Facultad de Ciencias de la Salud
Sección de Farmacia

Departamento de Bioquímica, Microbiología, Biología Celular y Genética.

TRABAJO DE FIN DE GRADO:

VENTAJAS E INCONVENIENTES DE LA VACUNACIÓN TEMPRANA FRENTE AL VIRUS DE LA VARICELA.

Alumna: Victoria Martín Torres

Tutora: Teresa Ruiz Martín

San Cristóbal de La Laguna

Junio 2017

Índice

1.-Abstract 3

2.- Introducción 4

2.1.- Características generales de los herpesvirus. 4

2.2.- El virus varicela-zóster (VVZ) 5

3.- Objetivo del trabajo. 7

4.- Resultados y discusión 7

4.1.- La vacunación frente al VVZ. 7

4.2.- Ventajas de la vacunación temprana 9

4.3.- Inconvenientes de la vacunación 10

4.4.- Discusión. 11

5.-Conclusiones. 13

6.- Bibliografía 14

1.-Abstract

The varicella-zoster virus is an herpesvirus that produces two different clinical syndromes: varicella, a very contagious disease of universal distribution, which generally occurs at an early age, and herpes zoster, caused by the reactivation of the virus that has remained dormant in the organism of those who have previously had chickenpox. Although chickenpox is a disease, and in most cases, benign, it can produce major complications that require hospitalization and even, in a few cases, leads to death.

Varicella vaccines based on an attenuated strain of the virus have been marketed since 1974 and they have proved to be safe and very effective in the prevention of the disease. However, there has been some controversy about which is the more convenient age to start vaccination: on one side, there are supporters in favor of managing the first dose of the vaccine at an early age (12-18 months of age) and a second dose at 2-4 years; on the other hand, those ones which argue that since chickenpox is usually a benign disease, only teenagers over 12, who have not previously suffered the disease should be vaccinated. As a result, over the last few years this controversy has led to changes concerning the criteria of administration and sale of this vaccine by the Spanish Ministry of Health.

In the present work, it has been carried out a bibliographical study on the advantages and disadvantages of these two patterns of vaccination to try to reach a conclusion on whether or not it's is convenient to include this vaccine into the immunization schedule at the childhood or, at least, whether or not it is reasonable to recommend to parents the vaccination for their children at an early age. The data analyzed indicate that early vaccination presents clear advantages over the vaccination in preadolescence, one of them being a significant decrease in the incidence of the disease, its complications and hospitalizations as well as in the mortality rates associated with it, not only among the individuals vaccinated but also among the non-vaccinated population, as it reduces or interrupts the circulation of the virus.

The published results relating to the safety and efficacy of varicella vaccine are in favor of the last decision of the Spanish Ministry of Health, adopted in 2016, which allows the free sale of the vaccine at pharmacies and to include early vaccination against this disease in the recommended vaccination schedule in Spain.

2.- Introducción

La práctica de la vacunación de forma generalizada ha sido un gran éxito sanitario que ha permitido la erradicación de la viruela y la casi total desaparición de algunas otras enfermedades infecciosas, tales como la poliomielitis [1,2]. A pesar de ello, la administración de algunas vacunas ha sido a veces controvertida. Una de tales vacunas, sobre la que ha habido dudas respecto al momento en el que iniciar la inmunización, ha sido la vacuna contra la varicela [3].

2.1.- Características generales de los herpesvirus.

La varicela es una enfermedad causada por un herpesvirus. Estos virus (VH) pertenecen a la Familia *Herpesviridae*, la cual se subdivide en 3 subfamilias (Tabla 1).

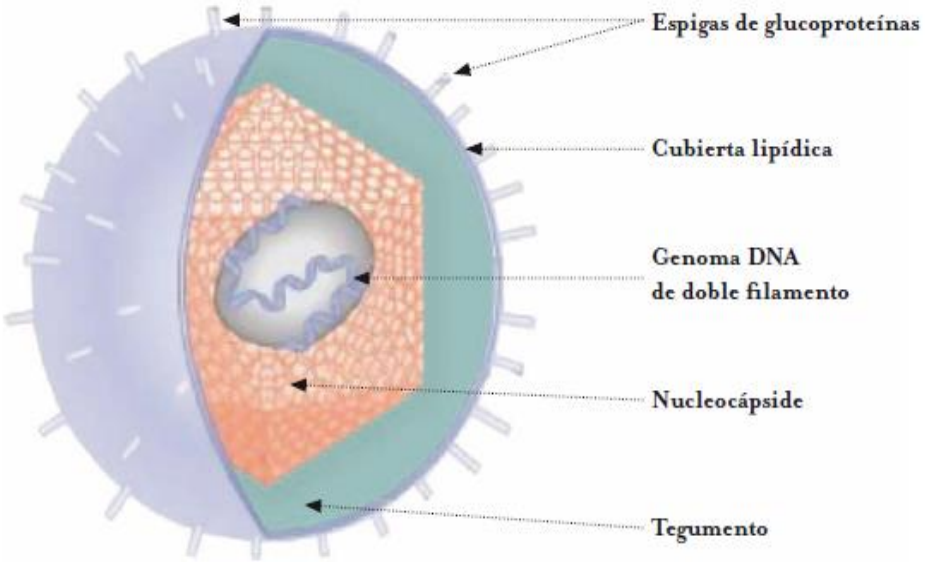
Estos virus, salvo el virus herpes humano (VHH)-8, son ubicuos y suelen producir enfermedades benignas, sobre todo en niños, aunque provocan una morbimortalidad significativa, especialmente en personas inmunodeprimidas.

Tabla 1: Clasificación de los virus de la Familia *Herpesviridae*.

Subfamilia	Virus	Principal célula diana	Zona de latencia	Formas de contagio
Alphaherpesvirinae				
	Herpes simplex tipo 1 (VHH1)	Células mucoepiteliales	Neuronas	Contacto directo
	Herpes simplex 2 (VHH2)	Células mucoepiteliales	Neuronas	Contacto directo
	Virus de la varicela-zóster (VHH3)	Células mucoepiteliales y linfocitos T	Neuronas	Respiratoria y contacto directo
Betaherpesvirinae				
	Citomegalovirus (VHH5)	Monocitos, granulocitos, linfocitos, y células epiteliales	Monocitos, células pluripotenciales mieloides	Contacto directo, transfusiones, trasplantes y congénito
	Virus herpes linfótropo (VHH6)	Linfocitos	Linfocitos T	Saliva
	Virus herpes humano 7	Linfocitos	Linfocitos T	Saliva
Gammaherpesvirinae				
	Virus de Epstein-Barr (VHH4)	Linfocitos B y células epiteliales	Linfocitos B	Saliva
	Virus relacionado con el sarcoma de Kaposi (VHH8)	Linfocitos y otras células	Linfocitos B	Contacto directo

Los herpesvirus son virus de gran tamaño. Los viriones presentan una cápsida icosaédrica rodeada por una envuelta que contiene glucoproteínas víricas. En su interior se encuentra el genoma constituido por una molécula de ADN bicatenario lineal (Figura 1). El tegumento, situado entre la envuelta y la cápsida, contiene las enzimas necesarias para la replicación del virus [5]

Figura 1. Estructura de un herpesvirus. (Tomado de [13])

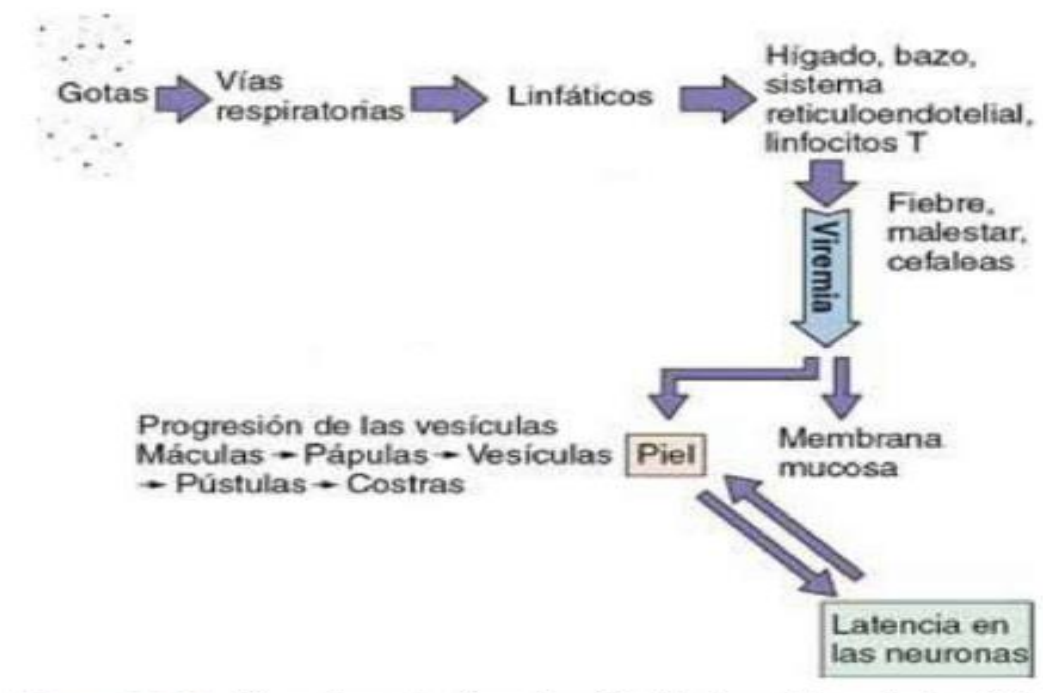


2.2.- El virus varicela-zóster (VVZ)

El VVZ es un patógeno altamente contagioso. En el ser humano causa dos síndromes clínicos diferentes: la varicela, generalmente en la infancia, y el herpes zóster, o culebrilla, en personas de edad avanzada.

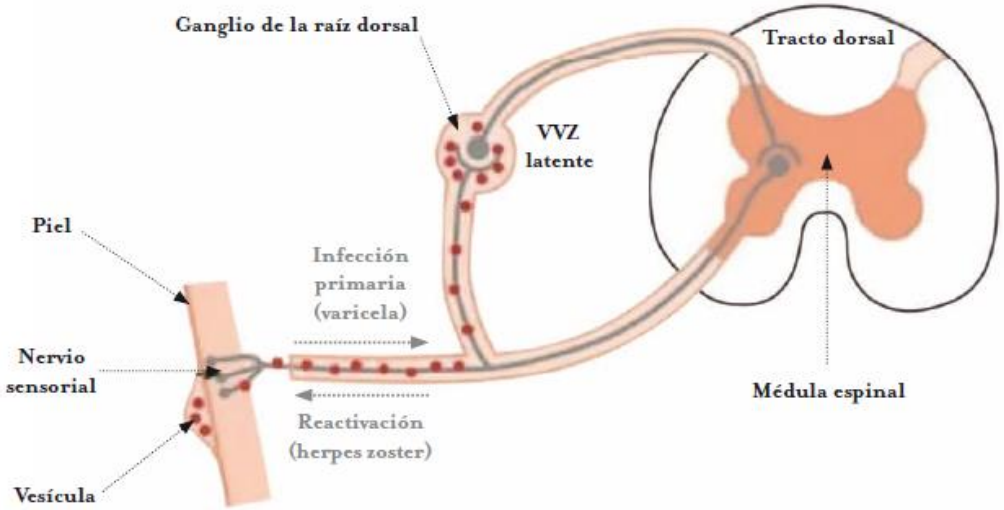
En la varicela, la transmisión se produce por contacto directo o gotas de Flügge [4]. La infección primaria tiene lugar en las amígdalas y en la mucosa de las vías respiratorias. El virus viaja por el torrente circulatorio y el sistema linfático hasta alcanzar las células del sistema reticuloendotelial. Después de 11-13 días tiene lugar una segunda viremia: el virus infecta a linfocitos T que lo transportan hasta las células epiteliales produciéndose un exantema dérmico vesiculopustuloso, fiebre y otros síntomas propios de la enfermedad [5] (Figura 2).

Figura 2. Diseminación del VVZ en el organismo humano. (Tomado de [5])



Tras la infección primaria el virus pasa a un estado de latencia en los ganglios neuronales y los nervios craneales, que cuando se reactiva, en diversas situaciones, da lugar al herpes zóster (Figura 3).

Figura 3. Latencia y reactivación del VVZ. (Tomado de [13])



Aproximadamente del 20 al 30% de las personas desarrollan esta enfermedad, con una incidencia que aumenta notablemente a partir de los 50 años [6]. Produce dolor, ardor o sensación de hormigueo, picazón y ampollas en la piel inervada por el nervio afectado (dermatoma), generalmente en cintura, pecho, estómago, espalda o alrededor de los ojos y la frente. Se denomina neuralgia postherpética el dolor que dura tres meses o más después de la aparición de la erupción. Este dolor puede ir de leve a grave y causar insomnio, pérdida de peso, depresión y discapacidad [7].

3.- Objetivo del trabajo.

Los cambios que se han producido en España en los últimos años con respecto a la vacunación temprana contra la varicela nos han llevado a plantearnos hacer un estudio de lo publicado hasta el momento sobre las ventajas e inconvenientes de esta pauta de vacunación, para sentar las bases para la formación de un criterio objetivo sobre si es conveniente o no incluir esta vacuna en el calendario oficial de inmunización infantil o, al menos, si es o no razonable recomendar a los padres y madres la vacunación a edad temprana.

4.- Resultados y discusión

4.1.- La vacunación frente al VVZ.

La vacuna de la varicela es una vacuna de virus vivo atenuado preparada con la cepa Oka del VVZ [9]. Este tipo de vacunas consiste en preparaciones del virus que se replica "in vivo" en el huésped de forma similar al agente infeccioso nativo, originando una infección más leve que la producida por el virus natural, pero con la misma capacidad para provocar una respuesta inmune, tanto celular como humoral. La gran inmunogenicidad de estas vacunas provoca generalmente una protección a largo plazo y con un mínimo de dosis [8].

En la actualidad existen diferentes vacunas frente al VVZ (Tabla 2).

Tabla 2: Características principales de las distintas vacunas frente al VVZ autorizadas en España.

Vacuna	**Varivax®**	**Varilrix®**	**Zostavax®**	**ProQuad®**
Nº de cepas de la vacuna	Monovalente	Monovalente	Monovalente	Tetravalente
Laboratorio	Sanofi Pasteur MSD	Glaxosmithkline Biologicals, SA	Msd Vaccins	Msd Vaccins
Cepas	Oka/Merck	Oka/Rit	Oka/Merck	sarampión cepa Enders' Edmonston parotiditis cepa Jeryl Lynn (Nivel B) rubéola cepa Wistar RA 27/3 varicela cepa Oka/Merck
Título (UFP)	≥ 1.350 UFP	$\geq 10^3$ UFP	> 19.400 UFP	3,99 log10 UFP
Indicaciones	Prevención de la varicela	Prevención de la varicela	Prevención del HZ[1] y de la NPH[2]	Vacunación simultánea frente a SARUPA* y varicela
Fecha de autorización en España	14/10/2003	Fecha de la primera autorización: 05/diciembre/1997 Fecha de la última renovación: 05/diciembre/2007	Fecha de la primera autorización: 19 de Mayo de 2006 Fecha de la última renovación: 24 de Marzo de 2011	Fecha de la primera autorización: 6 Abril 2006 Fecha de la última renovación: 17 Marzo 2011
Estado de comercialización	Comercializado	Comercializado	Comercializado	No comercializado

*SARUPA: sarampión, rubéola y parotiditis

1: herpes zóster; **2**: neuralgia postherpética

Además de las anteriores, existen al menos otras dos vacunas en fase de estudio:

- La vacuna HZ/su, una vacuna recombinante preparada con la glicoproteína E de la envuelta del virus que es el objetivo principal de las respuestas específicas de los linfocitos T CD4+. La vacuna se encuentra en fase III de ensayo clínico y ha mostrado su eficacia en adultos mayores de 50 años [10, 11, 12]

- Otra vacuna, que sustituye la cepa Oka por una cepa en la que se ha delecionado la ORF7 del genoma del virus que codifica para un factor neurotrópico necesario para la infección y para la propagación viral en las neuronas. Este mutante carece de capacidad para infectar la piel y el tejido nervioso "in vivo" [10].

La vacunación frente a la varicela, en distintos países y en las distintas comunidades autónomas españolas, suele hacerse siguiendo dos estrategias diferentes:

a) Vacunación universal en la infancia (o vacunación temprana), que consiste en la vacunación de todos los niños con una primera dosis a partir de los doce meses de edad (en general, 12-18 meses) y una segunda dosis entre los dos y los cuatro años.

b) Vacunación de adolescentes susceptibles, que no hayan sufrido la enfermedad previamente, a partir de los 12 años y también con dos dosis separadas al menos un mes.

Desde el año 2000 la Asociación Española de Pediatría (AEP) recomienda la vacunación temprana frente a la varicela para todos los niños,

En cuanto a la vacunación frente al herpes-zóster, la vacuna Zostavax® está recomendada para adultos inmunocompetentes mayores de 60 años en una sola dosis [13].

4.2.- Ventajas de la vacunación temprana

La eficacia de la vacuna frente a cualquier forma de varicela es de un 95% en niños sanos de edades comprendidas entre los 12 meses y los 12 años, produciendo además una respuesta celular específica. El 97% de los niños muestran títulos de anticuerpos detectables 7-10 años después de la vacunación [14, 15]. Varios estudios realizados en EEUU y en Japón señalan una duración de la inmunidad después de la vacunación de al menos 11 años y 20 años, respectivamente [16,17].

Cuando se administra en adolescentes y en adultos se origina una seroconversión del 78% después de la primera dosis y superior a un 90% después de la segunda dosis. En pacientes inmunodeprimidos la respuesta con dos dosis es similar a la de adultos sanos, aunque se produce de manera más retardada y menor duración [18, 19].

Antes de la introducción de la vacuna, en EEUU se daban anualmente casi cuatro millones de casos de varicela, más de 11.000 hospitalizaciones y de 100 muertes [20]. La introducción de la vacunación universal temprana, tanto en EEUU [21] como en otros países, ha conllevado una reducción drástica de la incidencia de la enfermedad, de sus complicaciones y hospitalizaciones, así como de las tasas de mortalidad asociadas a la misma [10]. La tasa de incidencia de los ingresos hospitalarios ha descendido de 0,5/10.000 en 1993 a 0,1/10.000 en el año 2001 [22]. En Uruguay, después de la introducción de la vacunación temprana con Varilrix®, con coberturas vacunales superiores al 90% [23], además de un descenso de la incidencia de la varicela, se observó una disminución de casi el 75% en los ingresos hospitalarios y en las complicaciones neurológicas de esta enfermedad durante el periodo 1997-2003 [24, 25].

El impacto sobre la mortalidad por varicela, en EE. UU, se ha reducido de 145 muertes anuales en 1990-1994, a 57 en 1999-2001, con un descenso del 66%; esto no solo ha sucedido en niños, sino también en adultos, aunque en menor proporción [26].

Al controlar el virus en la edad infantil no solo disminuye el riesgo de que los niños vacunados padezcan la enfermedad, sino que también disminuye este riesgo en la población no vacunada al disminuir o interrumpirse la circulación del virus [27].

Cabe concluir, por tanto, que la estrategia de vacunación temprana tiene el efecto general de la disminución de la morbimortalidad por varicela [8].

Al iniciarse la vacunación infantil rutinaria frente a la varicela aumentó la preocupación por la posibilidad de que esta práctica incrementara el número de casos de herpes-zóster [28, 29]. Sin embargo, se ha podido comprobar que el programa actual de dos dosis de la vacuna contra la varicela en la edad temprana ha supuesto una reducción de la incidencia y de las hospitalizaciones por herpes-zóster [30, 31]. Se ha comprobado, además, que los niños sanos vacunados contra la varicela demostraron un menor riesgo de padecer herpes-zóster en la edad adulta que aquellos niños que resultaron infectados con el virus salvaje [32].

4.3.- Inconvenientes de la vacunación

Las vacunas frente a la varicela son en general muy seguras y bien toleradas, tanto en sujetos sanos como en inmunodeprimidos. Las reacciones adversas son generalmente leves y se presentan con una frecuencia que oscila entre el 5 y el 35 %. Las más frecuentes son reacciones locales en forma de dolor, enrojecimiento o hinchazón. Los efectos sistémicos son fiebre y exantemas leves que aparecen entre los 5 y 30 días siguientes a la vacunación. Entre un 3 y 5 % de los niños vacunados tienen exantema localizado en la proximidad del lugar de la inyección. Otro porcentaje similar puede presentar un exantema generalizado [33].

Se ha demostrado que los exantemas que aparecen en la primera y segunda semana siguientes a la vacunación están causados casi siempre por

el virus salvaje, mientras que los que aparecen entre la 3ª y la 6ª semana son debidos predominantemente al virus vacunal. La interferencia de una vacuna viral viva administrada antes de la vacuna contra la varicela podría reducir la eficacia de esta vacuna [21].

Como el virus silvestre, el virus vacunal puede establecer latencia con el consiguiente riesgo de reactivación posterior, dando lugar a un episodio de herpes-zóster [10]. Los mecanismos implicados en el establecimiento de la latencia y la reactivación aún son bastante desconocidos [34, 35]. Sin embargo, la incidencia de herpes zóster es entre 4 y 12 veces menor con el virus vacunal que con el virus salvaje, lo que demuestra que el virus atenuado tiene menor capacidad de reactivación.

Aunque no se recomienda vacunar durante el embarazo, ni que la mujer quede embarazada en 1 mes tras la administración de la vacuna, la vigilancia de 928 mujeres expuestas de forma inadvertida a la vacuna previamente o durante el mismo no detectó ningún caso de varicela congénita, por lo que se deduce que su capacidad teratógena es muy baja [33].

4.4.- Discusión.

La varicela es una enfermedad de distribución universal y cuya contagiosidad es muy elevada [36]. En los países de clima templado, como España, el 90-95 % de los casos se produce antes de los 20 años, siendo la máxima incidencia entre los 2 y los 14 años, y sobre todo entre los 2 y 6 años. En los países con climas fríos del norte de Europa, la mayoría de los niños padecen la enfermedad a edades aún más tempranas. [33]

La incidencia anual de la varicela, en ausencia de vacunación, es aproximadamente igual a la cohorte de niños nacidos cada año. En España en la década de los 80 y primeros años de la de los 90 se estimaba que se producían de 350 000 a 400 000 casos cada año que correspondían aproximadamente al número de nacimientos. [33]

En España, las comunidades autónomas de Navarra y Madrid y las ciudades autónomas de Ceuta y Melilla vacunaban, antes de 2014, a todos los niños en el 2º año de vida, dentro de su calendario vacunal, siguiendo así las recomendaciones de la Asociación Española de Pediatría, la Asociación Española de Vacunología y la Sociedad Española de Medicina Preventiva, Salud Pública e Higiene. [33]

En agosto de 2013 se inició, por parte del Ministerio de Sanidad, el bloqueo de la distribución de la vacuna Varivax® (la única de venta libre, puesto que Varilrix® estaba autorizada por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) solo como medicamento de "uso hospitalario"), a las oficinas de farmacia de todas las comunidades autónomas que no tenían incluida esta vacunación para niños de corta edad. Como consecuencia, se impidió la adquisición de la vacuna, aun disponiendo de receta médica, en casi todo el país [37]. En junio de 2014, las autoridades sanitarias españolas acordaron clasificar también la vacuna Varivax® como

medicamento de uso hospitalario, por lo que desde el mes de agosto de ese año dejó de estar disponible en todas las farmacias españolas [33].

Los argumentos del Ministerio de Sanidad para esta prohibición fueron, inicialmente, que se estaba produciendo una sobreprescripción de la vacuna en el ámbito privado, que la varicela es una enfermedad benigna en los niños pequeños y que es en la adolescencia donde pueden presentarse complicaciones. Se argumentó, además, que vacunar, en vez de pasar la enfermedad en la infancia, provocaría más problemas a la larga (más adultos con varicela, más ancianos con herpes zóster), por lo que se estableció como criterio general la vacunación a los doce años para quienes no hubieran padecido previamente la enfermedad [38].

Las limitaciones impuestas por el Ministerio a la vacunación temprana fueron motivo de protesta por parte de las sociedades científicas antes mencionadas, las cuales recordaron que el 90% de los casos se dan antes de los 12 años y que el 15% de los contagios presenta complicaciones que se evitarían con la vacunación. Finalmente, el 29 de julio de 2015 el Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud decidió que, a partir de 2016, la vacuna no sólo volviera a estar disponible en las oficinas de farmacia, sino que además pasara a formar parte del calendario oficial de vacunación, a edad temprana, en todo el territorio nacional [39].

Sin embargo, esta decisión ha sido criticada por la Organización de Consumidores y Usuarios (OCU) mediante un comunicado en el que expone 4 razones para no vacunar a edad temprana:

1ª. La ciencia no respalda la política de vacunación antes de los 12 años porque la varicela se cura sola y es benigna en la inmensa mayoría de los casos. Frente a esto cabe argumentar que no es cierto que no haya datos científicos que avalen la vacunación temprana como más beneficiosa, teniendo en cuenta, de una parte, las posibles complicaciones clínicas, así como el alto coste sanitario y social derivado no sólo de los gastos directos empleados en su asistencia, sino también de los indirectos generados por la pérdida de escolaridad de los niños y de jornadas laborales de los padres, entre otros.

2ª. En la mayoría de Europa no se vacuna. Por contra, en países con sistemas de salud avanzados, como Alemania, Estados Unidos, Canadá, Australia y Japón, entre otros, se recomienda vacunar a edad temprana.

3ª. Ha sido una decisión política y la Medicina debe basarse en la evidencia. Esta objeción resulta sorprendente, porque existen sobradas evidencias de los beneficios de la vacunación temprana.

4ª. No hay consenso a favor de la vacuna porque tanto la Sociedad Española de Salud Pública y Administración Sanitaria (SESPAS) como la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) consideran que no hay pruebas científicas para respaldar esta medida. La realidad es que varias sociedades científicas españolas han sido siempre favorables a la vacunación temprana. Las objeciones de SESPAS fueron formuladas en el año 2013 y desde entonces se han acumulado nuevas

evidencias a favor de esta práctica y en cuanto a los reparos de la AEMPS, han sido levantados en 2015 al aprobarse la venta libre de la vacuna [40].

Los datos descritos en el apartado de ventajas de la vacuna de la varicela y los pocos y, en general, leves inconvenientes que tiene la misma apoyan la opinión de las sociedades científicas antes mencionadas en el sentido de que resulta más recomendable la pauta de vacunación a edad temprana (15 meses y 2-3 años) que la vacunación en la preadolescencia, a los 12 años. Esta última pauta tiene escaso impacto sobre el control de la enfermedad ya que no previene la mayoría de los casos de varicela, ni la mayoría de las complicaciones y hospitalizaciones debidas a la misma.

5.-Conclusiones.

1. La vacuna frente a la varicela es, bien tolerada y eficaz. Tanto la vacunación temprana y universal, como la realizada en la preadolescencia, limitada a los niños de 12 años que no han padecido previamente la enfermedad, proporcionan protección efectiva, con una eficacia similar para ambas pautas de inmunización en cuanto al porcentaje de seroconversión (superior al 90%) de los individuos vacunados.

2. Las reacciones adversas frente a la vacuna de la varicela son, en general, leves y no hay datos en la literatura científica que permitan afirmar que una de las dos pautas de vacunación produzca más efectos adversos que la otra.

3. Los datos actualmente disponibles indican que la vacunación temprana presenta varias ventajas frente a la vacunación en la preadolescencia, entre las cuales se cuentan una reducción drástica de la incidencia de la enfermedad y de sus complicaciones y hospitalizaciones, así como de las tasas de mortalidad asociadas a la misma, no sólo entre los individuos vacunados sino también en la población no vacunada, al reducirse o interrumpirse la circulación del virus.

4. Los resultados más recientes indican que el programa de vacunación temprana con dos dosis no sólo no ha incrementado, sino que incluso, ha reducido la incidencia y las hospitalizaciones por herpes-zóster. Además, se ha comprobado que los niños sanos vacunados contra la varicela tienen un menor riesgo de padecer herpes-zóster en la edad adulta que los niños infectados con el virus salvaje.

5. Los resultados publicados relativos a la seguridad y eficacia de la vacuna de la varicela no apoyan los argumentos empleados en el año 2014 por el Ministerio de Sanidad español para convertirla en medicamento de uso exclusivamente hospitalario y para establecer como pauta general en todo el país la vacunación en la preadolescencia. Por el contrario, los mismos datos sí están a favor de la decisión ministerial, adoptada en 2016, de permitir la venta libre de la vacuna en oficinas de farmacia y de incluir la

vacunación temprana contra la varicela en el calendario de vacunación recomendado en España.

6.- Bibliografía

[1]: Aslam F, Qayyum MA. Catastrophic failures of public health. Lancet. 2004, 363:1553.

[2]: Sturm LA, Mays RM, Zimet GD. Parenteral beliefs and decision making abaut child and adolescent immunization: from polio to sexually transmitted infections. J Dev Behav Pediatr. 2005,124:656-660.

[3]: Baxter R, Tran T, Ray P, Lewis E, Fireman B, Black S, Shinefield H. R, Coplan P. M. Saddier P. Impact of Vaccination on the Epidemiology of Varicella: 1995-2009. PEDIATRICS. 2014;134(1):24-30.

[4]: Murray P, Rosenthal K, Pfaller M, Di Francesco P, Angiolella L. Microbiologia médica. 1st ed. Milano: Edra; 2013

[5]: Committee on 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(1):221-231

[6]: Moraga F, Campins M. Vacuna de la varicela. Anales de Pediatría Continuada [Internet]. 2003 [consultado el 6 diciembre 2016];1(2):101-104. Disponible en: http://http:/www.apcontinuada.com

[7]: Culebrilla: Esperanza en la investigación. National Institute of Neurological Disorders and Stroke [Internet]. 2017 [consultado el 2 Diciembre 2016]; disponible en: https://espanol.ninds.nih.gov/trastornos/culebrilla.htm

[8]: Clasificación de las Vacunas | vacunas.org [Internet]. Vacunas.org. 2017 [consultado el 29 March 2017]. Disponible en: http://www.vacunas.org/clasificacion-de-las-vacunas/

[9]: Takahashi, M., Okuno, Y., Asano, Y. and Yazaki, T. Live vaccine used to prevent the spread of varicella in children in hospital. *Lancet* 2, 1974: 1288–1290.

[10]: Wang L, Zhu L, Zhu H. Efficacy of varicella (VZV) vaccination: an update for the clinician. Therapeutic Advances in Vaccines. 2016;4(1-2):20-31

[11]: Leroux-Roels, I., Leroux-Roels, G., Clement, F., Vandepapeliere, P., Vassilev, V., Ledent, E. Heineman TC. A phase 1/2 clinical trial evaluating safety and immunogenicity of a varicella zoster glycoprotein e subunit vaccine candidate in young and older adults. *J Infect Dis,* 2012, 206: 1280–1290.

[12]: Lal, H., Cunningham, A., Godeaux, O., Chlibek, R., Diez-Domingo, J., Hwang, S., Levin, M. J., Mcelhaney, J. E., Poder, A., Puig-Barberà, J., Vesikari, T., Watanabe, D., Weckx, L., Zahaf, T. Y Heineman, T. C. Efficacy of an adjuvanted

herpes zoster subunit vaccine in older adults. *N Engl J Med,* 2015a, 372: 2087–2096.

[13]: Gil de Miguel Á, del Barrio J, Carrasco Garrido P, Gil Prieto R, Jiménez García R, López de Andrés A San Román Montero J Guía de vacunas en la oficina de farmacia. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos [Internet]. 2017 [consultado el 22 Mayo 2017];:95-106. Disponible en: http://www.portalfarma.com

[14]: Johnson, C., Stancin, T., Fattlar, D., Rome, L. and Kumar, M. A long-term prospective study of varicella vaccine in healthy children. *Pediatrics* 1997,100: 761–766.

[15]: Seward, J., Marin, M. and Vazquez, M. Varicella vaccine effectiveness in the US vaccination program: a review. *J Infect Dis,* 2008,197(Suppl. 2): S82–S89.

[16]: Vessey RSJ, Dphil MRCP, Chan CY, Kuter BJ, Kaplan KM,Waters M. Childhood vaccination against varicella: persistence of antibody, duration of protection and vaccine efficacy. J Pediatr 2001;139:297-304

[17]: Ozaki T, Nishimura N, Kajita Y. Experience with live attenuated varicella vaccine (OKA strain) in healthy Japanese subjects: 10-year survey at pediatric clinic. Vaccine 2000;18:2375-80

[18]: CDC. Prevention of varicella: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR 1996;45(No.RR-11):1-36.

[19]: CDC. Prevention of varicella. Update recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR 1999;48(RR-6):1-5.

[20]: Galil, K., Brown, C., Lin, F. and Seward, J. Hospitalizations for varicella in the United States, 1988 to 1999. *Pediatric Infect Dis J,* 2002, 21: 931–935.

[21]: Marin, M., Guris, D., Chaves, S., Schmid, S. and Seward, J. and Advisory Committee on Immunization Practices, Centers for Disease Control and *Prevention* (CDC). Prevention of varicella: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep,* 2007, 56: 1–40.

[22]: 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.

[23]: 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 Ped Urug. 2003;74: 259-67.

[24]: Pineda V, Moraga F. Estado actual de la vacuna de la varicela. Anales de Pediatría Continuada [Internet]. 2008 [consultado el 2 Diciembre 2016];6(5):302-306. Disponible en: http://www.apcontinuada.com/es/estado-actual-vacuna-varicela/articulo/80000454

[25]: Verstraeten T, Quian J, Rüttiman R. High degree of herd immunity among children of all ages following universal mass vaccination of 12 months old in Uruguay. Abstract nº 116. 23rd Annual Meeting of the European Society for Pediatric Infectious Diseases. ESPID Valencia (Spain). May 18-20, 2005.
[26]: 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.

[27]: La vacuna de la varicela se administrará en el 2016, pero la OCU se posiciona en contra: ¿qué hacer? [Internet]. Bebesymas.com. 2017 [consultado el 6 Diciembre 2016]. Disponible en: https://www.bebesymas.com/salud-infantil/la-vacuna-de-la-varicela-se-administrara-en-el-2016-pero-la-ocu-se-posiciona-en-contra-que-hacer

[28]: Brisson, M., Gay, N., Edmunds, W. and Andrews, N. Exposure to varicella boosts immunity to herpes-zoster: implications for mass vaccination against chickenpox. *Vaccine,* 2002, 20: 2500–2507

[29]: Reynolds, M., Chaves, S., Harpaz, R., Lopez, A. and Seward, J. The impact of the varicella vaccination program on herpes zoster epidemiology in the United States: a review. *J Infect Dis,* 2008,197(Suppl. 2): s224–s227.

[30]: Bialek, S., Perella, D., Zhang, J., Mascola, L., Viner, K., Jackson, C. López, A. S., Watson, B. Y Civen, R. Impact of a routine two-dose varicella vaccination program on varicella epidemiology. *Pediatrics,* 2013, 132: e1134–e1140.

[31]: Leung, J., Lopez, A., Blostein, J., Thayer, N., Zipprich, J., Clayton, A. Buttery V, Andersen J, Thomas CA, Del Rosario M, Seetoo K, Woodall T, Wiseman R, Bialek SR. Impact of the US two- dose varicella vaccination program on the epidemiology of varicella outbreaks: data from nine states, 2005–2012. *Pediatr Infect Dis J,* 2015b, 34: 1105–1109.

[32]: Weinmann, S., Chun, C., Schmid, D., Roberts, M., Vandermeer, M., Riedlinger, K., Bialek, SR, Marin M. Incidence and clinical characteristics of herpes zoster among children in the varicella vaccine era, 2005–2009. *J Infect Dis,* 2013, 208: 1859–1868.

[33]: 41. Varicela | Comité Asesor de Vacunas [Internet]. Vacunasaep.org. 2017 [consultado el 27 Mayo 2017]. Disponible en: http://vacunasaep.org/documentos/manual/cap-41#11

[34]: Ku, C., Zerboni, L., Zerboni, L., Ito. H., Graham, B., Wallace, M. and Arvin, A. Varicella-zoster virus transfer to skin by T cells and modulation of viral replication by epidermal cell interferon-alpha. *J Exp Med,* 2004, 200: 917–925.

[35]: Mahalingam, R., Smith, D., Wellish, M., Wolf, W., Dueland, A., Cohrs, R. K Soike, y D Gilden. Simian varicella virus DNA in dorsal root ganglia. *Proc Natl Acad Sci USA,* 1991, 88: 2750–2752.

[36]: Papaloukas O, Giannouli G, Papaevangelou V. Successes and challenges in varicella vaccine. Therapeutic Advances in Vaccines [Internet]. 2014

[consultado el 25 Abril 2017]; Vol. 2(2):39– 55. Disponible en: http://tav.sagepub.com

[37]: Prats J. Sanidad bloquea por abuso la vacuna de la varicela en las farmacias [Internet]. EL PAÍS. 2017 [consultado el 1 Junio 2017]. Disponible en: http://sociedad.elpais.com/sociedad/2013/09/03/actualidad/1378235805_374668.html

[38]: La vacuna de la varicela se administrará en el 2016, pero la OCU se posiciona en contra: ¿qué hacer? [Internet]. Bebesymas.com. 2017 [consultado el 6 Diciembre 2016]. Disponible en: https://www.bebesymas.com/salud-infantil/la-vacuna-de-la-varicela-se-administrara-en-el-2016-pero-la-ocu-se-posiciona-en-contra-que-hacer

[39]: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad - Gabinete de Prensa - Notas de Prensa [Internet]. Msssi.gob.es. 2017 [consultado el 1 Junio 2017]. Disponible en: http://www.msssi.gob.es/gabinete/notasPrensa.do?id=3735

[40]: Vacunar de varicela antes de los 12 años no tiene justificación científica [Internet]. website_ALine_ES. 2017 [consultado el 1 Junio 2017]. Disponible en: https://www.ocu.org/consumo-familia/bebes/noticias/varicela-vacuna-cientifica