolerada y económicamente rentable. Se inyecta por vía subcutánea, a razón de una dosis para niños entre 9 meses y 12 años de edad, y dos dosis para mayores de 13 años de edad, con intervalo de 4 a 8 semanas; en los niños de alto riesgo se administrará una dosis adicional a los 3 meses si no hubo seroconversión; no es necesario efectuar pruebas serológicas de forma sistemática tras la vacunación de niños y adultos sanos. En España, esta vacuna es de exclusivo uso hospitalario, autorizándose su administración a personas de alto riesgo y sus contactos íntimos seronegativos, pero consideramos que la trascendencia sanitaria, social y económica de la vacunación antivariçela aconsejan actualmente su inclusión en el calendario vacunal español, pudiendo inyectarse a los 15 meses de edad, junto con la vacuna triple vírica.

Palabras clave: Varicela; Vacuna antivariçela; Indicaciones de vacunación.

CHICKENPOX VACCINATION: HAS THE TIME COME TO INCLUDE THIS IN THE SPANISH VACCINATION PROGRAM?

ABSTRACT

Chickenpox is a disease having high morbidity and is potentially serious and even fatal in certain high risk indi-

viduals. The chickenpox vaccination is effective, long-lasting, well tolerated and economically profitable. It is injected subcutaneously in one dose for children between 9 months and 12 years of age and two doses for those older than 13 years of age, with an interval of 4 to 8 weeks. In high risk children, an additional dose can be administered at 3 months if there is no seroconversion. No serological tests need to be performed routinely after the vaccination in healthy children and adults. In Spain, this vaccination is used in the hospital exclusively, and its administration is authorized for high risk subjects and their close seronegative contacts. However, we consider that it is advisable to include this in the Spanish vaccination program due to the health care, social and economic importance of the chickenpox vaccination, and that it could be injected at 15 months of age together with the triple viral vaccination.

Key words: Chickenpox; Chickenpox vaccination; Vaccination indications.

Debido al uso generalizado de las vacunas frente al sarampión y la rubéola, la varicela se ha convertido en la única enfermedad exantemática que aún persiste con morbilidad importante en el mundo desarrollado. Aunque habitualmente es una enfermedad benigna, en ocasiones puede presentar un curso clínico grave, con frecuentes complicaciones en determinados individuos de alto riesgo (Tabla I). En alguno de estos grupos de enfermos, como el de los inmunodeprimidos, la incidencia de complicaciones alcanza el 35% y la mortalidad puede ser hasta del 20%⁽¹⁻⁵⁾.

Correspondencia: José Alonso Palacio. Servicio de Pediatría. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Santander
Recibido: Julio 1999 Aceptado: Agosto 1999

TABLA I. PACIENTES DE ALTO RIESGO

-
- Inmunodeficiencias.
 - Leucemia aguda.
 - Tumores sólidos malignos.
 - Enfermedades crónicas graves: insuficiencia renal crónica, enf. autoinmunes, enf. del colágeno, enf. metabólicas y endocrinas, enf. neuromusculares, asma bronquial, enf. crónicas pulmonares y cardiovasculares, mucoviscidosis.
 - Otros: lactantes menores de 1 año, embarazadas, adolescentes y adultos.
-

La profilaxis de la varicela comporta diversos aspectos:^(6,7)

1) Profilaxis de exposición: los pacientes con varicela deben ser aislados durante 5 días después del inicio del exantema, es decir, mientras dura la erupción vesicular, lo que en sujetos inmunodeprimidos puede ser una semana o más.

2) Profilaxis pasiva: a) quimioprofilaxis: no se recomienda el aciclovir oral, además de por su coste y por el efecto terapéutico marginal, porque el fármaco podría alterar la respuesta inmunitaria a la infección por el virus varicela-zoster (VVZ). b) Inmunoprofilaxis pasiva: la inmunoglobulina específica varicela-zoster (IGVZ) debe administrarse a los individuos susceptibles de alto riesgo, dentro de las 96 horas siguientes a la exposición, y mejor antes de las 72 horas. La IGVZ se administra preferentemente por inyección intramuscular, a la dosis de un vial (1,25 ml = 125 U) por cada 10 kg de peso, siendo la dosis máxima sugerida de 625 U. En España sólo puede conseguirse la IGVZ endovenosa a través de Medicamentos Extranjeros; se administra a temperatura corporal, a la dosis de 1 ml por kg de peso y a razón de 1 ml por minuto, pudiendo diluirse en suero fisiológico salino.

3) Profilaxis activa: la inmunización pasiva, mediante la administración de IGVZ, tiene un valor limitado en el tiempo y un costo elevado; en cambio, la inmunización activa mediante vacuna, constituye el medio preventivo más eficaz y de menor costo.

VACUNA ANTIVARIÇELA

La vacuna se obtiene a partir de la cepa OKA, desarrollada por Takahashi y cols.⁽⁸⁾ en 1974 tras once pases de una

cepa salvaje en células de pulmón embrionario humano, un pase en células de embrión de cobaya y un último pase en células diploides humanas Wistar-38 y MRC-5. Todas las vacunas antivariçela, actualmente disponibles o en fase de preparación, derivan de esta cepa OKA, que es la única homologada; las distintas cepas vacunales difieren entre sí por el número de pases del virus en los cultivos celulares y por el procedimiento industrial de fabricación.

Como ante cualquier vacuna, debemos plantearnos varias consideraciones:

1) Eficacia vacunal:

La vacuna frente a la varicela induce inmunidad para el VVZ, tanto celular, como humoral, aunque es menos inmunógena en adultos que en niños^(9, 10). Contrariamente a la mayoría de las otras vacunas, la inmunidad celular desempeña un importante papel en la inmunidad frente a la varicela, habiéndose comprobado la presencia de linfocitos T citotóxicos frente a los antígenos del virus varicela-zoster gpI e IE-62 en la sangre periférica de adultos vacunados, de manera similar a lo que se ha apreciado en la infección natural, lo que sugiere que la cepa vacunal emula al virus salvaje en el desarrollo de la inmunidad⁽¹¹⁾.

Por otra parte, diversos estudios serológicos han comprobado que la inmunidad humoral se desarrolla en el 94 al 100% de todos los vacunados⁽¹²⁻¹⁹⁾, existiendo una correlación entre la respuesta inicial de anticuerpos a la vacuna de la varicela y el grado de protección. El 70-80% de los vacunados presentan niveles altos de anticuerpos y quedan protegidos frente a la enfermedad clínica, mientras que el 20-30% restante tiene sólo una protección parcial al desarrollar una pobre respuesta de anticuerpos, pudiendo entonces presentar una varicela modificada (atenuada), con escasos o nulos síntomas sistémicos^(16, 20-25). Pero lo más destacable es que la vacuna tiene una eficacia del 95% frente a la varicela grave, aquélla que puede dar lugar a frecuentes complicaciones^(19, 26,27).

La vacuna combinada tetravírica (sarampión, rubéola, parotiditis, varicela) es igualmente eficaz, pero menos inmunógena que la vacuna antivariçela monovalente⁽²⁸⁾.

2) Duración de la inmunidad

En algunos países, principalmente en Japón y EE.UU., se han llevado a cabo estudios de seguimiento serológico de

hasta 20 años, demostrando la persistencia de anticuerpos y la protección frente a la enfermedad en los niños vacunados, ya que la tasa de ataque, o sea, la incidencia de aparición de los casos, no aumenta año por año y es muy baja (2 a 3%), aunque desciendan los anticuerpos anti-VVZ^(14,15,17,18,25,27,29-31).

Uno de los estudios más demostrativos fue el realizado por Asano y cols.⁽¹⁵⁾, quienes examinaron 96 niños sanos e inmunodeprimidos que recibieron la vacuna entre 1974 y 1976; contabilizaron 100 contactos con varicelosos en 67 de los vacunados y sólo 2 de ellos desarrollaron varicela, y no detectaron ningún caso de herpes zoster. Otros autores refieren porcentajes algo superiores⁽²⁵⁾.

Ciertamente, este resultado favorable podría ser debido a reiterados contactos con el virus salvaje, con la posibilidad de que la reinfección subclínica hubiera provocado un refuerzo de la inmunidad.

3) Riesgo de transmisión del virus vacunal

En la actualidad es posible diferenciar el virus vacunal del virus salvaje mediante técnicas de análisis molecular⁽³¹⁾, habiéndose comprobado que el virus OKA atenuado se encuentra en las vesículas que aparecen en algunos vacunados y, aunque raramente, se ha descrito la transmisión de una discreta varicela a contactos sanos a partir de niños con leucemia que presentaban lesiones cutáneas⁽³²⁻³⁴⁾. Sin embargo, en sentido inverso, el riesgo de transmisión del virus a niños inmunodeprimidos a partir de personas sanas vacunadas es mínimo, y sólo cuando el sujeto vacunado desarrolle un exantema vacunal^(35, 36).

4) Influencia sobre la incidencia de herpes zoster

Las observaciones realizadas durante los últimos 20 años indican que el herpes zoster en los vacunados ha sido discreto, que su tasa de incidencia ha sido menor que la observada después de la varicela natural, y que algunos casos de herpes zoster en vacunados se han debido a la reinfección de los ganglios por el virus salvaje^(12, 30, 35, 37, 38). En cualquier caso, parece preferible tener en los ganglios raquídeos un virus vacunal latente que un virus natural latente⁽³⁹⁾.

5) Influencia sobre la epidemiología de la enfermedad

Al haber un menor número de casos de varicela en niños vacunados, se producirá una menor circulación del virus salvaje, lo que podría dar lugar a una desviación de la infec-

ción hacia las personas de mayor edad, en las que la enfermedad natural es más grave. Sin embargo, la experiencia con otras vacunaciones infantiles nos enseña que el efecto neto debería ser una disminución de la incidencia global de la enfermedad, tanto en los niños, como en los adultos.⁽³⁹⁾ Por otra parte, la vacunación sistemática de la población frente a la varicela dejaría pocas oportunidades de que surgiera una cepa mutante del VVZ capaz de ocasionar algún problema médico grave⁽⁴⁰⁾.

6) Rentabilidad de la vacunación

Algunos autores no consideran pertinente la vacunación sistemática frente a la varicela, argumentando que aquélla sólo beneficia claramente a los pacientes inmunodeprimidos y que el perjuicio económico ocasionado por la varicela depende de la política de aislamiento en el hogar; por ello, proponen que se vacune sólo a los pacientes de alto riesgo y que se suprima el aislamiento domiciliario⁽⁴¹⁾. En este sentido, Guess y cols.⁽⁴²⁾ refieren que el 16% de los niños menores de 10 años hospitalizados por varicela son ingresados por razones sociales y no por motivos patológicos.

Contrariamente, Lieu y cols.⁽⁴³⁾ hicieron un análisis económico de la supuesta aplicación de la vacuna antivari-cela en EE.UU., desde el nacimiento hasta los 30 años de edad, teniendo en cuenta las secuelas graves, la incapacidad por la encefalitis y la mortalidad. Considerando únicamente los costes asistenciales de la enfermedad, la aplicación universal de la vacuna antivari-cela costaría tan sólo 8 millones de dólares más en todo EE.UU. que no vacunar, pero si se añaden los costes del tiempo laboral perdido por los padres para poder cuidar a sus hijos enfermos, se ahorrarían 384 millones de dólares.

Por otra parte, en un análisis costo-eficacia, cada año de vida ahorrado con la vacunación antivari-cela costaría 2.500 dólares, cifra inferior a los 6.000 dólares que costaría cada año de vida ahorrado por abandono del tabaco de un varón de edad media, o los 3.200 dólares de la vacunación anti-hepatitis B. En un análisis coste-beneficio, por cada dólar invertido en el sistema sanitario se obtienen 0,9 dólares en el sector salud, pero si se añaden los costes del tiempo laboral perdido por los padres se produce una relación de 5,4 dólares ahorrados por cada dólar gastado en la vacuna de la varicela, sin tener en cuenta además las molestias de los niños, su ausencia escolar, o los efectos estéticos de las cicatrices

faciales⁽⁴⁴⁾. En Alemania se obtuvieron similares resultados⁽⁴⁵⁾. Por otra parte, la vacunación sistemática de los escolares (niños de 6 a 12 años de edad) que no tengan antecedente de haber padecido la varicela, tiene una ventajosa relación costo-eficacia frente a la vacunación exclusiva de aquellos que resulten seronegativos, debido al alto precio del análisis serológico⁽⁴⁶⁾.

El acuerdo es unánime si se trata de pacientes inmunodeprimidos. Kitai y cols.⁽⁴⁷⁾ realizaron una valoración económica en los niños que reciben un trasplante de hígado o riñón y observaron que el coste sanitario por cada niño en ausencia de vacunación era de 3.182 dólares, frente a los 354 dólares que costaría con la vacunación (razón coste-beneficio: 9).

7) Rentabilidad de la vacunación en España

Si bien la eficacia, la inmunogenicidad y la inocuidad son razones importantes, la rentabilidad económica suele ser el factor determinante para la realización de un programa de vacunación en nuestra sociedad. En principio, los cálculos no deberían diferir mucho de los de EE.UU., aunque las variables económicas cambian demasiado con respecto a los estudios americanos, como para poder ser directamente extrapoladas a nuestra población.

El precio de la vacuna en España es de 8.805 ptas., aunque la Administración conseguiría un precio inferior (un 50% más bajo). Considerando una cobertura improbable del 100% y una eficacia vacunal del 95%, la vacunación de los 400.000 niños que nacen anualmente en España costaría 1.760 millones de pesetas y esto evitaría 5 ó 6 muertos cada año y 1.000 casos que requieren hospitalización, de los que 65 serían por encefalitis, así como el control y tratamiento de unas 20.000 complicaciones^(48,49). Aunque estos datos son aproximados, creemos que la trascendencia económica y social de la vacunación antivariçela aconsejan su inclusión en el calendario vacunal español.

ADMINISTRACIÓN Y DOSIS

En España disponemos de la vacuna liofilizada Varilrix® (SB SmithKline Beecham) que se presenta en viales monodosis de 0,5 ml, la misma para adultos que para niños. El vial tiene neomicina B (y albúmina, lactosa, aminoácidos, sorbitol y manitol), debiendo contener al menos 1.500 UFP

(unidades formadoras de placa) en el momento de caducar. La vacuna debe mantenerse en refrigerador entre +2°C y +8°C, siendo su caducidad de 2 años. Se inyecta por vía subcutánea, aunque sus resultados son similares por vía intramuscular⁽⁵⁰⁾, a razón de una dosis para niños entre 9 meses y 12 años, y dos dosis para mayores de 13 años de edad (adolescentes y adultos), con intervalo de 4 a 8 semanas; en los niños de alto riesgo se administrará una dosis adicional a los 3 meses si no hubo seroconversión. No es necesario efectuar análisis serológicos de forma sistemática tras la vacunación de niños, adolescentes y adultos sanos.

CONTRAINDICACIONES

La vacuna de la varicela no debe administrarse^(1, 6):

1. Cuando los pacientes padezcan una enfermedad febril aguda o grave.
2. Cuando los pacientes estén recibiendo una terapia inmunosupresora intensa.

En los pacientes sometidos a tratamiento inmunosupresor debe retrasarse la vacunación al menos hasta 3 meses después de suspender dicho tratamiento.

Los pacientes con leucemia linfocítica aguda pueden vacunarse tras un período de remisión de un año, si tienen un recuento linfocitario mayor de 700/mm³ y plaquetario mayor de 100.000/mm³. La quimioterapia de mantenimiento se interrumpirá la semana previa y la semana siguiente a la vacunación.

Cuando los niños reciben corticoides sistémicos a dosis altas (2 mg/kg/día o más de prednisona o su equivalente, o más de 20 mg/día si pesan más de 10 kg) durante más de 2 semanas, debe retrasarse la vacunación hasta 1 mes después de suspenderlos. Si la dosis es inferior a 2 mg/kg/día o si el niño recibe corticoides inhalados o intranasales, puede ser vacunado sin suspender el tratamiento.

3. A pacientes con hipersensibilidad sistémica a la neomicina (pero puede administrarse en los casos de dermatitis por contacto).
4. A las embarazadas. Así mismo, deberá evitarse el embarazo durante los 3 meses siguientes a la vacunación.
5. En el caso de personas que han recibido IGVZ, la vacunación debe retrasarse durante 5 meses.
6. Por último, se recomienda que no se administren sali-

cilatos durante las 6 semanas siguientes a la vacunación, aunque no se ha descrito ningún caso de Síndrome de Reye en estas circunstancias.

REACCIONES VACUNALES ADVERSAS

Las reacciones vacunales son poco frecuentes y benignas. Los datos publicados por Meurice⁽¹³⁾, referidos a los 42 días posteriores a la vacunación de 1.026 personas sanas y de alto riesgo, fueron los siguientes: reacción local (dolor y/o tumefacción) en el 0,4% de los casos, fiebre en el 4,6% y exantema en el 3,6% de los vacunados. Otros autores, empleando distintas cepas vacunales, refieren porcentajes muy diversos, de hasta el 20%, 15% y 7% respectivamente^(1,27,30).

UTILIZACIÓN CON OTRAS VACUNAS

Diversos estudios han comprobado la misma eficacia vacunal cuando se administran juntas o separadamente las vacunas frente a la varicela, triple vírica (sarampión, rubéola, parotiditis), *Haemophilus influenzae* tipo b, triple bacteriana (difteria, tétanos, pertussis), hepatitis B o la vacuna oral de la poliomielitis^(28,51). Así, la vacuna antivariela puede ser administrada:

1) *En individuos sanos:*

- Antes, a la vez o después de cualquier vacuna inactivada (inyectadas en distinto sitio).

- Simultáneamente con la vacuna triple vírica (inyectada en distinto sitio). Si no es concomitante, dejar pasar un mes entre las vacunaciones. No mezclar vacunas en la misma jeringa.

2) *En pacientes de alto riesgo:*

- Antes, a la vez o después de cualquier vacuna inactivada (inyectadas en distinto sitio).

- No con vacunas de virus atenuados (habitualmente contraindicadas en estos pacientes)

PROGRAMA DE VACUNACIÓN

Aunque en España la vacuna antivariela exclusivamente es de uso hospitalario y sólo está indicada en pacientes de

alto riesgo y en sus contactos seronegativos⁽⁵²⁾, las recomendaciones del Advisory Committee of Immunization Practices (ACIP) y de la Academia Americana de Pediatría son las siguientes:^(27,53).

- Vacunar a todos los niños entre 12 y 18 meses de edad (en España podría administrarse a los 15 meses de edad, junto con la vacuna triple vírica).

- Vacunar a todas las personas mayores de 19 meses de edad no inmunizadas previamente y que no tengan antecedente de haber padecido la varicela.

CONCLUSIONES

A la espera de la implantación de la vacunación sistemática frente a la varicela en nuestro país, podemos concluir que:

- La varicela es una enfermedad de enorme morbilidad y potencialmente grave, incluso mortal, en ciertos individuos de alto riesgo.

- La vacuna antivariela debe ser aplicada a todos los niños con riesgo de varicela grave.

- La vacuna antivariela debe ser administrada a los contactos íntimos de los individuos de alto riesgo, trabajadores sanitarios, mujeres no embarazadas en edad fértil y viajeros a zonas de alta endemia.

- La vacunación sistemática antivariela de niños y adultos susceptibles es de un gran interés sanitario al prevenir las complicaciones de la enfermedad, presenta una relación coste-beneficio muy favorable al reducir la ausencia escolar de los niños y el absentismo laboral de sus padres, y reduce la incidencia y gravedad del herpes zoster, protegiendo de las complicaciones de éste a los adultos de más de 60 años, población que cada vez es más numerosa en nuestro país.

- Consideramos que la trascendencia sanitaria, social y económica de la vacunación antivariela en nuestro país aconsejan actualmente su inclusión en el calendario vacunal español.

BIBLIOGRAFÍA

1. Takahashi M, Gershon AA. Varicella vaccine. En Plotkin SA, Mortimer EA edit. Vaccines. Philadelphia: WB Saunders; 1994. p. 387-417.

2. Feldman S, Hugues WT, Daniel CG. Varicella in children with cancer: seventy-seven cases. *Pediatrics* 1975; **56**:388-397.
3. Preblud SR, Bregman DJ, Vernon LL. Deaths from varicella in infants. *Pediatr Infect Dis* 1985; **4**:503-507.
4. Lucas C, Gómez Campderá JA, Navarro Gómez ML, Rodríguez Fernández R. Complicaciones de la varicela en niños previamente sanos. *Rev Esp Pediatr* 1997; **53**:320-324.
5. Ruiz Contreras J, Aristegui Fernández J, Bernacer Borja M, Sánchez de Toledo Codina J. Recomendaciones de uso de la vacuna antivariçela en niños inmunocomprometidos. *An Esp Pediatr* 1999; **50**:113-118.
6. Red Book. Informe del Comité de Enfermedades Infecciosas. Academia Americana de Pediatría (ed. española). Novagrifik; 1998. p. 605-609.
7. Arvin AM. Varicella-zoster virus. *Clin Microbiol Rev* 1996; **9**:361-381.
8. Takahashi M, Otsuka T, Okuno Y, Asano Y, Yakazi T, Isomura S. Live vaccine used to prevent the spread of varicella in children in hospital. *Lancet* 1974; **2**:1288-1290.
9. Nader S, Bergen R, Sharp M, Arvin AM. Age-related differences in cell mediated immunity to varicella-zoster virus among children and adults immunized with live attenuated varicella vaccine. *J Infect Dis* 1995; **171**:13-17.
10. Arvin AM, Gershon AA. Live attenuated varicella vaccine. *Annu Rev Microbiol* 1996; **50**:59-100.
11. Bergen RE, Diaz PS, Arvin AM. The immunogenicity of the Oka/Merck varicella vaccine in relation to infectious varicella-zoster virus and relative viral antigen content. *J Infect Dis* 1990; **162**:1049-1054.
12. Starr SE. Status of varicella vaccine for healthy children. *Pediatrics* 1989; **84**:1097-1099.
13. Meurice F, De Bouver JL, Vandewoerde D, Woods S, Bogaerts H. Immunogenicity and safety of a live attenuated varicella vaccine (OKA/SB Bio) in healthy children. *J Infect Dis* 1996; **174** (Suppl 3):S324-329.
14. Varis T, Vesikari T. Efficacy of high-titer live attenuated varicella vaccine in healthy young children. *J Infect Dis* 1996; **174**:S330-334.
15. Asano Y, Suga S, Yoshikawa T, Kobayashi I, Yazaki T, Shibata M, et al. Experience and reason: twenty-year follow-up of protective immunity of the Oka strain live varicella vaccine. *Pediatrics* 1994; **94**:524-526.
16. Gershon AA, LaRussa P, Steinberg S. Clinical trials in immunocompromised individual. *Infect Dis Clin North Amer* 1996; **10**:583-594.
17. White CJ. Clinical trials of varicella vaccine in healthy children. *Infect Dis Clin North Amer* 1996; **10**:595-608.
18. Kuter BJ, Ngai A, Patterson CM, Staehle BO, Cho I, Matthews H, et al. Safety, tolerability and immunogenicity of two regimens of Oka/Merck varicella vaccine (Varivax) in healthy adolescents and adults. *Vaccine* 1995; **13**:967-972.
19. Krause P, Klinman DM. Efficacy, immunogenicity, safety and use of live attenuated chickenpox vaccine. *J Pediatr* 1995; **127**:518-525.
20. LaRussa P, Steinberg S, Gershon AA. Varicella vaccine for immunocompromised children: results of collaborative studies in the United States and Canada. *J Infect Dis* 1996; **174**:S320-323.
21. White CJ, Kuter BJ, Ngai A, Hildebrand BS, Isganitis KL, Patterson CM, et al. Modified cases of chickenpox after varicella vaccination: correlation of protection with antibody response. *Pediatr Infect Dis J* 1992; **11**:19-23.
22. Watson B, Piercy SA, Plotkin SA, Starr SE. Modified chickenpox in children immunized with the Oka/Merck varicella vaccine. *Pediatrics* 1993; **91**:17-22.
23. Watson B, Boardman C, Laufer D, Piercy S, Tustin N, Olaleye 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**:316-319.
24. Kuter BJ, Weibel RE, Guess HA, Matthews H, Morton DH, Neff BJ, 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**:643-647.
25. Clements DA, Armstrong CB, Ursano AM, Moggio MM, Walter EB, Wilfert CM. Over five -year follow-up of Oka-Merck varicella vaccine recipients in 465 infants and adolescents. *Pediatr Infect Dis J* 1995; **14**:874-879.
26. Wilson CJ, Talkington F, Gruber W, Edwards K, Dermody TS. Group A streptococcal necrotizing fasciitis following varicella in children: case reports and review. *Clin Infect Dis* 1995; **20**:1333-1338.
27. Centers for Disease Control and Prevention. Prevention of varicella: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR* 1996; **45** (RR-11):1-36.
28. White CJ, Stinson D, Staehle B, Cho I, Matthews H, Nga A, et al. Measles, mumps, rubella, and varicella combination vaccine: safety and immunogenicity alone and in combination with other vaccines given to children. *Clin Infect Dis* 1997; **24**:925-931.
29. Watson B, Gupta R, Randall T, Starr SE. Persistence of cell-mediated and humoral immune responses in healthy children immunized with live attenuated varicella vaccine. *J Infect Dis* 1994; **16**:197-199.
30. White CJ, Kuter BJ, Hildebrand CS, Isganitis KL, Matthews H, Miller W, et al. Varicella vaccine (VARIVAX) in healthy children and adolescents: results from clinical trials, 1987 to 1989. *Pediatrics* 1991; **87**:604-610.
31. LaRussa P, Lungu O, Hardy I, Gershon A, Steinberg S, Silverstein S. Restriction fragment length polymorphism of polymerase chain

- reaction products from vaccine and wild-type varicella-zoster virus isolates. *J Virol* 1992; **66**:1016-1020.
32. Tsolia M, Gherson AA, Steinberg SP, Gelb L. Live attenuated varicella vaccine: evidence that the virus is attenuated and the importance of skin lesions in transmission of varicella-zoster virus. *J Pediatr* 1990; **116**:184-189.
 33. Takahashi M. Clinical overview of varicella vaccine: development and early studies. *Pediatrics* 1986; **S78**:736-741.
 34. Gherson AA, Steinberg SP, Gelb L, National Institute of Allergy and Infectious Diseases Varicella Vaccine Collaborative Study Group. Live attenuated varicella vaccine: use in immunocompromised children and adults. *Pediatrics* 1986; **S78**: 757-762.
 35. LaRussa P, Steinberg SP, Meurice F, Gershon A. Transmission of vaccine strain varicella-zoster virus from a healthy adult with vaccine-associated rash to susceptible household contacts. *J Infect Dis* 1997; **176**:1072-1075.
 36. Centers for Disease Control and Prevention. Immunization of Health Care Workers: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) and the Hospital Infection Control Practices Advisory Committee (HICPAC). *MMWR* 1997; **46** (Nº RR-18):1-35.
 37. Hardy IB, Gershon A, Steinberg S, 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**:1545-1550.
 38. Plotkin SA, Starr S, Connor K, Morton D. Zoster in normal children after varicella vaccine. *J Infect Dis* 1989; **159**:1000.
 39. Plotkin SA. Varicella vaccine (commentary). *Pediatrics* 1996; **97**:251-253.
 40. Grose C. Virus varicela zoster: menos inmutable de lo otrora pensado. *Pediatrics* (ed. esp.) 1999;**47**:283-284.
 41. Ross LF, Lantos JD. Immunisation against chickenpox. Better to confine immunization to those at high risk. *BMJ* 1995; **310**:2-3.
 42. Guess HA, Broughton DD, Melton LJ, Kurland LT. Chickenpox hospitalizations among residents of Olmsted County, Minnesota, 1962 through 198: a population-based study. *Am J Dis Child* 1984; **138**:1055-1057.
 43. Lieu TA, Black SB, Rieser N, Ray P, Lewis, EM, Shinefield HR. The cost of childhood chickenpox: parents' perspective. *Pediatr Infect Dis J* 1994; **13**:173-177.
 44. Lieu TA, Cochi SL, Black SB, Halloran ME, Shinefield HR, Holmes SJ, et al. Cost-effectiveness of a routine varicella vaccination program for US children. *JAMA* 1994; **271**:375-381.
 45. Beutels P, Clara R, Tormans G, van Doorslaer E, van Damme P. Costs and benefits of routine varicella vaccination in German children. *J Infect Dis* 1996; **174** Suppl. 3: S335-341.
 46. Lieu TA, Finkler LJ, Sorel ME, Black SB, Shinefield HR. Cost-effectiveness of varicella serotesting versus presumptive vaccination of school-age children and adolescents. *Pediatrics* 1995; **95**:632-638.
 47. Kitai IC, King S, Gafni A. An economic evaluation of varicella vaccine for pediatric liver and kidney transplant recipients. *Clin Infect Dis* 1993; **17**:441-447.
 48. Peterson CL, Mascola L, Chao SM, Lieberman JM, Arcinue EL, Blumberg DA, Kim KS, Kovacs A, Wong VK, Brunell PA. Children hospitalized for varicella: A prevaccine review. *J Ped* 1996; **129**:529-536.
 49. Delgado-Rodríguez M, Sillero-Arenas M. Nuevas vacunas en Pediatría susceptibles de ser incluidas en el calendario vacunal. Una perspectiva sanitaria. *Bol Pediatr* 1995; **36**:145-161.
 50. Dennehy PH, Reisiuger KS, Blatter M, Veloudis BA. Immunogenicity of subcutaneous versus intramuscular Oka/Merck varicella vaccination in healthy children. *Pediatrics* 1991; **88**:604-607.
 51. Brunnell PA, Novelli VM, Lipton SV, Pollock B. Combined vaccine against measles, mumps, rubella, and varicella. *Pediatrics* 1988; **81**:779-784.
 52. Comité asesor de vacunas. Manual de vacunas en Pediatría. Asociación Española de Pediatría. Madrid: Egraf; 1996. p. 225-235.
 53. Committee on Infectious Diseases. American Academy of Pediatrics. Recommendations for the use of live attenuated varicella vaccine. *Pediatrics* 1995; **95**:791-796.