

Vacunas frente al virus de la varicela zóster

Luis Salleras Sanmartí^a, Monserrat Salleras Redonnet^b, Andrés Prat^a, Patricio Garrido^a y Ángela Domínguez^a

^aDepartamento de Salud Pública. Facultad de Medicina. Universidad de Barcelona. Servicio de Medicina Preventiva. Hospital Clínic. Barcelona. España.

^bServicio de Dermatología. Hospital del Sagrado Corazón. Barcelona. España.

El virus de la varicela zóster (VVZ) es un alfa-herpes virus que causa 2 enfermedades en la especie humana: la varicela que es la infección primaria, y el herpes zóster, ocasionado por la reactivación endógena de los virus que persisten de forma latente en los ganglios de las raíces sensoriales dorsales o craneales después de la infección primaria. En la actualidad se dispone de vacunas de virus vivos atenuados para la prevención de estas 2 enfermedades: la «vacuna de la varicela» para la prevención de la infección primaria por el VVZ y la «vacuna frente al herpes zóster» para la prevención de la reactivación endógena clínica de los VVZ latentes en los ganglios sensoriales.

La primera vacuna de virus vivos atenuados para prevenir la varicela (cepa OKA) fue desarrollada por Takahashi, en Japón, en 1974. En los países occidentales están comercializadas 2 vacunas de la varicela atenuadas derivadas de la cepa OKA: Varilrix[®] de GlaxoSmithKline (cepa OKA/RIT) y Varivax[®] de Merck Sharp and Dohme (cepa OKA/Merck). La inmunogenicidad de estas vacunas varía en función del colectivo de población vacunada. Los mejores resultados se obtienen en los niños sanos. En los niños inmunodeprimidos y en los adultos, la inmunogenicidad es menor y, por lo general, se requieren 2 dosis administradas con un intervalo mínimo de 1-2 meses, para alcanzar porcentajes de seropositividad similares a los de los niños sanos. Su eficacia protectora se demostró en sendos ensayos clínicos controlados efectuados en Estados Unidos con la cepa OKA/Merck y en Finlandia con la cepa OKA/RIT. La vacuna Varilrix[®] (cepa OKA/RIT) contiene como mínimo 1.995 unidades formadoras de placa (UFP) por dosis en su fecha de caducidad. En España sus indicaciones son: adolescentes y adultos sanos seronegativos mayores de 13 años, pacientes susceptibles de alto riesgo y sus contactos inmediatos susceptibles sanos. La vacuna Varivax[®] (cepa OKA/Merck) retiene como mínimo 1.350 UFP tras su caducidad. Está comercializada en España para uso en la población infantil sana y en adolescentes y adultos susceptibles.

En Estados Unidos, Canadá y Uruguay la vacuna de la varicela atenuada se ha incorporado a los calendarios de vacunaciones sistemáticas, recomendándose la aplicación

de una dosis a los 15-18 meses de edad. Esta estrategia vacunal ha demostrado ser efectiva, habiéndose reducido de forma importante la carga de la enfermedad en estos países. Recientemente, los Centers for Disease Control and Prevention de Atlanta han recomendado la administración de una segunda dosis de vacuna con el fin de mejorar su inmunogenicidad, reducir los casos de varicela leves en los individuos vacunados y prevenir la aparición de brotes de varicela en guarderías.

La «vacuna frente al herpes zóster» es la primera vacuna que no se administra para prevenir una infección, sino para reducir la probabilidad de reactivación de una infección producida anteriormente, cuyo agente se ha mantenido latente en el cuerpo humano. Los resultados del ensayo clínico controlado de Oxman et al han demostrado que la vacuna es segura y eficaz en la reducción de la carga de la enfermedad, de la incidencia de neuralgia postherpética y de la incidencia de herpes zóster en las personas de ≥ 60 años inmunocompetentes.

La eficacia de la vacuna es mayor en la prevención de la neuralgia postherpética (66,5%; intervalo de confianza [IC] del 95%, 47,5-79,2) y de la carga de la enfermedad (61,1%; IC del 95%, 51,0-69,1) que en la prevención del herpes zóster (51,3%; IC del 95%, 44,2-57,6). Para cada uno de estos resultados finales, la eficacia protectora es mayor en el grupo de edad de 60-69 años que en el de ≥ 70 años. De hecho, en este grupo de edad la eficacia en la prevención de la aparición del herpes zóster es relativamente baja (37,6%). Pero en cambio, en las personas más ancianas vacunadas, de ≥ 70 años, que contrajeron el herpes zóster, la puntuación de la gravedad de la enfermedad (medida en función de la intensidad del dolor) es mucho más baja que en las que recibieron placebo. Se podría concluir afirmando que el efecto protector de la vacuna en las personas mayores de 60-69 años está mediado principalmente a través de la prevención del herpes zóster, mientras que en las personas más ancianas es a través de la prevención de la neuralgia postherpética. Sin duda, será de gran ayuda en el futuro para los millones de españoles de ≥ 60 años que albergan el VVZ latente en los ganglios sensoriales de las raíces nerviosas dorsales o craneales. Un aspecto que cabe destacar es que esta vacuna puede ser útil en el futuro para dar respuesta y minimizar uno de los problemas planteados por la vacunación universal de la población infantil frente a la varicela: el posible incremento de la incidencia de herpes zóster en ancianos cuando la vacunación de la población infantil frente a la varicela alcance coberturas vacunales elevadas y se reduzca mucho

Correspondencia: Dr. L. Salleras.
Facultad de Medicina. Universidad de Barcelona.
Casanova, 143. 08036 Barcelona. España.
Correo electrónico: salleras@ub.edu

la circulación del virus salvaje, con la consiguiente reducción de los contactos de la población adulta infectada por el virus, lo que comportará la reducción de los refuerzos, o *booster*, de la inmunidad celular y el aumento de la probabilidad de reactivación del virus.

Palabras clave: Vacuna. Varicela. Herpes zóster.

Vaccines against varicella-zoster virus

The varicella-zoster virus (VZV) is an alpha-herpes virus that causes two diseases in humans: varicella, which is the primary infection, and herpes zoster, caused by endogenous reactivation of the virus, which lies dormant in the dorsal root and cranial nerve ganglia after the primary infection. Live attenuated vaccines are currently available to prevent these two diseases: the varicella vaccine for the prevention of primary infection by VZV and the herpes zoster vaccine for the prevention of clinical endogenous reactivation of latent VZV in the sensory ganglia. The first live attenuated vaccine for the prevention of varicella (OKA strain) was developed by Takahashi in Japan in 1974. In Western countries, two attenuated varicella vaccines derived from the OKA strain are commercially available: Varilrix[®], manufactured by GlaxoSmithKline (OKA/RIT strain), and Varivax[®], manufactured by Merck Sharp and Dohme (OKA/Merck strain). The immunogenicity of these vaccines varies according to the collective vaccinated. The best results are obtained in healthy children. Immunogenicity is lower in immunodepressed children and in adults and two doses administered at a minimum interval of 1-2 months are generally required to achieve percentages of seropositivity similar to those in healthy children. The protective efficacy of these vaccines has been demonstrated in two controlled clinical trials performed in the United States with the OKA/Merck strain and in Finland with the OKA/RIT strain. The Varilrix[®] vaccine manufactured by GlaxoSmithKline (OKA/RIT strain) contains a minimum of 1,995 plaque-forming units per dose at its use-by date. In Spain, this vaccine is indicated in healthy seronegative adolescents aged more than 13 years old and adults, susceptible high-risk patients and their immediate healthy susceptible contacts. The Varivax[®] vaccine manufactured by Merck Sharp and Dohme (OKA/Merck strain) retains a minimum of 1,350 plaque-forming units after its use-by date. This vaccine is commercialized in Spain for use in healthy children and in susceptible adolescents and adults. In the United States, Canada and Uruguay, the attenuated varicella vaccine has been incorporated into routine vaccination schedules, and a single dose at the age of 15 to 18 months is recommended. This immunization strategy has been demonstrated to be effective and has markedly reduced the burden of illness in these countries. The Centers for Disease Control and Prevention in Atlanta recently recommended the administration of a second

vaccine dose to improve its immunogenicity, reduce mild cases of varicella in vaccinated individuals, and prevent varicella outbreaks in nursery schools. The herpes zoster vaccine is the first vaccine that is not administered to prevent infection but rather to reduce the probability of reactivation of a prior infection that has lain dormant in the body. The results of the placebo-controlled clinical trial by Oxman et al. demonstrated that this vaccine was safe and effective in reducing the burden of illness, the incidence of postherpetic neuralgia, and the incidence of herpes zoster in immunocompetent persons aged 60 years old or older. The vaccine was more effective in preventing postherpetic neuralgia (66.5%, 95% CI 47.5-79.2) and reducing the burden of illness (61.1%, 95% CI 51.0-69.1) than in preventing herpes zoster (51.3%, 95% CI 44.2-57.6). For each of these endpoints, the protective efficacy was greater in the group aged 60 to 69 years than in that aged 70 years or more. Indeed, in this age group, the efficacy of the vaccine in preventing the occurrence of herpes zoster was relatively low (37.6%). In contrast, in vaccinated individuals aged 70 or more years who contracted herpes zoster, the severity score (measured as a function of pain intensity) was much lower than in the placebo group. In conclusion, the protective effect of the vaccine in persons aged 60 to 69 years is mainly due to prevention of herpes zoster, while in persons aged 70 years or above this effect is due to prevention of postherpetic neuralgia. Undoubtedly, this vaccine will be of great benefit to the millions of Spaniards aged 60 years old or older who harbor latent VZV in the dorsal root and cranial nerve ganglia. Importantly, this vaccine may prove useful in the future to respond to or minimize one of the problems posed by universal varicella vaccination in the pediatric population: the possible increase in the incidence of herpes zoster in the elderly when varicella vaccination in the pediatric population achieves high vaccination coverage, thus reducing circulation of the wild type virus. This would decrease contact with the virus among the adult population and reduce the booster effect on cellular immunity, thus increasing the probability of viral reactivation.

Key words: Vaccine. Varicella. Herpes zoster.

Introducción

El virus de la varicela zóster (VVZ) es un alfa-herpes virus que causa 2 enfermedades en la especie humana: la varicela que es la infección primaria, y el herpes zóster, ocasionado por la reactivación endógena de los virus que persisten de forma latente en los ganglios de las raíces sensoriales dorsales o craneales después de la infección primaria^{1,2}. Esta reactivación se produce, por lo general, al disminuir la inmunidad celular frente al virus por diferentes causas (inmunosenescencia ligada a la edad y enfermedades que deprimen la inmunidad celular) mientras se mantiene la inmunidad humoral¹⁻³. La infección latente se produce en la mayoría de los primoinfectados por el

virus, pero sólo el 25-30% de los infectados desarrollan el herpes zóster en algún momento de su vida⁴.

En la actualidad se dispone de vacunas de virus vivos atenuados para la prevención de estas 2 enfermedades: la «vacuna de la varicela»⁵ para la prevención de la infección primaria por el VVZ y la «vacuna frente al herpes zóster» para la prevención de la reactivación endógena clínica por el VVZ latente en los ganglios sensoriales de las raíces dorsales o craneales de los individuos previamente infectados por el virus⁶.

Historia natural de la infección por el virus de la varicela zóster

Para comprender el mecanismo de acción de las vacunas frente a la varicela y frente al herpes zóster, es fundamental conocer la historia natural de la infección por el VVZ (fig. 1)⁶.

La infección primaria por el VVZ es la varicela. La mayoría de los infectados por primera vez por el virus adquieren la forma clínica de la enfermedad, aunque se estima que alrededor del 5% la presenta de forma subclínica o inaparente, o con un cuadro clínico tan leve que pasa desapercibido a los padres y maestros⁵.

El sistema inmunitario del huésped infectado responde a las glucoproteínas de superficie del virus con respuestas humorales y celulares. Estos antígenos estimulan a los linfocitos B y T vírgenes, produciendo una proliferación clonal de linfocitos B y T sensibilizados frente al VVZ^{7,8}. Los linfocitos B sensibilizados (células plasmáticas) producen anticuerpos del tipo IgM en la fase aguda e IgG a partir de las 3 semanas del inicio de la infección^{7,8}. Los linfocitos Tc producidos en la fase aguda son en gran parte los responsables de la resolución en forma favorable de la enfermedad^{7,8}.

También se producen linfocitos B y T de memoria^{7,8}. Los primeros, con el soporte de los linfocitos Th de memoria, son los responsables de la producción continuada de anticuerpos IgG específicos frente a la infección durante muchos años —probablemente durante toda la vida— y de la protección frente a la varicela clínica en caso de futuras exposiciones al virus salvaje^{7,8}. Los linfocitos Tc de memoria son los responsables del mantenimiento del virus en estado de latencia en los ganglios sensoriales de las raíces nerviosas sensoriales dorsales o craneales^{7,8}. Precisamente, la disminución de la inmunidad celular específica frente al VVZ, ya sea como consecuencia de la edad o por una enfermedad que deprime el sistema inmunitario celular,

abre el camino para que los virus latentes se reactiven y a través de los nervios correspondientes lleguen a la piel y den lugar al cuadro clínico del herpes zóster¹⁻⁴. El dolor que a menudo acompaña a las vesículas se debe a la inflamación de los ganglios sensoriales ocasionados por los virus reactivados.

El herpes zóster, la infección secundaria producida por el VVZ, ocurre, pues, cuando la inmunidad celular específica frente a este virus desciende por debajo de unos valores que impiden el mantenimiento de la latencia del virus (fig. 1)⁶.

La evidencia científica disponible indica que la inmunidad frente al VVZ se refuerza periódicamente por la exposición al virus salvaje o como consecuencia de una reactivación silenciosa del virus latente, lo que no daría lugar al cuadro clínico de herpes zóster, pero reforzaría la inmunidad celular frente a este virus (fig. 1)⁷⁻⁹.

La aparición de segundos episodios de herpes zóster en un mismo individuo es un hecho bastante infrecuente (entre el 1,7 y el 5%, según los estudios) y reservado casi en exclusiva a los pacientes inmunodeprimidos⁴. La reactivación clínica del virus daría lugar a un refuerzo de la inmunidad celular que protegería al individuo que ha presentado la enfermedad frente a la aparición de nuevos episodios en el futuro. Éste es uno de los hechos en que se apoyan los partidarios de la hipótesis del refuerzo (*booster*) de la inmunidad celular por la reactivación silente del virus⁶. Si la reactivación clínica produce un efecto *booster*, lo lógico es que también lo produzca la reactivación silente.

Lo que nadie discute es la evidencia derivada de estudios epidemiológicos observacionales que indican que cuanto mayor haya sido la exposición al VVZ salvaje a lo largo de la vida, menor es la probabilidad de aparición del herpes zóster en la edad avanzada: a mayor número de veces de exposición al virus salvaje, más número de episodios de refuerzo de la inmunidad celular y menos probabilidad de aparición del herpes zóster en la edad madura^{10,11}.

A pesar de todos estos refuerzos, los estudios que han medido la evolución con la edad de la inmunidad celular específica frente al VVZ (proliferación de linfocitos Tc sensibilizados, producción de interferón gamma), han puesto de manifiesto un declive progresivo con la edad de la inmunidad celular específica al VVZ en los individuos inmunocompetentes¹². Este descenso se correlaciona estrechamente con el incremento de la incidencia de herpes zóster según la edad¹⁻³.

Las vacunas antivariicela atenuada y frente al herpes zóster pueden modificar esta historia natural.

La vacuna antivariicela atenuada es de bajo contenido antigénico (< de 2.000 unidades formadoras de placa [UFP]), y tiene por objeto la prevención de la infección por el VVZ, reduciendo la incidencia de la enfermedad, igual que las demás vacunas comercializadas hasta el momento para la prevención de las enfermedades inmunoprevenibles⁵. Administrada a los niños que todavía no han entrado en contacto con el virus, desencadena una respuesta inmunitaria humoral y celular parecida a la de la infección natural, aunque de menor intensidad, que los va a proteger frente a la enfermedad clínica en futuros contactos con el virus⁵.

La vacuna frente al herpes zóster es la misma vacuna de la varicela atenuada, pero con contenido antigénico mucho

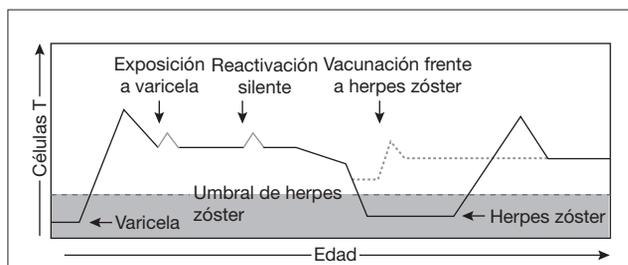


Figura 1. Historia natural de la infección por el virus de la varicela zóster. Modificada de Arvin⁶.

más elevado (más de 18.000 UFP)¹³. Su objetivo es la reducción de la incidencia y de la gravedad del herpes zóster. Administrada en los individuos previamente infectados por el VVZ, incrementa la inmunidad celular específica frente a la infección y modifica la historia natural de la enfermedad, reduciendo o eliminando el riesgo de reactivación de los virus latentes en los ganglios sensoriales^{13,14}.

Vacuna antivariélica atenuada

Carga de la enfermedad

La varicela, la infección primaria por el VVZ, es una enfermedad típica de la infancia, aunque afecta también a los adultos jóvenes, se caracteriza por un exantema vesicular generalizado, con vesículas en diferentes estadios de evolución, y a veces va acompañada de fiebre¹⁵. El período de incubación es de 14-16 días, con un intervalo de 11-20 días¹. Es endémica en los países desarrollados, con ondas epidémicas cada 2-3 años, y su distribución es estacional, con predominio en los meses de marzo y abril^{15,16,17}.

La varicela es una enfermedad con una incidencia universal. La mayoría de las infecciones cursan en forma clínica aparente con diferentes grados de intensidad, aunque se estima que un 5% puede cursar de forma asintomática^{18,19}.

La incidencia anual equivale, pues, en la práctica, a la cohorte de recién nacidos después de descontar el 5% de casos asintomáticos¹⁶. Por ejemplo, independientemente del número de casos declarados al sistema de enfermedades de declaración obligatoria, en Estados Unidos se estima que en la época prevacunal se producían unos 4 millones de casos anuales de varicela¹⁸. En España se declaran unos 300.000 casos al año de promedio, pero es probable que la incidencia real sea mayor y se aproxime a la cohorte de recién nacidos (unos 400.000 casos al año)¹⁶.

No se dispone de datos sobre la incidencia específica por edades de la varicela en España, pero según los resultados de las encuestas seroepidemiológicas, la infección por el virus de la varicela sería de adquisición precoz y afectaría predominantemente a los niños de edad preescolar y escolar.

En un estudio efectuado por Salleras et al²⁰ en 1996, en muestras representativas de la población infantil y adulta de Cataluña (tabla 1), el 85% de los niños de 6-9 años de edad ya había presentado la enfermedad. En este mismo estudio se puso de manifiesto la existencia de un vacío de inmunidad de alrededor del 5% en el grupo de edad de 15-

34 años, que desaparece a partir de los 35 años, lo que es indicativo de que un pequeño, aunque significativo, porcentaje de casos de la enfermedad se produce en la edad adulta, período en el que son más frecuentes las complicaciones²⁰.

La mayoría de los casos se dan en niños sanos y se curan espontáneamente sin presentar complicaciones. No obstante, aunque con poca frecuencia, algunos casos se complican y dan lugar a una cierta morbilidad hospitalaria y mortalidad. Las complicaciones más frecuentes son las sobreinfecciones bacterianas (estreptococos y estafilococos sobre todo) de la piel, los pulmones (neumonías) y los huesos, la deshidratación, el síndrome de Reye (a menudo asociado con la administración de aspirina), la encefalitis, la ataxia cerebelosa, la hepatitis, la glomerulonefritis y la artritis^{5,17,21}.

En los adultos las complicaciones son mucho más frecuentes. De hecho, una varicela presentada en la edad adulta es 25 veces más probable que tenga un curso grave que una varicela en la edad infantil¹⁸. En un brote de varicela que afectó a 28 inmigrantes mejicanos que trabajaban en un matadero de pollos en una población de la frontera entre Estados Unidos y Méjico, el 28% de los afectados presentó formas graves de la enfermedad y tuvo que ser hospitalizado²². Los adultos inmigrantes procedentes de países tropicales tienen especial riesgo de contraer la enfermedad, tal como queda demostrado en este brote. En una encuesta epidemiológica efectuada en los inmigrantes compañeros de trabajo o de residencia de los afectados, se encontró que el 20% era susceptible a la enfermedad, tasa mucho más elevada que la observada en los trabajadores nacidos en Estados Unidos (3%)²².

En los individuos inmunodeprimidos (p. ej., en los leucémicos que contraen la enfermedad mientras están sometidos a radioterapia o quimioterapia y en los pacientes que tienen deprimida la inmunidad celular) la varicela suele ser muy grave y adoptar la forma generalizada. Antes de la introducción de la quimioterapia antiviral específica, la letalidad en estos casos oscilaba entre el 7 y el 28%^{23,24}.

Por último, hoy en día se sabe que la infección contraída durante el primer o segundo trimestre del embarazo puede provocar el síndrome de la varicela congénita (lesiones cicatriciales de la piel, anomalías oculares, deformaciones del paladar, retraso mental y muerte precoz en el período neonatal)²⁵.

Hospitalizaciones

Clásicamente, se estimaba que en Estados Unidos antes de la introducción de la vacunación sistemática se producían unos 11.000 ingresos hospitalarios por complicaciones de la varicela en niños que no presentaban ninguna otra afección¹³. En la población sana, las tasas más elevadas de hospitalización y de muertes se registran en los adultos^{5,15-17}.

En un artículo reciente, Davis et al²⁷ han analizado las altas hospitalarias por varicela registradas en la Nationwide Inpatient Sample de los años 1993-2001. La extracción de los datos de esta muestra al conjunto de la población de Estados Unidos ha permitido estimar las cifras anuales de hospitalizaciones por varicela en la época prevacunal, las cuales han resultado ser sensiblemente más elevadas (unas 15.000 al año) que las publicadas con anterioridad. Cerca del 30% aparecía en adultos de ≥ 20 años de edad, colectivo en el que se producía menos del 5% del

TABLA 1. Prevalencia de anticuerpos antivariélica según la edad (Cataluña, 1996)

Edad (años)	Prevalencia (%)	IC del 95%	n
6-9	85,1	75,6-94,6	261
10-14	91,8	89,6-94	622
15-24	94	89,7-98,3	117
25-34	93,5	90,3-96,8	216
35-44	99,5	98,6-100	221
45-54	99,1	97,9-100	220
55-64	99,6	98,8-100	224
≥ 65	100	98,8-100	265
Total	96,5	95,7-97,3	2.136

IC: intervalo de confianza.
Modificada de Salleras et al²⁰.

total de casos. El coste total anual de estas hospitalizaciones era de unos 161 millones de dólares al año, la tercera parte de los cuales correspondían a la hospitalización de adultos²⁷.

Una investigación reciente, efectuada por Gil et al²⁸ sobre la base a los datos del CMBD, ha estimado que de promedio se producen unas 1.500 hospitalizaciones al año por varicela en España, el 41% de las cuales corresponde a adolescentes y adultos (tabla 2).

En otro artículo anterior²⁹ los mismos autores estimaron que la varicela es responsable de unos 6.350 días de hospitalización al año en España, de los cuales 3.333 corresponden a adolescentes y adultos. El coste anual es de 1,7 millones de euros, de los que 500.000 corresponde a las personas de ≥ 10 años.

Mortalidad

En la época prevacunal, la mortalidad como consecuencia de las complicaciones de la varicela era importante, sobre todo en los niños inmunodeprimidos y en los adultos^{5,17}.

En un reciente trabajo, efectuado por Nguyen et al³⁰, se ha encontrado que en Estados Unidos, en la época prevacunal se producía un promedio de 145 muertes al año (tasa de 0,56 por millón de habitantes). La varicela figuraba como causa básica en 105 de ellos y como causa contribuyente en los 40 restantes. El 33,61% de estas muertes ocurría en niños de menos de 10 años, el 8,71% en adolescentes y jóvenes de 10-19 años, el 48,64% en adultos de 20-49 años y el 24,76% en adultos de ≥ 50 años. Los casos en la edad adulta son pocos, pero como las complicaciones eran relativamente frecuentes, las muertes por varicela en adultos suponían dos tercios del total de muertes.

En España²⁹, durante el período 1999-2000, se han registrado un promedio de 15 muertes por varicela al año (tabla 3), el 1% de los casos ingresados en el hospital. El 90,3% se produjo en personas de ≥ 10 años. Tomando el promedio de 15,5 muertes al año, la tasa anual de mortali-

dad por varicela sería de 0,37 por millón de habitantes. Es probable que esta tasa infraestime la mortalidad real a la vista de los datos de Estados Unidos que hemos mencionado. Aplicando la tasa de Estados Unidos a la población española, el número de muertes por varicela al año sería de 23, el 73,4% en adultos.

Vacunas comercializadas

La primera vacuna de virus vivos atenuados para prevenir la varicela (cepa OKA) fue desarrollada por Takahashi, en Japón, en 1974⁵.

La cepa Oka deriva del virus salvaje aislado en fibroblastos embrionarios del pulmón humano (células HuEF), a partir de las secreciones de las vesículas de un niño japonés de 3 años de edad apellidado Oka aquejado de una varicela típica⁵.

Para atenuar el virus, Takahashi llevó a cabo 11 pases en células HuEF a 34 °C, 12 en fibroblastos embrionarios de cobaya (GPEF) y 2 en células diploides humanas (WI-38). Posteriormente, el virus sufrió 3 pases más en células diploides humanas MRC-5, para adaptarlo a estas células para la preparación de la vacuna. Una vez lavados los cultivos celulares, y obtenida una solución libre de células, los títulos de UFP oscilan, por lo general, entre 1.500 y 5.000⁵.

El virus vacunal obtenido presenta un menor nivel de patogenicidad en los niños, una menor transmisibilidad y una menor propensión a producir herpes zóster, y contiene una menor cantidad de glucoproteínas que el virus salvaje. Además, a diferencia de éste, es ligeramente sensible a la temperatura de 39 °C^{15,31}. Puede diferenciarse del virus salvaje mediante la amplificación por reacción en cadena de la polimerasa (PCR) de un fragmento adecuado de ADN y mediante la comparación de los patrones de migración de los fragmentos de ADN escindidos mediante restricción por endonucleasas^{15,31}.

La vacuna obtenida por Takahashi fue registrada en Japón en 1987 para uso exclusivo en pacientes inmunodeprimidos, y comercializada por el laboratorio japonés Biken. En 1988 fue autorizada para uso en niños sanos en Japón y Corea del sur.

A finales de los años setenta, SmithKline-RIT, en Bélgica, y Merck Sharp y Dohme, en Estados Unidos, adquirieron la concesión para la fabricación de la vacuna, e iniciaron los estudios de inmunogenicidad y eficacia protectora para su registro^{5,16}.

A partir de 1984, la vacuna de SmithKline (cepa OKA-RIT) de primera formulación (vacuna antivariela SKF®) fue registrada en varios países europeos, entre ellos España, para uso exclusivo en inmunodeprimidos. Esta vacuna retenía como mínimo 1.995 UFP por dosis en la fecha de caducidad, siempre que se hubiera conservado de forma adecuada. Precisamente, éste era su principal inconveniente, ya que era muy termolábil. Se conservaba duran-

TABLA 2. Hospitalizaciones por varicela en España según la edad (1999-2000). Cifras absolutas y porcentajes

Grupo de edad (años)	Cifras absolutas (promedio anual)	%
< 1	225	14,59
1-2	149	9,66
3-5	359	23,28
6-10	171	11,09
11-20	76	4,93
21-30	159	10,31
31-50	316	20,49
> 50	89	5,77
Total	1.542	100

Modificado de Gil et al²⁹.

TABLA 3. Hospitalizaciones por varicela y muertes en pacientes hospitalizados por varicela en España según la edad (1999-2000)

Grupo de edad	Hospitalizaciones por varicela (promedio anual)	%	Muertes en pacientes hospitalizados por varicela (promedio anual)	%	Letalidad en los pacientes hospitalizados por varicela ($\times 100$)
≤ 10 años	904	58,63	1,5	9,7	1,66
> 10 años	640	41,50	14	90,3	9,03
Total	1.542	100	15,5	100	1,01

Modificada de Gil et al¹⁶.

te 24 meses si se mantenía congelada a -20°C . En 1995, el fabricante reformuló la vacuna para eliminar la necesidad de congelarla y facilitar su uso en la población sana^{32,33}. La vacuna reformulada tiene como mínimo 1.995 UFP por dosis tras su caducidad cuando se almacena a temperaturas de $2-8^{\circ}\text{C}$, es decir, a la temperatura normal de almacenamiento de la mayoría de las vacunas, y ya ha sido comercializada en muchos países para su uso en la población sana³³. En España, sus indicaciones son: adolescentes y adultos sanos, seronegativos y mayores de 13 años, pacientes susceptibles de alto riesgo y sus contactos inmediatos susceptibles sanos^{33,34}.

La vacuna de Merck Sharp and Dohme (cepa OKA/Merck) de primera formulación (Varivax[®]) fue registrada en Estados Unidos en 1995 para uso en niños y adultos sanos³⁵. Debía conservarse congelada a -20°C , y en estas condiciones retenía como mínimo 1.350 UFP tras su caducidad²³. Posteriormente, la vacuna fue reformulada (Varivax II[®]) y se conservaba durante 3 meses. La vacuna actual (Varivax III[®]) se conserva durante 18 meses entre 2 y 8°C y contiene en el momento de su caducidad un mínimo de 1.350 UFP³⁶. Está comercializada en España para su uso en la población infantil sana, y en adolescentes y adultos susceptibles.

Aunque tanto la cepa OKA/GSK como la cepa OKA/Merck derivan de la misma cepa, la OKA original, hay pequeñas diferencias genéticas entre ambas vacunas derivadas de los diferentes países en cultivos celulares a que han sido sometidas (35 en la cepa OKA/GSK y 31 en la cepa OKA/Merck) y a las condiciones de preparación de la vacuna³⁷.

Inmunogenicidad de las vacunas disponibles

La inmunogenicidad de la vacuna atenuada frente la varicela debería evaluarse midiendo las respuestas celular (prueba de proliferación linfocítica) y humoral (diferentes pruebas de medición de anticuerpos específicos) frente al antígeno vacunal. Ambas respuestas están íntimamente relacionadas. Por este motivo, por lo general, sólo se investiga la respuesta humoral^{5,16,38}.

No todas las pruebas son igualmente útiles para la investigación de las respuestas inmunitarias frente a la vacuna de la varicela. La prueba de anticuerpos fluorescentes frente al antígeno de membrana (FAMA) y la prueba ELISA glucoproteínica (gp-ELISA) detectan anticuerpos específicos frente a los antígenos gp de la membrana, y sus resultados guardan una estrecha relación con la protección frente a la infección^{39,40}. De ahí que hayan sido las más utilizadas para evaluar la inmunogenicidad de la vacuna de la varicela.

La inmunogenicidad de la vacuna de la varicela varía en función del colectivo de población vacunada. Los mejores resultados se obtienen en los niños sanos. En los niños inmunodeprimidos y en los adultos, la inmunogenicidad es menor y, por lo general, se requieren 2 dosis administradas con un intervalo mínimo de 1-2 meses, para alcanzar porcentajes de seropositividad similares a los de los niños sanos^{5,38}.

Los resultados de los diferentes estudios realizados en Europa y Asia (cepa OKA/SK-Bio) y Estados Unidos (cepa OKA/Merck) han sido bastante similares. De todas formas, como se han utilizado técnicas diferentes para la medición de anticuerpos (FAMA o IFI con la cepa OKA/GSK y gp-ELISA o FAMA con la cepa OKA/MERCK), los resultados no son del todo comparables.

Niños sanos

En Estados Unidos, durante los años ochenta, se vacunaron 6.889 niños sanos susceptibles, de edades comprendidas entre 12 meses y 12 años de edad, con diferentes formulaciones de la cepa OKA/Merck en el marco de diferentes ensayos de inmunogenicidad y eficacia protectora realizados para registrar la vacuna de la varicela en dicho país^{35,41-50}. La tasa de seroconversión global determinada con la prueba gp-ELISA (seropositividad $> 0,3$ U) después de la administración de una dosis de vacuna fue del 97%^{35,41-50}. El 76% de los casos positivos alcanzó títulos de anticuerpos de ≥ 5 U⁸. En el 90% de los vacunados los títulos positivos (IgG ≥ 3 U en la prueba de FAMA) se mantenían a los 4 y 6 años de la vacunación^{49,50}.

La inmunogenicidad de la cepa OKA/SK Bio se ha evaluado en 2.029 niños sanos, 675 a principios de los años ochenta con la vacuna de primera formulación, y 1.372 en la primera mitad de los noventa con la vacuna reformulada⁵¹⁻⁵⁶.

Las tasas de seroconversión medidas mediante el test de FAMA con la vacuna termolábil y mediante inmunofluorescencia indirecta con la vacuna reformulada fueron del 92 y el 98%, respectivamente⁵⁶.

Un estudio que evaluó en un ensayo clínico controlado las diferencias entre las 2 vacunas⁵⁷, encontró que la inmunogenicidad pareció variar con la dosis y la vacuna utilizadas, pero la importancia clínica de este hallazgo es dudosa dado que los estudios de eficacia y efectividad muestran resultados similares con ambas vacunas.

Adolescentes y adultos

En los adolescentes de ≥ 13 años y en los adultos sanos vacunados en Estados Unidos con las diferentes formulaciones de la cepa OKA/Merck, la tasa de seroconversión global, medida con el test de FAMA, fue del 78% después de la administración de 1 dosis, y del 99% tras la administración de 2 dosis a intervalos de 4-8 semanas⁵⁸. No se observaron diferencias en las tasas de seroconversión según la edad^{58,59}. Un año después, el 97% de los adolescentes y adultos vacunados con 2 dosis mantenía títulos de seropositividad $\geq 0,3$ U³⁵.

En un estudio realizado en Suiza con la cepa OKA-SK-Bio de primera formulación se vacunaron 32 adultos seronegativos, y se obtuvo una tasa de seroconversión del 90%⁵².

En Inglaterra, un estudio efectuado con la misma vacuna a 34 enfermeras seronegativas dio como resultado la seroconversión del 94%, aunque 3 años después sólo el 66% permanecía seropositiva⁶⁰.

En los adolescentes de 12-17 años, las tasas de seroconversión con la vacuna de la cepa GSK reformulada fueron del 92,1% con una sola dosis y del 100% con 2 dosis en un estudio efectuado en Checoslovaquia⁶¹, y del 94,3% con 1 dosis, y del 100% con 2 dosis en otro efectuado en el sudeste asiático⁶². En los adolescentes y adultos jóvenes de 13-28 años, las tasas de seroconversión fueron del 94,9% con 1 dosis, y del 100% con 2 dosis en otro estudio efectuado en el sudeste asiático⁶³.

Eficacia protectora de la vacuna

Sólo se han efectuado 2 estudios experimentales para la evaluación de la eficacia protectora de la vacuna de la varicela, ambos en niños sanos^{49,56}.

En el ensayo clínico controlado efectuado en Estados Unidos por Weibel et al⁴⁹, en niños sanos con la cepa OKA-Merck con lotes que contenían dosis elevadas de inmunógeno (8.700 UFP por dosis), la eficacia protectora frente a cualquier forma de enfermedad clínica fue del 100% durante el primer año, y descendió al 97% el segundo año y al 95% el quinto⁴⁶⁻⁴⁹.

En el estudio de Varis et al⁵⁶, efectuado en 1992, en niños sanos de Finlandia con la cepa OKA/SK-Bio, la eficacia a los 30 meses de los lotes con títulos elevados de inmunógeno (10.000-15.850 UFP por dosis) fue del 88%, aunque los casos registrados en los niños vacunados fueron muy leves, con exantema papular o muy pocas vesículas y sin fiebre. Sólo en uno de estos casos, el niño presentó fiebre y 30 vesículas. En los vacunados con los lotes de bajas concentraciones de inmunógeno (630-1.260 UFP), la eficacia protectora sobre cualquier forma de enfermedad clínica fue mucho menor (55%)^{55,56}. En este grupo los casos en vacunados fueron también leves, si bien un 30% presentó fiebre.

Una vez registrada en un importante número de países, no se prevé que se lleven a cabo más ensayos clínicos controlados para la evaluación de la eficacia protectora de la vacuna⁶⁴.

En estas circunstancias, para continuar evaluando el valor protector de la vacuna frente a la enfermedad clínica, hay que recurrir a la realización de estudios epidemiológicos observacionales (de cohortes y de casos y controles). Estos estudios no miden la eficacia (valor protector en condiciones experimentales), sino la efectividad (protección en las condiciones usuales de aplicación de la vacuna)^{17,64}.

Además, deberá evaluarse el impacto de los programas de vacunación (resultados de salud en el conjunto de la población) analizando la evolución de las estadísticas descriptivas disponibles sobre los casos declarados, las visitas

ambulatorias, las hospitalizaciones y las muertes por varicela en los países que han puesto en marcha programas de vacunación universal.

Efectividad de la vacunación

Los estudios epidemiológicos observacionales que han evaluado la efectividad de la vacunación antivari-cela en la prevención de la enfermedad clínica pueden clasificarse en 2 grupos: *a)* los que han evaluado la protección conferida por la vacunación sistemática en la edad infantil (una dosis a los 12-18 meses de edad), es decir, la profilaxis preexposición a la enfermedad, y *b)* los que han evaluado el valor protector de la vacunación en la prevención de la enfermedad clínica cuando la vacuna se administra a niños susceptibles después de la exposición a la infección. A su vez, los estudios del primer grupo pueden subdividirse en 2 subgrupos según el ámbito y las circunstancias del estudio: *a)* el conjunto de la población de una determinada área geográfica y durante un período largo, y *b)* la población de una institución cerrada (guardería, escuela) con ocasión de la aparición de un brote de la enfermedad. En este caso, el horizonte temporal del estudio es más corto y queda limitado el período de duración del brote.

Efectividad de la vacunación sistemática a los 15 meses de edad en la prevención de la varicela clínica en la comunidad

Se ha publicado un total de 6 estudios de evaluación de la efectividad de la vacuna antivari-cela en la comunidad, 4 de ellos efectuados en Estados Unidos con la vacuna OKA/Merck y 2 en Israel con la vacuna OKA/GSK. El diseño epidemiológico utilizado ha sido el de casos y controles en 3 estudios, el de cohortes prospectivo en uno, el de cohortes histórico en otro, y la comparación de tasas de ataque secundario en el ámbito familiar (*household contact studies*) en otro (tabla 4)⁶⁵⁻⁷⁰.

TABLA 4. Estudios epidemiológicos de evaluación de la efectividad de la vacunación sistemática en la edad infantil (12-18 meses de edad) con la vacuna antivari-cela atenuada realizados en la comunidad

Autores y año de publicación	Vacuna	País	Diseño del estudio	Efectividad				
				En la prevención de todas las formas de varicela		En la prevención de la varicela moderada o grave (≥ 50 lesiones)		
				%	IC del 95%	%	IC del 95%	
Clements et al ³⁸ , 1999	OKA/Merck	Estados Unidos	Cohortes, prospectivo	83	69-91	100	–	
Vázquez et al ³⁹ , 2001 ^a	OKA/Merck	Estados Unidos	Casos y controles	85	78-90	97	93-99	
Vázquez et al ⁴⁰ , 2004 ^b	OKA/Merck	Estados Unidos	Casos y controles	Primer año	97	91-99	–	–
				Segundo período	84	76-89	–	–
Seward et al ⁴¹ , 2004	OKA/Merck	Estados Unidos	Household contact study ^a	79	70-85	100 ^b	–	
Passwell et al ⁴² , 2004	OKA/GSK	Israel	Cohortes, histórico	92	91-93	–	–	
Sheffer et al ⁴³ , 2005	OKA/GSK	Israel	Casos y controles	88	87-97	100	–	

IC: intervalo de confianza.

^aComparación de tasas de ataque secundario en el ámbito familiar.

^bEn la prevención de la varicela grave. En la prevención de la varicela moderada (50-500 lesiones) la efectividad fue del 92%.

Las publicaciones de Vázquez et al corresponden a 2 períodos de investigación diferentes del mismo estudio: desde marzo de 1991 hasta noviembre de 2000, y desde marzo de 1991 hasta junio de 2003.

En el segundo estudio se calculó la efectividad en función de los años transcurridos desde la vacunación.

En todos los estudios se ha evaluado la protección frente a todas las formas de varicela, incluidas las leves (< 50 lesiones) y frente a las formas moderadas o graves (\geq 50 lesiones) de la enfermedad.

La efectividad vacunal en la prevención de todas las formas de la varicela ha oscilado entre el 79 y el 92%, y en la prevención de la varicela moderada o grave entre el 97 y el 100% (tabla 4).

En el segundo período de investigación del estudio de Vázquez et al⁶⁷ se ha calculado la efectividad en función del tiempo transcurrido desde la vacunación. La efectividad en la prevención de todas las formas clínicas de la enfermedad fue del 97% (intervalo de confianza [IC] 95%, 91-99) durante el primer año después de la vacunación, que descendió progresivamente con el tiempo, y fue del 84% (IC del 95%, 76-89) para el conjunto del período de 2-8 años después de la vacunación.

No obstante, como señalan algunos autores^{66,70}, es probable que estos resultados puedan estar sesgados como consecuencia de la exposición de los vacunados al virus salvaje con el consiguiente efecto *booster*. En Estados Unidos, los primeros años después de la introducción de la vacunación las coberturas vacunales fueron relativamente bajas (el 12% en 1996, el 25% en 1997 y el 43% en 1998) y el virus salvaje todavía circuló intensamente durante el período 1996-2000. En Israel la vacuna de la varicela fue registrada para uso general en la población infantil en 1999, pero no se ha incluido por el momento en el calendario oficial de vacunaciones sistemáticas del país. Los pediatras la re-

comiendan a sus pacientes, pero las coberturas vacunales alcanzadas son relativamente bajas (alrededor del 35%), lo que deja un amplio campo a la circulación del virus^{66,70}.

Efectividad evaluada en el marco de brotes en guarderías y escuelas

Se ha publicado un total de 11 estudios epidemiológicos observacionales de evaluación de la efectividad de la vacuna de la varicela en el curso de brotes epidémicos en guarderías y escuelas⁷¹⁻⁸¹, 10 de ellos se han efectuado en Estados Unidos (vacuna OKA/Merck) y 1 en Israel (vacuna OKA/GSK). El diseño epidemiológico en todos ellos ha sido el de cohortes históricas (investigación retrospectiva de los antecedentes vacunales y cálculo de la incidencia de la enfermedad en los niños vacunados y no vacunados que acudían a la guardería o la escuela durante el período del brote).

La efectividad vacunal en la prevención de todas las formas de varicela ha oscilado entre el 20 y el 89%, y en la prevención de la varicela de intensidad moderada o grave entre el 86 y el 100% (tabla 5).

La efectividad observada en estos estudios es algo inferior a la encontrada en los estudios efectuados en la comunidad, lo cual es lógico, ya que la intensidad y la duración de la exposición en los brotes producidos en instituciones cerradas son mayores que en las exposiciones comunitarias en ausencia de brote.

En cualquier caso, se puede concluir que los estudios epidemiológicos observacionales de evaluación de la efecti-

TABLA 5. Estudios epidemiológicos de evaluación de la efectividad de la vacunación con la vacuna de la varicela en el curso de brotes de la enfermedad en guarderías o escuelas

Autores y año de publicación	Vacuna	País	Diseño del estudio	Efectividad			
				En la prevención de todas las formas de varicela		En la prevención de la varicela moderada o grave (\geq 50 lesiones)	
				%	IC del 95%	%	IC del 95%
Izurietta et al ⁴⁴ , 1997	OKA/Merck	Estados Unidos	Cohortes, histórico	86	73-92	100	96-100
Galil et al ⁴⁵ , 2002	OKA/Merck	Estados Unidos	Cohortes, histórico	79	66-88	95	84-98
Galil et al ⁴⁶ , 2002	OKA/Merck	Estados Unidos	Cohortes, histórico	44	7-66	86	39-97
Tugwell et al ⁴⁷ , 2004	OKA/Merck	Estados Unidos	Cohortes, histórico	72	3-87	–	–
Buchholz et al ⁴⁸ , 1999	OKA/Merck	Estados Unidos	Cohortes, histórico	76	–	–	–
Dworkin et al ⁴⁹ , 2002	OKA/Merck	Estados Unidos	Cohortes, histórico	88	–	–	–
Lee et al ⁵⁰ , 2004	OKA/Merck	Estados Unidos	Cohortes, histórico	56	–	90	–
Marin M et al ⁵¹ , 2005	OKA/Merck	Estados Unidos	Cohortes histórico	89	79-84	96	88-99
Haddad MB et al ⁵² , 2005	OKA/Merck	Estados Unidos	Cohortes, histórico	87	71-94	90	76-96
Miron D et al ⁵³ , 2005	OKA/GSK	Israel	Cohortes, histórico	20	0-40	93	75-98
López AS et al ⁵⁴ , 2006	OKA/Merck	Estados Unidos	Cohortes, histórico	82	76-87	97	94-99

IC: intervalo de confianza.

vidad de la vacunación antivariela efectuados en la comunidad o en el curso de brotes en guarderías o escuelas han ofrecido buenos resultados, y han demostrado que esta vacuna es muy efectiva, sobre todo en la prevención de la varicela de intensidad moderada o grave.

Efectividad de la vacunación de la varicela aplicada después de la exposición a la enfermedad

La efectividad protectora de la vacunación de la varicela aplicada después de la exposición a la infección en el hospital, en la comunidad o en el ámbito familiar fue ampliamente estudiada en Japón durante los años setenta y ochenta. Varios estudios compararon las tasas de ataque en vacunados después de la exposición con las tasas de ataque en controles históricos, obteniendo una efectividad que osciló entre el 60 y el 100% según la cantidad de antígeno contenida en la vacuna y los días transcurridos desde la exposición a la infección en el momento de la vacunación⁸²⁻⁸⁸.

En Estados Unidos, un estudio efectuado en 1997 por Salzman et al⁸⁹ en un pequeño número de niños proporcionó una buena evidencia de efectividad protectora.

El estudio de Watson et al⁹⁰, efectuado en un hogar para indigentes de Filadelfia, demostró que la vacunación de los niños sin historia de varicela dentro de los siguientes 3 días a la exposición a la enfermedad presentada por una madre y su hijo de 11 meses proporcionó elevados niveles de protección. La efectividad protectora fue del 95% (IC del 95%, 81,6-98,8) en la prevención de todas las formas de enfermedad y del 100% en la prevención de la varicela grave⁹⁰.

La profilaxis postexposición no figuró entre las recomendaciones incluidas en el primer informe de los Centers for Disease Control and Prevention (CDC) sobre la vacuna de la varicela publicado el año 1996⁹¹. Los resultados del estudio de Watson et al⁹² fueron determinantes en la inclusión de esta recomendación en el informe de 1999.

Impacto de la vacunación universal

La mejor indicación del impacto de la vacunación de la varicela la proporciona el descenso espectacular en la incidencia de la enfermedad observado después de la introducción de la vacunación universal en Estados Unidos (1995, cepa OKA/Merck)⁹³ y Uruguay (1999, cepa OKA/GSK)⁹⁴.

Los CDC de Atlanta (Estados Unidos) han establecido un sistema de vigilancia activa mediante médicos centine-

la en 3 condados de Texas, California y Pensilvania⁹³. En estos condados las coberturas vacunales alcanzadas el año 2000 oscilaron entre el 73,6 y el 83% en los niños de 19-35 meses de edad, y la incidencia de varicela se redujo entre el 73,6 y el 83,8%. Algunos estudios efectuados en organizaciones de mantenimiento de la salud han obtenido resultados semejantes^{95,96}. En todos los estudios el descenso de la incidencia se produjo no sólo en las cohortes de niños vacunados, sino también en las cohortes no vacunadas y en los adultos, lo que indica que se ha producido una inmunidad de grupo como consecuencia de la vacunación^{97,98}.

También se ha producido un importante descenso en los ingresos hospitalarios por complicaciones de la varicela. En el estudio de Davis et al²⁷, las tasas de incidencia estimada de hospitalización para todas las edades descendieron desde 0,5/10.000 en 1993 hasta 0,1/10.000 en 2001. El descenso fue mayor en las cohortes vacunadas, pero también se observó en las cohortes no vacunadas y en los adultos, aunque en menor proporción (tabla 6).

Uno de los estudios más completos sobre el impacto de la vacunación universal frente a la varicela en Estados Unidos es el de Zhou et al⁹⁹. En este estudio, efectuado en la base de datos MarketScan, que incluye a los afiliados (niños y adultos) de más de 100 planes de seguro de salud de unas 40 grandes compañías de Estados Unidos, se ha observado un descenso del 59% en las visitas ambulatorias (fig. 2) y del

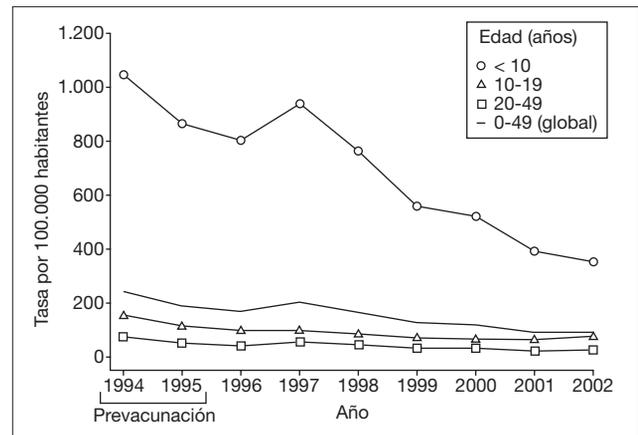


Figura 2. Visitas en atención primaria relacionadas con la varicela (1994-2002). Varicela registrada como causa principal de la visita. Modificada de Zhou et al⁹⁹.

TABLA 6. Ingresos hospitalarios por varicela en Estados Unidos según la edad, antes (bienio 1993-1994) y después (bienio 2000-2001) de la introducción de la vacunación

Grupo de edad	1993-1994		2000-2001		Razón 1993-1994/2000-2001
	Cifras absolutas (promedio anual)	%	Cifras absolutas (promedio anual)	%	
0-4 años	7.002	44,02%	1.498	31,44%	4,67
5-9 años	2.636	16,57%	846	17,75%	3,12
10-19 años	1.280	8,05%	402	8,44%	3,18
≥ 20 años	4.988	31,36%	2.118	44,45%	2,36
TOTAL	15.905	100,00%	4.765	100,00%	3,34

Modificada de Davis et al²⁷.

88% en las hospitalizaciones por varicela (fig. 3) entre los años 1994 (antes del inicio de la vacunación universal) y 2002 (5 años después del inicio de la vacunación). Las visitas ambulatorias y las hospitalizaciones descendieron en todos los grupos de edad, pero sobre todo en los niños menores de 10 años.

En otro estudio efectuado en Hamilton County, Ohio, se observaron resultados parecidos¹⁰⁰. Las tasas de hospitalizaciones por varicela descendieron desde 15,5 casos por 100.000 habitantes durante el período 1990-1995 hasta 5,5 por 100.000 habitantes durante el período 1996-2003 en la población de < 20 años. Durante el mismo período, las visitas en los servicios de urgencia para atender casos de varicela o sus complicaciones descendieron desde 178 visitas por 100.000 habitantes hasta 61,2 por 100.000. La tasa de cobertura vacunal en este Estado en los niños de 19-35 meses no fueron uniformes durante todo el período estudiado, y aumentaron de forma progresiva desde el 12,6% en 1996 al 81,4% en 2003¹⁰⁰.

Por último, también ha sido importante el impacto de la vacunación sobre la mortalidad por varicela en Estados Unidos en los últimos 10 años, cuyas cifras totales de muerte por varicela (causa básica y causa contribuyente) han pasado de 145 anuales durante el período 1990-1994 a 57 anuales durante el período 1999-2001, con un descenso del 66% (tasas de 0,56 por millón en 1990-1994 y de 0,23 por millón en 1999-2001)³⁰. El descenso se ha observado no sólo en los niños sino también en los adultos, aunque en menor proporción³⁰.

Por tanto, es necesario reconocer que como consecuencia de la vacunación universal de la población infantil, las tasas actuales de mortalidad a causa de la varicela en Estados Unidos son sensiblemente más bajas que las de los países que no han adoptado la estrategia de vacunación universal¹⁰¹⁻¹⁰⁶.

En Uruguay, 4 años después de la introducción de la vacunación masiva en 1999, la incidencia de visitas ambulatorias por varicela ha disminuido de forma espectacular en la ciudad de Montevideo, del orden del 82% en el conjunto de la población infantil de menos de 15 años (fig. 4)^{107,108}. El descenso mayor se ha observado en los niños de 1-4

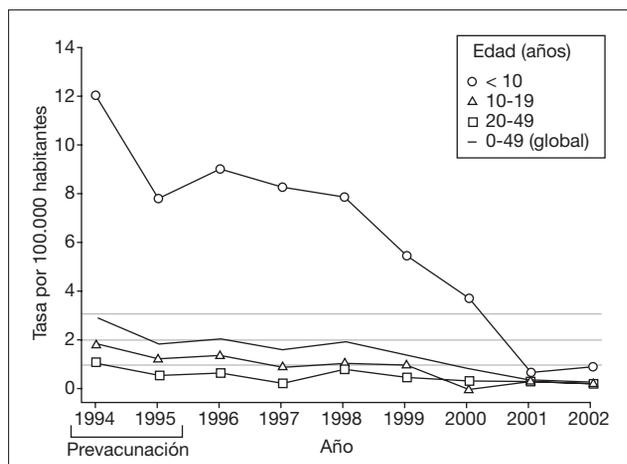


Figura 3. Hospitalizaciones relacionadas con la varicela (1994-2002). Varicela registrada como causa principal del ingreso. Modificada de Zhou et al¹⁸⁶.

años (95%), seguido de los de menos de 1 año (88%), de los de 5-9 años (71%) y de los de 10-14 años (63%)^{108,109}.

La importante reducción observada en la incidencia de casos en los grupos de edad no vacunados indica que la vacunación universal con esta vacuna proporciona elevados grados de inmunidad de grupo¹¹⁰.

También se ha observado un importante descenso, del orden del 73%, en los ingresos hospitalarios por varicela durante el período 1997-2003⁹⁶ y en la incidencia de complicaciones neurológicas de esta enfermedad¹¹¹.

Como conclusión, se puede afirmar que el impacto positivo de la vacunación universal con la cepa OKA/Merck en Estados Unidos y con la cepa OKA/GSK en Uruguay ha sido muy importante, y se ha producido un descenso significativo de la carga de la enfermedad.

Estrategias vacunales recomendadas

En Estados Unidos, los CDC y la American Academy of Pediatrics han recomendado la vacunación universal de todos los niños sanos entre los 12 meses y los 13 años de edad, y la vacunación selectiva de los adolescentes y adultos susceptibles^{91,92,111}.

1. *Vacunación universal de todos los niños sanos a los 12-15 meses de edad.* En 1995 los CDC y la American Academy of Pediatrics de Estados Unidos recomendaron la vacunación universal de la población infantil con la vacuna de la varicela atenuada (una dosis a los 12 meses de edad). También recomendaron la vacunación de los niños menores de 13 años que no hubieran presentado la enfermedad.

2. *Vacunación de los adolescentes después de los 13 años de edad.* Estos organismos recomiendan la vacunación de los adolescentes ≥ 13 años que no hayan presentado la enfermedad y que no hayan recibido la vacuna con anterioridad.

3. *Vacunación de adultos susceptibles.* Tal como se ha mencionado antes, la varicela suele ser más grave en los

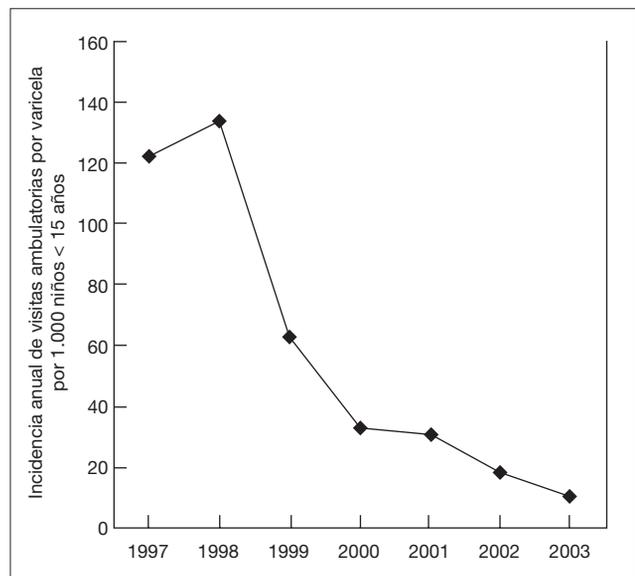


Figura 4. Incidencia de varicela en los niños menores de 15 años de edad, en Montevideo (Uruguay) (1997-2003). Modificada de Quian et al¹¹⁰.

adultos que en los niños. Los CDC de Estados Unidos recomiendan vacunar a los adultos susceptibles, para evitar complicaciones y muertes si contraen la enfermedad. De especial importancia es la vacunación de los adultos susceptibles, que si contraen la enfermedad pueden transmitirla con facilidad a pacientes inmunodeprimidos (personal sanitario, contactos familiares de estos pacientes) o a colectivos de niños susceptibles, con el consiguiente riesgo de ocasionar brotes epidémicos (maestros, personal de guarderías, etc.).

El grupo de expertos en vacunación de adultos del American College of Physicians recomienda de forma especial la vacunación de los adolescentes y adultos de los siguientes colectivos, clasificados por el siguiente orden de prioridad¹¹²:

1. Personal sanitario.
2. Contactos familiares susceptibles de pacientes inmunodeprimidos.
3. Personas que viven o trabajan en ámbitos donde hay una gran facilidad de transmisión del VVZ (guarderías, escuelas).
4. Adultos jóvenes de poblaciones cerradas o semicerradas (estudiantes, reclutas).
5. Mujeres no embarazadas en edad de procrear (ello reduciría el riesgo de varicela congénita o perinatal).
6. Viajeros internacionales que han de estar en contacto estrecho con las poblaciones locales.
7. Otros adolescentes y adultos susceptibles (p. ej., inmigrantes procedentes de países tropicales).

En España, por el momento, no se ha introducido la vacunación universal frente a la varicela de la población infantil, y se ha adoptado la estrategia de vacunación selectiva de los adolescentes susceptibles. En este grupo de edad y en los adultos son aconsejables 2 dosis de vacuna separadas por un intervalo de 1-2 meses, si no han presentado la enfermedad durante la edad infantil.

Se recomienda llevar a cabo la vacunación de los adolescentes en las escuelas y de los adultos en los centros de atención primaria y en su lugar de trabajo, con el fin de conseguir coberturas vacunales elevadas. Las mujeres en edad fértil no embarazadas deben someterse a un cribado serológico y, en su caso, a la vacunación en los centros de planificación familiar, al realizar visitas periódicas al ginecólogo. En los adolescentes no se recomienda el cribado serológico previo a la vacunación. Se aconseja vacunar a los niños cuyos antecedentes sean negativos o desconocidos (historia clínica y/o recuerdo de los padres)^{16,114}.

En el apartado donde se ha analizado la efectividad de la vacuna de la varicela administrada de forma universal a toda la población infantil ha quedado claro que esta vacunación es muy efectiva en la prevención de la varicela de intensidad moderada o grave¹¹⁵. En cambio, frente a la varicela de intensidad leve, la efectividad es menor. Además, con el tiempo la efectividad protectora disminuye progresivamente¹¹⁶.

La vacunación de la varicela con una dosis de vacuna no es el 100% efectiva debido a que, igual que ocurre con las demás vacunas, pueden producirse fallos vacunales. Estos fallos pueden ser primarios (no se desarrolla una respuesta inmunitaria adecuada después de la vacuna-

ción) o secundarios (con el tiempo se produce una pérdida de la inmunidad conferida por la vacunación)^{34,116}.

De todas formas, la mayoría de los casos de varicela clínica producidos en vacunados (varicela que aparece después de transcurridos 42 días de la vacunación) son leves. Son los casos conocidos comúnmente como *breakthrough varicella* en la literatura científica americana. El exantema suele ser atípico, maculopapular, con menos de 50 lesiones, y muy pocas o ninguna de ellas en fase de vesícula. Los casos de varicela clínica de gravedad moderada (50-499 lesiones) o grave (≥ 500 lesiones) son muy poco frecuentes en los sujetos vacunados. Todo ello queda reflejado en los niveles de efectividad vacunal mostrados por los estudios epidemiológicos observacionales antes mencionados, muy elevados en la prevención de las formas moderadas y graves, pero menos satisfactorios en la prevención de las formas leves de la enfermedad.

Los estudios epidemiológicos observacionales que han evaluado la efectividad vacunal han intentado también identificar las variables o factores de riesgo asociados a los fallos vacunales. Algunas de ellas están ligadas a las circunstancias de la vacunación, y otras a condiciones médicas personales de los sujetos vacunados. La vacunación antes de los 15 meses de edad⁷⁴⁻⁷⁶ y el tiempo transcurrido después de la vacunación^{67,73,74} serían algunas de las variables vacunales que incrementan el riesgo de fallos vacunales. El asma⁷¹ y el uso de corticoides inhalados^{71,73,74} estarían entre las condiciones médicas asociadas a estos fallos. En un estudio realizado recientemente, diseñado específicamente para investigar las variables asociadas a los fallos vacunales, Verstraeten et al¹¹⁷ no han podido confirmar la asociación de los fallos de la vacuna con el asma o el uso de corticoides inhalados, pero sí con el uso de corticoides por vía oral y con la administración de la vacuna antes de los 15 meses de edad o con la aplicación de la vacuna triple vírica dentro de los 28 días después de la vacuna de la varicela¹¹⁷.

La vacunación antivariicela previene la mayor parte de los casos moderados y graves de la enfermedad, que son los responsables principales de la carga de la enfermedad (visitas médicas, hospitalizaciones y muertes). Los casos en vacunados son, en su mayoría, leves, y muchos de ellos no requieren siquiera atención médica. Ante esta situación, la tentación de dejar las cosas como están y darse por satisfechos es evidente.

Pero en Estados Unidos, primer país en poner en marcha la vacunación universal y en alcanzar coberturas vacunales elevadas, los expertos en el tema están de acuerdo en la necesidad de incrementar la efectividad de la vacunación^{118,119}. Esta necesidad se fundamenta en que con los niveles actuales de efectividad, aunque las coberturas vacunales sean elevadas, no se obtienen niveles de inmunidad de grupo suficientemente elevados para interrumpir la transmisión, con lo que los virus salvajes continúan circulando y dando lugar a brotes en guarderías y escuelas. Además, uno de los estudios de efectividad antes mencionados ha demostrado que los casos de varicela leve en vacunados son contagiosos, aunque el riesgo de transmisión de la enfermedad es una tercera parte del que presentan los casos de varicela moderada o grave en vacunados o los casos de varicela en los individuos no vacunados⁶⁸.

Para aumentar la efectividad vacunal, los expertos americanos están de acuerdo en la necesidad de adoptar en

un futuro inmediato la estrategia de las 2 dosis vacunales^{71,116,119}. De hecho, el ensayo clínico controlado de Kuter et al¹²⁰ ha demostrado un importante incremento de la inmunogenicidad y de la eficacia protectora de la vacuna administrando 2 dosis. En este ensayo, el 99% de los niños que recibieron 2 dosis alcanzó valores de anticuerpos considerados protectores, medidos mediante el test gp ELISA (≥ 5 U/ml), 6 semanas después de completada la vacunación, en comparación con sólo el 88% de los niños que recibieron una sola dosis. En el mismo estudio, de 10 años de duración, se ha demostrado que la administración de 2 dosis incrementa de forma estadísticamente significativa la eficacia protectora de la vacuna administrada con una sola dosis (el 98 frente al 94%; $p < 0,001$)¹²⁰.

Estos resultados hacen prever que la estrategia de las 2 dosis vacunales incrementará de forma significativa la efectividad de la vacunación antivariçela, cuando se ponga en marcha a nivel poblacional.

Se ha planteado la cuestión de cuándo se debería administrar la segunda dosis de vacuna, en caso de adoptar la estrategia de las 2 dosis vacunales. Los resultados de los estudios de inmunogenicidad realizados han sido concluyentes: la administración de una segunda dosis a los 4-6 años de la primera da lugar a una importante respuesta anamnésica (títulos geométricos medios de anticuerpos de 25,7 antes de la administración de la segunda dosis y de 143,6 tras 7-10 días después de su administración¹²¹. No obstante, los valores de anticuerpos después de la segunda dosis, cuando se administra a los 3 meses de la primera, son similares^{111,120}. Por este motivo, muchos expertos se decantan por la administración de la segunda dosis a los 3 meses de la primera, con el objetivo de maximizar la protección de los niños durante su estancia en las guarderías y escuelas, y así prevenir la aparición de brotes de la enfermedad en estas instituciones.

La disponibilidad de la nueva vacuna tetravírica (sarampión, rubéola, parotiditis y varicela) facilitará, sin duda, la adopción de esta estrategia en los países que ya vacunan a toda la población infantil frente a la varicela, tanto desde el punto de vista práctico (no hará falta aumentar una dosis sino todo lo contrario, se reducirá una dosis en el calendario vacunal), como desde el punto de vista económico, ya que previsiblemente el coste total de la vacunación frente a estas 4 enfermedades no sólo no aumentará, sino que es probable que se reduzca¹²².

El pasado mes de junio, el Advisory Committee on Immunization Practices de los CDC ha recomendado la adopción de la estrategia de las 2 dosis de vacuna en el calendario oficial de vacunaciones sistemáticas de Estados Unidos¹²³.

Vacuna frente al herpes zóster

Clínicamente, el herpes zóster se caracteriza por la presencia de un exantema vesicular unilateral, limitado por lo general a un solo dermatoma, que suele ir acompañado de dolor de intensidad y duración variables^{1,2}. La incidencia y la gravedad del herpes zóster aumenta con la edad: más del 50% de las personas que presentan herpes zóster tiene más de 60 años¹²⁴, y se producen complicaciones en alrededor de la mitad de las personas mayores que presentan la enfermedad. La complicación más frecuente es

la neuralgia postherpética, un dolor de origen neuropático que persiste o aparece tras la curación del exantema vesicular dermatómico¹²⁵⁻¹²⁷. El dolor ocasionado por esta complicación puede llegar a ser prolongado y debilitante, y reduce la calidad de vida del paciente¹²⁸. El tratamiento con aciclovir reduce la gravedad y la duración de herpes zóster, pero no es eficaz en la prevención de la neuralgia postherpética¹²⁹.

Carga de la enfermedad

En Estados Unidos, Europa occidental y Australia se realizaron, entre 1945 y 2001, varios estudios epidemiológicos para estimar la incidencia del herpes zóster en la población¹³⁰. La incidencia ha oscilado, según los estudios, entre 1,2 y 4,8/1.000 personas inmunocompetentes de todas las edades¹³⁰. En las personas inmunocompetentes de ≥ 60 años, la incidencia encontrada ha sido mucho mayor, entre 7,2 y 11,20/1.000, según los estudios¹³⁰.

En todos los estudios efectuados, la incidencia aumentaba con la edad (tabla 7)¹³¹. Más de dos tercios de los casos se producen en las personas de ≥ 50 años, y la mitad en las de ≥ 60 años¹³⁰. El riesgo acumulado de presentar herpes zóster a lo largo de la vida se estima entre el 25 y el 30%, según los estudios⁴. El 50% de los individuos que llega a los 85 años sin haber presentado herpes zóster, lo tendrá durante los años que sobreviva a partir de esta edad⁴.

En el ensayo clínico controlado, efectuado por Oxman et al¹³ en Estados Unidos, para evaluar la eficacia protectora frente al herpes zóster de la vacuna de la varicela atenuada, de elevado contenido antigénico, en las personas inmunocompetentes de ≥ 60 años, la incidencia anual observada en los controles ha sido de 11,2/1.000 personas/año. Ello permite afirmar que en Estados Unidos el riesgo anual de contraer la enfermedad en las personas de ≥ 60 años es del 1%.

Los principales factores de riesgo de presentar herpes zóster son la edad avanzada (la inmunidad celular disminuye con la edad), las enfermedades que cursan con inmunodepresión de la inmunidad celular (incluida la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana y el sida, las neoplasias malignas hematológicas y el trasplante de médula ósea), los tratamientos prolongados con inmunodepresores o corticoides y la quimioterapia anticancerosa^{1,2,8}.

TABLA 7. Incidencia de herpes zóster según la edad

Grupo de edad (años)	Pacientes en seguimiento	Casos de herpes zóster	Incidencia de herpes zóster	
			Tasas por 1.000 pacientes/año	IC del 95%
≤ 44	30.605	317	2,1	1,9-2,2
45-54	6.987	127	3,6	3,2-4,1
55-64	4.787	139	5,8	5,2-6,5
65-74	3.700	121	6,5	5,8-7,4
≥ 75	2.925	133	9,1	8,1-10,2

IC: intervalo de confianza.
Modificada de Opstelten et al¹³¹.

En el curso del herpes zóster son frecuentes las complicaciones de tipo neurológico, oftálmico, cutáneo o visceral. La más frecuente e importante es la neuralgia postherpética. El porcentaje de pacientes que la presentan varía en función de la edad. En el estudio de Opstelten et al¹³¹, a los 3 meses de la aparición del exantema, la presentaban el 0,3% de los pacientes menores de 44 años, pero aumentaba de forma progresiva con la edad, llegando al 9% en los pacientes mayores de 75 años (tabla 8). La duración del dolor también aumenta con la edad. En el estudio de Kost et al¹²⁷, cerca del 50% de los pacientes de ≥ 60 años que presentaban dolor, lo sufrieron durante más de 1 año. El dolor de la neuralgia postherpética puede ser muy intenso e incluso invalidante. Junto con la incidencia, es el responsable principal de la elevada carga de la enfermedad.

Varios autores han formulado la hipótesis de que a largo plazo la vacunación universal de la población infantil podría comportar un incremento en la incidencia de herpes zóster en los adultos y ancianos^{10,11}. De hecho, varios estudios recientes han demostrado que la exposición de los adultos y ancianos a la varicela disminuye el riesgo de padecimiento del herpes zóster, presumiblemente por el incremento de la inmunidad celular como consecuencia del efecto *booster* de infecciones inaparentes. En los pacientes con leucemia vacunados, tanto la exposición familiar al virus como la administración de dosis adicionales de vacuna, se correlacionan estrechamente con una mayor protección frente al herpes zóster¹³². Un estudio de casos y controles efectuado en Inglaterra ha encontrado una asociación estadísticamente significativa entre el contacto con casos de varicela o con niños y un menor riesgo de presentar herpes zóster en la edad adulta¹¹. Brisson et al¹⁰ han llegado a conclusiones semejantes en un estudio efectuado en este mismo país, que comparó la incidencia de herpes zóster en los adultos en función de la presencia o no de niños en el hogar.

Brisson y Edmunds¹³³ han construido un modelo matemático para describir la protección frente al herpes zóster por la exposición natural al virus de la varicela. Con este modelo han analizado el posible impacto negativo de la vacunación universal frente a la varicela en la incidencia de herpes zóster en la población adulta a largo plazo. Las proyecciones del modelo construido por estos autores prevén la eclosión de una «epidemia» de herpes zóster entre los individuos que al inicio del programa de vacunación universal tengan entre 5 y 49 años¹³³. Esta

supuesta epidemia incrementaría en un 50% el número de casos de herpes zóster en estos colectivos de población. Según Hambleton y Gershon¹⁸, la aplicación de este porcentaje a la incidencia actual de herpes zóster en las personas de ≥ 65 años supondría un incremento de hasta 16 casos por 1.000 personas/año en la incidencia de la enfermedad en este grupo de edad en Estados Unidos. La tasa actual de incidencia de herpes zóster en los individuos inmunodeprimidos es entre 4 y 20 veces mayor y no se ha considerado epidémica¹⁸. Además, las investigaciones efectuadas en individuos inmunodeprimidos han encontrado menor mortalidad por zóster que por varicela^{23,134-137}.

Por todo ello, es difícil que se cumpla la predicción de Brisson y Edmunds¹⁸ de que, a largo plazo, el incremento de muertes por zóster sobrepasaría a las muertes salvadas por varicela, como consecuencia de la puesta en marcha de la vacunación universal de la población infantil a los 15 meses de edad.

En Estados Unidos están en marcha estudios de vigilancia del herpes zóster; hasta el momento no se ha observado un incremento de la enfermedad, aunque probablemente todavía es pronto para que el fenómeno pudiese aparecer, pues sólo han transcurrido 10 años desde el inicio de la vacunación masiva¹³⁸. Sólo en un estudio efectuado en Massachusetts se ha observado un cierto incremento de la incidencia de herpes zóster en la época posvacunal¹³⁹.

Vacuna de la varicela atenuada de elevado contenido antigénico

La observación de que la incidencia y la gravedad del herpes zóster se incrementan con el deterioro progresivo de la inmunidad celular específica frente al VVZ que se produce al aumentar la edad^{12,140,141}, junto con la constatación de que las recidivas de herpes zóster son muy poco frecuentes en los individuos inmunocompetentes, posiblemente porque la reactivación del virus que causa la enfermedad da lugar a un refuerzo de la inmunidad celular que los protege frente a posteriores episodios de herpes zóster^{3,142-144}, condujo a formular la hipótesis de que la vacunación de los ancianos inmunocompetentes con la vacuna antivariela atenuada podría incrementar la inmunidad celular específica frente al VVZ y reducir la incidencia y la gravedad de la enfermedad en los individuos vacunados. Dado que las respuestas inmunitarias en las personas mayores están disminuidas, desde el primer momento se

TABLA 8. Riesgo de neuralgia postherpética al mes y a los 3 meses del diagnóstico de herpes zóster según la edad

Grupo de edad (años)	Número de pacientes con herpes zóster	Pacientes con neuralgia postherpética					
		Al mes del diagnóstico			A los 3 meses o más del diagnóstico		
		Número de casos	%	IC del 95%	Número de casos	%	IC del 95%
≤ 44	317	3	0,9	0,2-2,7	1	0,3	0,01-1,7
45-54	127	5	3,9	1,3-9	1	0,8	0,02-4,3
55-64	139	9	6,5	3,0-11,9	4	2,9	0,8-7,2
65-74	121	13	10,7	5,2-16,3	4	3,3	0,9-8,3
≥ 75	133	24	18	11,5-24,6	12	9	4,8-15,2

IC: intervalo de confianza.
Modificada de Opstelten et al¹³¹.

consideró que la carga antigénica de la vacuna debía incrementarse considerablemente para obtener resultados significativos¹⁴⁵.

El primer enunciado de la hipótesis se ha confirmado en varios estudios de inmunogenicidad, que han demostrado que la vacunación de los ancianos inmunocompetentes con la vacuna de la varicela atenuada de elevada potencia antigénica (> 19.400 UFP por dosis) incrementa la inmunidad humoral y celular específica frente al VVZ¹⁴⁴⁻¹⁴⁸. La vacuna induce incrementos significativos de los valores medios de anticuerpos anti-VZ específicos, los índices de proliferación linfocítica, la frecuencia de respuesta de células T específicas y la secreción de citocinas en las personas mayores. El segundo ha sido probado por un ensayo clínico controlado, aleatorizado y doble ciego, llevado a cabo en personas inmunocompetentes de ≥ 60 años atendidas en 22 centros del Veterans Administration Affairs de Estados Unidos. El estudio (Shingles Prevention Study), que ha incluido 38.546 personas (20.750 de 60-69 años, 17.800 de 70-79 años y 2.500 de ≥ 80 años) ha sido dirigido por Oxman, y sus resultados se publicaron en 2005¹³.

El objetivo primario del estudio fue evaluar la eficacia protectora de la vacuna en la reducción de la carga de la enfermedad y de la incidencia de neuralgia postherpética. Como objetivo secundario se planteó investigar la reducción en la incidencia de herpes zóster. Es muy importante destacar que ninguno de los médicos clínicos, estadísticos, epidemiólogos y expertos en herpes zóster que participaron en el diseño, la recogida o el análisis de los datos, o como miembros del comité de expertos encargado de la monitorización y el seguimiento de la investigación, conocían el estado vacunal de los pacientes. Las 38.546 personas de más de 60 años participantes en el estudio fueron asignadas de forma aleatoria al grupo vacunado con la vacuna atenuada de la varicela zóster de elevado contenido antigénico, cepa OKA-Merck (n = 19.270), o al grupo control que recibió un placebo (n = 19.276).

La vacuna contenía como promedio 24.600 UFP por dosis (18 veces más que la vacuna pediátrica de la misma cepa comercializada en Estados Unidos para la prevención de la varicela, que contiene 1.350 UFP por dosis). Los sujetos vacunados recibieron una dosis subcutánea de 0,5 ml de la vacuna y fueron seguidos durante 3 años y medio.

Los resultados finales evaluados fueron la carga de la enfermedad debida a herpes zóster, la incidencia de neuralgia postherpética y la incidencia de herpes zóster. La carga de la enfermedad se midió con 2 índices: «la puntuación de la carga de la enfermedad», que combinaba la incidencia y la gravedad medida por la duración del dolor, y la «puntuación de la gravedad media de la enfermedad», que medía la gravedad de la enfermedad en función de la intensidad del dolor (0, ningún dolor; 10, peor dolor imaginable). La neuralgia postherpética se definió como un «dolor asociado al herpes zóster» con una puntuación de 3 a 10, que persistía o se iniciaba más de 30 días después de la aparición del exantema. Los casos de herpes zóster se confirmaron por PCR, cultivo o diagnóstico clínico con el visto bueno del comité de evaluación clínica.

La eficacia de la vacuna se expresó en porcentaje y se midió mediante la fórmula clásica: eficacia vacunal (EV) = $1 - \text{riesgo relativo (RR)}$ (el RR es el cociente entre la incidencia en los vacunados y la incidencia en los no vacu-

nados, multiplicado por 100). Se calcularon la estimación puntual (%) y los IC del 95% para cada uno de los resultados finales evaluados (carga de la enfermedad, incidencia de neuralgia postherpética e incidencia de herpes zóster) y para el conjunto de sujetos participantes (≥ 60 años) y los subgrupos de edad de 60-69 años y de ≥ 70 años.

El estudio ha demostrado que la vacunación con la vacuna de la varicela atenuada de elevado contenido antigénico disminuye en un 51,3% (IC del 95%, 44,2-57,6) la incidencia de herpes zóster y en un 66,5% (IC del 95%, 47,5-79,2) la de la neuralgia postherpética. Pero lo más importante es que la carga de la enfermedad se reduce en un 61,1% (IC del 95%, 51,1-69,1). En las personas más mayores, de ≥ 70 años, la eficacia protectora frente a la aparición de herpes zóster es menor que en las personas de 60-69 años, pero se mantiene la eficacia en la reducción de la carga de la enfermedad y, sobre todo, en la prevención de la neuralgia postherpética (fig. 5)¹³.

Las estimaciones de Kaplan-Meier del efecto de la vacuna sobre la incidencia acumulada de neuralgia postherpética (fig. 6) y de herpes zóster (fig. 7) en la población en estudio son demostrativas de la eficacia protectora acumulada de la vacuna durante los 3 años y medio de seguimiento de los pacientes incluidos en el estudio.

Un resultado final de gran interés ha sido que «la puntuación de la gravedad media de la enfermedad» ha sido inferior en los casos de herpes zóster ocurridos en el grupo vacunado que en los ocurridos en el grupo que recibió placebo, en especial en las personas de más de 70 años (fig. 8). Además, la duración media del dolor fue más corta en los pacientes que habían sido vacunados que en el grupo placebo (21 frente a 24 días; $p < 0,005$). Ello significa que en los casos en los que la vacuna no ha sido capaz de pre-

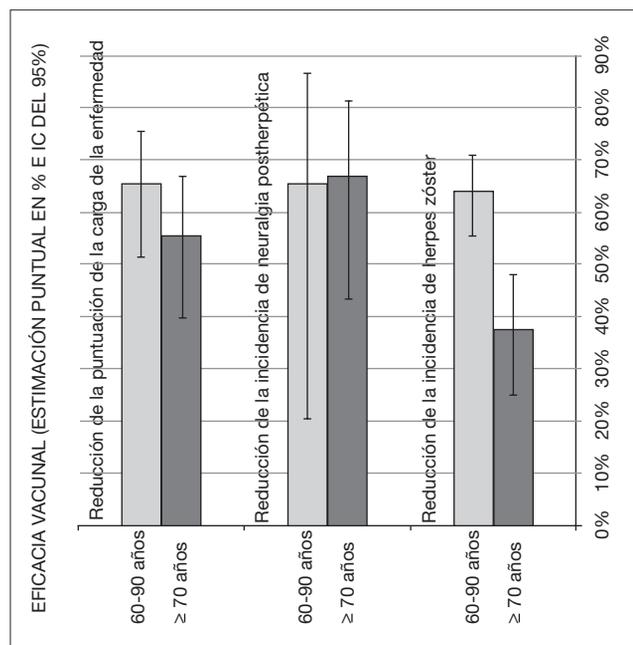


Figura 5. Eficacia según la edad de la vacuna frente al herpes zóster en la reducción de la carga de la enfermedad, de la incidencia de neuralgia postherpética y de la incidencia de herpes zóster. Modificada de Oxman et al¹³. IC: intervalo de confianza.

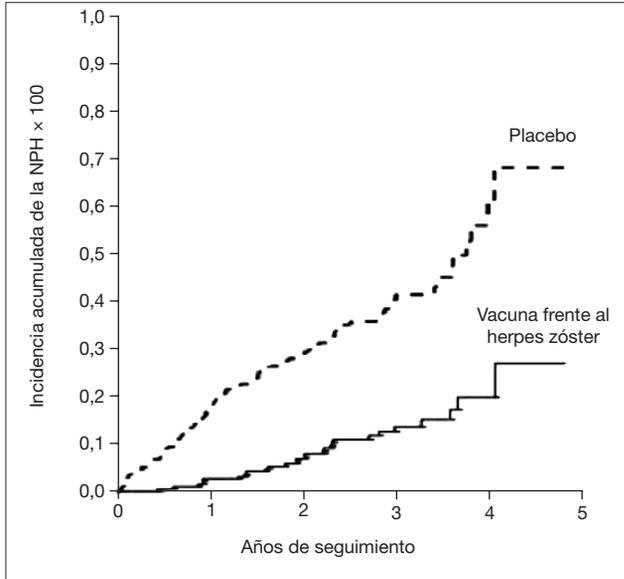


Figura 6. Estimaciones de Kaplan-Meier del efecto de la vacuna frente al herpes zóster sobre la incidencia acumulada de la neuralgia postherpética (NPH) en la población en estudio por intención de tratar (modificada). Tomada de Oxman et al¹³.

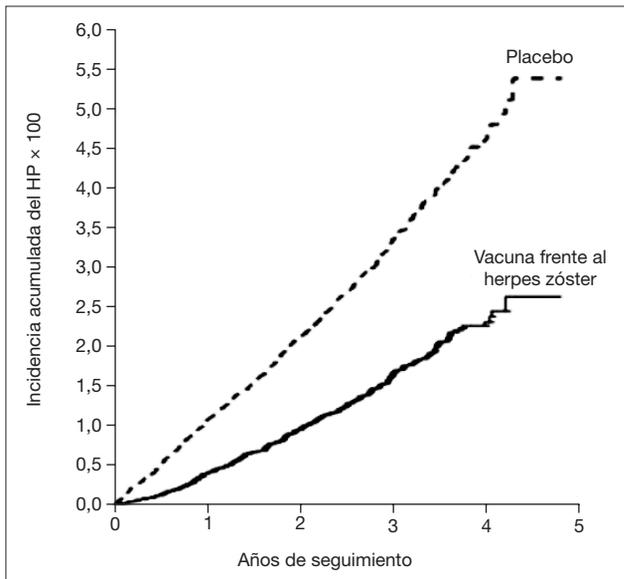


Figura 7. Estimaciones de Kaplan-Meier del efecto de la vacuna frente al herpes zóster sobre su incidencia acumulada en la población en estudio por intención de tratar (modificada). Tomada de Oxman et al¹³.

venir la enfermedad, sí lo ha sido en la reducción de su gravedad.

La vacuna ha sido muy bien tolerada, y no se ha observado ningún incremento de las reacciones adversas en el grupo vacunado, en comparación con el que recibió placebo, con la excepción del exantema variceliforme en el lugar de la inyección o en un lugar distinto, que fue más frecuente en los vacunados que en los controles. Tampoco se observó un mayor número de casos de herpes zóster en los vacunados que en los no vacunados dentro de los 42

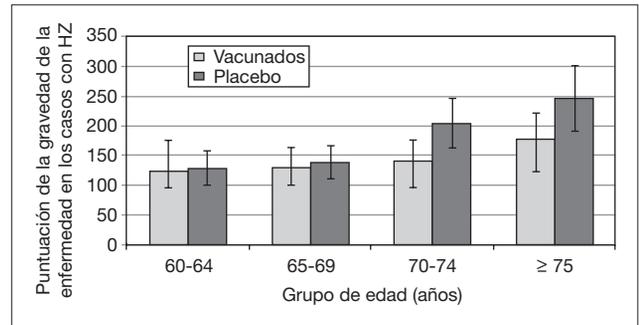


Figura 8. Puntuación de la gravedad de la enfermedad en los casos de herpes zóster (HZ) en individuos vacunados o que recibían placebo. Modificada de Oxman et al¹³.

días posteriores a la vacunación. De hecho, en el grupo vacunado aparecieron 7 casos de herpes zóster confirmados por el laboratorio (todos producidos por el virus VZ salvaje) frente a 24 en el grupo control que recibió placebo¹³.

Aunque el número de sujetos en estudio ha sido muy elevado, igual que en las demás vacunas, una vez comercializada deberá efectuarse una estrecha vigilancia pos-marketing en un número elevado de vacunados, con el fin de descartar la aparición de posibles complicaciones de la vacuna que no se hubieran detectado durante la realización del ensayo clínico controlado.

La vacuna (Zostavax®) ha sido comercializada recientemente en Estados Unidos y es de prever que próximamente lo sea en Europa.

Se presenta en dosis individual estéril, liofilizada, libre de conservantes. Cada dosis contiene un mínimo de 19.400 UFP de la cepa OKA/Merck. El preparado liofilizado se suministra en viales de vidrio que deben almacenarse congelados a una temperatura de -15°C hasta su reconstitución. Los fallos en la cadena del frío que lleven a la temperatura de almacenamiento a -5°C o más, obligan a destruir el liofilizado, ya que la inmunogenicidad del preparado vacunal puede afectarse.

El laboratorio Merck suministra el diluyente (agua destilada estéril sin conservantes) en envases de 0,7 ml que pueden conservarse a temperatura ambiente. Una vez reconstituida la vacuna, debe administrarse dentro de los siguientes 30 min. En caso contrario, debe desecharse.

La conservación a temperatura de congelación de -15°C comporta dificultades en la logística de la distribución y el almacenamiento de las vacunas, lo cual puede afectar a las coberturas vacunales. Por fortuna, la vacuna que a corto plazo se comercializará en Europa se podrá conservar refrigerada entre 2 y 8° , la temperatura habitual de almacenamiento vacunal.

Estrategias vacunales recomendadas

La vacuna frente al herpes zóster es la primera que no se administra para prevenir la aparición de una infección, sino para reducir la probabilidad de reactivación de una infección ocurrida anteriormente, cuyo agente se ha mantenido latente en el cuerpo humano.

Los resultados del ensayo clínico controlado de Oxman et al¹³ han demostrado que la vacuna es segura y eficaz en la reducción de la carga de la enfermedad, de la incidencia de neuralgia postherpética y de la incidencia de

herpes zóster en las personas de ≥ 60 años inmunocompetentes. Sin duda, será de gran ayuda en el futuro para los millones de españoles de ≥ 60 años de edad que albergan el VVZ latente en los ganglios sensoriales de las raíces nerviosas dorsales o craneales.

Todavía hay algunas incógnitas y problemas por resolver en relación con esta vacuna. Las principales se refieren a la eficacia protectora y a la duración de la protección vacunal. También hay incógnitas sobre la vacunación de las personas inmunodeprimidas y sobre la eficiencia de la vacunación.

Es indudable que la eficacia protectora es importante, pero no es absoluta; son muchos los ancianos que a pesar de recibir la vacuna, presentarán herpes zóster, aunque con toda probabilidad con menor gravedad que si no hubieran sido vacunados. Muchos autores se plantean la posibilidad de administrar 2 o más dosis de vacuna (en el estudio de Oxman et al¹³ se administró una sola dosis) con el objetivo de mejorar su inmunogenicidad y eficacia protectora.

Otra de las incógnitas no resueltas es la de la duración de la protección conferida por la vacuna. En el estudio de Oxman et al¹³ los sujetos participantes fueron seguidos durante 3 años y medio. En un subgrupo de 7.000 vacunados y 7.000 controles se está efectuando un seguimiento adicional para llegar a los 5 años, pero por el momento se desconoce la duración de la protección y la necesidad o no de administrar dosis de recuerdo de la vacuna con el tiempo.

En todos estos aspectos será muy importante avanzar en el conocimiento de los factores determinantes de la inmunosenescencia, tema que es objeto de mucha investigación en la actualidad.

Otro tema no resuelto es la vacunación de los pacientes inmunodeprimidos. El estudio de Oxman et al¹³ se realizó en sujetos inmunocompetentes y, de hecho, al tratarse de una vacuna atenuada y no haberse realizado estudios al respecto, la vacuna se ha comercializado en Estados Unidos con la contraindicación expresa de la vacunación de las personas inmunodeprimidas. Pero hay que recordar que el herpes zóster es muy frecuente en las personas que tienen deprimida la inmunidad celular, por lo que será necesario llevar a cabo investigaciones en el futuro para averiguar si es posible y eficaz su administración en la fase de remisión, al igual que se hace con la vacuna de la varicela en los niños leucémicos. La alternativa sería la vacuna de la varicela inactivada, con la cual se han realizado ya algunas investigaciones en pacientes receptores de trasplantes¹⁴⁹.

Por último, queda el tema de la evaluación económica de esta vacunación. Aunque se han publicado algunos estudios, los resultados no son concluyentes ni definitivos¹⁵⁰⁻¹⁵². Se conocen muchas de las variables que determinan los resultados de los análisis de coste-efectividad de una vacuna, como la carga de la enfermedad, la eficacia protectora y el coste de la vacuna en Estados Unidos, pero la incógnita sobre la duración de la protección vacunal y sobre la necesidad o no de revacunaciones periódicas limita el horizonte temporal del estudio y hace difícil en la práctica el análisis de la eficiencia de la vacunación. Estos estudios han puesto de manifiesto que con el coste actual de la vacuna en este país, la vacunación no ahorra dinero, variando el coste por año de vida de calidad ganado en función del sexo y la edad de los sujetos vacunados y de la pers-

pectiva del estudio (proveedor o sociedad), desde un mínimo de 14.877 dólares a un máximo de 191.000 en los diferentes estudios efectuados¹⁵⁰⁻¹⁵³. Globalmente, en las personas de ≥ 60 años se necesita vacunar a 17 personas para prevenir 1 caso de herpes zóster y a 31 para evitar 1 caso de neuralgia postherpética. El coste por caso de herpes zóster prevenido se estima en 3.330 dólares, y el del caso de neuralgia postherpética en 6.405 dólares.

Un aspecto que cabe destacar es que esta vacuna puede ser útil en el futuro para dar respuesta y minimizar uno de los problemas planteados por la vacunación universal de la población infantil frente a la varicela: el posible incremento de la incidencia de herpes zóster en ancianos cuando la vacunación de la población infantil frente a la varicela alcance coberturas vacunales elevadas y se reduzca mucho la circulación del virus salvaje, con la consiguiente reducción de los contactos de la población adulta con el virus, lo que comportará la reducción de los refuerzos o *booster* de la inmunidad celular y el aumento de la probabilidad de reactivación del virus.

En cualquier caso, aunque hay todavía algunas incógnitas, está claro que la vacuna frente al herpes zóster es un instrumento preventivo que puede contribuir en el futuro a mejorar la calidad de vida de las personas mayores, un colectivo cada vez más numeroso, que pide de forma acuciante intervenciones que incrementen su salud y calidad de vida. Los gobiernos de los países desarrollados así lo han entendido y las intervenciones dirigidas a la población anciana figuran en los primeros lugares de la lista de prioridades de los planes de salud. Cabe esperar que una vez comercializada en nuestro país se dé a esta vacuna la prioridad que le corresponde entre las intervenciones preventivas en las personas de edad avanzada, igual que se acaba de hacer en Estados Unidos.

En octubre de 2006, el Advisory Committee on Immunization Practices de Estados Unidos ha votado la recomendación de la vacunación universal de las personas de ≥ 60 años. Se recomienda 1 sola dosis de vacuna por vía subcutánea. La recomendación será oficial cuando sea revisada por el Director de los CDC y publicada en el *Mortality, Morbidity Weekly Report*¹⁵⁴.

Bibliografía

1. Weller TH. Varicella and herpes zoster: changing concepts of the natural history, control, and importance of a not-so-benign virus. *N Engl J Med*. 1983;309:1434-40.
2. Gnann JW Jr, Whitley RJ. Herpes zoster. *N Engl J Med*. 2002;347:340-6.
3. Hope-Simpson RE. The nature of herpes zoster: a long-term study and a new hypothesis. *Proc R Soc Med*. 1965;58:9-20.
4. Holodniy M. Prevention of shingles by varicella zoster virus vaccination. *Expert Rev Vaccines*. 2006;5:431-43.
5. Gershon AA, Takahashi M, Seward J. Varicella vaccine. En: Plotkin SA, Orenstein WA, editors. *Vaccines*. 4th ed. Philadelphia: WB Saunders; 2004. p. 783-824.
6. Arvin A. Aging, immunity and the varicella-zoster virus. *N Engl J Med*. 2005;352:2266-7.
7. Hayward A, Levin M, Wolf W, Angelova G, Gilden D. Varicella-zoster virus-specific immunity after herpes zoster. *J Infect Dis*. 1991;163:873-5.
8. Arvin AM. Cell-mediated immunity to varicella-zoster virus. *J Infect Dis*. 1992;166 Suppl 1:35-41.
9. Ku CC, Besser J, Aberdroth A, Grose C, Arvin AM. Varicella-Zoster virus pathogenesis and immunobiology: new concepts emerging from investigations with the SCIDhu mouse model. *J Virol*. 2005;79:2651-8.
10. Brisson M, Gay N, Edmunds WJ, Andrews NJ. Exposure to varicella boosts immunity to herpes-zoster: implications for mass vaccination against chickenpox. *Vaccine*. 2002;20:2500-7.

11. Thomas S, Wheeler J, Hall AJ. Contacts with varicella or with children and protection against herpes zoster in adults: a case-control study. *Lancet*. 2002;360:678-82.
12. Miller AE. Selective decline in cellular immune response to varicella-zoster in the elderly. *Neurology*. 1980;30:582-7.
13. Oxman MN, Levin MJ, Johnson GR, Schmader KE, Straus SE, Gelb LD, et al. A vaccine to prevent herpes zoster and postherpetic neuralgia in older adults. *N Engl J Med*. 2005;352:2271-84.
14. Gildea DH. Varicella-zoster virus vaccine. Grown-ups need it, too. *N Engl J Med*. 2005;352:2344-6.
15. Gershon AA. Varicella-zoster virus: prospects for control. *Advances in pediatric infectious diseases*. Mosby Year Book. 1995;10:93-124.
16. Salleras L, Pujals JM, Salleras M. Vacuna antivariela-zoster. En: Salleras L, editor. *Vacunaciones preventivas*. 2.ª ed. Barcelona: Masson; 2003; p. 311-30.
17. Wharton M. The epidemiology of varicella-zoster virus infection. *Infect Dis Clin North Am*. 1996;10:571-581.
18. Hambleton S, Gershon AA. Preventing varicella-zoster disease. *Clin Microbiol Rev*. 2005;18:70-80.
19. Salleras L, Salleras M, Domínguez A, Prat A, Navas E. Varicela en el adolescente y adulto. Carga de la enfermedad y potencial de prevención mediante la vacunación. *Vacunas*. 2005;6:92-106.
20. Salleras L, Domínguez A, Vidal J, Plans P, Salleras M, Taberner JL. Seroepidemiology of varicella-zoster virus infection in Catalonia (Spain). Rationale for universal vaccination programmes. *Vaccine*. 2001;19:183-8.
21. La Russa P. Clinical manifestations of varicella. En: Arvin AM, Gershon AA, editors. *Varicella-zoster virus*. Cambridge: Cambridge University Press; 2000; p. 206-19.
22. Danovaro-Holliday MC, Gordon ER, Jumaan AO, Woernle C, Judy RH, Scott Schmid D, et al. High rate of varicella complications among Mexican-born adults Alabama. *Clin Infect Dis*. 2004;39:1633-9.
23. Feldman S, Hughes W, Daniel C. Varicella in children with cancer: 77 cases. *Pediatrics*. 1975;80:388-97.
24. Watson BH, Foster JA, White CJ, Laufer D. Varicella in the normal and immunocompromised host. *Bailliere's Clin Infect Dis*. 1996;3:425-38.
25. Enders G, Miller E. Varicella and herpes zoster in pregnancy and the newborn. En: Arvin AM, Gershon AA, editors. *Varicella-zoster virus*. Cambridge: Cambridge University Press; 2000. p. 206-19.
26. Coplan P, Black S, Rojas C, Shinefield H, Ray P, Lewis E, et al. Incidence and hospitalization rates of varicella and herpes zoster before varicella vaccine introduction: a baseline assessment of the shifting epidemiology of varicella disease. *Pediatr Infect Dis J*. 2001;20:641-5.
27. 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.
28. Gil A, González A, Oyáguéz I, San-Martín M, Carrasco P. The burden of severe varicella in Spain, 1995-2000 period. *Eur J Epidemiol*. 2004;19:699-702.
29. Gil A, San-Martín M, Carrasco P, González A. Epidemiology of severe varicella-zoster virus infection in Spain. *Vaccine*. 2004;22:3947-51.
30. 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.
31. Tsolia M, Gershon AA, Steinberg SP, Gelb L. Live attenuated varicella vaccine: Evidence that the virus is attenuated and the importance of the skin lesions in transmission of varicella-zoster virus. *J Pediatr*. 1990;116:184-9.
32. André FE. Summary of clinical studies with the OKA live varicella vaccine produced by Smith Kline-RIT. *Biken J*. 1984;27:89-98.
33. Product Monograph Varilrix®. GlaxoSmithKline. September 12, 2002.
34. Salleras L, Moraga F, Salleras M, Domínguez A, Prat A. Inmunogenicidad y eficacia protectora de la vacuna de la varicela atenuada y efectividad e impacto de la vacunación universal de la población infantil. *Vacunas*. 2006;7:168-80.
35. Ellis RW. Varicella vaccine. *Vaccine*. 1995;13:1387-8.
36. Product Monograph Varivax® III. Merck Frosst Canada and CO. March 14, 2003.
37. Kraiouchkine N, Shaw AR, Keller PM, Distefano DJ. Comparison of the complete genome sequences of varicella zoster virus Oka/Merck (Varivax) and Oka/GSK (Varilrix). In 43rd Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy; september 14-17, 2003 [abstract 6-1652]. Chicago, Washington DC. American Society for Microbiology.
38. Gershon AA. Human immune responses to live attenuated varicella vaccine. *Rev Infect Dis*. 1991;13 Suppl 11:957-9.
39. Provost PJ, Krahl DL, Kuter BJ, et al. Antibody assays suitable for assessing immune responses to live varicella vaccine. *Vaccine*. 1991;9:111-6.
40. Wasmuth EH, Miller WJ. Sensitive enzyme-linked immunosorbent assay for antibody to varicella zoster virus using purified VZV glycoprotein antigen. *J Med Virol*. 1990;32:189-93.
41. Watson B, Boardman C, Laufer D, Piercy S, Tustin N, Olaleye D, et al. Humoral and cell mediate immune responses in healthy children after one or two doses of varicella vaccine. *Clin Infect Dis*. 1995;20:316-9.
42. Gershon AA, LaRussa P, Hardy I, Steinberg S, Silverstein R. Varicella vaccine: the American experience. *J Infect Dis*. 1992;166 Suppl:63-8.
43. White CJ, Kuter BJ, Hildebrand CS, Isganitis KL, Matthews H, Miller WJ, et al. Varicella vaccine (Varivax) in healthy children and adolescents. Results from clinical trials, 1987 to 1989. *Pediatrics*. 1991;87:604-10.
44. Weibel RE, Neff BJ, Kuter BJ, Guess HA, Rothenberger CA, Fitzgerald AJ, et al. Live attenuated varicella vaccine: efficacy trial in healthy children. *N Engl J Med*. 1984;310:1409-15.
45. Kuter BJ, Weibel RE, Guess HA, Mathews H, Morton DM, 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;9:643-7.
46. Arbeter AM, Starr SE, Plotkin SA. Varicella vaccine studies in healthy children and adults. *Pediatrics*. 1986;78 Suppl:748-56.
47. Arbeter AM, Starr SE, Preblud SR, Ihara T, Paciorek PM, Miller DS, et al. Varicella vaccine trials in healthy children: a summary of comparative an follow-up studies. *Am J Child*. 1984;138:434-8.
48. Johnson CE, Shurin PA, Fattlar D, Rome LP, Kumar ML. Live attenuated varicella vaccine in healthy 12-to 24-month-old children. *Pediatrics*. 1988;81:512-8.
49. Weibel RE, Kuter BJ, Neff BJ, Rothenberger LA, Fitzgerald AJ, Connor KA, et al. Live Oka/Merck varicella vaccine in healthy children: further clinical and laboratory assessment. *JAMA*. 1985;254:2435-9.
50. White CJ. Clinical trials of varicella vaccine in healthy children. *Infect Dis Clin North Am*. 1996;10:595-607.
51. Meurice F, De Bouver JL, Vandevoorde 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 3:324-9.
52. Just M, Berger R, Luescher D. Live varicella vaccine in healthy individuals. *Postgrad Med J*. 1985;61 Suppl 4:129-32.
53. André FE. Summary of clinical studies with the OKA live varicella vaccine produced by Smith Kline-RIT. *Biken J*. 1984;27:89-98.
54. Ramkison A, Coovadia HM, Yugnundan P, Haffejer IE, Meurice F, Vandevoorde D. Immunogenicity and safety of a live attenuated varicella vaccine in healthy Indian children aged 9-24 months. *S Afr Med J*. 1995;85:1295-8.
55. Tan AYS, Connett CJ, Connett GJ, Quek SC, Yap HK. Use of reformulated OKA Strain varicella vaccine (SKB/OKA) in healthy children. *Eur J Pediatr*. 1996;155:706-11.
56. Varis T, Vesikari T. Efficacy of high-titer attenuated varicella vaccine in healthy young children. *J Infect Dis*. 1996;174 Suppl 3:330-4.
57. Lau YL, Vessey SJ, Chan IS, Lee TL, Huang LM, Lee CY. A comparison of safety, tolerability and immunogenicity of Oka/Merck varicella vaccine and Varilrix in healthy children. *Vaccine*. 2002;20:2942-9.
58. Arbeter AM. Clinical trials of varicella vaccine in healthy adolescents and adults. *Infect Dis Clin North Am*. 1996;10:609-15.
59. 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.
60. Ndumbe PM, Cradock-Watson JR, Mac Queen S, Dunn H, Andre F, Davis EG, et al. Immunization of healthy adults with live attenuated varicella vaccine. *J Infect Dis*. 1992;165:852-8.
61. Barzaga NC, Florece RH, Bock HL. Reactogenicity and immunogenicity of a varicella vaccine in Healthy seronegative and seropositive subjects. *South East Asian J Trop Med Public Health*. 2002;33:259-67.
62. Tlesnik V, Prikazsky V, Petvaldsk L. Protective effect of vaccination against chickenpox. *Epidemiol Mikrobiol Imunol*. 2000;49:143-7.
63. Kusowon P, Sutra S, Kosalaraska P. Advantage of a two-dose versus one dose varicella vaccine in healthy non-immune teenagers and young adults. *Southeast Asian J Trop Med Public Health*. 2004;35:697-701.
64. Salleras L, Domínguez A, Navas E. Evaluación de la eficacia de las vacunas y de la efectividad de los programas de vacunaciones. En: Salleras L, editor. *Vacunaciones preventivas*. 2.ª ed. Barcelona: Masson; 2003.
65. Clements DA, Moreira SP, Coplan PM, Bland CL, Walter EB. Postlicensure study of varicella vaccine effectiveness in a day care setting. *Pediatric Infect Dis J*. 1999;18:1047-50.
66. Vázquez M, La Russa PS, Gershon AA, Steinberg SP, Freudingman K, Shapiro ED. The effectiveness of the varicella vaccine in clinical practice. *N Engl J Med*. 2001;344:955-60.
67. Vázquez M, LaRussa PS, Gershon AA, Nicolai LM, Muehlenbein CE, Steinberg SP, et al. Effectiveness over time of varicella vaccine. *JAMA*. 2004;291:851-5.
68. 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.

69. Passwell JH, Hemo B, Levi Y, Ramon R, Friedman N, Lerner-Geva L. Use of a computerized database to study the effectiveness of an attenuated varicella vaccine. *Pediatr Infect Dis J*. 2004;23:221-6.
70. Sheffer R, Segal D, Rahamani S, Dalal I, Linhart Y, Stein M, et al. Effectiveness of the Oka/GSK attenuated varicella vaccine for the prevention of chickenpox in clinical practice in Israel. *Pediatr Infect Dis J*. 2005;24:434-7.
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. 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.
73. Galil K, Lee B, Strine T, Carraher C, Baughman AL, Eaton M, et al. Outbreak of varicella at a day-care center despite vaccination. *N Engl J Med*. 2002;347:1909-15.
74. Tugwell BD, Lee LE, Lorber K, Gillette H, Lorber EM, Hedberg K, et al. Chickenpox outbreak in a highly vaccinated school population. *Pediatrics*. 2004;113:455-9.
75. Buchholz U, Moolenaar R, Peterson C, Mascola L. Varicella outbreaks after vaccine licensure: should they make you chicken? *Pediatrics*. 1999;104:561-3.
76. Dworkin MS, Jennings CE, Roth-Thomas J, et al. An outbreak of varicella among children attending preschool and elementary school in Illinois. *Clin Infect Dis*. 2002;35:102-4.
77. 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.
78. Marin M, Nguyen HQ, Keen J, Jumaan AO, Mellen PM, Hayes EB, et al. Importance of catch-up vaccination: experience from a varicella outbreak, Maine, 2002-2003. *Pediatrics*. 2005;115:900-5.
79. Haddad MB, Hill MB, Pavia AT, Green CE, et al. Vaccine effectiveness during a varicella outbreak among schoolchildren: Utah, 2002-2003. *Pediatrics*. 2005;115:1488-93.
80. Miron D, Lavi I, Kitov R, Hendler A. Vaccine effectiveness and severity of varicella among previously vaccinated children during outbreaks in day-care centers with low vaccination coverage. *Ped Infect Dis J*. 2005;24:233-6.
81. López AS, Guris D, Zimmerman L, Gladden L, Moore T, Haselow DT, et al. One dose of varicella vaccine does not prevent school outbreaks: is it time for a second dose? *Pediatrics*. 2006;117:1070-7.
82. Takahashi M, Otsuka T, Okuno Y, Asano Y, Yazaki T, Isomura S. Live vaccine used to prevent the spread of varicella in children in hospital. *Lancet*. 1974;2:1288-90.
83. Naganuma Y, Osawa S, Takahashi R. Clinical application of a live varicella vaccine (OKA strain) in a hospital. *Biken J*. 1984;27:59-61.
84. Asano Y, Nakayama H, Yazaki T, Ito S, Isomura S, Takahashi M. Protective efficacy of vaccination in children in four episodes of natural varicella and zoster in the ward. *Pediatrics*. 1977;59:8-12.
85. Asano Y, Yazaki T, Miyata T, Nakayama H, Hirose S. Application of a live attenuated varicella vaccine to hospitalized children and its protective effect on spread of varicella infection. *Biken J*. 1975;18:35-40.
86. Asano Y, Iwayama S, Miyata T, Yazaki T, Ozaki T, Tsuzuki K, et al. Spread of varicella in hospitalized children having no direct contact with an indicator zoster case and its prevention by a live vaccine. *Biken J*. 1980;23:157-61.
87. Katsushima N, Yazaki N, Sakamoto M, Fujiyama J, Nakagawa M, Okuyama Y, et al. Application of a live varicella vaccine to hospitalized children and its follow-up study. *Biken J*. 1982;25:29-42.
88. Katsushima N, Yazaki N, Sakamoto M. Effect and follow-up study on varicella vaccine. *Biken J*. 1984;27:51-8.
89. Salzman MB, García C. Postexposure varicella vaccination in siblings of children with active varicella. *Pediatr Infect Dis J*. 1998;17:256-7.
90. Watson B, Seward J, Yang A, Witte P, Lutz J, Chan C, et al. Postexposure effectiveness of varicella vaccine. *Pediatrics*. 2000;105:84-8.
91. CDC. Prevention of varicella. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR*. 1996;45:1-36.
92. CDC. Prevention and control of varicella. *MMWR*. 1999;48:1-6.
93. Seward KF, Watson BM, Peterson CL, Mascola L, Pelosi JW, Zhang JX, et al. Varicella disease after the introduction of varicella vaccine in the United States 1995-2000. *JAMA*. 2002;287:606-11.
94. Quian J, Romero C, Dalorso P, Cerisola A, Rüttimann R. Resultados de la vacunación universal a niños de un año con vacuna de la varicela en Montevideo, Uruguay. *Arch Pediatr Urug*. 2003;74:259-67.
95. Mullooly JP, Maher JE, Drew L, Schuler R, Hu W. Evaluation of the impact of an HMO's varicella vaccination program on incidence of varicella. *Vaccine*. 2004;22:1480-5.
96. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Decline in annual incidence of varicella: selected states, 1990-2001. *MMWR*. 2003;52:884-5.
97. Seward JF. Update on varicella. *Ped Infect Dis J*. 2001;20:619-21.
98. Vázquez M. Varicella infections and varicella vaccine in the 21st century. *Pediatr Infect Dis J*. 2004;23:871-2.
99. Zhou F, Harpaz R, Jumaan AO, Winston CA, Shefer A. Impact of varicella vaccination on health care utilization. *JAMA*. 2005;294:797-802.
100. Staat MA, Meinen-Derr J, Welch T, Roberts NE, Jamison L, Gerber MA, et al. Varicella-related hospitalization and emergency department visit rates, before and after introduction of varicella vaccine, among white and black children in Hamilton County, Ohio. *Pediatrics*. 2006;117:833e-9e.
101. Chant KG, Sullivan EA, Burgess MA, Ferson MJ, Forrest JM, Baird LM, et al. Varicella-zoster virus infection in Australia. *Aust N Z J Public Health*. 1998;22:413-8. Erratum in: *Aust N Z J Public Health*. 1998;22:630.
102. Lam MS, Chew SK, Allen DM, Monterio EH. Fatal varicella infections in Singapore. *Singapore Med J*. 1993;34:213-5.
103. Bramley JC, Jones IG. Epidemiology of chickenpox in Scotland: 1981 to 1998. *Commun Dis Public Health*. 2000;3:282-7.
104. Boelle PY, Hanslik T. Varicella in non-immune persons: incidence, hospitalization and mortality rates. *Epidemiol Infect*. 2002;129:599-606.
105. Fairley CK, Miller E. Varicella-zoster virus epidemiology: a changing scene? *J Infect Dis*. 1996;174 Suppl 3:314-9.
106. Rawson H, Crampin A, Noah N. Deaths from chickenpox in England and Wales 1995-7: analysis of routine mortality data. *BMJ*. 2001;323:1091-3.
107. Quian J, Dall'Orso P, Romero C, Cerisola A, Protasio A. Análisis de los resultados de la inmunización universal a los 12 meses de edad con vacuna de la varicela, a través de las consultas externas y las hospitalizaciones en el Centro de Referencia Pediátrico de Uruguay. *Vacunas*. 2005;6:77-81.
108. Quian J, Romero C, Cerisola A, Dalorso P, Rüttimann R, Verstraeten T. Epidemiology of varicella in Uruguay 4 years since the start of universal mass vaccination [abstract n.º 110]. 23rd Annual Meeting of the European Society for Pediatric Infectious Diseases. ESPID Valencia (Spain), 18-20 de mayo de 2005.
109. Verstraeten T, Quian J, Rüttimann R. High degree of herd immunity among children of all ages following universal mass vaccination of 12 months old in Uruguay. [abstract n.º 116]. 23rd Annual Meeting of the European Society for Pediatric Infectious Diseases. ESPID Valencia (Spain), 18-20 de mayo de 2005.
110. Quian J, Cerisola A, Romero C, Dalorso P, Delfino A, Rüttimann R, et al. Neurologic complications in children hospitalized with varicella before and after the start of the universal mass vaccination of children at the age of 1 year [abstract n.º 399]. 23rd Annual Meeting of the European Society for Pediatric Infectious Diseases. ESPID Valencia (Spain), 18-20 de mayo de 2005.
111. Committee on Infectious Diseases of the American Academy of Pediatrics. Recommendations for the use of live attenuated varicella vaccine. *Pediatrics*. 1995;95:791-6.
112. Guide for Adult Immunization. 3rd ed. Philadelphia: American College of Physicians; 1994.
113. Diez-Domingo J, Gil A, San-Martín M, González A, Esteban J, Baldo JM, et al. Seroprevalence of varicella among children and adolescents in Valencia, Spain. Reliability of the parent's reported history and the medical file for identification of potential candidates for vaccination. *Human Vaccines*. 2005;1:201-8.
114. Heininger U, Seward JF. Varicella. *Lancet*. 2006;368:1365-76.
115. Chaves SS, Gargiullo P, Zhang JX, Civen R, Guris D, Mascola L, et al. Loss of vaccine-induced immunity to varicella over time. *N Engl J Med*. 2007;356:1121-9.
116. Salleras L. Vacunación universal de la población infantil con la vacuna antivariélica atenuada: ¿son necesarias dos dosis de vacuna? *Vacunas*. 2006;7:141-3.
117. Verstraeten T, Jumaan AO, Mullooly JP, Seward JF, Izurieta HS, DeStefano F, et al. Vaccine Safety Datalink Research Group. A retrospective cohort study of the association of varicella vaccine failure with asthma, steroid use, age at vaccination, and measles-mumps-rubella vaccination. *Pediatrics*. 2003;112:98e-103e.
118. Watson B. Varicella-zoster vaccine in the USA: success for control of disease severity, but what next? *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2005;3:105-15.
119. Arvin A, Gershon A. Control of varicella: why is a two-dose schedule necessary? *Ped Infect Dis J*. 2006;25:475-6.
120. Kuter B, Matthews H, Shinefield H, Black S, Dennehy P, Watson B, et al. Ten year follow-up of healthy children who received one or two injections of varicella vaccine. *Ped Infect Dis J*. 2004;23:132-7.
121. Watson B, Rothstein E, Bernstein H, Arbeter A, Arvin A, Chartrand S, 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.
122. Vesikari T, Catherine Sadzot-Delvaux C, Bernard Rentier B, Gershon A. Increasing coverage and efficiency of measles, mumps, and rubella vaccine and introducing universal varicella vaccination in Europe: a role for the combined vaccine. *Pediatr Infect Dis J*. 2007;26:632-8.

123. American Academy of Pediatrics. Committee of Infectious Diseases. Prevention of varicella: recommendations for use of varicella vaccines in children, including a recommendation for a routine 2-dose varicella immunization schedule. *Pediatrics*. 2007;120:221-31.
124. Oxman MN. Clinical manifestations of herpes zoster. En: Arvin AM, Gershon AA, editors. *Varicella zoster virus: virology and clinical management*. Cambridge: Cambridge University Press; 2000. p. 246-75.
125. Hope-Simpson RE. Postherpetic neuralgia. *J R Coll Gen Pract*. 1975;25:571-5.
126. Dworkin RH, Portenoy RK. Pain and its persistence in herpes zoster. *Pain*. 1996;67:241-51.
127. Kost RG, Straus SE. Postherpetic neuralgia: pathogenesis, treatment, and prevention. *N Engl J Med*. 1996;335:32-42.
128. White CJ. Herpes zoster and quality of life: a self-limited disease with severe impact. *Neurology*. 1995;45:Suppl 8:52-3.
129. Dworkin RH, Schmader KE. The treatment and prevention of postherpetic neuralgia. *Clin Infect Dis*. 2003;36:877-82.
130. Thomas SL, Hall AJ. What does epidemiology tell us about risk factors for herpes zoster? *Lancet Infect*. 2004;4:26-33.
131. Opstelten W, Mauritz JW, De Wit NJ, Van Wijck AJ, Stalman WA, Van Essen GA. Herpes zoster and postherpetic neuralgia: incidence and risk indicators using a general practice research database. *Fam Pract*. 2002;19:471-5.
132. Gershon A, LaRussa P, Steinberg S, Lo SH, Mervish N, Meier P. The protective effect of immunologic boosting against zoster: an analysis in leukemic children who were vaccinated against chickenpox. *J Infect Dis*. 1996;173:450-3.
133. Brisson M, Edmunds WJ. The cost-effectiveness of varicella vaccination in Canada. *Vaccine*. 2002;20:1113-25.
134. Feldman S, Hugues WT, Kim HY. Herpes zoster in children with cancer. *Am J Dis Child*. 1973;126:178-84.
135. Shepp D, Dandliker P, Meyers J. Current therapy of varicella zoster virus infection in immunocompromised patients. *Am J Med*. 1988;85 Suppl 2A:96-8.
136. Whitley R, Hitly M, Haynes R, Bryson Y, Connor JD, Soong SJ, et al. Vidarabine therapy of varicella in immunosuppressed patients. *J Pediatr*. 1982;101:125-31.
137. Whitley R, Soong S, Dolin R, Betts R, Linnemann C, Alford C, and the NIAID Collaborative Study Group. Early vidarabine to control the complications of herpes zoster in immunosuppressed patients. *N Engl J Med*. 1982;307:971-5.
138. Yih WK, Brooks DR, Lett SM, Jumaan AO, Zhang Z, Clements KM, et al. The incidence of varicella and herpes zoster in Massachusetts as measured by the Behavioral Risk Factor Surveillance System (BRFSS) during a period of increasing varicella vaccine coverage, 1998-2003. *BMC Public Health*. 2005;5:68.
139. Jumaan AO, Yu O, Jackson LA, Bohlke K, Galil K, Seward JF. Incidence of herpes zoster, before and after varicella-vaccination-associated decreases in the incidence of varicella, 1992-2002. *J Infect Dis*. 2005;191:1999-2001.
140. Berger R, Florent G, Just M. Decrease of the lymphoproliferative response to varicella-zoster virus antigen in the aged. *Infect Immunol*. 1981;32:24-7.
141. Burke BL, Steele RW, Beard OW, Wood JS, Cain TD, Marmer DJ. Immune response to varicella-zoster in the aged. *Arch Intern Med*. 1982;142:291-3.
142. Ragozzino MW, Melton LF III, Kurland LT, Chu CP, Perry HO. Population-based study of herpes zoster and its sequelae. *Medicine (Baltimore)*. 1982;61:310-6.
143. Donahue JG, Choo PW, Manson JE, Platt R. The incidence of herpes zoster. *Arch Intern Med*. 1995;155:1605-9.
144. Oxman MN. Immunization to reduce the frequency and severity of herpes zoster and its complications. *Neurology*. 1995;45:Suppl 8:41-6.
145. Levin MJ. Use of varicella vaccines to prevent herpes zoster in older individuals. *Arch Virol*. 2001;17 Suppl:151-60.
146. Levin MJ, Murray M, Rotbart HA, Zerbe GO, White J, Hayward AR. Immune response of elderly individuals to a live attenuated varicella vaccine. *J Infect Dis*. 1992;166:253-9.
147. Levin MJ, Barber D, Goldblatt E, Jones M, LaFleur B, Chan C, et al. Use of a live attenuated varicella vaccine to boost varicella-specific immune responses in seropositive people 55 years of age and older: duration of booster effect. *J Infect Dis*. 1998;178:Suppl 1:109-12.
148. Trannoy E, Berger R, Hollander G, Bailleux F, Heimendinger P, Vuillier D, et al. Vaccination of immunocompetent elderly subjects with a live attenuated OKA strain of varicella zoster virus: a randomized, controlled, dose-response trial. *Vaccine*. 2000;18:1700-6.
149. Redman RL, Nader S, Zernobi L, Liu C, Wong RM, Brown BW, et al. Early reconstitution of immunity and decreased severity of herpes zoster in bone marrow transplant recipients immunized with inactivated varicella vaccine. *J Infect Dis*. 1997;176:578-85.
150. Kimberlin DW, Whitley RJ. Varicella-zoster vaccine for the prevention of herpes zoster. *N Engl J Med*. 2007;356:1338-43.
151. Hornberger J, Robertus K. Cost-effectiveness of a vaccine to prevent herpes zoster and postherpetic neuralgia in older adults. *Ann Intern Med*. 2006;145:317-25.
152. Koplan JP, Harpaz R. Shingles vaccine: effective and costly or cost-effective? *Ann Intern Med*. 2006;145:386-7.
153. Rothberg MB, Virapongse A, Smith KJ. Cost-effectiveness of a vaccine to prevent herpes zoster and postherpetic neuralgia in older adults. *Clin Infect Dis*. 2007;44:1280-8.
154. ACIP provisional recommendations for the use of zoster vaccine. Atlanta: Centers for Disease Control and Prevention, 2006 [citado 5 Mar 2007]. Disponible en: http://www.cdc.gov/nip/recs/provisional_rec/zoster-11-20-06.pdf