



UNIVERSIDAD DE MURCIA

FACULTAD DE ENFERMERÍA

Efectividad de la Vacuna de la Varicela
en el Contexto de Brotes Escolares

D. Francisco José Romera Guirado

2015



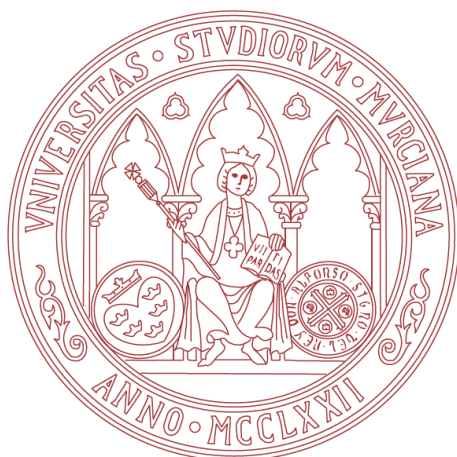
Universidad de Murcia

Facultad de Enfermería

Efectividad de la vacuna de la
varicela en el contexto de brotes
escolares

Francisco José Romera Guirado

2015



Universidad de Murcia

Facultad de Enfermería

Efectividad de la vacuna de la varicela en el contexto de brotes escolares

TESIS DOCTORAL

Realizada por:

Francisco José Romera Guirado

Dirigida por:

Dra. D^a María Ruzafa Martínez

Dra. D^a Yolanda Molina Salas

Murcia, 2015



D^a. María Ruzafa Martínez, Profesora Titular de Universidad del Área de Enfermería en el Departamento de Enfermería, AUTORIZA:

La presentación de la Tesis Doctoral titulada "Efectividad de la vacuna de la varicela en el contexto de brotes escolares", realizada por D. Francisco José Romera Guirado, bajo mi inmediata dirección y supervisión, y que presenta para la obtención del grado de Doctor por la Universidad de Murcia.

En Murcia, a 17 de septiembre de 2015



lto. María Ruzafa Martínez



D^a. Yolanda Molina Salas, Profesora Asociada de Universidad del Área de Enfermería en el Departamento de Enfermería, AUTORIZA:

La presentación de la Tesis Doctoral titulada "Efectividad de la vacuna de la varicela en el contexto de brotes escolares", realizada por D. Francisco José Romera Guirado, bajo mi inmediata dirección y supervisión, y que presenta para la obtención del grado de Doctor por la Universidad de Murcia.

En Murcia, a 21 de septiembre de 2015

Fdo.: Yolanda Molina Salas



"El agradecimiento es la memoria del corazón"

Lao-Tse

AGRADECIMIENTOS

Me gustaría agradecer en estas líneas la ayuda brindada por aquellas personas, colegas e instituciones, que han permitido poder realizar esta investigación.

En primer lugar, dar las gracias a aquella persona que creyó en mi y en las posibilidades que nuestro proyecto vislumbraba años atrás, por tenderme la mano y permitirme avanzar y desarrollar mi faceta investigadora. Gracias María, mi directora de tesis.

En segundo lugar, a aquella persona que me brindó las palabras acertadas en momentos de duda, que me orientó y ayudó constantemente en todas las dimensiones de esta tesis durante estos años. Junto a ella comparto la inquietud investigadora y la pasión por esta bella profesión, la ENFERMERÍA, que un día elegimos como proyecto de vida. Este trabajo sería completamente distinto sin sus sabias aportaciones y paciencia infinita. Gracias Yolanda, mi compañera y gran amiga.

Toda investigación se gesta de una duda, de una curiosidad, de una pregunta que pide ser contestada, por ello tengo que dar las gracias a Jaime Jesús Pérez, porque él fue la idea germinal de este proyecto que, hoy después de tanto esfuerzo llega a su fin. Gracias por haberme abierto esta ventana al mundo de las vacunas, gracias por haber compartido conmigo tantos conocimientos y sabiduría sobre vacunología, pero sobre todo mil gracias por creer en mí. Sin ti este trabajo tampoco hubiera sido posible.

A José Antonio Navarro y Pedro José Bernal por el interés mostrado en este proyecto y por sus acertadas contribuciones, y también a Bernardino Párraga, por haber confiado en nosotros desde el principio.

También deseo mostrar mi agradecimiento a diversas instituciones, a la Consejería de Sanidad y Política Social, así como a la Consejería de Educación de la Región de Murcia por darme la oportunidad de llevar a cabo esta investigación. Por supuesto, agradecer a todo el personal educativo que colaboró en la administración del cuestionario en los centros escolares, pero sobre todo, dar las gracias a la labor de los padres que contestaron pacientemente y, de forma desinteresada los cuestionarios que hicieron posible este trabajo.

No me puedo olvidar de ninguna manera, de esas dos personas que me lo han dado todo, la vida, la educación, los principios, los valores, y tantas otras cosas que me es imposible plasmar tan solo con palabras... Yo soy la suma de todo aquello que con tanto amor me habéis entregado. Gracias a Celestino y Celestina, mis padres.

A una de las personas de las que más orgulloso me siento en esta vida, la que con tan solo una mirada me dice tantas cosas, la que sabe lo que es ser incondicional y la que nunca ha soltado mi mano desde que la conozco. Ella para mi es y será única. Gracias María Jesús, mi hermana.

A la persona que ha llenado nuestras vidas de nuevas ilusiones. A la que he visto crecer y convertirse en alguien extraordinario e irrepetible. Gracias Antonio, mi sobrino.

A mi guía, mi faro, mi mitad desde hace ya doce años. A la que ha sido sonrisa, aliento y apoyo en esta etapa crucial de mi camino. A la que he robado los momentos que este trabajo requería, a la que tantas veces he privado de uno de los mayores tesoros del ser humano, el tiempo, ese tiempo

que es invisible y a la vez imparable, prometo devolvérselo con creces aunque ello me lleve el resto de la vida. ¿Cómo expresarle mi gratitud? Sencillamente le daré las gracias. Gracias Ana, mi esposa, mi amor.

También agradecer a todas aquellas personas con las que he tenido la oportunidad y suerte de “tropezarme” en la vida, porque de todas ellas he podido aprender “algo” y me han ayudado a ser lo que hoy soy.

A todos, de corazón... muchas gracias!!

Las referencias a personas y colectivos figuran en la presente tesis doctoral en género masculino como género gramatical no marcado. Cuando proceda, será válida la cita de los preceptos correspondientes en género femenino.



"Haz lo que hagas, hazlo bien"

Abraham Lincoln

RESUMEN

Justificación:

La varicela es una enfermedad infecto-contagiosa de distribución mundial producida por la infección primaria del virus varicela zóster en personas susceptibles. En ausencia de vacunación, es una enfermedad de presentación universal, siendo típica de la etapa infantil. Afecta al 86% de los sujetos susceptibles cuando el virus se difunde en comunidades semicerradas, como guarderías o escuelas, siendo de carácter básicamente benigno. En cambio, en recién nacidos y adultos puede cursar con complicaciones graves, incluso en pacientes inmunodeprimidos puede ser muy grave. En nuestro país existen pocos estudios sobre la efectividad de la vacuna cuando la enfermedad se presenta en brotes escolares. Dada la importancia epidemiológica de la varicela y la escasez de datos válidos sobre su efectividad en este contexto, el objetivo del presente estudio ha sido calcular la efectividad de la vacuna de la varicela en brotes escolares durante el curso académico 2009-2010 en el municipio de Totana, así como describir las características sociodemográficas y clínicas del alumnado implicado en los mismos.

Metodología:

Estudio de cohortes retrospectivo realizado en guarderías y/o colegios de educación infantil o primaria públicos de un municipio de la Región de Murcia. Los participantes fueron el alumnado menor de 13 años que acudía a la misma aula donde se produjo un brote de varicela. Las mediciones principales fueron: datos sociodemográficos, antecedentes clínicos y de vacunación y variables relacionadas con la enfermedad varicelosa obtenidos a través de un cuestionario autocumplimentado por padres y/o tutores y del registro regional informatizado de vacunas (VACUSAN). Además se realizó una encuesta telefónica a todos aquellos padres/tutores del alumnado afectado de varicela, para profundizar en la información del primer cuestionario y ampliar datos

sobre su proceso infeccioso. Los datos fueron analizados con el paquete estadístico SPSS en su versión 21.0.

Resultados:

Se detectaron 51 brotes de varicela, con una mediana de 3 casos por brote en ambos niveles educativos. La cobertura vacunal global fue del 10,7% (IC 95%: 8,6-13,2), siendo siempre muy superior en el alumnado de nacionalidad española frente al de nacionalidad extranjera (OR=21,21; IC 95%: 2,92-153,92; $p<0,001$). Encontramos discrepancias entre los datos vacunales del cuestionario y el programa informatizado de vacunaciones ($\kappa=0,50$ [IC 95%: 0,43-0,58], $p<0,001$). La tasa de ataque global según VACUSAN fue de 59,7% (IC 95%: 55,8-63,4) en no vacunados y de 5,3% (IC 95%: 2,1-12,8) en vacunados. Obtuvimos una efectividad global del 89,2% (IC 95%: 72,1-95,8) y 100% para una y 2 dosis de vacuna, respectivamente. A través de análisis estadísticos de la efectividad de la vacuna, se estimó que se podrían evitar el 91,2% (IC 95%: 77,1-96,6) de los enfermos ocurridos en el alumnado no vacunado, es decir, que se podrían haber evitado 345 (IC 95%: 293-367) casos de varicela entre el alumnado no vacunado, si antes del brote escolar de varicela hubieran recibido la vacuna.

Respecto a los datos clínicos de la enfermedad varicelosa, destacamos la presencia de un patrón generalizado en la distribución de las vesículas, en donde el 61,1% presentó menos de 50 vesículas con una duración mediana de 8 días. El 51,8% de los afectados presentó fiebre durante 2 días. También constatamos que el 83% del alumnado enfermo de varicela perdió una media de 5,28 días de colegio, siendo esta pérdida mayor en los alumnos de menor edad ($F_{3;280}=2,98$, $p=0,03$). Se presentaron 4 casos de varicela modificada, los cuales presentaron una sintomatología más leve que el resto de los casos de varicela ocurridos en el alumnado no vacunado.

Conclusiones:

Elevada efectividad de la vacuna de la varicela y muy especialmente en un esquema de vacunación de 2 dosis. Se han detectado discrepancias entre la información aportada por los padres y los registros informatizados regionales, así como una diferencia en la cobertura de vacunación en función de la nacionalidad. La sintomatología del alumnado con varicela modificada es más ligera que la varicela que se presentó en el alumnado no vacunado, traducándose en una menor pérdida de días de colegio.

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN	1
2. MARCO TEÓRICO	11
2.1. Antecedentes históricos	13
2.1.1. Zóster como estrategia de supervivencia	18
2.1.2. Dispersión del virus varicela-zóster hacia Asia y Europa	19
2.1.3. Clados del virus varicela-zóster y filogeografía	20
2.1.4. Origen del nombre de la varicela	21
2.1.5. Origen del nombre de zóster	23
2.1.6. Varicela como enfermedad independiente	24
2.1.7. Naturaleza del agente varicela-zóster	25
2.1.8. Relación entre varicela y herpes-zóster	27
2.1.9. Aparición del virus varicela-zóster	28
2.2. Estructura del virus varicela-zóster	29
2.3. Replicación del virus varicela-zóster	33
2.4. Epidemiología del virus varicela-zóster.....	35
2.5. Patogenia del virus varicela-zóster	36
2.6. Características clínicas de la varicela.....	38
2.6.1. Complicaciones asociadas a la varicela	39
2.7. Características clínicas del herpes-zóster.....	42
2.8. Varicela en situaciones especiales.....	44
2.9. Diagnóstico de la varicela	45
2.10. La vacuna de la varicela.....	49
2.10.1. Historia de la vacuna y su uso	49
2.10.2. Vacunación contra la varicela: posición de la OMS.....	52
2.10.3. Vacuna de la varicela en el mundo.....	53
2.10.3.1. Estados Unidos de América	54
2.10.3.2. Canadá	55
2.10.3.3. Japón.....	56

2.10.3.4. EU/EEA.....	57
2.10.3.4.1. España.....	61
2.10.4. Inmunogenicidad de la vacuna de la varicela.....	65
2.10.5. Eficacia de la vacuna de la varicela	66
2.10.6. Efectividad de la vacuna de la varicela.....	70
2.10.6.1. Efectividad de la vacuna de la varicela en estudio de brotes.....	74
2.10.7. Duración de la protección de la vacuna de la varicela	77
2.11. La varicela como problema de salud pública	79
2.12. Enfermería de salud pública.....	88
2.12.1. Enfermería y vacunación.....	92
3. HIPÓTESIS.....	99
4. OBJETIVOS	105
4.1. Objetivos generales	107
4.2. Objetivos específicos	107
4.3. Objetivos secundarios	108
5. MATERIAL Y MÉTODO.....	113
5.1. Tipo de estudio	115
5.2. Población de estudio	115
5.2.1. Criterios de inclusión	117
5.2.2. Criterios de exclusión	118
5.3. Tamaño y selección de la muestra	119
5.4. Procedimiento y recogida de datos	119
5.5. Variables.....	121
5.5.1. Variables recogidas en la primera encuesta	122
5.5.2. Variables recogidas en el registro informatizado de vacunas (VACUSAN).....	125
5.5.3. Variables recogidas en la segunda encuesta.....	126
5.6. Análisis estadístico	131
5.7. Cumplimiento de aspectos éticos.....	134
5.8. Limitaciones del estudio.....	135

6. RESULTADOS	139
6.1. Resultados del primer cuestionario realizado a los padres/tutores de los alumnos implicados en brotes escolares.....	141
6.2. Resultados del segundo cuestionario: encuesta telefónica realizado a los padres y/o tutores de los niños que padecieron varicela en el curso académico 2009/2010 y estuvieron involucrados en un brote.....	150
6.2.1. Factores asociados al contagio	154
6.2.2. Datos clínicos de la enfermedad varicelosa	155
7. DISCUSIÓN	169
8. CONCLUSIONES.....	197
9. BIBLIOGRAFÍA	205
10. ANEXOS.....	245
10.1. Índice de anexos.....	247
LISTA DE ABREVIATURAS.....	309
ÍNDICE DE FIGURAS	313
ÍNDICE DE TABLAS	315



"Todo parece imposible hasta que se hace"

Nelson Mandela

1. Introducción

La varicela y el herpes-zóster son dos enfermedades de la especie humana producidos por el mismo virus, el virus varicela-zóster (VVZ), que ha acompañado al ser humano desde su origen¹.

La varicela es una enfermedad infecto-contagiosa de distribución mundial producida por la infección primaria del VVZ en personas susceptibles. En ausencia de vacunación es una enfermedad de padecimiento universal, siendo típica de la etapa infantil. Se caracteriza por la aparición de un exantema vesicular generalizado², con vesículas en diferentes estadios de evolución. Afecta al 86% de los sujetos susceptibles cuando el virus se difunde en comunidades semicerradas, como guarderías o escuelas, siendo de carácter básicamente benigno. En cambio, en recién nacidos y adultos puede cursar con complicaciones graves, incluso en pacientes inmunodeprimidos puede ser muy grave³.

Por otro lado, el herpes-zóster es una enfermedad esporádica debida a la reactivación de la infección latente del VVZ situado en los ganglios de las raíces dorsales. Puede aparecer en todas las edades, pero su incidencia es máxima entre los pacientes adultos. Se caracteriza por presentar una erupción vesiculosa unilateral circunscrita a un dermatoma, a menudo vinculada a dolor intenso. Actualmente se desconocen los factores responsables de esta reactivación del VVZ⁴.

A pesar de la larga trayectoria de esta enfermedad, no fue hasta el año 1974 cuando por primera vez se desarrolló en Japón la vacuna frente a varicela⁵. Fue una vacuna de virus vivos atenuados, procedentes de la cepa Oka aislada del líquido de las vesículas de un niño sano de 3 años de edad con varicela⁶. Aunque inicialmente fue registrada para uso exclusivo en pacientes

inmunodeprimidos, posteriormente se autorizó para uso general y vacunación sistemática.

Las indicaciones de la vacuna de la varicela varían según el país analizado, ya que mientras en unos se ha adoptado la estrategia de vacunación universal, en otros, la vacuna se encuentra autorizada únicamente en personas de alto riesgo de padecer varicela grave. Este hecho evidencia las desigualdades en materia salud existentes a nivel mundial.

Estas discrepancias también están presentes cuando nos centramos en nuestro país, ya que cada Comunidad Autónoma tiene implantadas diferentes calendarios vacunales, afectando también estas diferencias a la vacuna de la varicela. Tras la Comisión de Salud Pública del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud (CISNS)⁷ desarrollada el 2 de marzo de 2005, se aprobó la recomendación de vacunar con una dosis de vacuna frente a varicela a una cohorte, elegida por cada Comunidad Autónoma, entre las edades de 10 y 14 años (ambas inclusive), que refirieran no haber pasado la enfermedad, ni haber sido vacunadas con antelación. Cada Comunidad Autónoma, establecería durante el año 2005 las medidas para su aplicación⁸.

Concretamente, en la Región de Murcia, la vacunación se incluyó en calendario sistemático en 2005-2006 en niño/as de 11 años, manteniéndose las recomendaciones de vacunación a personas susceptibles de alto riesgo⁹ de padecer enfermedad grave, tanto niños como adultos, y a sus contactos más próximos. Si bien esta estrategia no modifica la epidemiología de la enfermedad, sí puede reducir la incidencia en edades y grupos de población en que las complicaciones pueden ser más peligrosas.

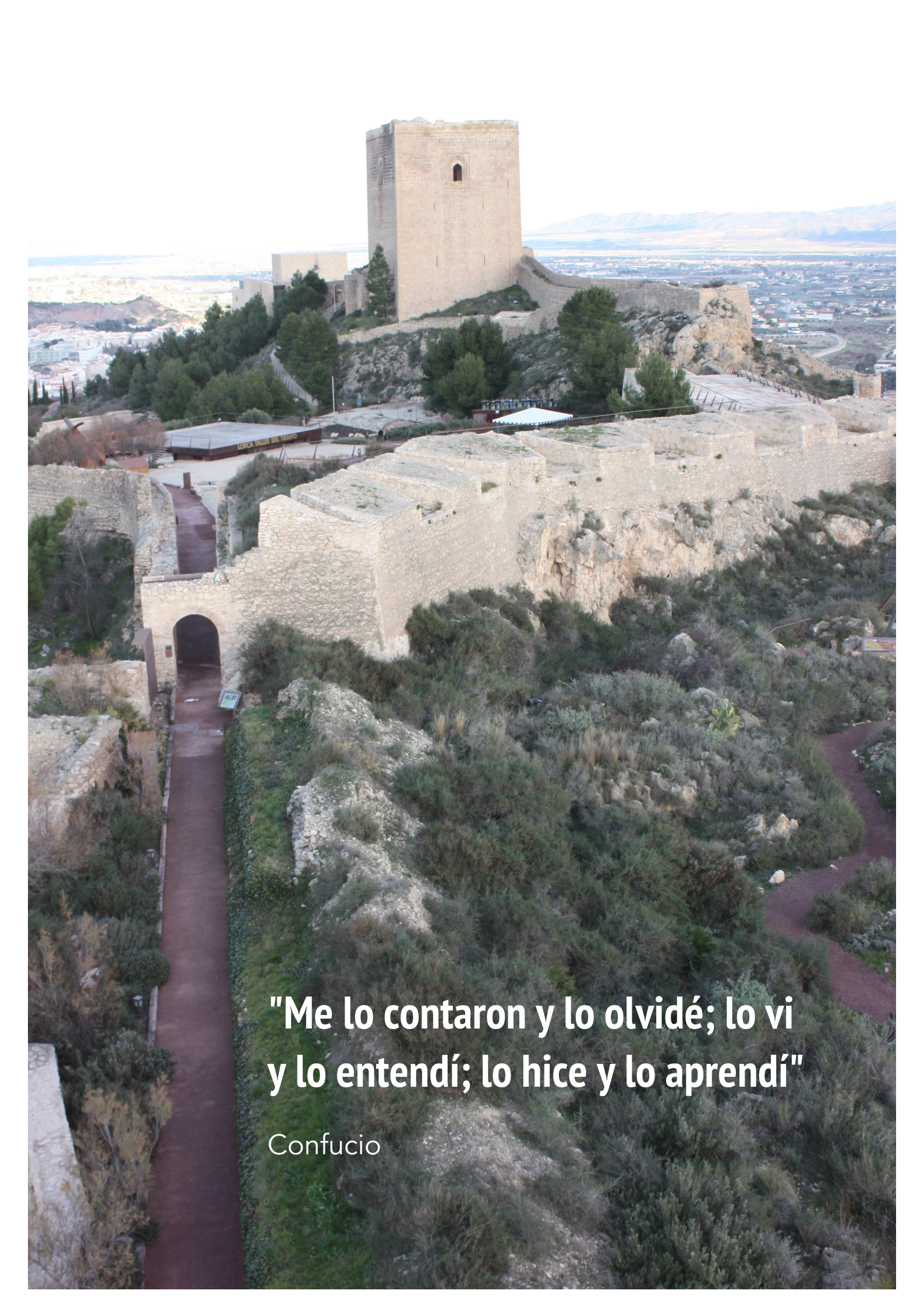
Uno de los campos de mayor importancia en la promoción de la salud es la prevención de enfermedades infecciosas mediante las vacunas. Dentro del contexto de la inmunización, los profesionales de enfermería desempeñan un papel primordial en el desarrollo de los programas de vacunaciones. No hay que olvidar que enfermería, a través de la consulta de atención primaria, es la primera puerta de entrada de casi la totalidad de la población al sistema sanitario, gracias a la consulta del Programa de Atención del Niño Sano y el Programa de Atención al Adulto.

La vacunación llevada a cabo por el profesional enfermero, es un acto fundamental para favorecer la salud colectiva potenciando la individual y buena prueba de ello son las enfermedades erradicadas o en proceso de erradicación a través de la vacunación (viruela y polio).

Al ser la varicela una enfermedad que afecta principalmente a la edad infantil, y dado su elevado poder de contagiosidad, cabe destacar la aparición de numerosos brotes estacionales en las comunidades escolares, dada la susceptibilidad de este colectivo. Algunos estudios^{10,11} han demostrado que la vacunación frente a la varicela en el contexto de brotes en centros educativos, tiene una alta efectividad, evitando con ello la aparición de nuevos casos de enfermedad.

En investigaciones previas, se ha observado que la efectividad de la vacuna de la varicela oscila entre el 72-100% dependiendo del tipo de estudio realizado, cobertura vacunal, así como del número de dosis de vacunas administradas¹². En nuestro país existen pocos estudios sobre la efectividad de la vacuna, y los publicados^{13,14} se han llevado a cabo en brotes únicos de varicela, con un escaso número de casos.

Dada la importancia epidemiológica de la varicela, junto con la escasez de datos válidos sobre su efectividad en brotes escolares en nuestro país, así como la ausencia de este tipo de estudios en la Región de Murcia, justifica la pertinencia de la realización de este trabajo, en el que se ha decidido analizar la efectividad de la vacuna de la varicela en el contexto de varios brotes en centros educativos y, conocer las características sociodemográficas del alumnado implicado en los mismos; así podremos ayudar a profundizar en el conocimiento de esta enfermedad, y adecuarnos a las nuevas necesidades y demandas sanitarias de la población.



**"Me lo contaron y lo olvidé; lo vi
y lo entendí; lo hice y lo aprendí"**

Confucio

2. Marco teórico

2.1. Antecedentes históricos

Desde el inicio del universo a través del conocido *Big Bang*, hace unos 13 billones de años y pasando por la formación del planeta Tierra hace más de 4 billones de años, se estima que el ancestro común universal de la vida pudo haber surgido hace más de 3 billones de años¹⁵.

Debido a que los *herpesvirus* son especies muy antiguas, un conocimiento más detallado de las épocas geológicas puede ayudar a clarificar e iluminar sobre la evolución de los mismos¹⁶ (Anexo I).

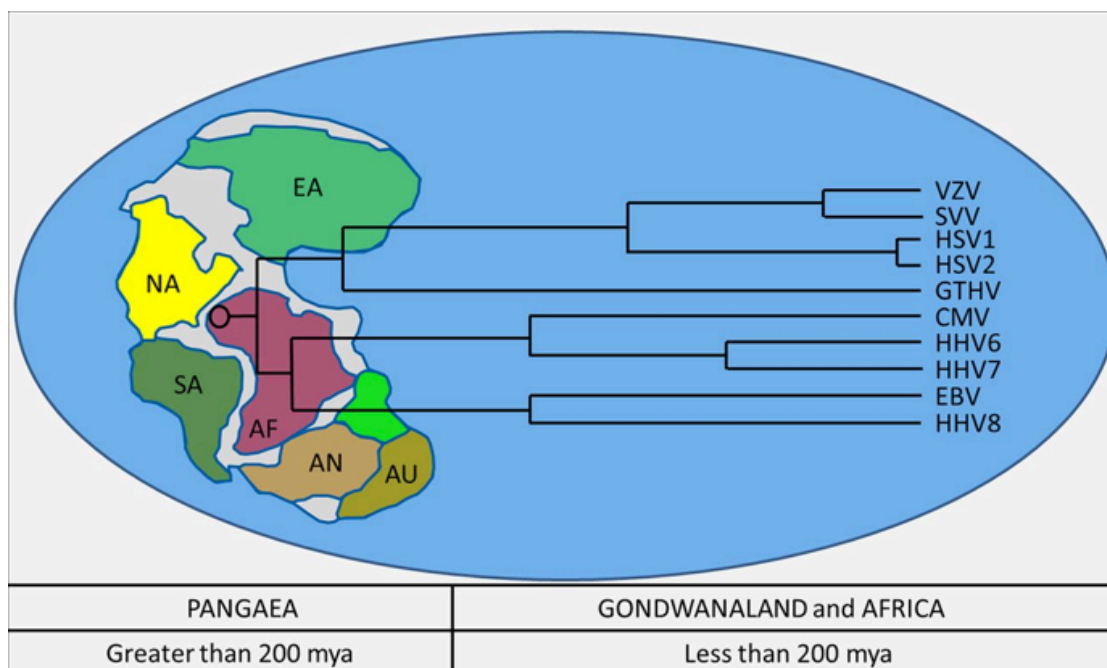
Dentro del Periodo Cámbrico, 540-485 millones de años, cuando los océanos cubrían la Tierra, una familia de los *herpesvirus* marinos llamada *Malacoherpesviridae*¹⁷ ya infectaba a invertebrados como la ostra y la oreja de mar, criatura marina típica de este periodo.

Con la creación del supercontinente *Pangea* hace unos 400 millones de años y la posterior separación de sus placas tectónicas, en la gran fractura geológica del Gran Valle del Rift (África), se ha puesto de manifiesto la evidencia fósil de vida de millones de años antes de la época contemporánea¹⁸ (Figura 1). Tras las investigaciones basadas en el árbol filogenético, se ha evidenciado que el antecesor de la familia de los *herpesvirus* surgió en esa época (400 millones de años)¹⁹ dentro de sus huéspedes sinápsidos^a ancestrales y saurópsidos^b.

^a Uno de los tres grandes grupos de reptiles que han existido (reptiles-medio-mamíferos).

^b Grupo de animales sin valor taxonómico que agrupa a las aves, algunos reptiles fósiles y los reptiles actuales.

Figura 1. Pangea y la aparición del *herpesvirus*



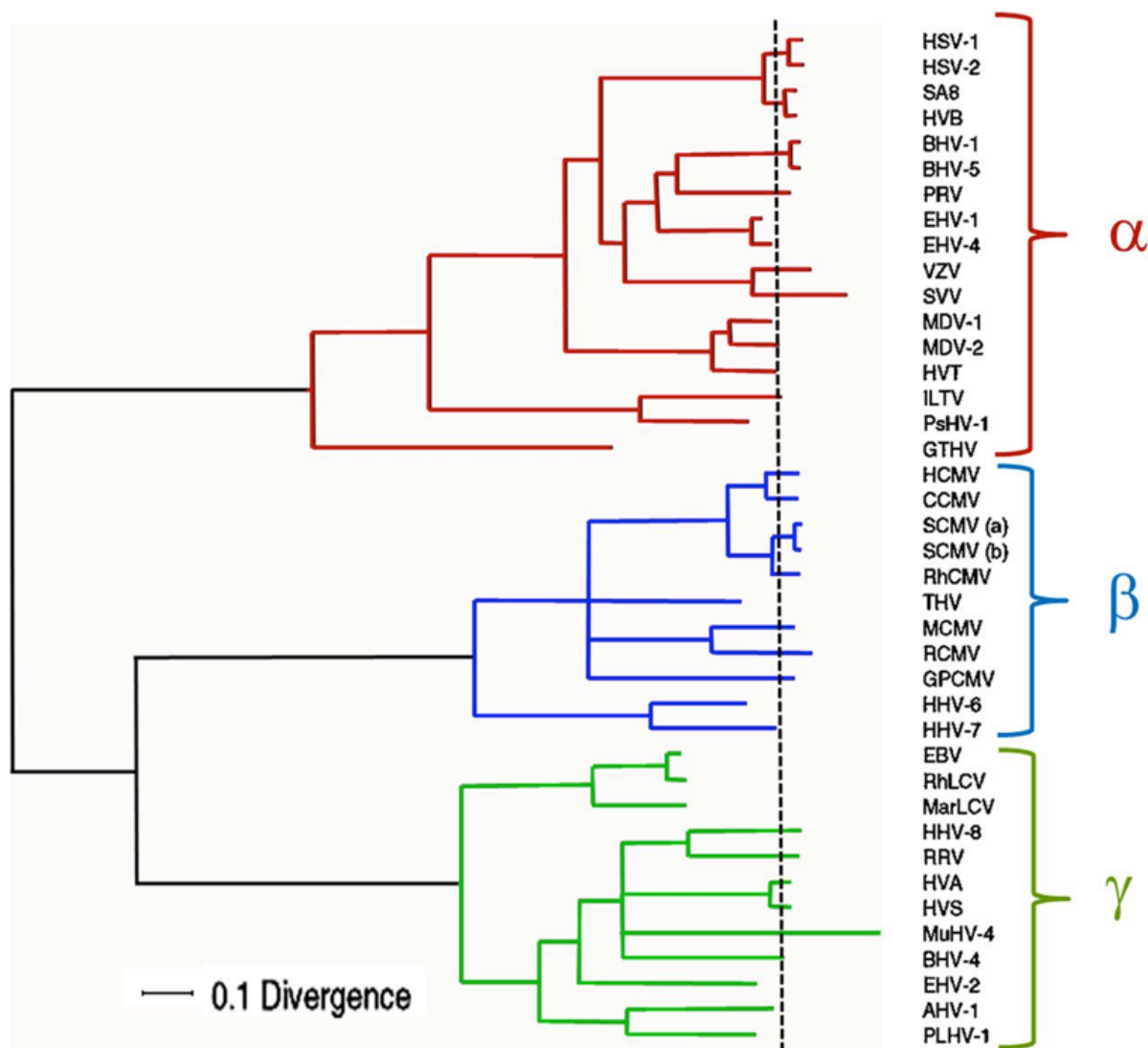
EA: Europe/Asia; NA: North America; SA: South America; AF, Africa; AN, Antarctica; AU: Australia; VZV, varicella-zoster virus; SVV, simian varicella virus; HSV-1, herpes simplex virus 1; HSV-2, herpes simplex virus 2; GTHV, green turtle herpesvirus; CMV: Cytomegalovirus; HHV-6, human herpesvirus 6; HHV-7, human herpesvirus 7; EBV, Epstein-Barr virus; HHV-8, human herpesvirus 8.

Fuente: Journal of Virology¹⁸

Después de los *Malacoherpesviridae* surgieron otras dos familias, los *Alloherpesviridae*, virus de anfibios y peces, y *Herpesviridae*, los virus de reptiles, aves y mamíferos.

Los *Herpesviridae* se dividen en tres subfamilias, denominadas alfa, beta y gamma *herpesvirus*, tal y como aparece reflejado en el Anexo II. Se ha creado un árbol filogenético en base a la alineación de secuencias de aminoácidos en seis genes comunes a cuarenta especies dentro de las subfamilias alfa, beta y gamma *herpesvirus*. El examen de la ramificación en las tres subfamilias ilustradas en la Figura 2 refuerza la evidencia de la coevolución de muchas especies de herpesvirus de forma individual y de sus huéspedes¹⁸.

Figura 2. Árbol filogenético de la familia *Herpesviridae*



HSV-1, herpes simplex virus 1; HSV-2, herpes simplex virus 2; SA-8, simian agent 8; HVB, herpesvirus B; BHV-1, bovine herpesvirus 1; BHV-5, bovine herpesvirus 5; PRV, pseudorabies virus; EHV-1, equid herpesvirus 1; EHV-4, equid herpesvirus 4; VZV, varicella-zoster virus; SVV, simian varicella virus; MDV-1, Marek's disease virus type 1; MDV-2, Marek's disease virus type 2; HVT, herpesvirus of turkeys; ILTV, infectious laryngotracheitis virus; PsHV-1, psittacid herpesvirus 1; GTHV, green turtle herpesvirus; HCMV, human cytomegalovirus; CCMV, chimpanzee cytomegalovirus; SCMV (a) and SCMV (b), simian cytomegalovirus; RhCMV, rhesus cytomegalovirus; THV, tupaiid herpesvirus; MCMV, murine cytomegalovirus; RCMV, rat cytomegalovirus; HHV-6, human herpesvirus 6; HHV-7, human herpesvirus 7; EBV, Epstein-Barr virus; RLV, rhesus lymphocryptovirus; MarLCV, marmoset herpesvirus; HHV-8, human herpesvirus 8; RRV, rhesus rhadinovirus; HVA, herpesvirus ateles; HVS, herpesvirus saimiri; MuHV-4, murid herpesvirus 4; BHV-4, bovine herpesvirus 4; EHV-2, equid herpesvirus 2; AHV-1, alcelaphine herpesvirus 1; PLHV-1, porcine herpesvirus 1.

Fuente: Journal of Virology¹⁸

El Periodo Triásico, 250-200 millones de años, es bien conocida por la aparición de los dinosaurios. Los herpesvirus ancestrales ya se encontraban vivos cuando los dinosaurios dominaban la tierra durante el Periodo Jurásico (200-152 millones de años). Obviamente, estos antiguos herpesvirus tuvieron mayor éxito que los dinosaurios en el periodo de adaptación al Periodo Cretácico (150-70 millones de años) y supieron adaptarse y sobrevivir²⁰. Concretamente, si los análisis de filogenética molecular son correctos, sugieren que el precursor de los VVZ solo podía haber surgido en África hace unos 70 millones de años, en la Época del Paleoceno cuando proliferaron los primeros mamíferos²¹ (Figura 3).

Figura 3. Lémur de Madagascar. Un antiguo modelo de primate



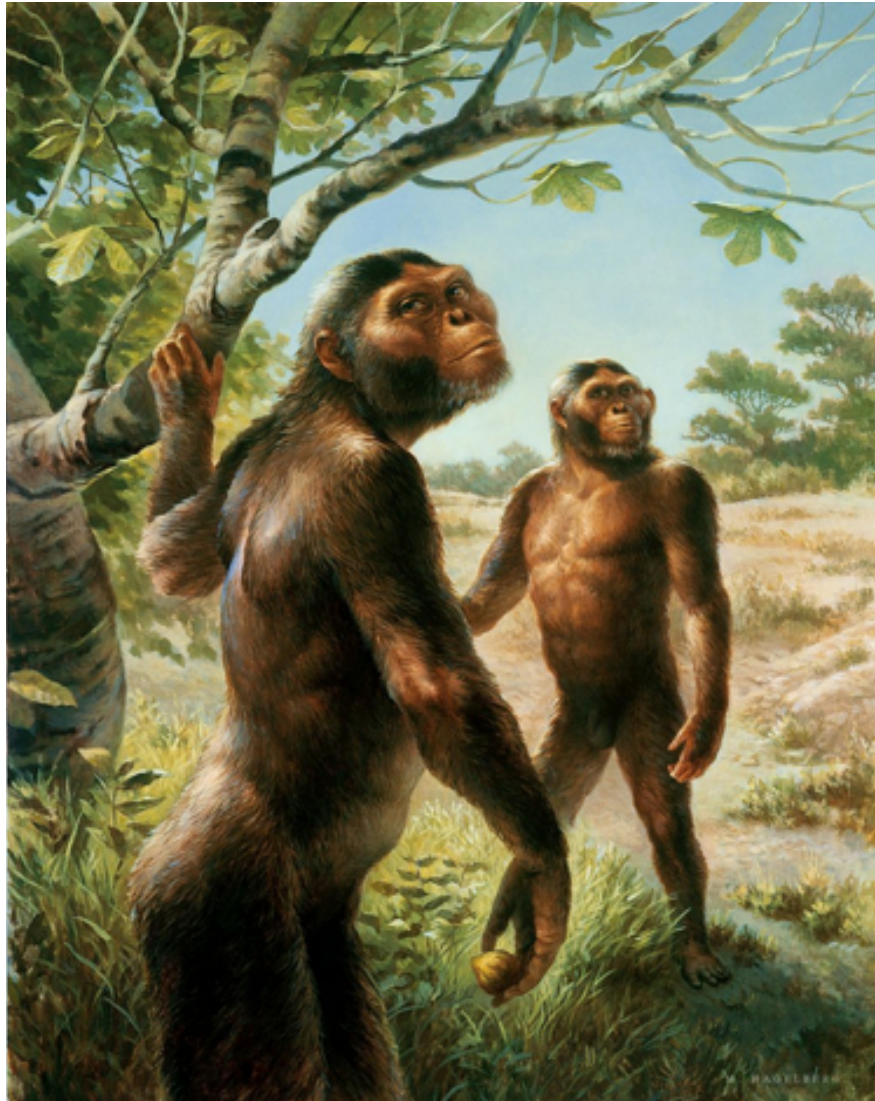
Fuente: Princeton University Press²¹

Estos primeros primates vivían en árboles, en grupos familiares y debido a su pequeño tamaño, las evidencias fósiles de estas criaturas son escasas. Sin embargo, los primatólogos sugieren que los primeros primates probablemente se parecerían a los lémures que se encuentran en Madagascar, frente a las costas del sur de África²¹.

Estos primates evolucionaron para asumir funciones más simiescas alrededor de 35 millones de años. Otro de los argumentos que indican el origen africano de VVZ en humanos proviene del *virus varicela simio* (SVV) en simios del Viejo Mundo; el VVS tiene un 70% de identidad cuando se compara con el genoma del VVZ humano²². Además, la ausencia de SVV de monos del Nuevo Mundo sugiere que el ancestro más reciente surgió en África después de que *Gondwana* se había separado en África y América del Sur hace unos 120 millones de años¹⁸.

Alrededor de 8 millones de años, los homínidos se separaron de los grandes simios. Los primeros *Australopithecus*, llamados Lucy y Tembo (Figura 4), descubiertos en el Gran Valle del Rift en 1974, nos indica que existieron hace unos 3 millones de años y que ya estaban infectados del ancestral VVZ. Posteriormente el *Homo Erectus* reemplazó al *Australopithecus* y alrededor de 150.000 años surgió el antecesor mas reciente de los humanos anatómicamente modernos²³.

Figura 4. Ilustración de Lucy y Tembo Australopithecus



Fuente: Journal of Virology¹⁸

2.1.1. Zóster como estrategia de supervivencia

Los VVZ han evolucionado conjuntamente con el principio de la humanidad, desarrollando un modo bifásico de supervivencia como “varicela” (infección primaria) y “herpes-zóster” (reactivación). En tiempos prehistóricos, el virus aseguraba su supervivencia en pequeños núcleos de población mediante el “herpes-zóster”, desarrollada por los adultos para transmitirla luego a niños

que previamente no habían contraído la varicela. El crecimiento demográfico y el comienzo de los grandes asentamientos urbanos cambió el mecanismo de propagación del VVZ que empezó a hacerlo como “varicela” transmitida de niños a niños que vivían en proximidad. Este mecanismo persiste todavía en la actualidad, siendo las escuelas infantiles el principal foco de contagio²⁴. Por razones evolutivas, aún desconocidas, dentro de los herpesvirus, el VVZ es el valor atípico en lo que respecta al modo de transmisión en niños, ya que, normalmente el VVZ no se propaga por rutas de transmisión vertical comunes a los otros herpesvirus humanos; cabe destacar que el VVZ es el único herpesvirus humano que se transmite principalmente por aerosoles¹⁹.

2.1.2. Dispersión del virus varicela-zóster hacia Asia y Europa

Las propiedades de latencia y reactivación de aquellos virus han servido para que los VVZ hayan evolucionado y mutado genéticamente desde tiempo inmemorial junto a la propia humanidad y la acompañen desde las primeras migraciones de África hacia Asia y posteriormente a Europa. Debido a que estas mutaciones son extremadamente lentas, existen autores^{20,25} a favor de la vacunación universal de la varicela en la infancia. Según ellos, si todos los niños estuvieran inmunizados, habría menos posibilidad de que una nueva mutación del VVZ se convirtieran en un problema relevante de salud pública. Aunque, incluso después de 70 millones de años, el VVZ sigue siendo una presa escurridiza.

2.1.3. Clados^c del virus varicela-zóster y filogeografía

La explicación más probable para la dispersión del VVZ en todo el mundo es por coevolución del VVZ con los seres humanos modernos, mientras los humanos infectados por varicela latente emigraron de África alrededor de 60.000 a 100.000 años a Arabia y posteriormente continuaron hacia Asia y Europa¹⁸.

En la reunión desarrollada en Londres sobre el consenso en la nomenclatura del VVZ²⁶ en el año 2008, fueron reconocidos cinco clados del VVZ y también se afirmó que el antepasado más reciente de estos cinco clados aún está por definirse.

Debido a la secuenciación completa de varias cepas del VVZ desde el año 1986 y gracias a la filogeografía, se ha evidenciado que los clados 1,3 y 4 son de Europa y América del Norte, el clado 2 es asiático (japonés) y el clado 5 pertenece a la India²⁷ (Figura 5).

A pesar de que las cepas del VVZ pueden ser diferenciadas en cinco clados, los virus dentro de cada clado generalmente tienen un fenotipo similar cuando se aíslan. Por tanto, todos estos clados son fácilmente distinguibles entre si, a pesar de que dentro del mismo clado presentan el 99,9% de identidad y entre clados distintos son idénticos en un 99,8%²⁸.

^c Grupo de cepas similares derivadas de un ancestro común.

Figura 5. Filogeografía de los distintos clados del VVZ en el mundo



Fuente: Journal of Virology¹⁸

2.1.4. Origen del nombre de la varicela

El origen del término “varicela” se presta a diversas y variadas interpretaciones. Mientras que el herpes-zóster es reconocido desde la antigüedad como una entidad clínica independiente debido al exantema vesicular por dermatomas; en cambio, la varicela muchas veces fue confundida con otras enfermedades “mayores”, especialmente la viruela.

Para algunos autores²⁹ es un diminutivo irregular de *variola* (viruela), ya que era considerada una variante menos virulenta que la viruela. Este término procedente del latín *varius*, “variado o manchado”, aparece probablemente durante la época romana, aunque fue documentado por primera vez en el siglo VI en la crónica realizada por el obispo suizo Marius de Avenches (530-

594) en el año 570³⁰. Jennings³¹, uno de los primeros autores de libros pediátricos, indica que el término fue introducido por Vogel en 1764 y que deriva de “*varus*”, pústula o grano³².

El origen del término inglés “chickenpox” tampoco está muy claro. En el artículo publicado por Lerman³³, se intenta arrojar un poco más de luz acerca del origen de este término. En él se apunta a Richard Morton como el primero en citar “chickenpox” en la literatura científica, cuando en 1694 lo describió como una forma suave de viruela. Thomas Fuller en 1730, aventuró la posibilidad de que tal término procediera de “las pequeñas manchas que deja, como si el niño hubiera sido picado por las garras de un pollo”. Más tarde, Fagge en 1886 atribuyó este término a la palabra “chickpease”, garbanzo, que deriva de la palabra francesa “pois chiche” y del latín “cicer”, ya que según él, la textura y color crema de los garbanzos son similares a la vesícula pustulosa de varicela en fase temprana de desarrollo³⁴.

El sufijo *-pox*, en inglés proviene de la palabra *pock* o *pocks* (saco o bolsa), y era comúnmente usado para dar nombre a un conjunto de distintas enfermedades que se caracterizaban por presentar pústulas eruptivas en la piel. De acuerdo a este razonamiento, para determinar a la viruela en inglés se usaba el término *Smallpox* o *small pock*, que significa pequeñas pústulas, precisamente para diferenciarlo de la sífilis, que era conocida como *great pox* o grandes ampollas.

Otra explicación alternativa realizada por Christie³⁵ en 1969, indica que el término “cicen” en inglés antiguo, se refiere a “corral de aves”. Mientras que otra referencia³⁶ indica que puede derivar de otra palabra del inglés antiguo,

“gican” que significa “picar” en una clara alusión a las molestias que provocan las lesiones pruríticas.

En 1972, Juel-Jensen y MacCallum³⁷ resumieron los términos comúnmente usados para hacer referencia a la varicela; algunos de estos ejemplos son los que aparecen en la Tabla 1:

Tabla 1. Palabras usadas para designar a la varicela en distintos idiomas en 1972

Idiomas	Términos usados
Francés	Varicelle
Escandinavo	Skaalkopper, skoldkopper, vandkopper, vattenkopper
Alemán	Windpocken, wasserpocken, spitzblattern, varizellen
Italiano	Varicella, vaiuolo acquaiulon
Español	Varicela, viruelas locas

Fuente: Juel-Jensen & MacCallum³⁷

2.1.5. Origen del nombre de zóster

Respecto a la terminología “zóster” su procedencia es más clara. Según Christie³⁵, debido a la dispersión de las lesiones, “zóster” deriva de la Grecia clásica, donde los guerreros usaban un “zóster”, que era una especie de cinturón para asegurar su armadura. El vocablo “herpes” o “shingles” en inglés, también procede del latín “cingulus”, que significa “faja o cinturón”. En ambas definiciones se aluden a la propagación dermatológica del rash referente a un dermatoma³⁸.

El nombre de “herpes” se atribuye a Hipócrates y procedería del griego “reptar o arrastrarse” empleado para describir la propagación de las lesiones cutáneas que producía el herpes simple y zóster.

2.1.6. Varicela como enfermedad independiente

Hay que destacar que mientras el zóster fue descrito por griegos y romanos, la varicela carece de visibilidad durante siglos debido a su caminar clandestino frente a otras enfermedades mayores, especialmente la viruela, ya que muchas veces fue confundida “con una forma benigna de viruela”³⁸.

La primera vez que se desvincula la varicela de la viruela surgió en el siglo XVI, de manos de los médicos italianos *Vidus Vidius* e *Ingratus*, que le otorgaron el nombre de “crystalli o revaglioni”. Aunque oficialmente el nombre de “chickenpox” se le otorga a Morton (1694) y Fuller (1730), mientras que el término “varicella” se le atribuye a Vogel (1764)³⁹.

Sin embargo, fue en 1767 cuando William Heberden diferenció claramente el curso clínico de la varicela y la separó claramente de la viruela, pero solo desde el punto de vista sintomático. Concretamente en el Colegio de Médicos de la ciudad de Londres, donde hizo una exposición en la que indicaba que “la varicela (chickenpox), también llamada viruela de los cerdos (swinepox), es una enfermedad benigna, todavía importante en relación con la viruela, con la cual fue mucho tiempo confundida, ya que hay quienes tienen la falsa creencia que si se padece la varicela estarán inmunes frente a la viruela”. También llegó a afirmar que “los que presentan varicela no son capaces de tenerla otra vez”⁴⁰.

En la misma posición y poco después que Heberden, se manifestaron Heim y Trousseau, haciendo hincapié sobre la especificidad de la varicela e insistiendo en separarla de la viruela, siendo su opinión casi admitida universalmente³⁹.

A mediados del siglo XIX y en contraposición a lo dictado anteriormente, se sitúan los famosos dermatólogos vieneses Hebra y Kaposi, que defendieron la unidad etiológica de viruela y varicela. En Francia, Talamon también sostenía que “varicela, vacuna, varioloide y viruela, no serían más que las formas diferentes de una misma enfermedad, los efectos de un mismo virus o microorganismo modificado, atenuado o exaltado, por pasos sucesivos del animal al hombre y del hombre al animal”⁴¹. Este concepto unitario se abandonó al observar que la viruela no confiere inmunidad contra la varicela y viceversa, destacándose también que la vacunación antivariólica inmuniza contra la viruela, pero no contra la varicela. Estos serían los hechos esenciales que impedirían admitir la identidad de ambas enfermedades. Además, la discusión quedó zanjada por la aparición pandémica de la varicela en Europa y otros continentes, entre 1868 y 1874, que vino a demostrar que dicha enfermedad era una entidad morbosa ajena a la viruela³⁹.

2.1.7. Naturaleza del agente varicela-zóster

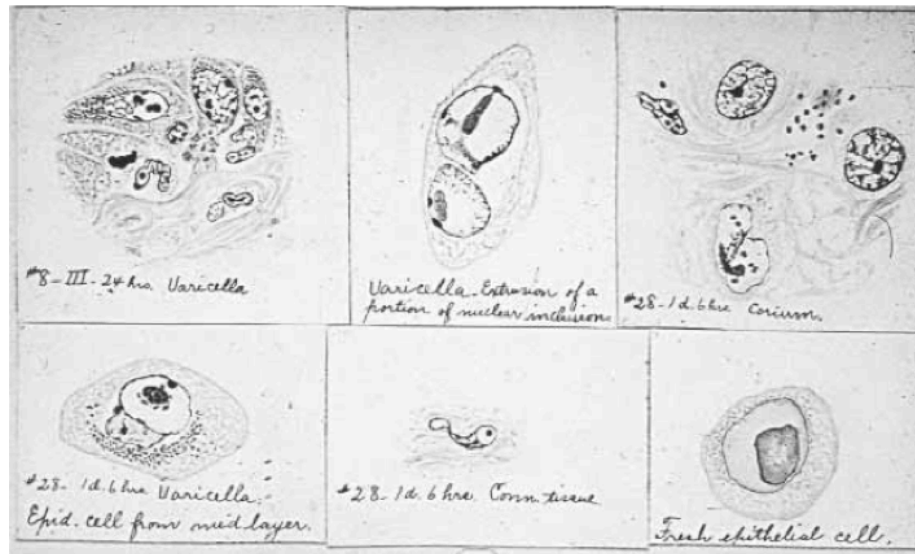
Steiner en 1875, demostró que la varicela era causada por un agente infeccioso al transmitir la enfermedad a niños a través de la inoculación de muestras de fluido de vesículas procedentes de pacientes con varicela; aunque la naturaleza del agente permanecía desconocida⁴².

En 1904, cuando Tyzzer⁴³ realizó el estudio epidémico de la varicela en la cárcel de Bilibid (Filipinas), observó que la mayoría de los pacientes con varicela tenían cicatrices producidas por haber padecido anteriormente la viruela o la propia marca o cicatriz debida a la vacunación contra la viruela. Así que escribió “si las dos enfermedades son idénticas como asegura Hebra, es difícil explicar por qué después de haber pasado o estar vacunado frente a la viruela no estás protegido frente a una forma leve de varicela”. Dos años más tarde, Tyzzer va más allá, ya que sabiendo que la viruela producía lesiones en los monos y en las córneas de los conejos, inoculó a monos y conejos fluido de las vesículas procedente de enfermos de varicela. En su estudio concluyó que “el carácter negativo de estas inoculaciones indica claramente que la enfermedad es distinta a la viruela”.

Tyzzer también observó que mientras la varicela estaba considerada como una enfermedad infantil, la epidemia en Filipinas se había producido en adultos. Este autor fue el primero en indicar la afectación de varicela en adultos en zonas tropicales, y que justificó por razones de “raza, clima y el hacinamiento de la cárcel”⁴³.

Después de tomar varias biopsias de lesiones cutáneas en once casos de varicela, Tyzzer publicó fotografías tomadas con cámara lúcida de los típicos cambios celulares, como son las inclusiones intranucleares y células gigantes multinucleadas (Figura 6). De acuerdo a este estudio, Tyzzer recomendó realizar el diagnóstico diferencial entre la varicela y la viruela, a través del rápido examen microscópico de las lesiones cutáneas. Así es como el procedimiento actual conocido como “Tzanck test” fue descrito en 1906⁴³.

Figura 6. Cambios celulares observados en lesiones cutáneas de enfermos de varicela



Fuente: Cambridge University Press³²

Tomando como referencia los estudios de Tyzzer, Ernest Goodpasture inició una serie de experimentos animales que demostraron que las inclusiones intranucleares eran características de una infección por herpes virus, asumiendo por analogía que la enfermedad de la varicela era causada por un virus⁴⁴.

2.1.8. Relación entre varicela y herpes-zóster

La pregunta de si la varicela y el zóster eran etimológicamente distintos o si estaban causadas por el mismo virus, permaneció sin respuesta durante muchos años³².

El primero en sugerir la relación entre ambas enfermedades fue James Von Bokay, un profesor de pediatría de Budapest, cuando en 1892 publicó dos informes descubriendo como cinco casos desarrollaron varicela al haber

estado en contacto estrecho con pacientes enfermos de herpes-zóster⁴⁵. Este investigador describió correctamente el periodo de incubación promedio para el desarrollo de varicela en pacientes susceptibles, así como el espectro promedio en días².

En 1921, Lipschutz demostró que la histopatología de las lesiones cutáneas del herpes-zóster eran similares a lo descrito por Tyzzer sobre las lesiones cutáneas encontradas en enfermos de varicela⁴⁶.

No fue hasta comienzos del siglo XX, cuando se probó que ambas enfermedades eran causadas por el mismo agente patológico. La transmisibilidad de la varicela como agente infeccioso se debe a Kundratitz en 1925, cuando demostró que la inoculación de líquido vesicular de pacientes con herpes-zóster en personas susceptibles conducía al desarrollo de varicela⁴⁷.

Poco después Bruusgaard⁴⁸ y el Comité de la Escuela Epidemiológica de Gran Bretaña⁴⁹ publicaron observaciones muy similares.

En 1943, Garland⁵⁰ sugirió que el herpes-zóster era debido a la reactivación del virus latente de la varicela, una situación similar a lo observado en el herpes virus simple.

2.1.9. Aparición del virus varicela-zóster

Toda controversia sobre si la varicela y el herpes-zóster era provocada o no por el mismo virus, fue zanjada con el aislamiento del virus de la varicela por

Weller y Stoddard en 1952⁵¹. Aislaron por primera vez el virus causal en un cultivo celular de muestras de líquido vesicular procedentes de pacientes con varicela.

En estudios posteriores, Weller y colaboradores indicaron que los virus aislados de pacientes con varicela y el herpes-zóster eran idénticos desde el punto de vista morfológico y serológico, y se aplicó al agente la denominación de *virus varicela zóster*^{52,53}. Un mismo virus, el VVZ, para dos enfermedades, la varicela y el herpes-zóster.

No fue hasta el año 1986 cuando Davison y Scott presentaron la secuencia completa del ácido desoxirribonucleico (ADN) del VVZ²⁵, la cual consta de 70 genes distribuidos por igual entre las dos hebras del ADN. Estos investigadores llegaron a la conclusión de que el VVZ y el herpes simple 1, ambos miembros de la *Alphaherpesviridae*, evolucionaron a partir de un genoma ancestral común.

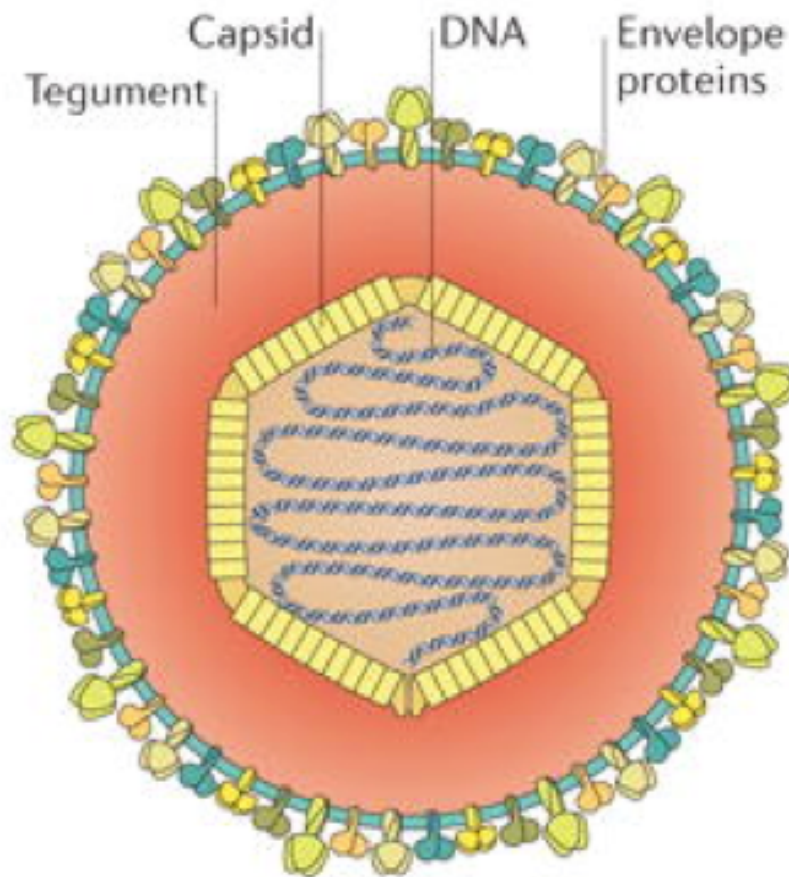
2.2. Estructura del virus varicela-zóster

El agente etiológico causante de la varicela y del herpes-zóster, nombrado VVZ por Weller, es un ADN virus perteneciente a la familia de los *Herpesviridae*, subfamilia *Alphaherpeviridae*, género *Varicellovirus* (Anexo II). Al igual que los virus pertenecientes a su familia, posee la capacidad de permanecer en estado latente en el ser humano¹.

Las partículas del VVZ miden aproximadamente unos 80-120 nanómetros de diámetro. El genoma lineal del VVZ se encuentra en el núcleo de la cápside

icosaédrica que se forma a partir de proteínas codificadas por ORF20, ORF21, ORF23, ORF33, ORF40 y ORF41⁵⁴. La cápside está rodeada por una capa de tegumento que se compone predominantemente de proteínas reguladoras virales y exteriormente presenta una envoltura rica en lípidos, que se adquiere a partir de membranas celulares y en el que se insertan las glicoproteínas virales⁵⁵(Figura 7).

Figura 7. Estructura básica del virus varicela-zóster

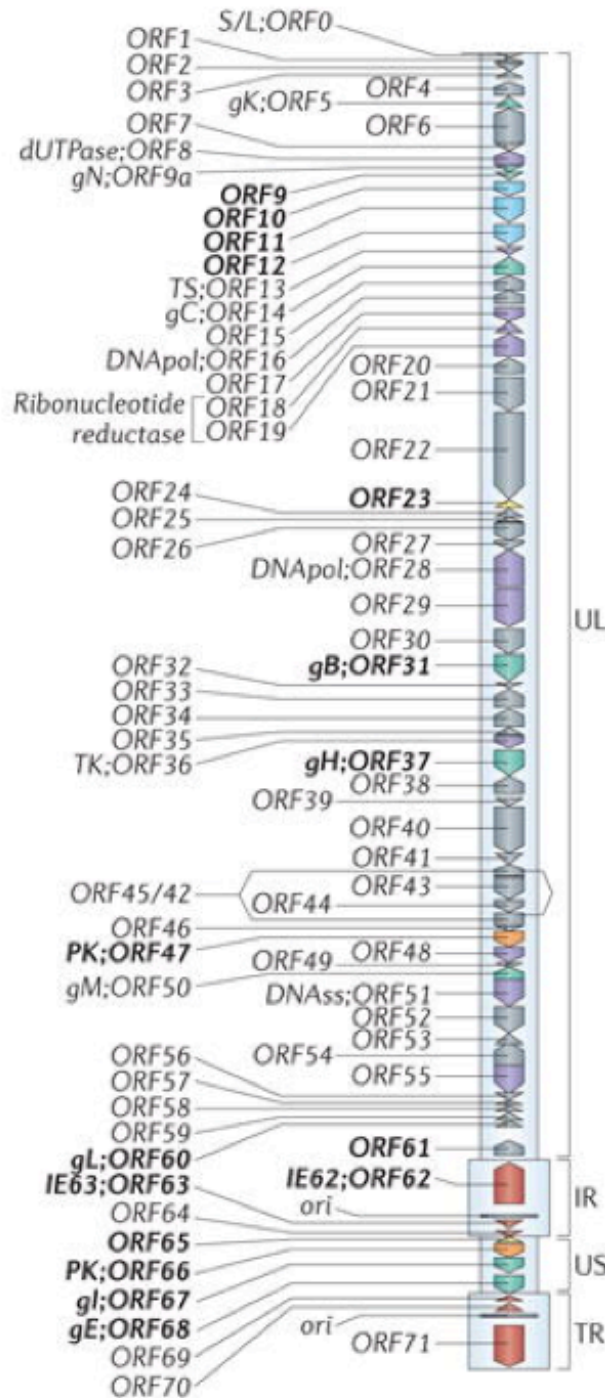


Fuente: Nat Rev Microbiol⁵⁵

El genoma del VVZ contiene una molécula de doble cadena de ADN de aproximadamente 125.000 pares de bases (Figura 8). Existen 71 fragmentos de comienzo de lectura (ORF) que codifica al menos 68 productos génicos diferentes, lo que le convierte en uno de los agentes más pequeños del

grupo. Todos menos cinco de estos genes tienen homólogos en el virus más estudiado, el virus del herpes simple; por lo tanto, las funciones de muchos de estos genes pueden ser inferidas a partir de estudios de otros herpesvirus humanos⁵⁶.

Figura 8. Diagrama de la estructura del genoma del virus varicela-zóster



Fuente: Nat Rev Microbiol⁵⁵

El ADN lineal de doble cadena consiste en un segmento largo único (UL) de aproximadamente 105 pares de bases, y una secuencia única corta (US) de aproximadamente 5,2 pares de bases. Tanto el segmento UL como el US se encuentran flanqueados por repeticiones terminales e internas (TR e IR) de 6,8 pares de bases⁵⁵.

Los genes que codifican ORF62 y ORF70, ORF63 y ORF71, ORF64 y ORF69 se encuentran duplicados. El origen de replicación (ori) se encuentra en la región de repetición. Alrededor de dos tercios de las ORFs del VVZ son necesarias para la replicación *in vitro*⁵⁷, la mayoría de los cuales están entre los aproximados 40 genes que se conservan en todos los herpesvirus, incluyendo ocho glicoproteínas (gB, gC, gE, gH, gI, gK, gM, gN; verde), proteínas que están implicadas en la replicación del ADN (púrpura) y otras funciones, tales como la escisión de ADN y el envasado, el metabolismo del ácido nucleico y ensamblaje de la cápside. El clúster formado por las proteínas del tegumento ORF9, ORF10, ORF11 y ORF12 (azules) se conserva en los alfa herpesvirus⁵⁵. La gB del VVZ probablemente sea esencial para la infectividad, ya que interviene en la fusión con otras células para facilitar la infección y es el blanco de los anticuerpos neutralizantes.

Diversos investigadores han localizado la infección latente del VVZ fundamentalmente en neuronas, y también en células satélite de los ganglios sensoriales humanos³.

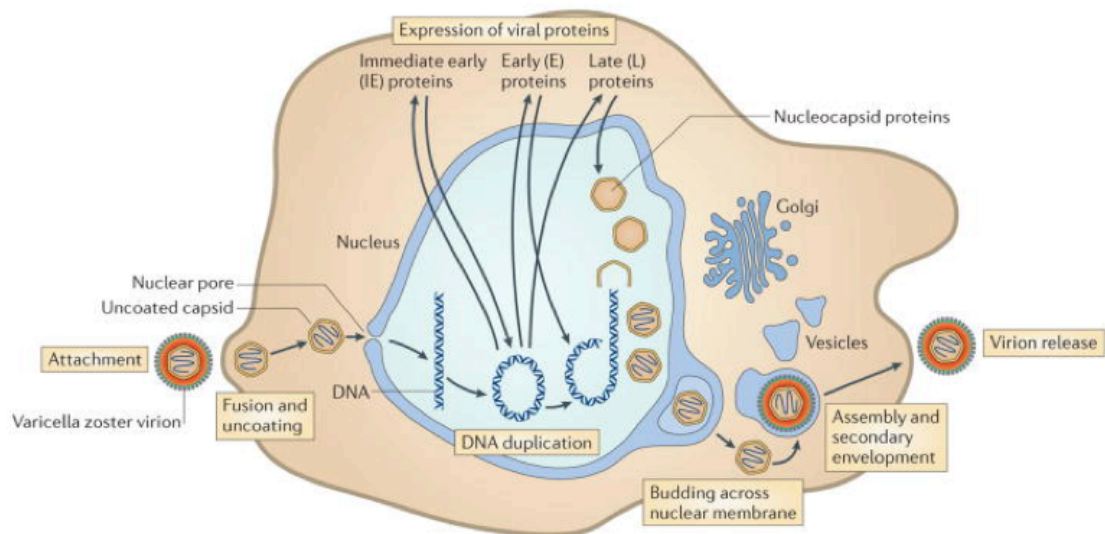
En líneas generales, el VVZ se caracteriza por tener una estructura similar al resto de los herpesvirus, presenta un ciclo de replicación relativamente corto, los hospedadores se limitan a los seres humanos y algunos primates superiores, es altamente contagioso y por último, presenta una infección

latente frecuente en los ganglios sensores, permaneciendo en el organismo de por vida⁵⁵.

2.3. Replicación del virus varicela-zóster

La replicación del VVZ queda reflejada en la Figura 9, en la que se puede observar como en un primer momento el VVZ se adhiere a las membranas celulares, allí se libera de la envoltura rica en lípidos y de la capa de tegumento para introducirse en el citoplasma celular. Posteriormente, migra hacia el núcleo y a través de poros nucleares libera el material genético al interior del núcleo celular. En este lugar es donde se lleva a cabo la duplicación del ADN y se ensamblan las nuevas nucleocápsides. Posteriormente salen a través de la membrana nuclear al citoplasma, donde las cápsides se someten a una segunda cobertura adquiriendo tegumento y finalmente son transportados a las superficies celulares, lugar donde las partículas de los nuevos virus se liberan⁵⁵.

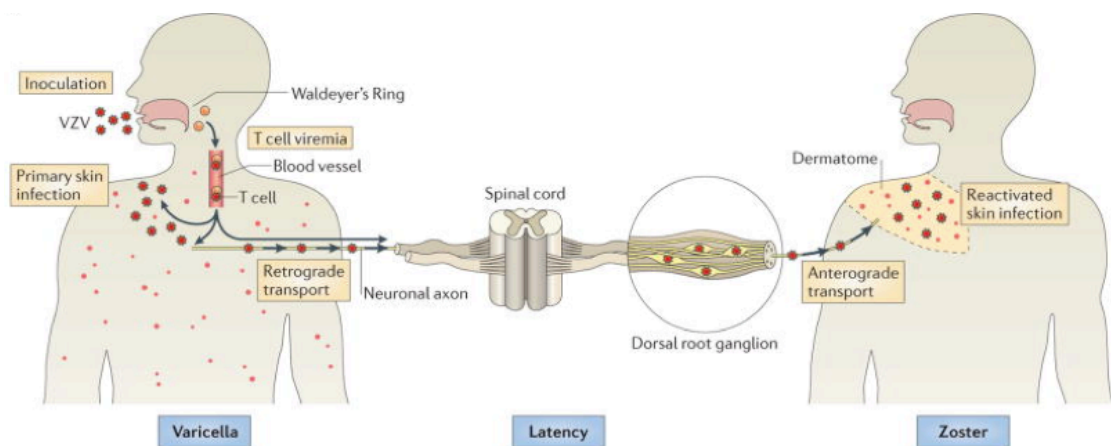
Figura 9. Modelo del ciclo de replicación del virus varicela-zóster



Fuente: Nat Rev Microbiol⁵⁵

La evidencia epidemiológica sugiere que el VVZ infecta al huésped humano cuando las partículas virales alcanzan las células epiteliales de la mucosa del tracto respiratorio superior. Allí se produce una replicación local, seguida por la propagación viral de las amígdalas y otros tejidos linfoides locales, desde donde las células T infectadas pueden transportar el virus a través del torrente sanguíneo hasta la piel. Posteriormente aparece la erupción vesicular ampliamente distribuida que es típica de la varicela tras un periodo de incubación de 10-21 días. La reactivación desde la latencia permite una segunda fase de replicación que se produce en la piel y causa las características lesiones en el dermatoma que está inervado por el ganglio sensorial afectado⁵⁵ (Figura 10).

Figura 10. Modelo del ciclo de vida del virus varicela-zóster



Fuente: Nat Rev Microbiol⁵⁵

Durante la infección primaria, los viriones presumiblemente obtienen acceso a los cuerpos de las células nerviosas sensoriales en los ganglios por transporte axonal retrógrado desde la piel donde se produce la replicación o por viremia de las células T, y se establece la infección latente⁵⁸. Cuando la replicación viral se reactiva, el VVZ llega a la piel a través del transporte axonal anterógrado para causar los síntomas del herpes-zóster, que se caracterizan

por una erupción vesicular en el dermatoma que está innervado por el ganglio afectado. Tanto las lesiones cutáneas producidas por la varicela, como las del herpes-zóster contienen altas concentraciones de virus infecciosos y por tanto son responsables de la transmisión a los individuos susceptibles⁵⁵.

2.4. Epidemiología del virus varicela-zóster

La varicela es una enfermedad infecciosa de distribución mundial y en ausencia de un programa de vacunación es una enfermedad de padecimiento universal, siendo típica de la etapa infantil.

Los seres humanos constituyen el único reservorio del VVZ. La varicela se desarrolla después de la exposición al virus de un sujeto susceptible o seronegativo y representa la forma primaria de la infección².

La epidemiología de la varicela difiere entre los climas cálidos y los tropicales, aunque estas diferencias también están relacionadas con la densidad de población y su riesgo de exposición. En los climas templados, la mayoría de la población menor de 15 años se encuentra infectada, mostrando una mayor incidencia entre las edades de 1 a 9 años; también se observa como la varicela presenta un patrón estacional marcado, con una mayor incidencia a finales del invierno y la primavera. Por otro lado, en los climas tropicales, la varicela se presenta a mayor edad, con una proporción más alta de casos y una mayor susceptibilidad en los adultos. También se observaron los mismos patrones estacionales en muchos climas tropicales, donde se asoció una mayor incidencia en los meses más frescos y secos³. Acorde a lo mencionado anteriormente, en los climas templados se aprecian unas tasas de

susceptibilidad del 5% en menores de 18 años, mientras que en los climas tropicales los adultos jóvenes que no han desarrollado la infección primaria del VVZ asciende al 50%⁵⁹.

También se ha evidenciado que un segundo episodio de varicela en el mismo paciente se presenta muy raramente, generalmente ocurre con mayor frecuencia en pacientes inmunocomprometidos y presenta una clínica más suave⁶⁰.

El herpes-zóster solo ocurre en pacientes que previamente han tenido una infección primaria por VVZ, por lo que se considera el resultado de la reactivación del virus latente, más bien que por una nueva exposición al VVZ. El herpes-zóster al contrario que la varicela no exhibe ningún patrón estacional y presenta una mayor incidencia en pacientes adultos^{2,3}.

2.5. Patogenia del virus varicela-zóster

El período de incubación de la varicela es de 14 a 15 días por término medio, pero la enfermedad puede manifestarse dentro de un espectro de 10 a 21 días. Puede ser más prolongado en el caso de pacientes inmunocomprometidos o que han recibido gammaglobulina frente a la varicela-zóster².

Los enfermos son contagiosos desde unas 48 horas antes del comienzo del exantema vesiculoso, durante el periodo de la formación de vesículas (que suele durar de cuatro a cinco días) y hasta que todas las vesículas forman costras. Las costras de las lesiones no son infectantes^{2,3}.

El VVZ se transmite de persona a persona por contacto directo, inhalación de aerosoles del líquido vesicular de las lesiones cutáneas de personas enfermas de varicela o herpes-zóster, o por la diseminación aérea de secreciones infectadas de las vías respiratorias altas. El virus invade al huésped a través de las vías respiratorias altas o de la conjuntiva⁶¹; también se puede transmitir por vía intrauterina. Aunque se transmite con menos facilidad que el sarampión, es muy contagioso y tiene tasas de ataque secundario de hasta el 90% entre los contactos domiciliarios susceptibles. La varicela también se puede transmitir a individuos susceptibles desde pacientes con herpes-zóster, si bien, al analizar los contactos domiciliarios, el riesgo de transmisión vírica parece ser inferior que desde la varicela³.

Cuando el VVZ entra en el organismo, se replica localmente en la nasofaringe y en los nódulos linfáticos regionales. A continuación se produce una viremia primaria que disemina el virus al hígado, bazo y ganglios sensitivos (4 ó 6 días tras la infección). Una segunda viremia transportará el virus a la piel produciendo la erupción cutánea característica de la enfermedad (de 10 a 14 días tras la infección)³.

Tras la primoinfección, el VVZ se acantona en los ganglios nerviosos sensitivos a partir de las lesiones primarias de la piel y mucosas, desplazándose en sentido aferente a lo largo del axón neuronal, donde pueden permanecer en estado latente por tiempo indefinido. Con motivo de determinadas situaciones (cualquier situación clínica que conlleve una disminución de la inmunidad celular), los VVZ que permanecían en estado de latencia pueden reactivarse y emigrar por el mismo axón en sentido eferente hasta las zonas cutáneomucosas donde se producen las lesiones típicas del herpes-zóster⁶².

Hay factores que se asocian con una mayor frecuencia de reactivación de la infección como son: la edad avanzada, la inmunosupresión, haber sufrido una exposición intrauterina al VVZ y haber padecido la varicela a una edad temprana (<12 meses)^{2,4}.

2.6. Características clínicas de la varicela

Se manifiesta con exantema, fiebre moderada y malestar general. En algunos pacientes se puede observar un periodo prodrómico breve con malestar generalizado y fiebre uno o dos días antes de la aparición del exantema vesicular característico de la varicela. Los síntomas sistémicos que aparecen tras el exantema consisten en malestar general, prurito, anorexia y disminución de la concentración. Este cuadro remite gradualmente a medida que evoluciona la enfermedad².

Las lesiones cutáneas son las manifestaciones más características de la infección y consisten en maculopápulas, vesículas y costras en diversos estadios evolutivos. La mayoría de las lesiones son pequeñas y poseen una base eritematosa con un diámetro de 5 a 13 mm. Las lesiones de la varicela aparecen en el tronco y la cara y pronto se diseminan en dirección centrífuga para afectar otras zonas del cuerpo. Por lo general, se observa la aparición de brotes sucesivos de lesiones en el curso de un periodo de 2 a 4 días^{2,6}. Por lo tanto, en una fase temprana de la varicela es típico observar lesiones en todos los estadios evolutivos. También se pueden detectar lesiones en la mucosa orofaríngea e incluso en la vagina; sin embargo, estas áreas se encuentran afectadas con menor frecuencia. A medida que estas lesiones se van curando, se observa una umbilicación central en las mismas. Después se convierten en

costras y por último, estas costras se desprenden completamente en el curso de 1 a 2 semanas después de la instalación de la infección y dejan un área de piel ligeramente deprimida².

La intensidad de la erupción es muy variable, el número medio de lesiones es de 300 aunque, puede limitarse a 10 o extenderse a más de 1.500, dependiendo de factores como la edad y la inmunidad del huésped. Los casos secundarios y terciarios dentro de una familia presentan un mayor número de vesículas³.

La varicela en niños sanos dura entre 3 y 5 días, aunque en niños inmunocomprometidos (con leucemia, linfoma o infectados por el VIH) y en adultos es más severa y duradera (hasta 3 veces mas). La primoinfección proporciona una inmunidad para toda la vida, aunque se puede dar una recurrencia de varicela en personas inmunocomprometidas⁶³.

2.6.1. Complicaciones asociadas a la varicela

La mayoría de los casos de varicela ocurre en niños sanos y curan espontáneamente sin complicaciones. No obstante, aunque con poca frecuencia, algunos casos se complican y dan lugar a cierta morbilidad hospitalaria y mortalidad.

El riesgo de complicaciones por varicela varía según la edad y existe mayor riesgo para los mayores de 15 años, menores de 1 año y personas inmunocomprometidas².

La complicación infecciosa más común en los niños es la sobreinfección bacteriana y secundaria de la piel, a menudo asociada con microorganismos grampositivos, como el *Staphylococcus Aureus*⁶⁴ o *Streptococcus Pyogenes*⁶⁵. La infección de la piel es consecuencia de la excoiación de las lesiones después del rascado y es la causa más frecuente de hospitalización y de atención ambulatoria por varicela en niños^{3,66}.

La varicela puede presentar diversas manifestaciones extracutáneas de forma infrecuente, como neumonía, encefalitis, ataxia cerebelosa, artritis, apendicitis, hepatitis, glomerulonefritis, pericarditis y orquitis^{67,68,69,70}. La principal localización de lesión extracutánea ocurre en el sistema nervioso central y la enfermedad se manifiesta por una ataxia cerebelosa aguda o una encefalitis. En un estudio realizado por Guess y colaboradores se calcula que la ataxia cerebelosa asociada a la varicela se produce en 1 de cada 4.000 casos en niños menores de 15 años de edad y puede requerir hospitalización⁷¹. La encefalitis por varicela es una complicación mucho más grave y menos frecuente que la ataxia cerebelosa, 1 de cada 100.000 casos; generalmente presenta un peor pronóstico, con una tasa de mortalidad que oscila entre el 5 y el 20% y que puede dejar secuelas en hasta el 15% de los supervivientes^{2,3}.

En un estudio prospectivo multicéntrico llevado a cabo en España por De Orfy et al.⁷² sobre las causas de las infecciones virales en el sistema nervioso central, se evidenció que el VVZ era el causante en un 27,0% de la meningoencefalitis, el 19,1% de las encefalitis y el 10,3% de las meningitis producidas durante el periodo de estudio.

La encefalopatía del Síndrome de Reye es muy inusual actualmente y ocurre casi exclusivamente en niños que han tomado ácido acetilsalicílico, por lo que el uso de este fármaco se encuentra contraindicado en pacientes con varicela^{2,73,74}.

La neumonía por varicela, que es la infección más grave después de la enfermedad, ataca con mayor frecuencia a adultos^{75,76}, y puede afectar al 20% de los casos cuando la enfermedad se desarrolla en pacientes inmunodeprimidos. Este tipo de complicación es particularmente grave en embarazadas⁴.

Otras complicaciones más raras de la varicela son: la meningitis aséptica, la mielitis transversa, el Síndrome de Guillain-Barré, trombocitopenia, la varicela hemorrágica, la púrpura fulminante, glomerulonefritis, miocarditis, artritis, orquitis, uveítis, iritis y hepatitis^{2,3,66}.

Los adultos con varicela tienen una morbilidad por caso significativamente más alta con la infección primaria por VVZ que los niños sanos. Generalmente presentan una sintomatología más acentuada que requieren mayores periodos de curación en comparación con los niños.

En el niño o el adulto con una deficiencia inmune, la varicela es una causa importante de morbilidad y mortalidad. La curación de las lesiones cutáneas puede tardar hasta tres veces más que en el paciente inmunocompetente; además, este patrón de pacientes tiene más riesgo de sufrir varicela grave con complicaciones y presenta más riesgo de experimentar complicaciones viscerales que pueden aparecer en el 30 a 50% de los casos y son fatales en el 15% de ellos^{2,3}.

2.7. Características clínicas del herpes-zóster

La reactivación del VVZ desde el periodo de latencia generalmente causa una erupción vesicular unilateral localizada que sigue la distribución del dermatoma, generalmente asociado a dolor intenso, hiperestesias y prurito. Los dermatomas más frecuentemente afectados son los torácicos y los lumbares². La aparición de un herpes-zóster en la región oftálmica, a menudo se asocia con el riesgo de pérdida de visión⁷⁷.

Alrededor del 50% de las personas afectadas presentan síntomas constitucionales prodrómicos. El primer síntoma local es el dolor en el dermatoma afecto, seguido 2-3 días después de la aparición de las lesiones inicialmente máculopapulosas eritematosas que evolucionan rápidamente hacia un exantema vesicular. Las vesículas pueden unirse para formar lesiones ampollosas; estas lesiones cutáneas continúan formándose durante 3 a 5 días y la duración total de la enfermedad es de 10 a 15 días, aunque suelen transcurrir de 2 a 4 semanas hasta que la piel vuelve a la normalidad².

Aunque puede aparecer a cualquier edad, la mayoría de los casos ocurren en individuos de más de 45 años y es muy poco frecuente en menores de 10 años. La incidencia entre mayores de 60 años es de 5-10 casos por 1.000 habitantes⁸. En un reciente estudio llevado a cabo en Barcelona, se estimó que el 67,8% de los pacientes con herpes-zóster era ≥ 50 años⁷⁸.

En niños tiene una evolución benigna, sin embargo, en los pacientes inmunocomprometidos puede ser grave con aparición de lesiones durante 2 semanas. Es frecuente en los pacientes con infección por el virus de la

inmunodeficiencia humana (VIH), presentándose entre el 8 y el 11% de los mismos^{2,79}.

Los factores de riesgo asociados al herpes-zóster son: en la infancia, haber sufrido una infección de varicela intraútero o haber tenido varicela durante el primer año de vida y en el adulto, la edad avanzada y la inmunosupresión².

La complicación más debilitante del herpes-zóster es el dolor que acompaña a la neuritis aguda y a la neuralgia postherpética. Se define neuralgia postherpética como aquel dolor cuya duración es superior a 90 días después de la aparición de las lesiones cutáneas. Se ha documentado que este tipo de neuralgia incrementa con la edad. Si bien es infrecuente entre los jóvenes, su incidencia en pacientes con herpes-zóster es del 18% en mayores de 50 años y del 33% en mayores de 80 años. El 80% de todos los dolores postherpéticos ocurre entre los pacientes mayores de 50 años⁸⁰. También son frecuentes las alteraciones sensitivas que conducen a hipo o hiperestesia de la zona.

Las manifestaciones extracutáneas afectan al sistema nervioso central en forma de meningoencefalitis o encefalitis. Una manifestación menos frecuente es la angeítis cerebral secundaria generalmente al zóster oftálmico³.

En el paciente inmunocomprometido el herpes-zóster es más severo que en el paciente inmunocompetente, aunque el herpes-zóster diseminado rara vez es fatal. En los últimos años, el herpes-zóster es una infección frecuente en los pacientes con infección por el VIH, pues se puede presentar en el 11% de los casos².

2.8. Varicela en situaciones especiales

La varicela durante el embarazo, puede producir desde una infección materna, a una infección intrauterina, así como una infección perinatal⁸¹.

La varicela contraída en el primer o segundo trimestre de gestación, puede dar lugar en el 0,4-2% de los casos, a una varicela congénita, caracterizada por cicatrices cutáneas permanentes y atrofia de extremidades, coriorretinitis, microftalmia, atrofia óptica, cataratas, ceguera, microcefalia, hidrocefalia, síndrome de Horner, así como retraso mental y muerte fetal⁸². La incidencia de la varicela congénita está relacionada con la edad gestacional de adquisición de la varicela, siendo el riesgo más alto cuando la infección de la madre se produce entre las 13-20 semanas de gestación, mientras que antes de las 12 semanas sólo un 0,25% de los fetos sufrirán la infección. No se han detectado casos de varicela congénita cuando la varicela materna ocurre después de las 28 semanas de gestación⁸³, ni cuando la madre padece herpes zóster durante el embarazo⁸⁴.

La varicela congénita está asociada con una tasa de mortalidad del 30% durante los primeros meses de vida y a un riesgo del 15% de desarrollar herpes zóster entre el 2º-41 mes de vida⁸⁵.

La infección en cualquier momento de la vida fetal puede llevar a una infección latente mal controlada por el hospedador y que posteriormente se reactiva como un herpes zóster en la lactancia o en la niñez⁸⁶. La infección en el tercer trimestre puede causar una infección materna grave, incluida neumonía, así como una infección diseminada potencialmente fatal en el recién nacido³.

La varicela perinatal se vincula con una alta tasa de mortalidad cuando la enfermedad materna aparece entre los cinco días anteriores y las 48 horas posteriores al parto⁸⁷. La varicela neonatal ocurre en el 17-30% de los recién nacidos expuestos al VVZ en el período periparto⁸⁸; como el recién nacido aún no ha recibido anticuerpos protectores frente a la varicela a través de la placenta y su sistema inmunitario es inmaduro, la enfermedad puede ser inusualmente grave, con unas tasas de mortalidad de hasta el 30%. Según informa el Centers for Disease Control and Prevention (CDC), hasta el 30% de los recién nacidos, cuyas madres no han recibido tratamiento, puede desarrollar una infección grave por varicela neonatal.

2.9. Diagnóstico de la varicela

La varicela se suele diagnosticar clínicamente a partir del exantema característico que aparece y de factores epidemiológicos como la edad del paciente, la inexistencia de antecedentes de la enfermedad y el contacto con individuos con varicela o herpes zóster en las dos o tres semanas previas³.

A pesar de que para el diagnóstico rutinario de la varicela no se suele recomendar la confirmación microbiológica, en determinadas situaciones se requiere la realización de pruebas de laboratorio para el diagnóstico de la infección causada por el VVZ; tales indicaciones se detallan a continuación en la Tabla 2⁸⁹.

Tabla 2. Indicaciones para el diagnóstico de laboratorio de infecciones por virus varicela-zóster

Tipos de diagnóstico	Indicaciones
Diagnóstico diferencial	Atípico cuadro patológico en inmunodeprimidos Otros tipos de dermatosis con formación de vesículas Infecciones del sistema nervioso central Neumonía por VVZ
Diagnóstico en embarazadas	Dudosa inmunidad post exposición al VVZ Infección intrauterina (diagnóstico prenatal) Síndrome de varicela congénita Varicela neonatal
El diagnóstico en relación con la vacunación frente a varicela	Discriminación entre virus silvestre y virus vacunal Identificación de individuos susceptibles Para confirmar la correcta vacunación en trabajadores de la salud y en personas inmunodeficientes

Fuente: University Clinic of Jena⁸⁹

La confirmación inequívoca del diagnóstico sólo es posible mediante el aislamiento del VVZ. Cuando resultan necesarias para el diagnóstico de varicela, las pruebas de laboratorio más efectivas son la detección de antígenos víricos en material obtenido por raspado de las vesículas cutáneas o el aislamiento de VVZ a partir de estas lesiones^{3,89} (Tabla 3).

Tabla 3. Procedimientos y métodos de laboratorio para el diagnóstico de la infección por virus varicela-zóster

Principle	Method	Material for analysis/ Transportation	Note
Demonstration of viral DNA	Polymerase chain reaction (PCR)	Liquor, vesicle contents, tissue, broncho alveolar lavage (BAL),	Method of choice
Demonstration of viral antigens	Direct immunofluorescence (IFD)	Vesicle contents rich in cells, tissue	Alternative method
Virus Isolation	Isolation in cell culture	Vesicle contents, tissue, BAL, EDTA blood, amniotic fluid/ special medium for transportation required	Used when special investigations are required
Differentiation between wild- and vaccine- derived virus	PCR, Restriction fragment length polymorphism analysis, sequencing	Viral isolates, vesicle contents, tissue	Performed in specialized laboratories
Determination of resistance against antiviral drugs	Plaque reduction assay	Plaque reduction assay	Performed in specialized laboratories
Demonstration of antibodies	Immunofluorescence, quantitative immunoassays	Serum, liquor	Determination of immune status, retrospective confirmation of varicella zoster

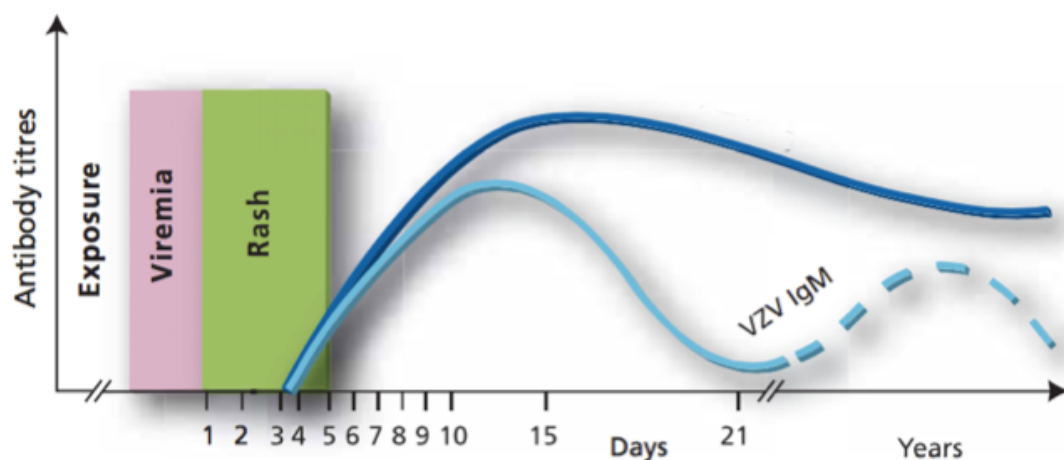
Fuente: University Clinic of Jena⁸⁹

El método diagnóstico de elección es la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) para amplificar el ADN del VVZ⁹⁰. Esta prueba muy sensible, rápida y se puede utilizar para detectar VVZ en lesiones cutáneas, líquido vesicular y/o costras, hisopos de la piel, frotis de garganta, líquido cefalorraquídeo, lavado broncoalveolar, saliva, sangre o en biopsia de tejido^{91,92}.

Además de la PCR, se puede utilizar la inmunofluorescencia directa (IFD) para identificar el VVZ a través del raspado de una lesión cutánea sospechosa; es una técnica rápida, menos sensible que la PCR, pero más sensible que los cultivos. El lento crecimiento de VVZ en cultivos celulares es un hándicap, por lo que el aislamiento del virus no se utiliza mucho para el diagnóstico hoy en día, si bien es útil para determinar si una infección VVZ es resistente a los medicamentos antivirales³.

Las pruebas serológicas para anticuerpos específicos contra el VVZ permiten documentar la inmunidad contra la varicela y también diagnosticarla a partir de un aumento de cuatro veces o más en el título de anticuerpos después de la enfermedad. La muestra sanguínea se ha de obtener en la fase aguda y/o convalecencia para determinar si los anticuerpos específicos contra la varicela incrementan en asociación con la enfermedad (Figura 11)⁸⁹. Este método es, obviamente, lento y requiere de entre 10-14 días. Es posible diagnosticar una infección activa por VVZ en una sola muestra de suero demostrando la presencia de anticuerpos IgM específicos frente al VVZ^{2,3}.

Figura 11. Evolución de los anticuerpos IgM e IgG después de la infección primaria por el virus varicela-zóster



Fuente: University Clinic of Jena⁸⁹

Los anticuerpos frente a VVZ pueden medirse mediante una variedad de técnicas, siendo la más utilizada el ensayo de inmunoabsorción ligado a enzimas (ELISA) para determinar los niveles de IgG contra el VVZ. El problema más común del test ELISA es la falta de sensibilidad, ya que sujetos correctamente vacunados pueden presentar ELISA con ausencia de anticuerpos frente a varicela⁹³, así como la presencia de falsos positivos en hasta el 10% de individuos susceptibles⁹⁴.

Tras la varicela natural, la inmunoglobulina G específica anti-VVZ se puede determinar por la inmunofluorescencia de anticuerpos contra el antígeno de membrana (*fluorescent antibody to membrane antigen*, FAMA); es una técnica más fiable y sensible que el ELISA, aunque su principal problema es que precisa de una entrenada técnica, ya que es muy laboriosa y por lo general no está disponible³.

A nivel nacional y según el protocolo de las Enfermedades de Declaración Obligatoria (EDO), el criterio de confirmación de la laboratorio se puede

obtener a través del aislamiento del VVZ en una muestra clínica (líquido vesicular), identificación del virus por microscopía electrónica, demostración del antígeno por IFD o PCR en muestra clínica y por demostración de aparición e incremento de marcadores específicos de la infección, tales como el interferón y anticuerpos específicos anti-varicela IgM, IgG e IgA en el suero del enfermo, que es la prueba más extendida en nuestro medio⁹⁵. Para el diagnóstico de la varicela no se recomienda la confirmación microbiológica rutinaria. Sin embargo, el diagnóstico de *caso confirmado* sólo se puede hacer a través de laboratorio o mediante un diagnóstico clínico con vínculo epidemiológico con un *caso confirmado*⁹⁵.

2.10. La vacuna de la varicela

2.10.1. Historia de la vacuna y su uso

En el año 1974, Takahashi et al.⁵ desarrollaron en Japón la vacuna contra la varicela. Es una preparación liofilizada de virus vivos atenuados, procedentes de la cepa Oka aislada del líquido de las vesículas de un niño sano de 3 años de edad con varicela, cuyo apellido era Oka. La atenuación de la cepa se realiza con 11 pases seriados a 34°C en células de pulmón de embrión humano, 12 pases en fibroblastos de embrión de cobaya a 37°C y células diploides humanas (WI-38 y MRC-5)^{5,6,96}.

La vacuna obtenida por Takahashi fue registrada por primera vez en 1987 para inmunizar a niños japoneses en remisión por cáncer, ya que la

enfermedad de la varicela es a menudo fatal en pacientes inmunodeprimidos. Desde entonces también ha sido autorizada a niños sanos^{97,98}.

Según indica la OMS⁹⁹, se encuentran en el mercado mundial varios preparados vacunales, todos ellos procedentes de la cepa Oka, que difieren entre sí en la elaboración, presentan pequeñas diferencias en las secuencias génicas y en el modo de la conservación de la vacuna.

Dentro de los preparados comerciales existentes frente a la varicela, nos encontramos con *vacunas monovalentes*, que son aquellas que contienen solo una cepa del mismo germen, que en este caso es la cepa Oka, inmunizando al sujeto solo contra la varicela. Por otro lado, también disponemos de las *vacunas combinadas*, que son aquellas vacunas que contienen varios antígenos que se administran en la misma inyección, inmunizando contra el sarampión, parotiditis, rubeola y la varicela (MMRV), autorizada por primera vez en EE.UU. en el año 2005¹⁰⁰.

La vacuna monovalente es producida en EE.UU. (Varivax®; Merck & Co.,Inc), Bélgica (Varilrix®; GlaxoSmithKline [GSK]), Japón (Okavax; Biken; distribuida por Sanofi Pasteur), Corea del Sur (Green Cross), y China (4 productores: Shanghai Institute of Biologic Products, Changchun Keygen Biological Products Co., Ltd., Changchun BCHT Biotechnology Co, [Baiké], Changchun Changsheng Life Sciences Ltd.). La vacuna combinada MMRV es producida en EE.UU (ProQuad; Merck & Co.,Inc) y Bélgica (Priorix-Tetra; GlaxoSmithKline [GSK])¹⁰⁰.

La OMS no especifica un número mínimo de Unidades Formadoras de Plaquetas (UFP) por dosis de la vacuna, sino que indica que esto debe ser

especificado por el autoridad nacional de reglamentación que autoriza la vacuna¹⁰¹. Debido a la inexistencia de un estándar internacional de la OMS para valorar la concentración de la vacuna, existe una gran variabilidad en las concentraciones de virus aceptables entre diferentes vacunas monovalentes, combinadas, y entre las vacunas diferentes para la varicela y herpes-zóster. El contenido garantizado de vacunas contra la varicela en la actualidad con licencia varía de 1000 a 17000 UFP⁹⁹.

Todas las vacunas frente a la varicela están autorizadas para su uso en personas de ≥ 12 meses; una monovalente y dos vacunas combinadas tienen licencias de uso a partir de 9 meses de edad en algunos países. La vacuna se administra por vía subcutánea, aunque algunos datos sugieren que la administración intramuscular también es segura y eficaz³.

Respecto a las recomendaciones sobre el número de dosis y el intervalo entre estas, varían según el fabricante. Las vacunas monovalentes se pueden administrar siguiendo la pauta de una o dos dosis (0,5 ml de cada uno por inyección subcutánea) para los niños y también se recomienda un programa de 2 dosis para todas las personas de ≥ 13 años. Cuando se deben de administrar dos dosis, el intervalo mínimo recomendado entre las dosis es de 6 semanas¹⁰² o 3 meses¹⁰³ para los niños de 12 meses a 12 años de edad, ambos inclusive y 4¹⁰³ o 6¹⁰² semanas para aquellos sujetos ≥ 13 años de edad. Dependiendo del producto, la vacuna puede ser administrada ya sea por inyección subcutánea o intramuscular, o sólo por inyección subcutánea⁹⁹.

El fabricante de las vacunas combinadas indica que pueden administrarse a niños desde 9 meses a 12 años. Si se utilizan 2 dosis de MMRV, el intervalo mínimo entre dosis debe ser de 4 semanas y es preferible que la segunda

dosis sea administrada entre 6 semanas y 3 meses después de la primera dosis o a los 4-6 años de edad⁹⁹.

2.10.2. Vacunación contra la varicela: posición de la OMS

La postura de la OMS respecto a la vacunación de la varicela queda establecida en el documento publicado en junio de 2014⁹⁹, en el cual indica que aquellos países que decidan sobre la introducción de la vacuna contra la varicela en los programas rutinarios de vacunación infantil, deberían haber establecido la vigilancia de enfermedades adecuada para evaluar la carga de enfermedades causadas por la varicela, así como la provisión de una vigilancia continua después de la introducción de la misma.

También hace hincapié en que los recursos deben ser suficientes para asegurar alcanzar y mantener la cobertura de vacunación $\geq 80\%$, ya que en aquellos países que presenten una cobertura $< 80\%$ a largo plazo, se espera que la infección por varicela afecte a edades más avanzadas, y pueden dar lugar a un aumento de la morbilidad y mortalidad a pesar de la reducción en el número total de casos. La toma de decisiones sobre la vacunación contra la varicela infantil debe incluir también la consideración de la posible repercusión en el herpes-zóster⁹⁹.

Los países que deciden introducir la vacunación contra la varicela infantil deben administrar la primera dosis a los 12-18 meses de edad. El número de dosis recomendadas depende del objetivo del programa de vacunación. Una dosis es suficiente para reducir la mortalidad y morbilidad grave de varicela, pero no para prevenir la circulación del virus y la aparición de brotes. Dos

dosis tienen una mayor eficacia y, por tanto, deben recomendarse en los países donde la meta es, además de la disminución de la mortalidad y la morbilidad severa, reducir aún más el número de casos y brotes. El intervalo mínimo entre las 2 dosis debe ser recomendada por el fabricante, que va desde 4 semanas a 3 meses⁹⁹.

Los países podrían utilizar cualquiera de las vacunas monovalentes o combinadas, teniendo en cuenta los perfiles de seguridad y eficacia; se ha evidenciado que aquellos niños que recibieron la primera dosis de MMRV a los 12-18 meses han presentado el doble de riesgo de sufrir una convulsión febril en comparación con aquellos que recibieron la vacuna monovalente.

En aquellos países donde la infección de la varicela es adquirida con una media de edad ≥ 15 años, pone de manifiesto una alta proporción de personas susceptibles en la población, y por lo tanto se podrían considerar estrategias de vacunación alternativas como es la vacunación de adolescentes y adultos sin evidencia de inmunidad contra la varicela. Esta estrategia requiere una pauta de 2 dosis⁹⁹.

2.10.3. Vacuna de la varicela en el mundo

Las indicaciones de la vacuna de la varicela varían según el país analizado, ya que mientras en unos se ha adoptado la estrategia de la vacunación universal, en otros, la vacuna se encuentra autorizada únicamente en personas de alto riesgo de padecer varicela grave.

2.10.3.1. Estados Unidos de América

La vacuna de la varicela (Varivax®, Merck) ha estado disponible en EE.UU. desde 1995, siendo el primer país en introducir la vacunación universal de la varicela. Las recomendaciones dictadas por el Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) para la prevención de la varicela en 1995, incluyó la vacunación rutinaria con una sola dosis de vacuna en niños de 12-18 meses de edad, con una recaptación de niños susceptibles de 19 meses a 12 años, así como la vacunación de personas susceptibles que tuvieran un contacto estrecho con personas con alto riesgo de padecer graves complicaciones, como son los profesionales sanitarios y los contactos familiares de personas inmunodeprimidas¹⁰⁴.

En el año 1999, el ACIP actualizó sus recomendaciones sobre los requerimientos necesarios para los centros educativos, el uso de la vacuna tras la exposición en el control de brotes, también en niños infectados con el VIH y vacunación en adolescentes y adultos con gran riesgo de exposición .

En los años posteriores, se ha demostrado que el 85% de efectividad de una dosis de vacuna es insuficiente para prevenir su transmisión, especialmente en entornos de alto riesgo, como las escuelas y guarderías, donde los pequeños brotes epidémicos de la enfermedad siguen ocurriendo. Por lo que en junio de 2006, el ACIP adoptó nuevas recomendaciones sobre la vacunación frente a la varicela que reemplazan a las anteriores del año 1996 y 1999⁶¹ (Anexo III). Entre las nuevas recomendaciones destaca la implementación de una segunda dosis en el programa de vacunación de niños donde la primera dosis se administra a la edad de 12-15 meses y la segunda dosis entre los 4-6 años; la recaptación de una segunda dosis a niños, adolescentes y adultos que previamente habían recibido una dosis; la vacunación rutinaria de todas las

personas sanas >13 años sin evidencia de inmunidad. La vacuna combinada (ProQuad, Merck) de sarampión, rubeola, parotiditis y varicela (MMRV) fue autorizada en EE.UU en octubre de 2005.

En el Anexo IV se puede observar de forma resumida las actuales recomendaciones que el ACIP proporciona para prevenir la enfermedad de la varicela en EE.UU.⁶¹; mientras que en el Anexo V se muestra el calendario de vacunación que actualmente se lleva a cabo en EE.UU.¹⁰⁵ en menores de 18 años.

La extensa trayectoria del programa de vacunación frente a varicela desarrollada en EE.UU. muestra una drástica disminución de la incidencia de la enfermedad varicelosa en torno al 90%, así como las complicaciones, hospitalizaciones y muertes causadas por la varicela¹⁰⁶.

2.10.3.2. Canadá

En Canadá, el National Advisory Committee on Immunization (NACI) recomendó la vacunación universal de la varicela en niños en 1999¹⁰⁷. Se inició la vacunación universal de la varicela en población infantil en el año 2000 en una provincia, y no fue hasta el año 2007 cuando se completó en todo el país¹⁰⁸. Además, en julio de ese mismo año se autorizó la vacuna combinada MMRV (Priorix-Tetra)¹⁰⁹.

Actualmente, para la inmunización primaria de niños sanos de 12 meses a 12 años se recomienda dos dosis de vacuna, ya sea monovalente o combinada. La primera dosis debe ser administrada entre los 12-15 meses de edad y la

segunda dosis a los 18 meses de edad o después. También se deben administrar dos dosis con un intervalo de al menos tres meses en aquellos niños menores de 13 años de edad que previamente no fueron vacunados. En adolescentes y adultos menores de 50 años que se desconozca su estado de susceptibilidad frente a varicela, se deben realizar pruebas serológicas de anticuerpos contra la varicela ya que la mayoría será inmune y en aquellos casos que sean susceptibles deben recibir dos dosis de vacuna monovalente con al menos 6 semanas entre las dosis¹¹⁰.

2.10.3.3. Japón

Japón es el país donde Takahashi y colaboradores desarrollaron la vacuna de la varicela en el año 1974⁵. Se llevaron a cabo extensos ensayos clínicos donde se observó que la vacuna era bien tolerada, inmunógena, y eficaz, tanto en niños sanos y de alto riesgo^{111,112}. Desde 1987, la vacuna se recomienda para su uso en personas susceptibles a ≥ 12 meses de edad. Además, se recomienda para los pacientes con leucemia aguda, tumores malignos, síndrome nefrótico, y asma cuando están en remisión y no severamente inmunodeprimidos. También es especialmente recomendable la vacunación a trabajadores sanitarios y adultos susceptibles, así como aquellos individuos residentes en comunidades cerradas, y hermanos de individuos inmunodeprimidos. Las contraindicaciones para la vacunación incluyen enfermedad febril aguda, embarazo y antecedentes de anafilaxia a componentes de la vacuna. Debido a que la vacunación contra la varicela no es obligatoria, la cobertura entre los niños ha pasado del 6,8% en la introducción en 1987 al 32,1% en 2005¹¹³.

El bajo nivel de cobertura de vacunación entre los niños japoneses no alterará la circulación de tipo salvaje VVZ, y la epidemiología de la varicela natural no ha cambiado mucho desde la introducción de la vacuna¹¹⁴.

En 1994 se produjo un gran problema debido a las numerosas reacciones alérgicas y anafilácticas tras la vacunación, las cuales estaban asociadas al uso de la gelatina como estabilizador de la vacuna¹¹⁵. En 1999 se introdujo la vacuna de la varicela sin gelatina con el consiguiente descenso de reacciones locales y conservando la misma inmunización de la anterior vacuna¹¹⁶.

2.10.3.4. EU/EEA^d

La información sobre el estado de la introducción de la vacuna frente a la varicela en la Unión Europea/Área Económica Europea (EU/EEA) está disponible en Vaccine European New Integrated Collaboration Effort (VENICE) y la antigua Red Europea de Vigilancia de Enfermedades Prevenibles por Vacunación (EUVAC.NET); tanto la antigua EUVAC.NET, como la red VENICE, en colaboración con el European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) realizaron un estudio transversal en 29 países de la EU/EEA en 2010¹¹⁷.

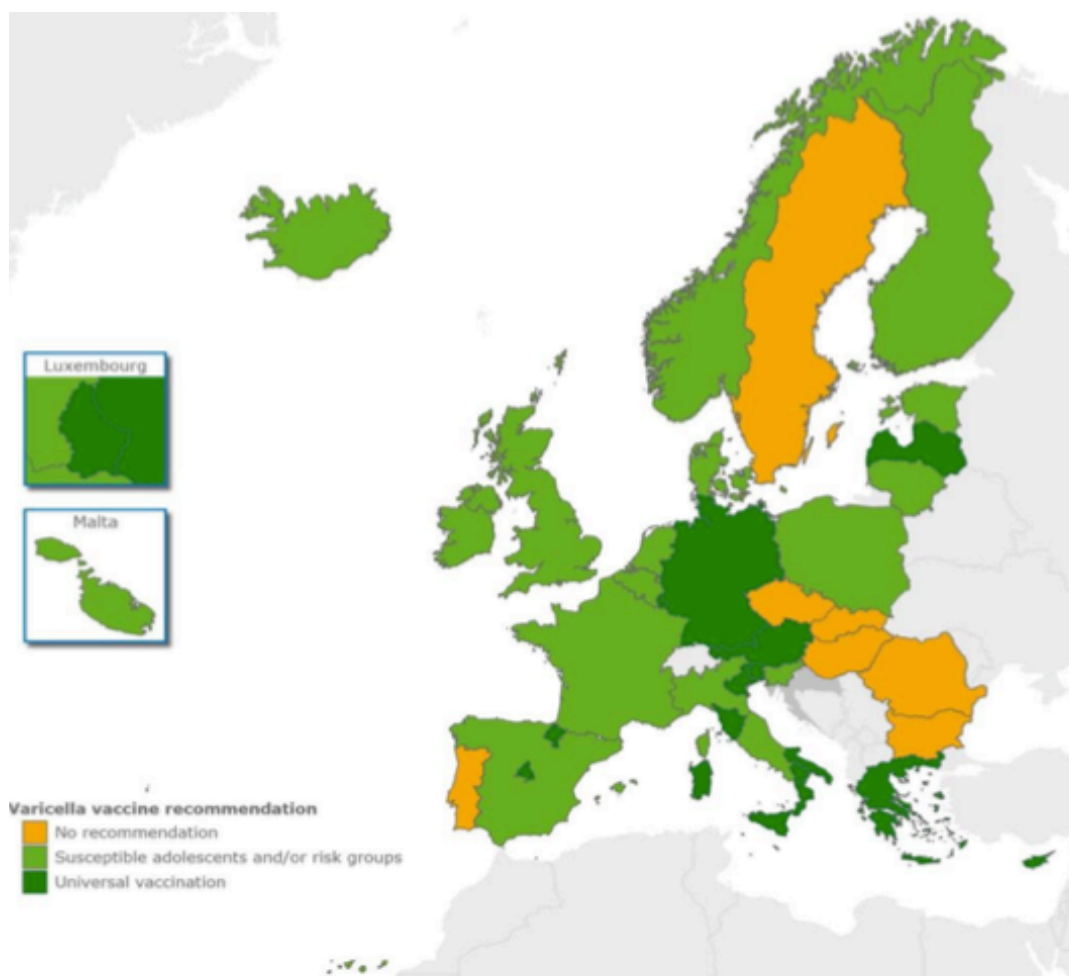
En Europa también se usa la vacuna frente a varicela derivada de la cepa Oka, ya sea en preparados monovalentes o combinados. Las vacunas

^d EU/EEA Countries that are members of the European Union plus Lichtenstein, Norway and Iceland

monovalentes que se encuentra en el mercado es Varivax® (Sanofi Pasteur MSD, Lyon, France) y Varilrix® (GlaxoSmithKline Biological, Rixensart, Belgium) que contienen al menos 1350 y 2000 UFP por dosis. Respecto a las vacunas combinadas, se encuentra Priorix Tetra (GlaxoSmithKline Biological, Rixensart, Belgium) con 2000 UFP y ProQuad (Sanofi Pasteur MSD, Lyon, France) con 9000 UFP^{117,118}.

Las vacunas monovalentes están disponibles en 28 países y vacunas combinadas (MMRV) en 16 países (Alemania, Austria, Bélgica, Chipre, Eslovaquia, Eslovenia, Estonia, Grecia, Hungría, Italia, Letonia, Luxemburgo, Malta, Países Bajos, Polonia y República Checa). Según el informe elaborado por el VENICE, en octubre de 2012 había varios tipos de recomendaciones con respecto a la vacunación contra la varicela en 22 de los 29 países de la UE/EEA, mientras que en los planes nacionales de inmunización de siete países no existía una recomendación específica al respecto (Bulgaria, Hungría, Eslovaquia, Portugal, República Checa, Rumania y Suecia)¹¹⁷. En 6 países (Alemania, Austria, Chipre, Grecia, Letonia y Luxemburgo) se recomienda la vacunación universal contra la varicela para niños a nivel nacional y en dos países (España e Italia) a nivel regional (véase la Figura 12). El año de introducción, número de dosis y la edad de la vacunación contra la varicela se resumen en la Tabla 4¹¹⁷.

Figura 12. Recomendaciones de la vacunación frente a varicela en los países de la UE, 2012



Fuente: ECDC Guidance 2014¹¹⁷

En Austria y Chipre se recomienda la vacunación, pero no financiado por el Sistema Nacional de Salud. Además, en la vacunación universal de la República Checa y Finlandia se recomienda la vacunación universal pero no la incluyen en sus programas nacionales de inmunización. En 16 países se recomienda la vacunación a nivel nacional para los adolescentes susceptibles y/o sólo a los grupos de riesgo¹¹⁷.

Tabla 4. Año de introducción, número de dosis y la edad de la vacunación contra la varicela en países de la UE con vacunación universal en la infancia, 2014

País	Año de introducción	Vacuna de la varicela	
		1ª dosis	2ª dosis
Alemania	2004 ¹	11-14m	15-23m
Austria ²	-		
Chipre	2010	13-18m	4-6a
Grecia	2006 ³	12-15m	4-6a
Letonia	2008	12-15m	-
Luxemburgo	2009	12m	15-23m
Italia			
Sicilia	2003	2a	-
Veneto	2005	15m	3a
Puglia	2006	13m	5-6a
Toscana	2008	13-15m	5-6a
Basilicata	2010	13m	6a
Calabria	2010	13-15m	5-6a
Cerdeña	2011	13m	6a
Friuli-Venecia-Giulia	2013	13m	6a
España			
Madrid ⁴	noviembre 2006	15m	-
Navarra	2007	15m	3a
Ceuta	2009	18m	24m
Melilla	2009	18m	24m

¹ La vacunación universal de los lactantes con una dosis se recomienda en Alemania en 2004, y la vacunación universal con una segunda dosis en 2009.

² Información no disponible para Austria.

³ La vacunación universal de los lactantes con una dosis se introduce en Grecia en 2006 y la vacunación universal con una segunda dosis en 2009.

⁴ Programa retirado en noviembre 2013.

m: meses; a: años

Fuente: ECDC Guidance 2014¹¹⁷

En cuanto a los grupos de riesgo ocupacional, trece países recomendaron la vacunación para los trabajadores sanitarios susceptibles (Austria, Alemania, Eslovenia, España, Francia, Irlanda, Países Bajos, Luxemburgo, Reino Unido,

Lituania, Malta, Noruega, Finlandia), dos países para el personal pedagógico susceptibles (Austria, Francia) y cuatro para el personal de las guarderías susceptibles (Alemania, Austria, Francia, Finlandia)¹¹⁷.

Los datos muestran que Alemania, donde la vacuna se introdujo en 2004, es el país europeo con mayor experiencia en la vacunación universal de la varicela¹⁰⁶.

2.10.3.4.1. España

En España la vacuna frente a la varicela se autorizó en el año 1998 como medicamento de uso hospitalario, para ser administrada a *grupos de población con especial riesgo de sufrir varicela grave*, como los pacientes con leucemia aguda, pacientes sometidos a tratamiento inmunosupresor, pacientes con un trasplante programado de órgano y pacientes con ciertas enfermedades crónicas, trastornos metabólicos y endocrinos, enfermedades pulmonares y cardiovasculares crónicas, mucoviscidosis y anomalías neuromusculares, y a sus contactos inmediatos susceptibles¹¹⁹.

El 2 de marzo de 2005, la Comisión de Salud Pública del CISNS aprobó la recomendación de vacunar con una dosis de vacuna frente a varicela a una cohorte, elegida por cada Comunidad Autónoma, entre las edades de 10 y 14 años (ambas inclusive), que refieran no haber pasado la enfermedad ni haber sido vacunadas con antelación⁷. Cada Comunidad Autónoma, establecería durante el año 2005 las medidas para su aplicación. Se mantuvieron, las recomendaciones de vacunación a pacientes con alto riesgo de padecer varicela grave, y a sus contactos inmediatos susceptibles⁸.

Entre 2006 y 2008 dos comunidades autónomas, Madrid (noviembre 2006) y Navarra (2007), y las dos ciudades autónomas Ceuta y Melilla (enero 2008) incorporaron en sus calendarios la vacunación de varicela en el segundo año de vida (15-18 meses de edad). En 2009, Navarra añadió la segunda dosis de vacuna de varicela a los 3 años de edad; en 2011 Ceuta y Melilla la incorporaron a los 2 años de edad (Tabla 5)¹¹⁹.

En marzo de 2013 se produjo una actualización del calendario común de vacunación infantil, recomendando dos dosis de vacuna de varicela en los sujetos susceptibles de la cohorte de 12 años. En el año 2012, doce comunidades autónomas ya estaban administrando dos dosis de vacuna a los adolescentes susceptibles y a los que hubieran recibido una dosis de vacuna con anterioridad, se les administra una segunda dosis (Tabla 5)¹¹⁹.

En septiembre de 2013, la Comunidad de Madrid modificó su calendario de vacunación infantil para adaptarlo al calendario común y retiró la vacunación de varicela a los 15 meses a partir de 2014.

En la actualidad, solo la Comunidad Foral de Navarra y las ciudades autónomas de Ceuta y Melilla tienen incluida la vacunación universal. El resto de las comunidades autónomas administra la vacuna entre los 10 y los 14 años de edad a los sujetos susceptibles.

Tabla 5. Edad de administración de la vacuna de la varicela y número de dosis administradas por comunidades autónomas, año 2012

CC.AA.	Meses		Años					
	15	18	2	3	10	11	12	14
Asturias					2 dosis			
Extremadura					1 dosis			
País Vasco					2 dosis			
Aragón						2 dosis		
Baleares						1 dosis		
Cantabria						1 dosis		
Castilla y León						2 dosis		
Castilla La						2 dosis		
C. Valenciana ¹						2 dosis		
Murcia						2 dosis		
Andalucía							1 dosis	
Cataluña							2 dosis	
Galicia							2 dosis	
Canarias								2 dosis
La Rioja								2 dosis
Madrid	1 dosis					1 dosis		
Navarra	1ª dosis			2ª dosis	2 dosis			
Ceuta		1ª dosis	2ª dosis		2 dosis			
Melilla	1ª dosis		2ª dosis		2 dosis			

¹ C. Valenciana: a los 11 años se vacuna con una segunda dosis a los vacunados anteriormente con una sola dosis.

Fuente: Centro Nacional de Epidemiología, Instituto de Salud Carlos III¹¹⁹

En la Región de Murcia, la vacunación frente al virus de la varicela se incluyó en calendario sistemático en la temporada 2005-2006, en los niño/as de 11 años sin historia previa de enfermedad y/o vacunación, manteniéndose las recomendaciones de vacunación a personas susceptibles de alto riesgo de presentar enfermedad grave, tanto en niños como en adultos, y a sus contactos más cercanos⁹ (Anexo VI). Si bien esta estrategia no modifica de manera importante la epidemiología de la enfermedad, sí puede reducir la incidencia en edades en que las complicaciones pueden ser más graves.

Por otro lado, en contra de las recomendaciones oficiales, el Comité Asesor de Vacunas (CAV) de la Asociación Española de Pediatría (AEP), recomienda

la vacunación universal en la infancia frente a la varicela desde 1999, y la inclusión de esta vacuna en el calendario de inmunización infantil para el año 2001-2002, lo que ha hecho que la vacunación durante el segundo año de vida tenga un uso importante de forma privada en nuestra Región¹²⁰. Aunque en el calendario de la AEP para el año 2010¹²¹ rebajó su recomendación, no incluyéndolas entre las vacunas sistemáticas sino entre las “recomendables”; hecho que se mantiene en el actual calendario vacunal de 2015 (Anexo VII)¹²².

En España están autorizadas solo las vacunas monovalentes Varivax® y Varilrix® para la prevención de la varicela. En diciembre de 1997 se autorizó la vacuna Varilrix®, con la indicación de uso hospitalario y solo para grupos de riesgo¹⁰². En octubre de 2003 se autorizó otra vacuna, Varivax®, con indicaciones más amplias que la anterior¹⁰³. Los dos preparados comerciales disponibles en España tienen diferentes indicaciones: Varivax® está autorizada según su ficha técnica para niños sanos a partir de los 12 meses de edad mientras que Varilrix® no está indicada para su uso sistemático en niños, sin embargo puede ser administrada a niños sanos seronegativos para el VVZ entre 1-12 años de edad contactos próximos de pacientes con riesgo elevado de varicela grave.

En varias ocasiones la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) modificó las condiciones de prescripción y dispensación de ambas vacunas. Primero introdujo en la ficha técnica de Varivax® la indicación de administrar una segunda dosis de vacuna siguiendo las recomendaciones oficiales. Después en septiembre de 2009 Varilrix® pasó a ser un medicamento sujeto a prescripción médica y de uso hospitalario¹²³, y en el verano de 2013 cesó la libre comercialización de la vacuna Varivax® en farmacias, pasando también a ser exclusivamente de uso hospitalario en el

año 2014. Estas últimas modificaciones han producido el consiguiente desabastecimiento de la vacuna de la varicela en el canal extrahospitalario¹²⁴.

2.10.4. Inmunogenicidad de la vacuna de la varicela

Las vacunas frente a la varicela son muy inmunógenas e inducen inmunidad humoral y celular en más del 95% de las personas sanas que la reciben⁶.

Tras la inmunización con al menos 500 UFP de la cepa Oka, las respuestas de las IgG séricas son fáciles de detectar dentro del mes siguiente a la vacunación, y los anticuerpos se hallan durante meses o años en la mayoría de los individuos. A menudo se ha observado que los niveles de anticuerpos frente al VVZ aumentan con el tiempo. Presuntamente como resultado de la exposición al virus salvaje, hay un aumento subclínico de la respuesta inmunitaria, que finalmente lleva a niveles de IgG similares a los posteriores a una infección natural^{125,126}.

Lógicamente, la inmunogenicidad de la vacuna frente a la varicela varía en función del colectivo de población vacunada¹; obteniéndose los mejores resultados en niños inmunocompetentes.

Los niños mayores de 13 años y adultos, son ligeramente menos inmunógenos; en estos grupos sólo seroconvierten alrededor del 80% tras una dosis y más del 90-95% después de dos dosis. Hasta un 35% de los adultos vacunados acaban perdiendo los anticuerpos séricos a lo largo de los años, pero esto no significa pérdida total de protección, ya que la inmunidad

celular, que persiste presente en el sujeto vacunado, representa un papel protector muy importante en la patogenia de la reactivación del VZV⁶².

En un estudio prospectivo realizado en Japón, se siguió durante 20 años a los niños sanos vacunados en 1976; la inmunidad a los 2 años se mantuvo en los niveles postvacunales (98%), para descender ligeramente a los 5 años (96%) y aumentar hasta el 97% a los 10 años y hasta el 100% a los 20 años¹¹².

Estudios realizados en Europa y Japón con niños inmunodeprimidos, muestran una menor inmunogenidad de la vacuna de la varicela (entre el 84 y el 88%) en comparación con los niños sanos después de la administración de una dosis¹.

Los resultados de los diferentes estudios llevados a cabo en Europa (cepa OKA/SK-Bio), Estados Unidos (cepa OKA/Merck) y Japón (cepa OKA/Biken) han sido bastante similares. De todas formas, como se han utilizado técnicas diferentes para la medición de anticuerpos, los resultados no son del todo comparables¹.

2.10.5. Eficacia de la vacuna de la varicela

El término eficacia vacunal se relaciona con la estimación de la protección frente a la enfermedad que confiere la administración de una vacuna en condiciones óptimas, en las que normalmente se estiman los efectos directos de la vacuna; generalmente se estudian a través de ensayos aleatorios controlados⁸.

La eficacia de la vacuna es 75-90% frente a cualquier forma de infección y del 99-100% frente a las formas significativas de enfermedad. Aproximadamente 2-3% de los niños vacunados desarrollan varicela cada año, pero es una enfermedad leve, con menos de 50 lesiones cutáneas (a menudo menos de 10), sin síntomas sistémicos apreciables o con síntomas muy leves⁶².

La eficacia de la vacuna Varilrix® fue establecida en dos ensayos clínicos controlados con placebo¹⁰² (Tabla 6).

El primero de ellos fue realizado en Finlandia al principio de los años 90¹²⁷, en 513 niños sanos de 10 a 30 meses, que fueron divididos en tres grupos: los que recibieron una dosis alta de la vacuna (10.000 o 15.850 UFP), los que recibieron una dosis baja (630 o 1.260 UFP) y los que recibieron placebo. Los vacunados presentaron una tasa de seroconversión próxima la 100%. La eficacia frente cualquier tipo de varicela (1 o más vesículas) fue del 88% a los 29 meses de seguimiento y de 77% a los cuatro años. Durante el periodo de estudio se registraron 65 casos de varicela confirmados serológicamente: 5 en el grupo de dosis alta (tasa de ataque del 3%); 19 en el grupo de dosis baja (tasa de ataque del 11,4%); y 41 (tasa de ataque del 25,5%) en el grupo placebo. Las diferencias en la protección fueron significativas al comparar cada grupo de vacuna con el otro y con el grupo control. La varicela por fallo vacunal en los vacunados fue una enfermedad leve con una media de menos de 30 lesiones cutáneas.

En el segundo de los estudios, realizado en adultos en Singapur¹⁰², la eficacia de la vacunación con dos dosis frente a cualquier tipo de varicela se estimó en un 76% tras un periodo de seguimiento de 22 meses.

Tabla 6. Eficacia de Varilrix observada en dos ensayos clínicos previamente realizados

Ensayo clínico	Población	Rango de edad	Edad media a la 1ª dosis	Vacuna antivariçela	Pauta de vacunación	Eficacia en prevención de varicela de cualquier gravedad	
OKA_H_024 (208133/100) Finlandia ¹²⁷	niños sanos (N=523) ^a	10-30 meses	17,1 meses	Varilrix ASH (+)	1 dosis	Tras 29 meses: 88,2% (IC 95%: 71,0-95,2)	Tras 4 años: 77,0% (IC 95%: 63-86)
				Varilrix ASH (+) envejecido artificialmente		Tras 29 meses: 54,8% (IC 95%: 25,5-72,5)	Tras 4 años: 46,0% (IC 95%: 26-60)
OKA_H_024 (208133/114) Singapur	varones adultos sanos (N=1.002) ^a	17-28 años	18,8 años	Varilrix ASH (+)	2 dosis ^b	Tras 22 meses: 75,9% (IC 95%: 43,8-89,7)	-

Varilrix ASH(+): formulación con albúmina sérica

^a Número total de sujetos incluidos en el estudio; ^b Intervalo entre dosis= 12 semanas

Fuente: Ficha técnica de la vacuna Varilrix¹⁰²

La eficacia de la vacuna Varivax® está basada en un ensayo clínico doble ciego controlado con placebo en niños norteamericanos residentes en Filadelfia¹²⁸ a comienzos de la década de 1980. En el estudio se vacunaron a 468 niños con una dosis de vacuna frente a varicela con aproximadamente 17.430 UFP y 446 niños recibieron placebo. En los 9 meses siguientes a la vacunación, se notificaron 39 casos de varicela, todos en el grupo placebo, lo que indicaba una eficacia vacunal del 100%. Durante el segundo año de seguimiento, un niño vacunado desarrolló un cuadro de varicela leve tras la exposición al virus salvaje de la varicela, lo que disminuía la eficacia vacunal al 98%. Al final del estudio y tras un seguimiento de 7 años, se estimó que el 95% de los vacunados permanecieron libres de varicela¹²⁹. Cabe destacar que estos datos son difíciles de comparar con los estudios posteriores realizados en EE.UU., ya que estos niños recibieron la dosis más alta de vacunas monovalentes que se ha utilizado en ese país, y esa dosis no se aplica en la actualidad, ni se considera utilizarla para el futuro¹²⁶ (17.430 UFP vs. 1.350 de la vacuna autorizada actualmente).

Respecto al régimen de dos dosis en individuos sanos >12 meses y <12 años, se llevó a cabo un estudio¹⁰³ comparando 1 y 2 dosis administradas con un intervalo de 3 meses, la eficacia estimada de la vacuna frente a todos los tipos de gravedad de la enfermedad de la varicela durante un periodo de observación de 10 años fue del 94% para una dosis y del 98% para dos dosis ($p<0,001$). La mayor parte de los casos de varicela notificados en los receptores de 1 o 2 dosis de vacuna fueron leves.

2.10.6. Efectividad de la vacuna de la varicela

El término efectividad vacunal se relaciona con la estimación de la protección frente a la enfermedad que confiere la administración de una vacuna en condiciones reales (almacenamiento, administración, cobertura), en la que se estiman los efectos directos e indirectos de la vacuna⁸.

Existen aspectos metodológicos a destacar en estos estudios que pueden influir en los resultados de la efectividad de la vacuna tales como la diferente definición de caso de varicela, así como su clasificación en enfermedad de moderado a grave, o la utilización de definición clínica de caso frente al caso confirmado por laboratorio, el aumento de las pérdidas a medida que aumenta el tiempo de seguimiento (hasta el 62%) y el uso de enfermedad autodeclarada para determinar la efectividad³.

En el primer estudio publicado sobre la vacuna de la varicela, la vacunación se realizó para controlar un brote de varicela intrahospitalaria⁵. Todos los niños sanos que fueron vacunados desarrollaron anticuerpos específicos, y el brote fue controlado. Los niños vacunados continuaron protegidos en cuatro exposiciones hospitalarias posteriores a la varicela¹³⁰ Estos datos sugerían que la vacuna contra la varicela de virus vivos atenuados sería efectiva en la prevención de la enfermedad³.

La mayoría de los estudios efectuados para investigar el valor de la vacuna de la varicela en la protección frente a la enfermedad clínica han sido observacionales, como son los estudios comparativos, estudios de cohortes, estudios de casos y controles y también en estudios de brotes. Estos estudios en realidad no miden la eficacia (valor protector en condiciones

experimentales), sino la efectividad (protección en las condiciones sanitarias usuales de aplicación de la vacuna)¹.

En 2013, la Strategic Advisory Group of Experts on Immunization (SAGE) del Working Group on Varicella and Herpes Zoster Vaccines, de la OMS realizó una revisión sistemática¹⁰⁰ sobre la evidencia científica publicada de la efectividad de la vacuna frente a varicela. Muchos de los estudios observacionales de evaluación de la efectividad después de la comercialización de la vacuna se han llevado a cabo en una gran variedad de entornos, como guarderías, colegios, hospitales, etc. La mayoría de los estudios evaluados usó el diagnóstico clínico, como generalmente ocurre durante las investigaciones de brotes. Debido a la larga trayectoria que supone la vacunación en los EE.UU., ya que comenzaron con la vacunación universal frente a la varicela en 1995, muchos estudios son de este país y por tanto se realizaron sobre la vacuna Varivax®. En los 40 estudios revisados se calculó la efectividad de la vacuna según el número de dosis administradas.

Respecto a la estimación de la efectividad de la vacuna de la varicela con una dosis y tras evaluar estudios posteriores a su autorización, según la vacuna utilizada, se pueden apreciar una síntesis de los resultados encontrados en la Tabla 7. En el Anexo VIII se presenta el resumen de estos estudios; en ellos se indican las vacunas evaluadas, la estimación de la efectividad de la vacuna clasificada por el grado de severidad de la varicela, así como la categorización de la gravedad de la enfermedad que se siguió en cada estudio, ya que algunos estudios definieron la gravedad de la varicela de forma diferente¹⁰⁰.

Tabla 7. Estimación de la efectividad para una dosis de vacuna según tipo de vacuna y grado de severidad de la varicela (vacuna monovalente)

Vacuna	Prevención todos los casos de varicela				Prevención de varicela moderada y severa ^a				Prevención de varicela severa			
	Nº estimado	Mediana (%)	Media (%)	Rango media (%)	Nº estimado	Mediana (%)	Media (%)	Rango media (%)	Nº estimado	Mediana (%)	Media (%)	Rango media (%)
Varivax	28	83	81	44-100	18	96.5	96	86-100	11	100	99	97-100
Varilrix	8	76	70	20-92	5	95.0	93	80 ^b -100	3	100	100	100
Okavax	1	90	90		1	100	100		1	100	100	
Shanghai	1	93	93		-				-			
Keygen/ Changchun	1	77	77									
Changsheng	2	80	80		-				-			
Baike	1	91	91		-				-			
Sin especificar/>1 vacuna usada	10	80	79	60-100	3	99.5	96	86-100	3	100	95	85-100

^a Moderado: 50-500 lesiones, sin complicaciones; Severo: 1) >500 lesiones o complicaciones que requieran la visita al médico; 2) hospitalización relacionado con el número de lesiones; 3) 2 estudios definieron enfermedad severa si >250 y >200 lesiones; 4) escala de gravedad de la enfermedad utilizada en los ensayos clínicos: número lesiones, fiebre, signos sistémicos y la evaluación subjetiva de la enfermedad; ^b 80% es solamente para la prevención de enfermedad moderada.

Nota: Los datos presentados en la tabla corresponde a los 40 estudios mencionados. Sin embargo, el número de estimaciones para la efectividad de la vacuna son más de 40, debido a que muchos estudios presentaban más de una estimación de la efectividad de la vacuna para el mismo resultado (por ejemplo, cuando se investigaron 2 colegios y la estimación de la efectividad se separó por escuelas dentro del mismo estudio);o cuando en el mismo artículo, la estimación de la efectividad de la vacuna se presentó en más de un resultado (por ejemplo, prevención de todos los casos de varicela, para la prevención de varicela moderada y severa, o para la prevención de varicela severa).

Fuente: la Strategic Advisory Group of Experts on Immunization¹⁰⁰

Como principal resultado se concluyó que una dosis única de vacuna alcanzó una efectividad media aproximada del 83% (rango 20-100%) contra todos los grados de severidad de la enfermedad; un 95% (rango 80-100%) para la prevención de la enfermedad moderada y severa y 99% para la prevención de enfermedad grave¹³¹. La efectividad de la vacuna ha aparecido similar en todos los productos, aunque el número de estudios para muchas vacunas es limitado. En general, tras analizar los diferentes estudios, se concluye que una sola dosis de vacuna contra la varicela es moderadamente eficaz (aproximadamente 80%) para prevenir la enfermedad de cualquier gravedad, altamente eficaz (aproximadamente 95%) para prevenir la enfermedad moderada y grave, y altamente eficaz (aproximadamente 99%) para la prevención de enfermedad grave¹³¹.

Debido a que la implementación con dos dosis de vacuna es más reciente, existen menos estudios donde se pudo estimar la efectividad de la vacuna de la varicela con dos dosis y todos ellos con la vacuna Varivax®. La efectividad con dos dosis de varicela varió del 84% al 98% contra todos los grados de gravedad de la enfermedad con una media aproximada del 93%, independientemente del tipo de vacuna¹³². Respecto a la vacuna Priorix-Tetra, Spackova et al.¹³³ informaron de una efectividad del 93% con dos dosis de la vacuna contra todos los grados de severidad de la enfermedad y del 95% contra la enfermedad moderada con dos dosis de la vacuna. Solo se publicaron dos estudios en los que se obtuvo una efectividad del 100% contra la enfermedad grave y ambos se realizaron con la vacuna Varivax®. En general, dos dosis de cualquier vacuna contra la varicela proporcionan una mejor protección contra todos los grados de gravedad de la enfermedad en comparación con una dosis de vacuna (93% vs. 80%, respectivamente)¹³².

Tabla 8. Estimación de la efectividad para dos dosis de vacuna (vacuna monovalente)^a

Autor	País	Prevención de todos los tipos de varicela (IC 95%)	Lugar/Diseño
Gould ¹³⁴	EE.UU.	88.1% (IC 95%=82.2-92.1)	Brotes escolares /cohorte retrospectivo
Nguyen ¹¹	EE.UU.	95% ^b	Brotes escolares /cohorte retrospectivo
Shapiro ¹³⁵	EE.UU.	98.3% (IC 95%=83.5-100)	Estudio casos-controles
Mahamud ¹³⁶	EE.UU.	84.2% ^c (IC 95% =74,2-90,3); 94.7% ^c (IC 95%=89,2-97,4)	Brotes escolares /cohorte retrospectivo
Cenoz ¹³⁷	Spain	97% (IC 95%=80-100)	Estudio casos-controles

IC: intervalo de confianza; ^a Todas las estimaciones son para la vacuna Varivax; ^b No presentado en el artículo, pero se calculó con los datos presentados en el mismo; ^c La investigación tuvo lugar en dos escuelas y los autores aportaron la efectividad de la vacuna en ambos colegios. Los datos están dentro de los primeros 5 años después de la segunda dosis

Fuente: la Strategic Advisory Group of Experts on Immunization¹⁰⁰

En documentos anexos se encuentran las gradillas de resultados tras la revisión realizada por SAGE¹⁰⁰ de la OMS sobre la calidad de la evidencia científica de la efectividad de la vacuna de la varicela en niños inmunocompetentes de 9 meses a 12 años de edad; de una dosis de vacuna en la prevención de todos los grados de severidad de la varicela (Anexo IX); de una dosis de vacuna para la prevención de casos graves de varicela (Anexo X) y la efectividad de dos dosis de vacuna para la prevención de todos los casos de varicela (Anexo XI).

2.10.6.1. Efectividad de la vacuna de la varicela en estudio de brotes

Los brotes son una excelente oportunidad para estudiar el rendimiento de la vacuna; debido a la alta tasa de ataques clínicos de varicela durante el curso de un brote, la exposición probablemente ocurrirá y afectará de forma similar tanto a los niños vacunados como a los no vacunados, lo cual es un requisito necesario para el estudio de la efectividad de la vacuna. Por regla general, la mayoría de niños no vacunados probablemente se vuelvan casos, sobre todo en aquellos lugares donde exista una reiterada exposición. Sin embargo, las

investigaciones de brotes pueden estar sesgados hacia la búsqueda de las estimaciones de efectividad más bajas, porque los brotes que se declaran a los servicios de salud pública representan casos en los que es más probable que haya fallado la vacuna y pueden ser investigados de forma más selectiva.

En la revisión realizada sobre la efectividad de la vacuna de la varicela en brotes escolares de EE.UU. llevada a cabo por Seward et al.¹³⁸ estimaron que 1 dosis de vacuna presenta una efectividad del 80-85% en la prevención de todos los tipos de varicela (rango:44-100%; media:79,9%; mediana:84,5%); encontraron estimaciones de efectividad superiores respecto a la prevención de casos moderados y severos de varicela (rango:86-100%; media:95,6%; mediana:96,5%); y una efectividad del 100% para la prevención de casos graves de varicela. Tan solo dos investigaciones de brotes presentaron niveles mucho más bajos de efectividad (44% y 56%) (Tabla 9).

En EE.UU., en respuesta a los brotes escolares y a la carga en salud pública que ellos suponen, en junio de 2006, el ACIP⁶¹ aprobó la incorporación de una segunda dosis de vacuna de varicela a niños con edades comprendidas entre 12 meses y 12 años.

La efectividad de la vacuna puede verse influenciada por una serie de factores que podrían incrementar los fallos vacunales como: tratamiento con esteroides, edad de vacunación menor de 12 meses, periodo prolongado desde la vacunación, intervalo vacunal con la vacuna triple vírica menor de 4 semanas, entre otros¹³⁸.

Tabla 9. Efectividad de la vacuna de la varicela: estudios de brotes de varicela en centros educativos

Autor	Año publicación	Diseño del estudio	Lugar	Cobertura vacunal (%)	Efectividad vacuna según tipo de varicela, % (IC 95%)		
					Todos	Moderada y severa ^a	Severa ^b
Izurieta et al. ¹³⁹	1997	Cohorte retrospectiva	Brote guardería	45	86 (73-92)	100 (96-100)	100 ^c
Buchholz et al. ¹⁴⁰	1999	Cohorte retrospectiva	Brotes en 2 colegios	87	71 (38-86)	93 (33-99)	...
				30	100 (67-100)	100 (0-100)	
Dworkin et al. ¹⁴¹	2002	Cohorte retrospectiva	Brotes en 2 colegios	...	84 89	...	...
Galil, Lee et al. ¹⁴²	2002	Cohorte retrospectiva	Brote guardería	80	44 (-6-67)	86	...
Galil, Fair et al. ¹⁴³	2002	Cohorte retrospectiva	Brote guardería	73	79 (66-88)	95	...
CDC-Michigan ¹⁴⁴	2004	Cohorte retrospectiva	Brote colegio	96	85 (77-90)	98 (95-99)	...
Tugwell et al. ¹⁴⁵	2004	Cohorte retrospectiva	Brote colegio	97	72 (3-87)	...	...
Lee et al. ¹⁴⁶	2004	Cohorte retrospectiva	Brote colegio	53	56	90 ^d	...
Marin et al. ¹⁴⁷	2005	Cohorte retrospectiva	Brote colegio	74	89 (79-94)	96 (88-99)	100
Haddad et al. ¹⁴⁸	2005	Cohorte retrospectiva	Brote en 2 colegios	...	87 (71-94)	90 (76-96)	...
					87 (78-92)	99 (94-99)	
Lopez et al. ¹⁴⁹	2006	Cohorte retrospectiva	Brote colegio	96	82 (76-87)	97 (94-99)	...
CDC-Nebraska ¹⁵⁰	2006	Cohorte retrospectiva	Brote colegio	81	81 (66-89)	93 (82-97)	...
Parker et al. ¹⁰	2008	Cohorte retrospectiva	Brote colegio	98	87 (82-91)	100 (99-100)	100

^a El combinado "moderada y severa" fue definido como aquella varicela ≥50 lesiones cutáneas o con complicaciones u hospitalización, a menos que se indique lo contrario;

^b Enfermedad severa se definió como aquella con >500 lesiones o con complicaciones u hospitalización, a menos que se indique lo contrario; ^c Definida como aquella varicela con >250 lesiones; ^d Enfermedad moderada solamente.

Fuente: Seward et al.¹³⁸

2.10.7. Duración de la protección de la vacuna de la varicela

La persistencia de la inmunidad se puede establecer controlando los niveles de anticuerpos a lo largo del tiempo, y determinando la tasa de varicela y su gravedad³.

Un hecho preocupante en la vacunación de varicela es la presentación de varicela tras la vacunación, lo que se conoce como varicela modificada o también llamado "breakthrough varicella". Son cuadros de varicela que se presenta en vacunados aunque hayan seroconvertido correctamente a la vacuna y que aparecen al menos 42 días después de la vacunación y mantienen la capacidad de transmitir la enfermedad a otros susceptibles. La varicela que presentan estos casos es significativamente más leve y no se han observado complicaciones importantes¹⁴⁴.

En la revisión sistemática realizada por la OMS en 2013¹⁰⁰, a través del Working Group on Varicella and Herpes Zoster Vaccines, sobre la evidencia científica de la duración de la protección que confiere la vacuna frente a varicela, se enumeraron los distintos estudios identificados, vacuna y dosis utilizada, población diana del estudio, periodo de seguimiento y el tiempo medio desde la vacunación hasta la aparición de la enfermedad de la varicela. Debido a la gran variabilidad de estos estudios y a las diferencias en las definiciones hacen que sea difícil compararlos entre si. Mientras algunos estudios epidemiológicos sugieren un descenso de la protección con el paso del tiempo tras la administración de la vacuna, otros indican lo contrario.

El metaanálisis realizado por Bayer et al.¹⁵¹ de estudios de brotes de varicela entre los años 1995-2006 indicó que los casos de varicela modificada tenían

el doble de probabilidad de ser moderada/grave (definida como >50 lesiones cutáneas) en aquellos niños que desarrollaron la varicela pasados 5 años desde la administración de la vacuna en comparación con aquellos que enfermaron dentro de los primeros 5 años tras la vacunación (OR=2,6, IC 95%: 1,2-5,8). Estudios más recientes elaborados en España¹³⁷ y Alemania¹⁵², evidenciaron una disminución de la efectividad en aquellos sujetos que se vacunaron hace más de 3 años en comparación con el primer año post-vacunal.

Por otro lado, en un estudio de casos y controles, en el que los casos eran enfermos de varicela confirmados por laboratorio, se encontró un descenso de la efectividad de la vacuna del 97% al 85% al pasar del primer al segundo año post-vacunal, pero se mantuvo en esas cifras en los 6 años posteriores que duró el estudio¹⁵³.

Tras evaluar la duración de la protección con una dosis de vacuna frente a la varicela, se concluye que con los datos disponibles hay discrepancias sobre la duración de la inmunidad con una sola dosis de vacuna, ya que algunos estudios^{111,153,154}, indican que la vacuna confiere inmunidad de largo plazo, mientras otros^{137,152,153,155} sugieren que con el paso del tiempo se produce una disminución progresiva de dicha inmunidad. Respecto a la aparición de varicela modificada, encontramos un rango desde 8 semanas hasta 11,8 años desde el momento de la vacunación hasta la aparición de la enfermedad, con un pico de incidencia entre los 4 y 5 años tras la vacunación. También se evidenció que la varicela modificada presentaba una sintomatología más leve en comparación con los individuos que no fueron vacunados. En el Anexo XII, se presenta la tabla de resultados de los estudios relacionados con la duración de la protección de 1 dosis de vacuna frente a la varicela.

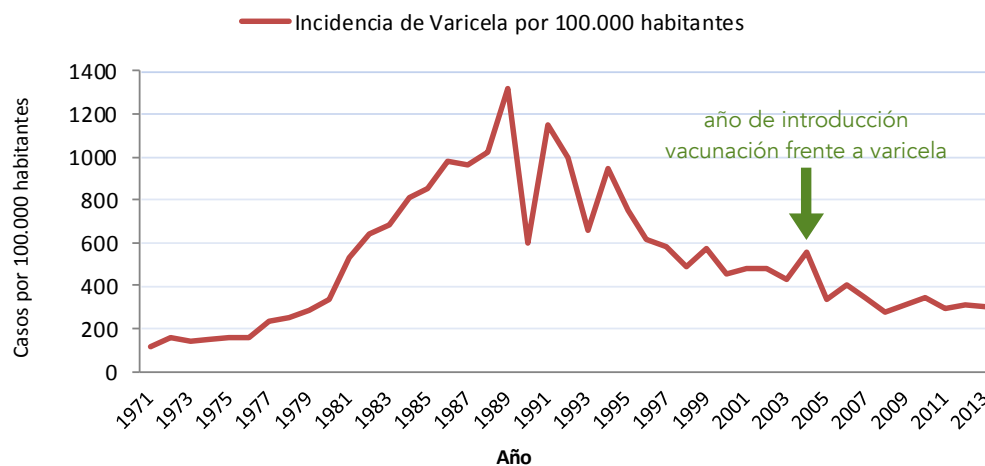
Respecto a la conclusión sobre la duración de la protección con dos dosis de vacuna frente a la varicela, indicar que los estudios analizados no demuestran un incremento de la duración de la protección contra los casos de varicela severa de dos dosis de varicela comparados con una sola dosis en vacunaciones de niños inmunocompetentes (Anexo XIII). A pesar de las discrepancias encontradas, la mayoría de estudios recomiendan la administración de una segunda dosis, basado en gran medida por la elevada efectividad que dos dosis de vacuna y su implicación en la reducción de la varicela modificada.

2.11. La varicela como problema de salud pública

Según la OMS, aunque la varicela no se suele considerar un problema de salud pública importante, no hay que subestimar las consecuencias socioeconómicas en los países industrializados de una enfermedad que afecta prácticamente a toda la población infantil y obliga a ausentarse del trabajo a las personas encargadas de cuidarlos. Sin obviar las complicaciones de la enfermedad, hospitalizaciones e incluso en ocasiones la muerte del afectado¹⁵⁶.

En España, la varicela es una enfermedad de declaración obligatoria numérica semanal desde el año 1904. Desde el año 1971 se encuentran los datos informatizados y en la serie anual que se muestra en la Figura 13, se observa como se consolidó la notificación de varicela a partir de los años 80 presentando una clara tendencia descendente en las últimas décadas¹¹⁹.

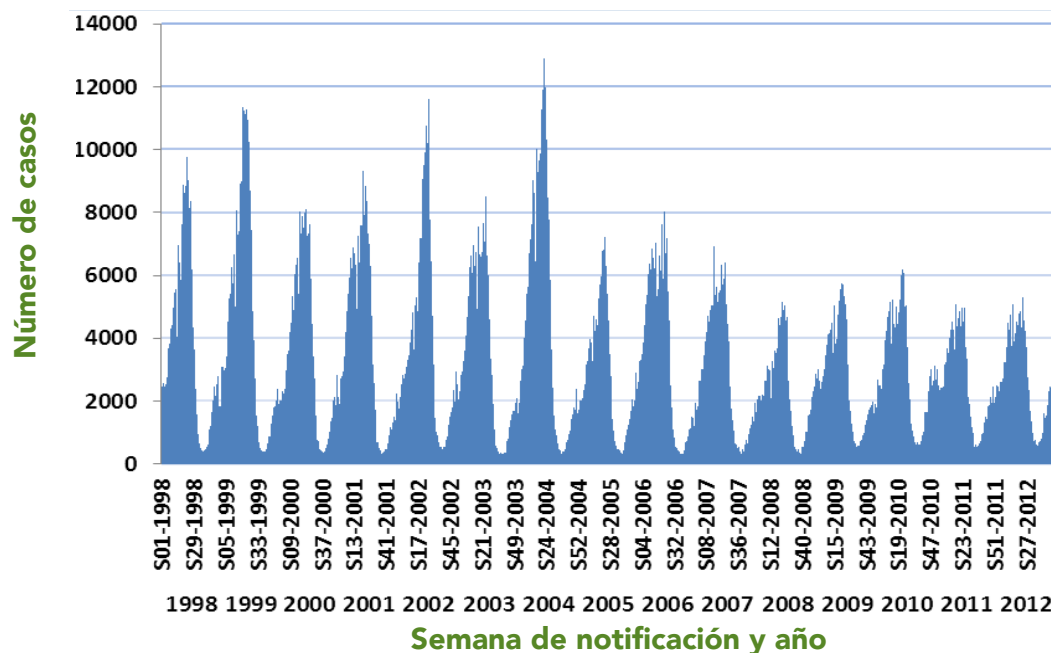
Figura 13. Incidencia anual de varicela por 100.000 habitantes España 1971-2013



Fuente: EDO. Centro Nacional de Epidemiología. ISCIII¹¹⁹

Tras la creación, en el año 2005 de la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica (RENAVE)¹⁵⁷, toda la información sobre el número de casos de varicela notificados se obtiene de la consulta de su base de datos.

Entre el periodo 1998-2012 se han notificado, al Centro Nacional de Epidemiología¹¹⁹ y a la RENAVE, 2.599.281 casos de varicela distribuidos en cinco ondas epidémicas. La varicela tiene una presentación estacional con un pico de máxima incidencia en las últimas semanas de invierno y primeras de primavera (Figura 14).

Figura 14. Casos de varicela por semana de notificación, España 1998-2012Fuente: RENAVE (Declaración Numérica Semanal). CNE. ISCIII¹¹⁹

Entre 1998 y 2004 la incidencia de la enfermedad se mantuvo estable con un promedio anual de 549 casos por 100.000 habitantes; en cambio, en el periodo post-vacunación 2006-2012, se observa un cambio significativo en la tendencia, con una disminución promedio anual del 7% y reflejando una incidencia media de 372 casos por 100.000 habitantes¹¹⁹ (Tabla 10 y Figura 15).

Comparando el periodo post-vacunación con el periodo pre-vacunación, la incidencia de varicela se ha reducido un 16% para el total nacional. El descenso ha sido más acusado en las comunidades que incluyen la vacunación de varicela infantil en sus recomendaciones oficiales, con una reducción en la incidencia de varicela del 64%. Mientras que en aquellas CC.AA. donde solo se vacuna a adolescentes susceptibles, la incidencia de varicela se ha reducido un 16%¹¹⁹ (Figura 15).

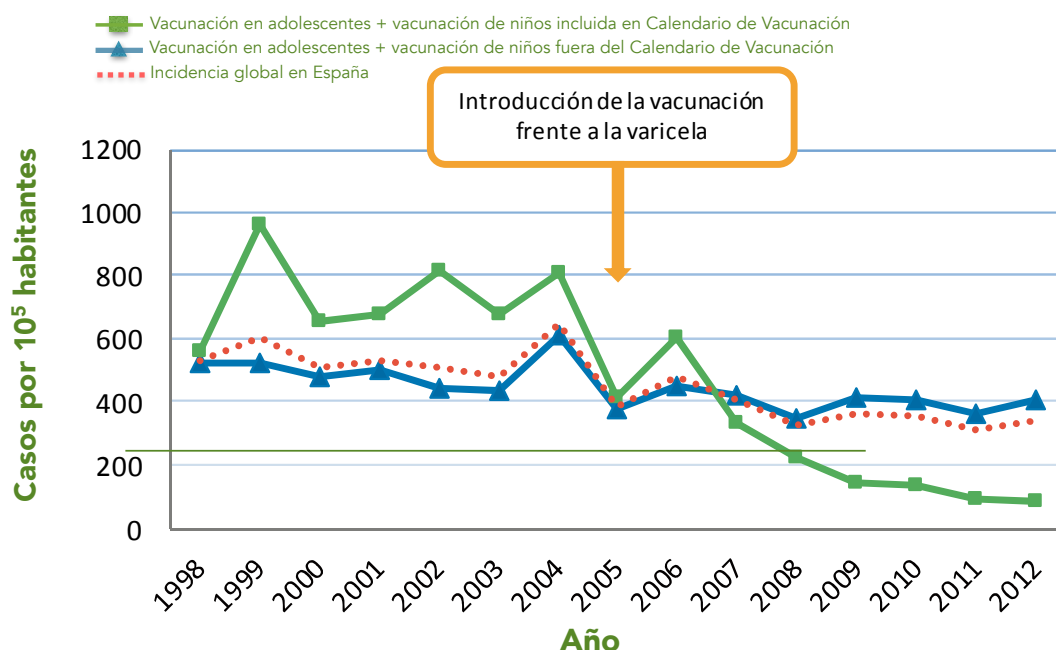
Tabla 10. Casos* e incidencia* por 100.000 habitantes, hospitalizaciones y tasa de hospitalización por 100.000 habitantes y defunciones por varicela. España 1998-2013

Año	Casos*	Incidencia* por 100.000 habitantes	Hospitalizaciones	Hospitalizaciones por 100.000 habitantes	Defunciones
1998	173913	533,2	936	2,36	
1999	199108	605,2	1163	2,91	8
2000	170299	513,6	1082	2,69	9
2001	181469	538,3	1237	3,03	4
2002	176813	514,6	1344	3,25	10
2003	170322	485,1	1320	3,14	11
2004	230544	649,2	1772	4,15	14
2005	141577	390,5	1324	3,05	10
2006	176914	481,6	1578	3,58	12
2007	152913	411,7	1413	3,15	6
2008	125157	329,7	1173	2,57	5
2009	140935	366,6	1087	2,37	7
2010	138414	358,1	875	1,90	7
2011	122202	315,2	872	1,89	8
2012	135141	348,2	909	1,94	8
2013	125895	325,4			

* Excluidos los casos y la población de Andalucía en toda la serie por cambios en el sistema de notificación

Fuentes: Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica (RENAVE), CMBD e Instituto Nacional de Estadística (Series de Población desde 1996. Cifras oficiales de las Revisión Anual del Padrón municipal a 1 de enero de cada año)¹¹⁹

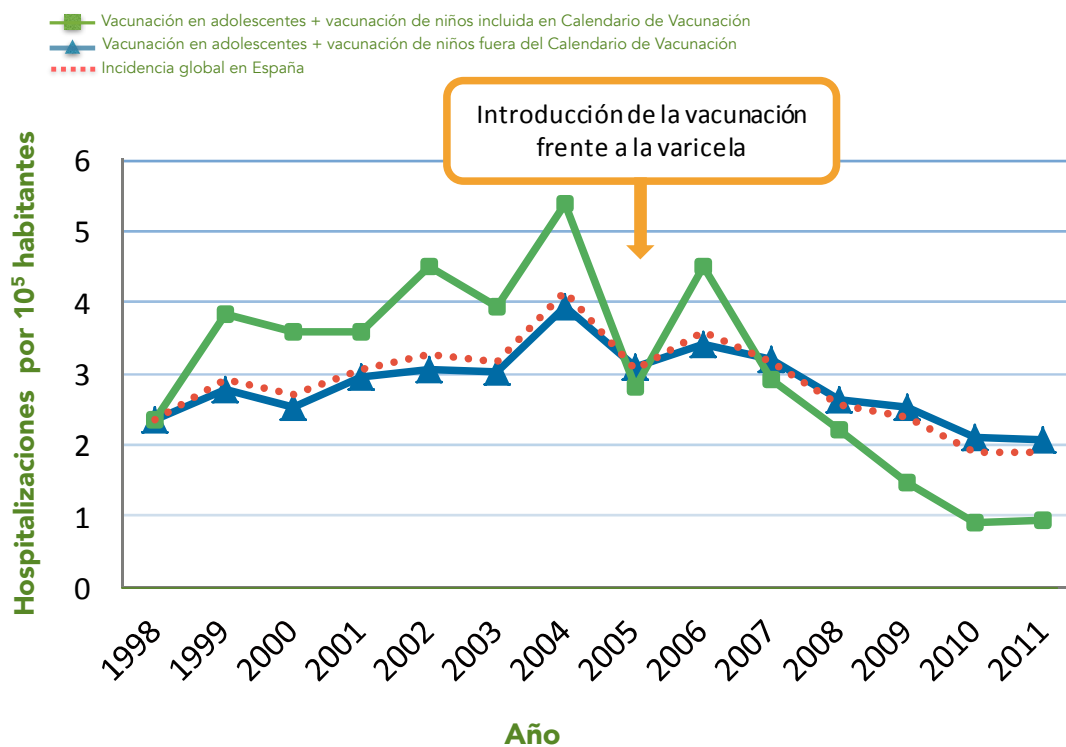
Figura 15. Incidencia de varicela por 100.000 habitantes. Datos globales para España y según estrategia de vacunación. España, 1998-2012



Fuente: RENAVE (Declaración Numérica Semanal). CNE. ISCIII; Población: INE¹¹⁹

Entre 1998 y 2011 se notificaron un total de 17.176 ingresos hospitalarios por varicela. Para el conjunto de España, la tasa de hospitalización por varicela pasó de 3,08 ingresos por 100.000 en el periodo pre-vacunación (1998-2004) a 2,56 ingresos por 100.000 en el periodo post-vacunación (2006-2011), lo que supone una reducción en la tasa de hospitalización nacional del 14%. La caída de la tasa de hospitalización también fue más acusada en las comunidades que incluyeron la vacunación de varicela en la infancia dentro del calendario de vacunación, con una reducción del 43% frente a la reducción del 9% registrada en el resto de comunidades¹¹⁹ (Figura 16).

Figura 16. Tasa de hospitalización por varicela por 100.000 habitantes. Datos globales para España y según estrategia de vacunación. España, 1998-2012



Fuente: CMBD; Población: INE¹¹⁹

Con respecto a la mortalidad a causa de varicela, se observó que entre los años 1999 y 2012, el Instituto Nacional de Estadística (INE) recoge 121 defunciones por varicela, con una media anual de 8,6 defunciones (rango 4-14) y una tasa de mortalidad media anual de 0,2 defunciones por millón de habitantes. La varicela afecta principalmente a niños, sin embargo, la mayoría de muertes por varicela se producen en adultos. De este modo, los mayores de 24 años soportan el 5% de los casos y el 85% de las muertes por varicela¹¹⁹ (Tabla 11).

Tabla 11. Defunciones por varicela por grupos de edad y sexo. España 1999-2012

Año	< 1 año		1-4 años		5-14 años		15-24 años		25-34 años		35-44 años		45-54 años		55-64 años		65-74 años		75-84 años		> 85 años		Total		
	H	M	H	M	H	M	H	M	H	M	H	M	H	M	H	M	H	M	H	M	H	M	H	M	T
1999					1	1	2	1									2						5	3	8
2000			1						4	1	2		1										8	1	9
2001			1		1							1								1			3	1	4
2002	1	1	1	2						3					1	2							4	6	10
2003					2		1				4	1				1				1	1		7	4	11
2004									2	1	2	3	1		2		1		1				9	5	14
2005										2	4					1			2		1		8	2	10
2006	1									1	2	3			1				3			1	6	6	12
2007			1											1	1					3			2	4	6
2008									1	1			1						1			1	3	2	5
2009									1		2				1					2	1		5	2	7
2010											1		2	1		1			1			1	4	3	7
2011	1				1								2						1		3		8	0	8
2012													3		1				4	1		1	8	2	10
Total	1	2	4	5	3	2	2	0	9	9	17	8	10	2	7	1	6	1	13	6	8	5	80	41	121
Total (H+M)	3		9		5		2		18		25		12		8		7		19		13			121	
% Total		2,5		7,4		4,1		1,7		14,9		20,7		9,9		6,6		5,8		15,7		10,7			100

H: hombre; M: mujer

Fuente: INE. Estadística de mortalidad según la causa de muerte. Años 1999-2012¹¹⁹

En relación con las coberturas de vacunación frente a la varicela, en aquellas CC.AA. que han introducido la vacuna de la varicela en calendario de vacunación en la infancia han reportado unas altas coberturas de vacunación para la primera dosis; mientras que las coberturas para la segunda dosis varían entre estas CC.AA. El resto de CC.AA. está vacunado, en un porcentaje variable, frente a la varicela fuera de las recomendaciones oficiales de los calendarios autonómicos de vacunación infantil, ya que se está administrando una dosis en el segundo año de vida y una segunda dosis entre los 2 y 3 años de edad. En la tabla 12 se puede apreciar la evolución de la cobertura vacunal frente a varicela¹¹⁹.

Tabla 12. Cobertura de vacunación con vacuna de varicela en la infancia. Varias comunidades autónomas, 2007-2012

CC.AA.	Primera dosis						Segunda dosis			
	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2009	2010	2011	2012
Con vacunación en adolescentes susceptibles y vacunación en la infancia fuera del Calendario de Vacunación (%)										
C. Valenciana		39,0	39,0	43,0	50,0	53,0				
Murcia	20,8	22,4	22,9	25,6	26,4		13,9	16,6	14,7	
Castilla y León					44,0	60,0				
Con vacunación en adolescentes susceptibles y vacunación en la infancia incluida en el Calendario de Vacunación (%)										
Madrid	79,2	93,5	91,1	95,5	95,2	97,2				
Navarra	91,5	89,2	96,1	91,8	94,0	92,0	86,6	88,0	91,2	86,2
Melilla				96,7	96,0	91,3			77,1	75,5

Fuente: Manuel García Cenoz, Instituto de Salud Pública de Navarra ; Servicio de Epidemiología, Consejería de Sanidad de la Comunidad de Madrid; Sistema de Información Vacunal, DGSP, Comunidad Valenciana; Programa de Vacunaciones de la Región de Murcia; Consejería de Bienestar Social y Sanidad de la Ciudad de Melilla; Registro poblacional de vacunas (REVA) de Castilla y León¹¹⁹

En la Región de Murcia, al igual que la mayoría de CC.AA., la incidencia de casos de varicela ha sufrido un descenso importante, pasando de una incidencia media de 839 casos por 100.000 habitantes durante el periodo pre-vacunación (1998-2004) a una tasa de incidencia media de 615 casos por 100.000 habitantes, tal y como se puede apreciar en la Tabla 13¹⁵⁸.

Tabla 13. Casos e incidencia de varicela por 100.000 habitantes en los periodos pre y post-vacunación y Razón de Incidencia (RI) entre los periodos para el total nacional y por Comunidades Autónomas, 1998-2012

Comunidades Autónomas*	Periodo pre-vacunación (1998-2004)			Periodo post-vacunación (2006-2012)			RI	p<0,05
	Casos	Incidencia media de periodo (IC 95%)		Casos	Incidencia media de periodo (IC 95%)			
Aragón	44.105	522	426- 617	44.827	483	391-574	0,93	0,52
Asturias	33.156	440	380-499	38.192	505	425-586	1,15	0,11
Baleares	37.164	603	507-699	32.267	428	341-515	0,71	<0,001
Canarias	66.062	530	361-699	66.428	456	267-645	0,87	0,49
Cantabria	9.684	257	148-366	18.674	456	285-627	1,79	0,03
Castilla y León	78.545	452	404-499	40.157	225	159-291	0,50	<0,001
C. La Mancha	67.165	543	495-590	38.389	267	176-358	0,50	<0,001
Cataluña	196.223	436	370-502	245.721	474	351-597	1,08	0,57
C. Valenciana	197.369	663	547-780	136.739	389	330-448	0,59	<0,001
Extremadura	28243	376	236-516	29.824	387	253-522	1,03	0,87
Galicia	75.953	396	334-459	50.103	257	199-315	0,65	<0,001
Murcia	70.321	839	630-1.049	61.771	615	460-770	0,74	0,04
País Vasco	70.647	479	408-551	63.706	420	340-500	0,88	0,20
Rioja	13.145	683	422-943	9.524	428	371-486	0,63	0,01
Madrid	281.956	745	630-859	103.003	233	90-376	0,32	<0,001
Navarra	23.606	605	477-733	8.961	204	32-377	0,35	0,01
Ceuta	6.614	799	439-1.159	1.791	277	71-483	0,35	0,01
Melilla	4.175	1.445	687-2.202	1.537	347	19-674	0,25	<0,001
Total	1304.133	549	507-592	991.614	372	330-415	0,84	<0,001

* Se ha excluido Andalucía por fallos en la notificación de casos en el periodo 2003-2009

Fuente: RENAVE. Centro Nacional de Epidemiología. ISCIII¹¹⁹

En la Tabla 14 aparecen las tasas de incidencia de la enfermedad de la varicela en la Región de Murcia y comparados con la media nacional, mostrando cifras en los periodos pre y post-vacunación.

Tabla 14. Casos de varicela y tasa de incidencia por año en la Región de Murcia y España. Periodo 2000-2013

Año	Región de Murcia		España		
	Casos	Tasas	Casos	Tasas	
2013	7.595	515,5	142.180	305,04	Periodo post-vacunación
2012	6.638	451,5	145.642	315,5	
2011	7.489	512,2	136.823	296,6	
2010	8.494	587,20	157.914	347,07	
2009	7.013	498,02	140.935	312,43	
2008	9.275	669,05	125.706	281,30	
2007	8.791	641,54	153.099	346,13	
2006	14.076	1053,75	177.712	447,74	Periodo pre-vacunación
2005	4.884	377,23	146.113	368,13	
2004	16.384	1290,84	237.156	598,11	
2003	7.431	605,63	180.873	456,67	
2002	10.449	877,8	196.258	496,1	
2001	10.176	899,6	196.631	497,6	
2000	7.344	649,3	182.881	463,4	

Fuente: Boletín Epidemiológico de la Región de Murcia. RENAVE¹⁵⁸

2.12. Enfermería de salud pública

El modelo sanitario que ha perfilado las bases de la enfermería de salud pública, tiene sus orígenes en el movimiento sanitario inglés, de finales del siglo XIX, cuando se conoce la importancia que determinados factores como la pobreza, la vivienda, la higiene o la nutrición tienen en la salud de la población. La evolución de la enfermera de salud pública ha estado influenciada por diferentes factores a lo largo de su historia, entre ellos cabe

destacar el modelo de sistema sanitario, el cambio social y económico, el modelo de salud en que se basa y la evolución de la profesión enfermera.

Su denominación se asignó históricamente a la enfermería de atención extrahospitalaria, principalmente por su labor de enfermera visitadora comunitaria. La primera organización en esta disciplina, se constituyó en Liverpool gracias al mecenazgo del comerciante William Rathbone, a través de la creación de la primera Escuela de Enfermería de Salud Pública del mundo¹⁵⁹. Él se percató de que los pobres, cuyas enfermedades se veían agravadas por falta de recursos y ambientes inadecuados, podían obtener gran ayuda gracias a los cuidados cualificados de las enfermeras en sus domicilios. El contacto que Florence Nightingale mantuvo con Rathbone, acerca a esta enfermera a posiciones sanitaristas, empleando el concepto de «*Enfermería para la salud*» y diferenciándolo de aquella otra que estaba centrada en la figura de la enfermera hospitalaria a la que denominaría «*Enfermería para la enfermedad*»¹⁶⁰.

A partir de aquí, esta figura ha estado presente en la gran mayoría de países, en mayor o menor medida. En España, uno de los primeros intentos de formar un grupo de enfermeras especializadas en Salud Pública se produjo durante la Segunda República, en 1932, cuando se creó el Cuerpo de Enfermeras Visitadoras y Sanitarias, que desempeñaban su trabajo básicamente en los Dispensarios Antituberculosos, en los Centros de Higiene Rural y de Puericultura, y también incluía la atención al enfermo psiquiátrico, así como la lucha contra las enfermedades de contagio sexual¹⁶¹, llegando a alcanzar un importante grado de institucionalización en esa época. Tras el paréntesis de la Guerra Civil y la instauración del nuevo régimen político, aquel incipiente proceso se vería truncado. La progresiva puesta en marcha

de una política sanitaria centrada, de forma casi exclusiva, en la atención a la enfermedad y el cambio de modelo profesional de enfermería que supuso la creación, de la figura del Ayudante Técnico Sanitario en los años cincuenta, acabaría por otorgar a la enfermera de salud pública un carácter residual¹⁶².

Pero a finales de la década de los 70, se produce un cambio de concepción que lleva a redefinir los sistemas sanitarios y, emergen nuevas prioridades impulsadas por la OMS en la Conferencia de Alma Ata (1978), donde se prioriza la importancia de promover el concepto de atención primaria de salud, para alcanzar la meta de «*Salud para Todos*», por ser el primer nivel de contacto del individuo familia y comunidad con el sistema nacional de salud, llevando lo más cerca posible la atención de salud al lugar donde residen y trabajan, constituyendo el primer elemento de un proceso permanente de asistencia sanitaria¹⁶³.

La repercusión en España de estos hechos se materializa en la reforma de la atención primaria emprendida en la década de los ochenta, bajo la recién estrenada Constitución Española en 1978 y por la Ley General de Sanidad en 1986, que proporcionaron un marco legal seguro a los cambios que se iban introduciendo en el sistema sanitario español. Este nuevo enfoque de asistencia sanitaria, no fue sólo importante para la población, sino también para los profesionales sanitarios que tuvieron la oportunidad de redefinir nuevos roles. Enfermería fue una de las profesiones más beneficiadas con la reforma de atención primaria en nuestro país, previamente el cambio más relevante se produjo con la integración de la profesión enfermera al Sistema Universitario Español en 1977¹⁶⁴, donde las nuevas enfermeras se dotaron de un nuevo cuerpo de conocimientos teóricos, que las transformaron en potenciales agentes de salud de la comunidad. De esta manera surgió la

figura de la enfermera comunitaria, incorporándose plenamente a las nuevas actividades y nuevos roles, especialmente a los programas de salud y a otras actividades de promoción de la salud y prevención de la enfermedad, integradas dentro de un equipo multidisciplinar y con una perspectiva de salud integral del individuo, de la comunidad y de su entorno¹⁶⁵. En consecuencia, la actitud y el comportamiento de los profesionales de enfermería fueron adaptándose a la nueva situación, alcanzando mayor autonomía y control de su trabajo, utilizando para ello una metodología propia, con capacidad de decisión y responsabilidad para planificar y evaluar su práctica diaria¹⁶⁶. Desde ese momento la enfermería comunitaria se situaría dentro de la enfermería de salud pública porque se integra perfectamente dentro de sus objetivos y actividades.

Esta figura que ha ido evolucionando a lo largo de los años, se ha visto claramente impulsada con el cumplimiento del acuerdo de Bolonia, que representa otro importante cambio en los planes de estudios enfermeros. Con él, la diplomatura en enfermería desaparece y se convierte en un título de grado exactamente igual que el resto de titulaciones universitarias¹⁶⁷. Otro punto transcendental en nuestra profesión ha sido la entrada en vigor de las nuevas especialidades de enfermería en mayo de 2005, y entre estas especialidades, destaca la de enfermería familiar y comunitaria¹⁶⁸. Esta especialidad supone grandes beneficios, tanto para el Sistema Sanitario como para la sociedad ya que trata de manera sistemática, integral y holista todos los aspectos que influyen en la salud y el bienestar, potenciando la calidad de los cuidados enfermeros; pero sobre todo se ha culminado el sueño iniciado hace años, que dará una nueva entidad a la enfermera de salud pública.

Como síntesis podemos decir que, la enfermería de salud pública se define como aquella profesión que tiene como objeto mejorar la salud de la población partiendo de una detección de sus necesidades y desarrollando una atención integral del individuo, familia y comunidad. Incorpora en su estrategia el modelo de autocuidados y la red de apoyo; también manifiesta un especial cuidado en valorar los aspectos medioambientales y desarrolla una metodología de trabajo basada en el análisis de la evidencia de la efectividad o la eficacia de sus intervenciones. De este modo, el cambio social y político acaecido en España plantea una serie de innovaciones que van a reorientar las actividades de la enfermería de salud pública: un patrón de envejecimiento de la población, la mayor frecuencia de enfermedades asociadas al estilo de vida, una mayor preocupación por los cambios medio ambientales y su efecto sobre el planeta, un interés por eliminar las desigualdades sanitarias por razón de sexo, clase social o etnia y la necesidad de promover la salud de los grupos de población más desfavorecida¹⁶⁹.

Tampoco podemos dejar de lado la función investigadora de la enfermera en salud pública, ya que es una actividad a la que la ciencia enfermera no puede renunciar, puesto que toda disciplina debe generar sus propios conocimientos a través de la investigación y construir su realidad desde su propia perspectiva¹⁷⁰.

2.12.1. Enfermería y vacunación

Uno de los campos de mayor importancia en la promoción de la salud es la prevención de enfermedades infecciosas a través de los programas de vacunación llevadas a cabo por el profesional enfermero dentro del equipo

multidisciplinar. Es en este contexto de prevención, el papel de la enfermería sobre las inmunizaciones ha constituido una de las piedras angulares del área comunitaria, desarrollando esta actividad de forma integral, en el marco de la salud pública, los cuidados al individuo, la familia y la comunidad en el continuo proceso de salud-enfermedad¹⁷¹.

Generalmente, el profesional de enfermería, a través de la consulta de atención primaria, es la primera puerta de entrada de casi la totalidad de la población al sistema sanitario, gracias a la consulta del Programa de Atención del Niño Sano y el Programa de Atención al Adulto. La vacunación llevada a cabo por el profesional enfermero, es un acto fundamental para favorecer la salud colectiva potenciando la individual y, buena prueba de ello son las enfermedades erradicadas o en proceso de erradicación a través de la vacunación (viruela y polio); ha sido el procedimiento enfermero que más ha contribuido en la prevención de enfermedades, ya que las vacunas están consideradas como la intervención de salud con mejor relación coste-beneficio¹⁷².

Enfermería tiene un papel destacado en el programa de vacunación y en todos los aspectos que rodean a la inmunización: en la función *administradora* destaca desde su provisión, manipulación y conservación (para asegurar su mantenimiento de la cadena del frío y transporte), la gestión de los residuos, y su control, y con respecto al registro en el centro sanitario o en el medio escolar. En la actividad *asistencial*, la valoración de la necesidad de cuidado, preparación y administración y vigilancia posterior. Como *docente* siendo agente y promotor en salud, reforzando la capacidad de los ciudadanos hacia su responsabilidad y la promoción del autocuidado en la prevención de problemas y/o enfermedad. Y la función *investigadora* la desarrolla a través

de la evaluación del trabajo y análisis de la cobertura de la inmunización, a la vez que participa en proyectos de investigación de calidad¹⁷³.

Así, aspectos tan importantes como el manejo de los calendarios vacunales, la epidemiología de las diferentes enfermedades infecciosas, los criterios de vacunación, su efectividad, la respuesta inmunitaria de las mismas, la farmacovigilancia o la vacunación en situaciones especiales, cobran especial relevancia a la hora de ser manejados por enfermería.

El trabajo de enfermería tanto en el control y registro de las vacunaciones, como en su divulgación es muy importante, resolviendo dudas, inquietudes o preocupaciones que puedan tener los individuos sobre el tema, y todo lo relacionado con las mismas, estando al corriente de cada novedad para poder atender con las debidas garantías y calidad a todos los grupos de población¹⁷³.

El personal de enfermería tiene una actuación consecuente en el contexto actual de los programas de vacunaciones con importantes aportes a la salud de la población, que es la responsabilidad final de nuestra profesión, hecho que la distingue como promotora del desarrollo humano, que produce no sólo cuidados de salud, sino además valores que contribuyen a mantener una mayor solidaridad, justicia social, e igualdad de oportunidades.

“Aprender a dudar, es aprender a pensar”

Octavio Paz



3. Hipótesis

1. Existen diferencias estadísticamente significativas de al menos el 10% en la efectividad vacunal entre una y dos dosis de vacuna contra la varicela, en el contexto de brote escolares.
2. La tasa de ataque de la enfermedad varicelosa en el alumnado no vacunado frente a varicela es un 50% mayor que en el que ha recibido alguna dosis de vacuna.
3. Existen diferencias clínico-epidemiológicas de la enfermedad varicelosa dependiendo de la franja etaria de los afectados.
4. La distribución de los brotes de varicela está influenciada de forma significativa por la edad del alumnado.

**"Mil rutas se apartan del fin elegido, pero
hay una que llega a él"**

Michel de Montaigne



4. Objetivos

4.1. Objetivos generales

- Analizar la efectividad de la vacuna de la varicela en el contexto de brotes de varicela en centros educativos del municipio de Totana.
- Determinar las características clínico-epidemiológicas de la enfermedad varicelosa en el contexto de brotes en centros educativos del municipio de Totana.

4.2. Objetivos específicos

1. Cuantificar la efectividad de la vacuna de la varicela en el contexto de brotes de ámbito escolar de acuerdo a las siguientes variables:
 - Edad del alumnado
 - Número de vacunas recibidas
2. Estimar las coberturas de vacunación con una y dos dosis de vacuna contra la varicela en menores de 13 años en el municipio de Totana.
3. Describir la sintomatología de la varicela de acuerdo a las siguientes variables:
 - Nacionalidad
 - Edad
 - Número y localización de lesiones cutáneas
 - Presencia de fiebre y actitud del niño
 - Requerimiento de asistencia sanitaria y tratamiento farmacológico.

4.3. Objetivos secundarios

1. Estimar los costes indirectos, entendidos como pérdida de días de escuela y pérdida de días de trabajo, que la varicela causa en el municipio de Totana.



**“Lo importante no es lo que
nos hace el destino, sino lo
que nosotros hacemos de él”**

Florence Nightingale

5. Material y método

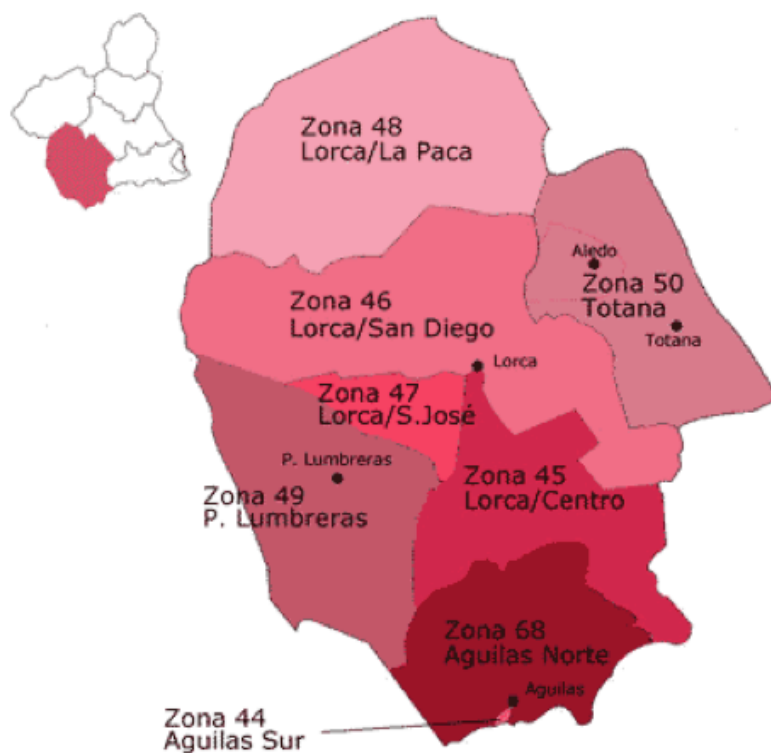
5.1. Tipo de estudio

Estudio de cohortes retrospectivas.

5.2. Población de estudio

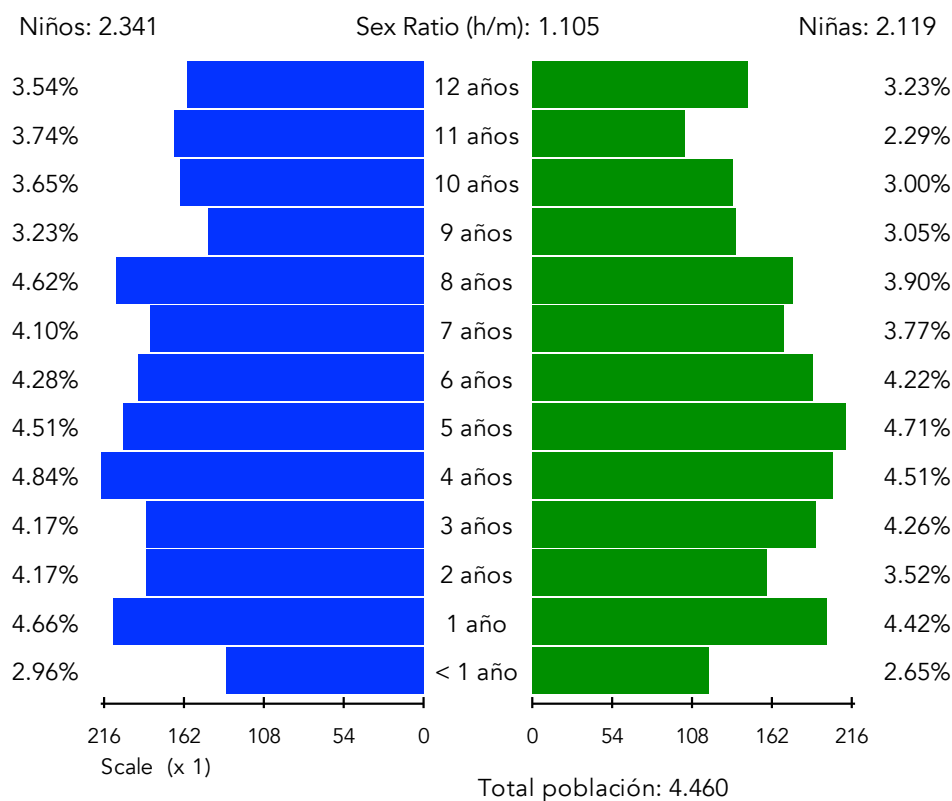
El estudio se realizó durante el curso académico 2009-2010 (septiembre 2009-junio 2010) en Totana, municipio perteneciente al Área III de Salud de la Región de Murcia (Figura 17), con una población de 29.211 habitantes¹⁷⁴, siendo el 15,3% de la población menor de 13 años, según los datos del Instituto Nacional de Estadística para el año 2009 (Figura 18).

Figura 17. Mapa sanitario del Área de Salud III de la Región de Murcia



Fuente: Murciasalud

Figura 18. Pirámide poblacional de los menores de 13 años del municipio de Totana distribuida por edad y sexo, 2009



El estudio se llevó a cabo en todos los centros educativos públicos y concertados del municipio de Totana. El total de la comunidad educativa estudiada estaba constituida por tres guarderías: Clara Campoamor, Pepita López y Carmen Baró, y nueve colegios: Deitania, La Cruz, Luis Pérez Rueda, San José, Santa Eulalia, Santiago, Tierno Galván, Reina Sofía y La Milagrosa.

5.2.1. Criterios de inclusión

Se incluyó en el estudio a aquel alumnado de 1 a 12 años que acudía a guardería y/o colegios de educación infantil y/o primaria:

1. que fue diagnosticado de varicela según la definición clínica aportada por la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica (Anexo XIV) o
2. que acudían a la misma aula donde se produjo el brote de varicela y que no desarrollaron la enfermedad varicelosa
3. aquellos casos de varicela modificada. Puesto que los casos de varicela no se confirmaron microbiológicamente, únicamente se incluyeron aquellos casos que se produjeron pasados 42 días tras la vacunación

La **variable dependiente** estudiada fue el padecimiento de la enfermedad varicelosa. Siguiendo el criterio clínico marcado por la RENAVE en el CISNS del año 2001 (Anexo XIV) se definió como enfermo de varicela a aquellas personas que presentaban rash o exantema maculo-papulo-vesicular de comienzo repentino, en ausencia de otra causa aparente.

La **variable independiente** analizada fue haber recibido la vacuna frente a la varicela, considerando como expuestos al alumnado que presentaba al menos una dosis de vacuna y como no expuestos a aquel alumnado que no había recibido dosis de vacuna.

Un brote de varicela se definió por la existencia de más de un enfermo de varicela dentro de la misma aula en un periodo inferior a 42 días tras la aparición del primer caso.

Se diferenció entre varicela leve y grave; siendo esta última aquella varicela que presentaba más de 50 lesiones cutáneas en la superficie corporal del afectado.

Se consideró alumnado extranjero a aquellos niños que aun habiendo nacido en España, sus progenitores eran de nacionalidad no española.

Aquellos casos de enfermedad que a pesar de estar vacunados padecieron la enfermedad 42 días después de la vacunación, fueron definidos como varicela modificada. Estas formas suelen cursar con cuadros más leves de enfermedad, aunque mantienen su capacidad de transmisión.

5.2.2. Criterios de exclusión

Se excluyó del estudio:

1. población que acudía a guarderías privadas
2. personas con historia cierta de padecimiento de varicela con anterioridad al brote en curso
3. los casos de varicela vacunal; aquellos casos de varicela que se produjeron antes de los 42 días tras la administración de la vacuna de la varicela

5.3. Tamaño y selección de la muestra

No se realizó el cálculo del tamaño muestral previo, ya que se decidió seleccionar a toda la población escolarizada menor de 13 años. Una vez obtenidos los datos del estudio, y aplicando la fórmula para el cálculo del poder estadístico de comparación de dos proporciones ante un planteamiento unilateral, verificamos que para la hipótesis correspondiente a la tasa de ataque entre vacunados y no vacunados, la potencia estadística fue del 99%, asumiendo un riesgo alfa del 5% y una diferencia de la magnitud del efecto del 50%. Respecto a la segunda hipótesis, sobre las diferencias de efectividad entre la administración de una y dos dosis vacunales, asumiendo también un riesgo alfa del 5% y una diferencia de la magnitud del efecto superior al 10% entre una y dos dosis de vacuna administrada, se alcanzó una potencia estadística del 73,2%.

5.4. Procedimiento y recogida de datos

El estatus de enfermedad se determinó por las notificaciones de los médicos del centro de salud de Totana por medio de la declaración semanal de las Enfermedades de Declaración de Obligatoria (EDO).

Se verificó la existencia de brote dentro de las aulas a través de la búsqueda activa de enfermos realizada con el programa informático OMI Estadístico de carácter nominativo. Una vez identificado un alumno enfermo de varicela, se localizó el caso en el centro educativo correspondiente, mediante consulta

con la base de datos nominal proporcionada por la Consejería de Educación de la Región de Murcia.

Al final de curso, en todas las aulas donde se detectó un brote de varicela el profesorado entregó a todo el alumnado un cuestionario (Anexo XV) para que fuera cumplimentado por padres y/o tutores y devuelto al mismo centro educativo en el plazo de 10 días. Esta información se recogió tanto del alumnado enfermo de varicela, como de aquellos compañeros del aula que habiendo estado expuestos no enfermaron, para poder calcular las tasas de ataque en vacunados y en susceptibles no vacunados.

Como instrumento de recogida de datos se utilizó un cuestionario que recopilaba variables sociodemográficas (edad, sexo y nacionalidad paterna), antecedentes clínicos (enfermedad y tratamiento crónico) y de vacunación, variables clínicas relacionadas con la enfermedad varicelosa (presentación previa de la enfermedad y edad en la que enfermó de varicela). El cuestionario tenía una estructura similar al de Gould et al.¹³⁴ y Spackova et al.¹³³ con preguntas cerradas y respuestas dicotómicas, así como preguntas semicerradas para la ampliación de la información aportada. Previamente, se realizó el pilotaje del mismo para adecuarlo a nuestro contexto.

La información se completó con la revisión de historias clínicas de atención primaria por medio del software OMI-Ap y el estado vacunal del alumnado se obtuvo consultando el registro regional informatizado de vacunaciones (VACUSAN) perteneciente a la Consejería de Sanidad de la Región de Murcia.

Los datos fueron informatizados de forma independiente por dos profesionales distintos con el objetivo de minimizar errores.

Posteriormente se completó una nueva base de datos formada solamente con el alumnado que había padecido la enfermedad varicelosa durante el periodo de estudio. Se realizó una encuesta telefónica, mediante un segundo cuestionario dirigido a los padres y/o tutores del alumnado afectado de varicela (Anexo XVI), para profundizar en la información del primer cuestionario y ampliar datos sobre su proceso infeccioso. Las encuestas siempre fueron realizadas por dos de los investigadores principales, que estaban cualificados en la recogida de datos epidemiológicos mediante estos instrumentos de medida.

Entre el primer cuestionario y la encuesta telefónica se recogieron todas las variables necesarias para la realización del estudio.

La investigación del brote se cerró cuando no aparecieron nuevos casos tras 42 días (dos veces el periodo máximo de incubación) después de la aparición de lesiones del último caso.

5.5. Variables

A continuación se detallan las variables recogidas para la realización del estudio, las cuales han sido agrupadas según aparezcan en las distintas encuestas y en los registros de bases de datos oficiales.

5.5.1. Variables recogidas en la primera encuesta

Son aquellas variables obtenidas a través del cuestionario autoadministrado a los padres/tutores tras confirmar la presencia de un brote de varicela en el aula:

- **Centro educativo:** centro educativo al que acude el alumno.
Naturaleza: cualitativa dicotómica.
Escala de medición: nominal.
Valores: 1. Guardería, 2. Colegio
- **Fecha de nacimiento:** fecha de nacimiento del alumno.
Naturaleza: numérica fecha.
Escala de medición: escala.
- **Sexo:** sexo del alumno.
Naturaleza: cualitativa dicotómica.
Escala de medición: nominal.
Valores: 1. Niño, 2. Niña.
- **Nacionalidad paterna:** : nacionalidad de los padres del alumno.
Naturaleza: cualitativa dicotómica.
Escala de medición: nominal.
Valores: 1. Español, 2. Extranjero.
- **Persona que rellenó la encuesta:** adulto que completó la encuesta autoadministrada.
Naturaleza: cualitativa dicotómica.
Escala de medición: nominal.

Valores: 1. Madre, 2. Padre.

- **Antecedentes de enfermedad crónica:** se pretende conocer si el alumno padecía alguna enfermedad crónica antes del brote de varicela.

Naturaleza: cualitativa dicotómica.

Escala de medición: nominal.

Valores: 1. No, 2. Si.

- **Antecedentes de medicación crónica:** se pretende averiguar si el alumno tomaba medicación diariamente para tratar alguna enfermedad crónica antes del brote de varicela.

Naturaleza: cualitativa dicotómica.

Escala de medición: nominal.

Valores: 1. No, 2. Si.

- **Antecedentes de enfermedad varicelosa:** se pretende conocer si el alumno presentó enfermedad varicelosa antes del brote de varicela.

Naturaleza: cualitativa dicotómica.

Escala de medición: nominal.

Valores: 1. No, 2. Si.

- **Presentación de varicela en este curso académico:**

Naturaleza: cualitativa dicotómica.

Escala de medición: nominal.

Valores: 1. No, 2. Si.

- **Fecha de padecimiento de enfermedad varicelosa:** fecha en la que el alumno padeció la enfermedad de la varicela.
Naturaleza: numérica fecha.
Escala de medición: escala.
- **Antecedentes de vacunación frente a varicela según los tutores:** conocer si el alumno se encontraba vacunado frente a la varicela según la información aportada por los pades/tutores.
Naturaleza: cualitativa dicotómica.
Escala de medición: nominal.
Valores: 1. No, 2. Si.
- **Número de dosis de la vacuna frente a la varicela según los tutores:** conocer el número de dosis de vacuna frente a la varicela según la información aportada por los pades/tutores.
Naturaleza: cuantitativa discreta.
Escala de medición: numérica.
Valores: 1. 1 dosis, 2. 2 dosis.
- **Centro vacunador según los padres:** conocer si el centro donde se vacunó al alumno era un centro público o privado según la información aportada por los pades/tutores.
Naturaleza: cualitativa dicotómica.
Escala de medición: nominal.
Valores: 1. Público, 2. Privado.

5.5.2. Variables recogidas en el registro informatizado de vacunas (VACUSAN).

Son aquellas variables obtenidas a través de la consulta del registro informatizado de vacunas (VACUSAN)

- **Antecedentes de vacunación frente a varicela:** conocer si el alumno se encontraba vacunado frente a la varicela según VACUSAN.

Naturaleza: cualitativa dicotómica.

Escala de medición: nominal.

Valores: 1. No, 2. Si.

- **Número de dosis de la vacuna frente a la varicela:** conocer el número de dosis de vacuna frente a la varicela según VACUSAN.

Naturaleza: cuantitativa discreta.

Escala de medición: numérica.

Valores: 1. 1 dosis, 2. 2 dosis.

- **Centro vacunador:** conocer si el centro donde se vacunó al alumno era un centro público o privado según VACUSAN.

Naturaleza: cualitativa dicotómica.

Escala de medición: nominal.

Valores: 1. Público, 2. Privado.

- **Marca comercial de la vacuna frente a la varicela:** conocer la marca comercial de la vacuna de la varicela administrada al alumno según VACUSAN.

Naturaleza: cualitativa dicotómica.

Escala de medición: nominal.

Valores: 1. Varivax®, 2. Varilrix®.

- **Fecha de administración de la primera dosis de vacuna:**
conocer la fecha de administración de la primera dosis de vacuna del alumno según VACUSAN.

Naturaleza: numérica fecha.

Escala de medición: escala.

- **Fecha de administración de la segunda dosis de vacuna:**
conocer la fecha de administración de la segunda dosis de vacuna del alumno según VACUSAN.

Naturaleza: numérica fecha.

Escala de medición: escala.

5.5.3. Variables recogidas en la segunda encuesta

Son aquellas variables obtenidas a través de una encuesta telefónica realizada a los padres/tutores para ampliar datos sobre el proceso infeccioso del alumnado implicado en brotes escolares de varicela.

- **Fecha de inicio de síntomas de la enfermedad varicelosa:**
conocer la fecha de inicio de los primeros síntomas de la enfermedad en cada alumno implicado en brote.

Naturaleza: numérica fecha.

Escala de medición: escala.

- **Fecha de inicio del brote de varicela:** conocer la fecha de inicio del brote de varicela en el aula en el que el alumno enfermo de varicela está implicado.
Naturaleza: numérica fecha.
Escala de medición: escala.
- **Fecha final del brote de varicela:** conocer la fecha final del brote de varicela en el aula en el que el alumno enfermo de varicela está implicado.
Naturaleza: numérica fecha.
Escala de medición: escala.
- **Número de brote:** conocer el número de brote al que corresponde cada alumno enfermo de varicela.
Naturaleza: cuantitativa discreta.
Escala de medición: numérica.
- **Número de días de absentismo escolar:** conocer el número de días que el alumno perdió de colegio como consecuencia de la varicela.
Naturaleza: cuantitativa discreta.
Escala de medición: numérica.
- **Número de días de absentismo laboral de los padres para el cuidado del enfermo:** conocer el número de días que los padres/tutores del alumno perdieron de trabajo como consecuencia de la varicela.
Naturaleza: cuantitativa discreta.

Escala de medición: numérica.

- **Contacto previo con enfermos de varicela en las 3 semanas anteriores a su proceso infeccioso:** conocer si el alumno tuvo un contacto previo con enfermos de varicela en las 3 semanas anteriores a su proceso infeccioso.

Naturaleza: cualitativa dicotómica.

Escala de medición: nominal.

Valores: 1. No, 2. Si.

- **Posible lugar de contagio de la varicela:** conocer el posible lugar de contagio de la varicela en el alumno implicado en brotes.

Naturaleza: cualitativa dicotómica.

Escala de medición: nominal.

Valores: 1. Colegio, 2. Casa.

- **Medio de transporte al centro educativo:** conocer el medio de transporte a través del cual el alumno acudía al centro educativo.

Naturaleza: cualitativa politómica.

Escala de medición: nominal.

Valores: 1. Andando, 2. Autobús, 3. Coche.

- **Actividades extraescolares:** conocer las actividades extraescolares en el alumno implicado en brotes de varicela.

Naturaleza: cualitativa dicotómica.

Escala de medición: nominal.

Valores: 1. No, 2. Si.

- **Patrón de distribución de las vesículas varicelosas:** se pretende conocer el patrón de distribución de las vesículas varicelosas en el alumno enfermo de varicela.
Naturaleza: cualitativa dicotómica.
Escala de medición: nominal.
Valores: 1. Generalizado, 2. Localizado.
- **Lugar de aparición de la primera lesión cutánea:** se pretende conocer el lugar de aparición de la primera lesión cutánea en el alumno enfermo de varicela.
Naturaleza: cualitativa politómica.
Escala de medición: nominal.
Valores: 1. Tronco, 2. Cabeza, 3. Extremidades.
- **Número de lesiones cutáneas:** conocer el número de lesiones cutáneas en el alumno enfermo de varicela.
Naturaleza: cualitativa politómica.
Escala de medición: ordinal.
Valores: 1. <50, 2. 50-249, 3. 250-500, 4. >500.
- **Número de días de duración de las lesiones cutáneas:** conocer el número de días de duración de las lesiones cutáneas en el alumno enfermo de varicela.
Naturaleza: cuantitativa discreta.
Escala de medición: numérica.
- **Gravedad:** conocer si el alumno enfermo de varicela presentó gravedad o no como consecuencia de la enfermedad de la varicela.

Naturaleza: cualitativa dicotómica.

Escala de medición: nominal.

Valores: 1. No 2. Si.

- **Fiebre:** conocer la temperatura corporal que presentó el alumno enfermo de varicela.

Naturaleza: cuantitativa continua.

Escala de medición: numérica.

- **Número de días con fiebre:** conocer el número de días con fiebre en el alumno enfermo de varicela.

Naturaleza: cuantitativa discreta.

Escala de medición: numérica.

- **Actitud del niño durante la enfermedad varicelosa:** se pretende conocer la actitud mostrada por el niño durante la enfermedad varicelosa.

Naturaleza: cualitativa politómica.

Escala de medición: ordinal.

Valores: 1. No parecía estar enfermo, 2. Levemente enfermo, 3.

Moderadamente enfermo, 4. Gravemente enfermo.

- **Número de días encamado a consecuencia de la varicela:** conocer el número de días encamado del alumno a consecuencia de la varicela.

Naturaleza: cuantitativa discreta.

Escala de medición: numérica.

- **Tipo de tratamiento administrado:** conocer el tipo de tratamiento que tuvo el alumno enfermo de varicela.
Naturaleza: cualitativa politómica.
Escala de medición: nominal.
Valores: 1. Local, 2. Antihistamínico, 3. Antipirético.
- **Asistencia al Centro de Salud:** conocer la asistencia del alumno enfermo de varicela al centro de salud.
Naturaleza: cualitativa dicotómica.
Escala de medición: nominal.
Valores: 1. No, 2. Si.
- **Asistencia al Servicio de Urgencias:** conocer la asistencia del alumno enfermo de varicela al servicio de urgencias.
Naturaleza: cualitativa dicotómica.
Escala de medición: nominal.
Valores: 1. No, 2. Si.

5.6. Análisis estadístico

Los datos se analizaron con el paquete estadístico Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) en su versión 21.0.0 para Windows®. Se realizó un análisis exploratorio para verificar valores inusuales o extremos en las observaciones y caracterizar diferencias entre subpoblaciones (grupos de casos).

Para el análisis de las variables de tipo cualitativo se han realizado tablas de distribución de frecuencias y porcentajes. Para las variables cuantitativas se han calculado medidas de centralización y dispersión; en aquellas variables cuya distribución se presentaba simétrica se ha calculado la media con la desviación estándar (DE) y en aquellas que presentaban asimetría la mediana y la amplitud intercuartílica (P_{25} - P_{75}). La descripción de la muestra se completa con las distintas representaciones gráficas según el tipo de información (numérica/no numérica).

Para valorar la relación entre variables de tipo cualitativo se han elaborado tablas de contingencia, realizándose la prueba de Ji-cuadrado (X^2) según criterios de aplicación o el test de la probabilidad exacta de Fischer para tablas 2x2 poco pobladas, si los valores esperados de las casillas de las tablas de contingencia era ≥ 5 , en caso contrario se utilizó la corrección de continuidad de Yates. En los análisis comparativos, si la exposición era una variable de varias categorías ordenadas y la respuesta binaria, se utilizó la prueba Ji-cuadrado de tendencia lineal (X^2_{TL}).

Para la comparación de variables numéricas entre dos grupos se ha utilizado el test de la t de Student, una vez cumplidos los requisitos de aleatoriedad, normalidad en igualdad de varianza. En caso de no cumplirse esto último, se ha utilizado el test de la t de Student con la corrección de Welch. En el supuesto de no cumplirse el requisito de normalidad por la prueba de Kolmogorov-Smirnov, se ha utilizado la prueba no paramétrica U de Mann-Whitney. En el caso de detectarse diferencias significativas, se determinaron intervalos de confianza para diferencias de medias al 95% que cuantificaron dichas diferencias.

Para la comparación de varias medias se llevó a cabo a través de la técnica análisis de la varianza (ANOVA) y se ha sustituido por la prueba de tendencia cuando las variables independientes tenían categorías ordenadas, mediante polinomios ortogonales. En caso de no cumplirse el supuesto de normalidad ni de homocedasticidad de varianzas se usó la prueba no paramétrica de Kruskal-Wallis y de comparación de medianas.

Con el fin de estudiar la asociación de la varicela con algunas variables, se han calculado las odds ratios (OR) y diferencias de riesgos (DR), con sus intervalos de confianza al 95%; la prueba de significación de estas razones se ha calculado con la prueba de Mantel-Haenszel.

Para describir la asociación lineal entre dos variables cuantitativas se utilizó la vertiente descriptiva de la regresión lineal bivariada, calculando el coeficiente de regresión estandarizado BETA, que en el caso de una sola variable independiente coincide con el coeficiente de correlación de Pearson (r).

El análisis de factores asociados a la demanda de asistencia sanitaria entre los enfermos de varicela se analizó mediante regresión logística binaria, con el método de exclusión por pasos (Backward stepwise) para disponer del grado de significación calculado con la prueba de la razón de verosimilitud. Para construir el modelo multivariable se incluyeron aquellas variables que en el análisis bivariado tuvieron una significación $<0,20$, según los criterios de los estudios de simulación de Maldonado y Greenland¹⁷⁵ y, también aquellas que obtuvieran una OR con asociación fuerte ($<0,67$ o $>1,5$) y también las que tuvieran un coeficiente de correlación $\geq 0,10$.

Para analizar la relación entre la información aportada por los padres y tutores y la de los registros oficiales del programa regional de vacunaciones (VACUSAN) se utilizó el índice kappa para valorar la concordancia entre variables. Como criterio de interpretación del índice Kappa se utilizaron los parámetros establecidos por Landis y Koch¹⁷⁶.

Se calcularon las tasas de ataque en el alumnado vacunado frente a la varicela (TAV) y también en el alumnado no vacunado (TANV). La efectividad de la vacuna se calculó según la fórmula de Greenwood-Yule¹⁷⁷: $(TANV - TAV) / TANV * 100$.

En el análisis estadístico se consideró un nivel de significación del 5% ($p \leq 0,05$) en todos los contrastes de hipótesis de la investigación.

5.7. Cumplimiento de aspectos éticos

El presente estudio ha sido evaluado por el Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca de Murcia, de acuerdo con las Directrices Internacionales para la Revisión Ética de los estudios Epidemiológicos¹⁷⁸ y las recomendaciones de la Sociedad Española de Epidemiología sobre la revisión de los aspectos éticos de la investigación epidemiológica, en el acta 02/2010 con un dictamen favorable (Anexo XVII).

Para salvaguardar el compromiso de confidencialidad de los datos adquiridos, los nombres de los participantes fueron sustituidos por números, a efectos de la presentación y discusión de los resultados. Las normas sobre confidencialidad se aplicaron, no sólo a los datos almacenados en soporte

informático, sino también a aquellos que se encontraban en papel u otro tipo de soporte.

Las normas de confidencialidad siguieron, en todo caso, lo establecido en la Ley Orgánica 15/99 de 13 de diciembre de 1999 de Protección de Datos de Carácter Personal¹⁷⁹.

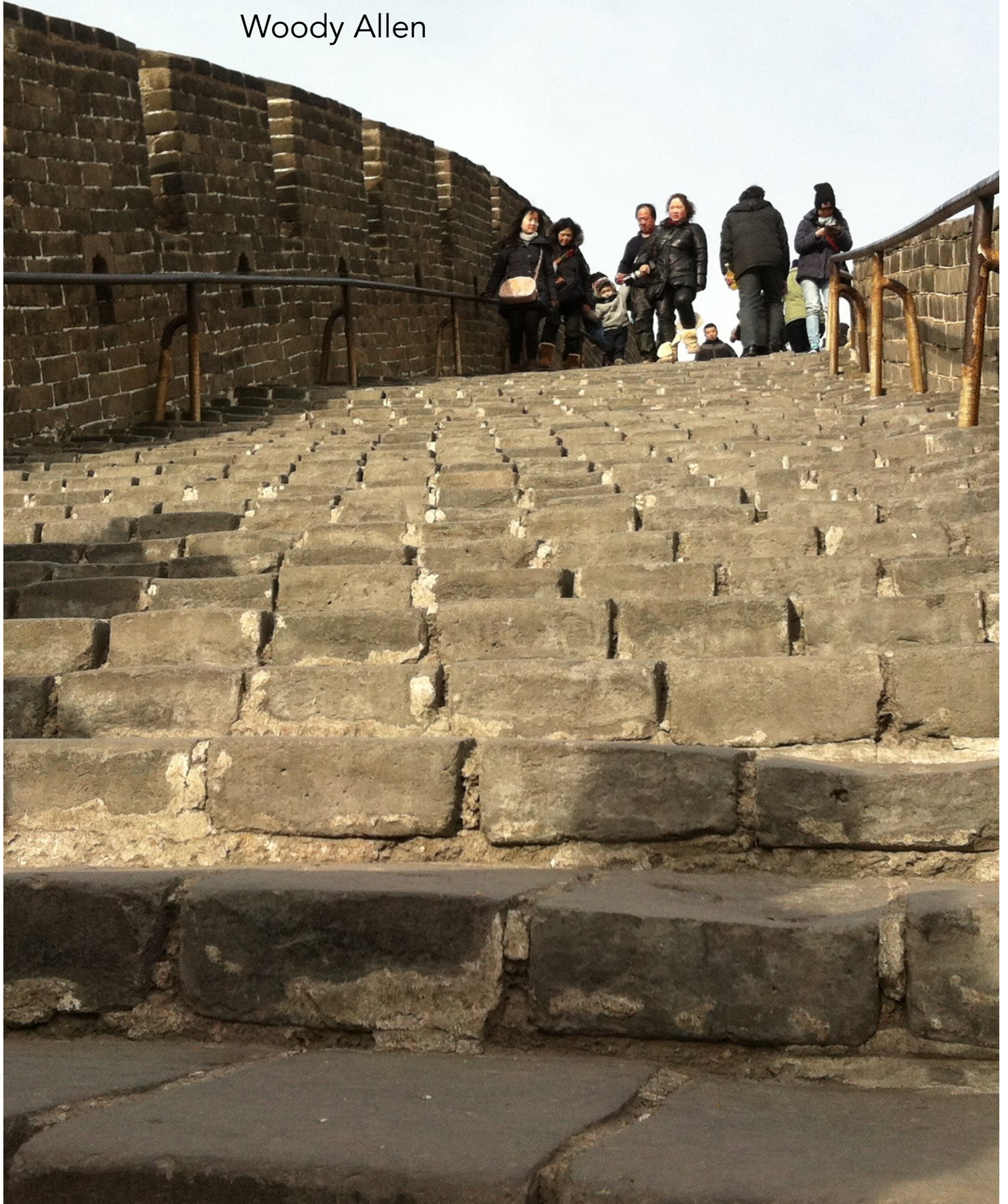
5.8. Limitaciones del estudio

Las limitaciones que nos podríamos encontrar en el estudio serían:

1. Sesgo de observación por parte de los investigadores.
2. Sesgo de recuerdo por parte de los enfermos y/o de sus tutores.
3. Negativa por parte de los tutores para la cumplimentación de los cuestionarios.
4. Negativa por parte de los tutores para la extracción de las muestras biológicas.
5. Que el número de brotes de varicela sea menor del esperado.
6. Barreras idiomáticas por parte de los participantes.

**"Las cosas no se dicen, se hacen,
porque al hacerlas se dicen solas"**

Woody Allen

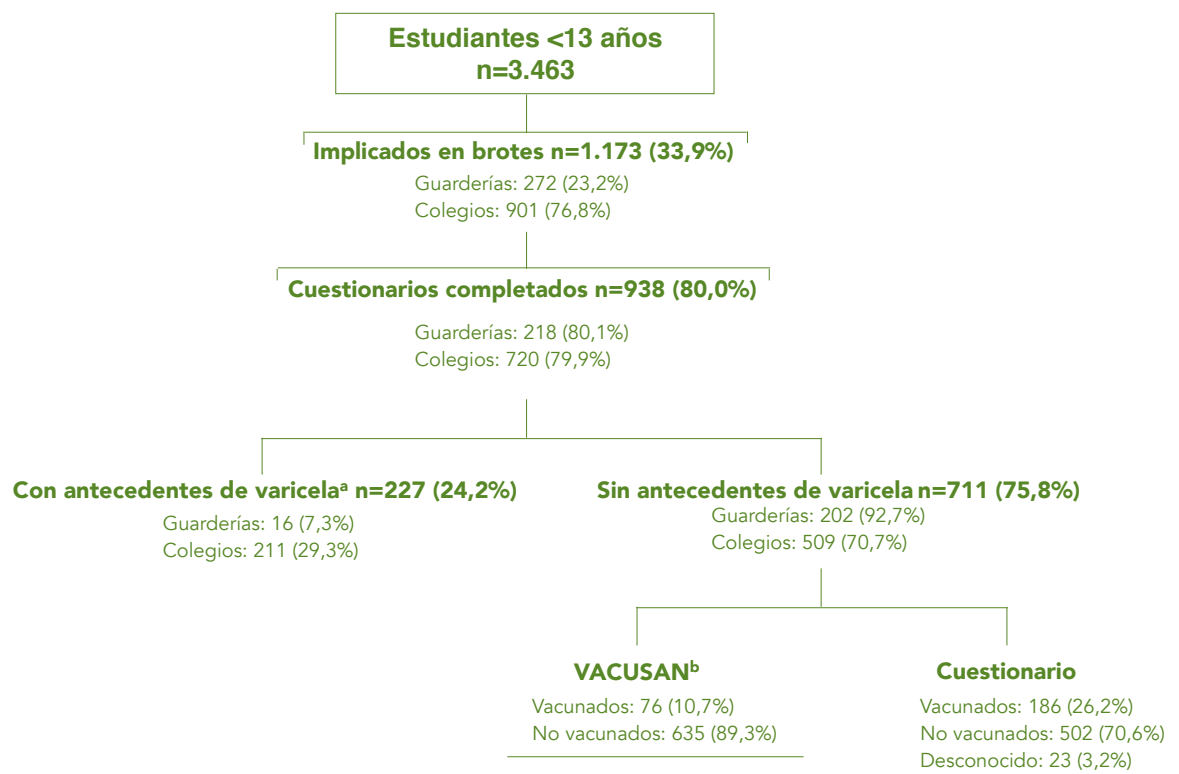


6. Resultados

6.1. Resultados del primer cuestionario realizado a los padres/tutores de los alumnos implicados en brotes escolares^e

La población educativa menor de 13 años estaba constituida por 3.463 estudiantes. En la Figura 19 se aprecia el flujograma de la comunidad escolar en las distintas fases del desarrollo de la investigación.

Figura 19. Esquema de selección de la población de estudio



^aAntecedentes de varicela previos al curso escolar estudiado

^b VACUSAN: Programa de Vacunación de la Región de Murcia

^e Datos publicados en el artículo: Romera-Guirado FJ, et al. Efectividad de la vacuna de la varicela en el contexto de brotes escolares en una zona semiurbana. An Pediatr (Barc). 2015. <http://dx.doi.org/10.1016/j.anpedi.2015.02.018>

En el periodo de estudio se detectaron 51 brotes de varicela (Tabla 15), encontrando mayor proporción de aulas afectadas en guarderías y en educación infantil de forma significativa con respecto al alumnado que cursaba educación primaria (OR=22,2, IC 95%: 6,4-77,0; $p<0,001$).

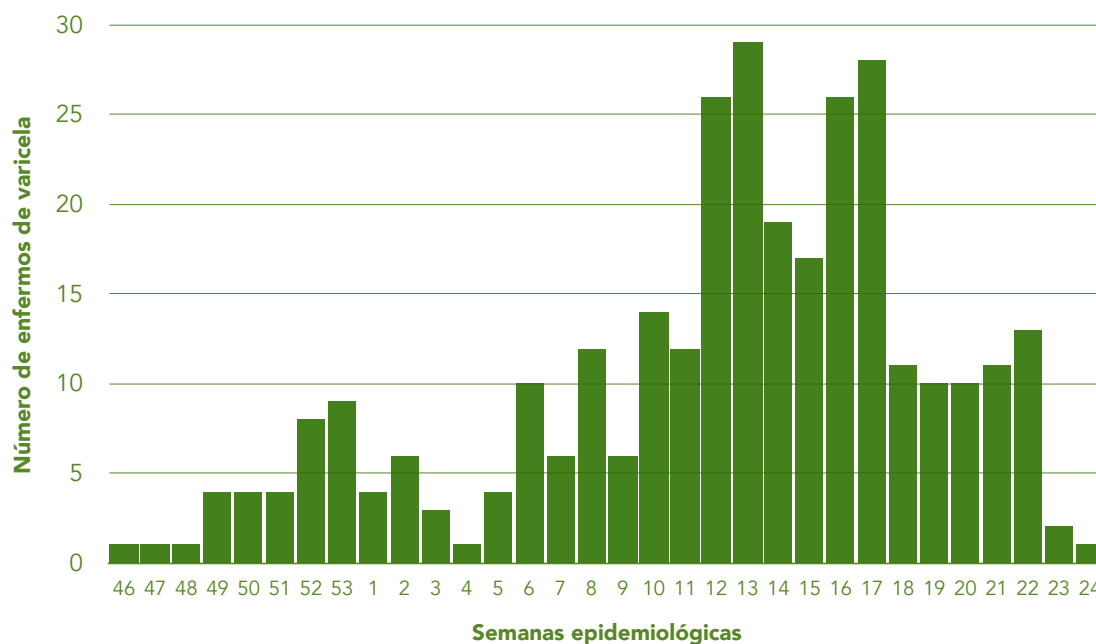
Tabla 15. Distribución del total del alumnado por nivel educativo

Nivel de enseñanza	Aulas	Total alumnado	Media edad (DE), años	Aulas brote (%)	OR	IC 95%	p	Media alumnos por brote (DE)
Guardería	18	272	2,53 (0,5)	13 (72,2)	22,2	6,4-77,0	<0,001	3,00 (1,2)
Infantil	47	1.123	4,98 (0,9)	29 (61,7)	13,8	5,6-34,1	<0,001	5,52 (2,6)
Primaria	86	2.068	9,35 (1,8)	9 (10,5)	1,0			3,67 (1,9)
Total	151	3.463	7,39 (2,9)	51 (33,8)				4,54 (2,5)

DE: desviación estándar; IC: intervalo de confianza; OR: odds ratio

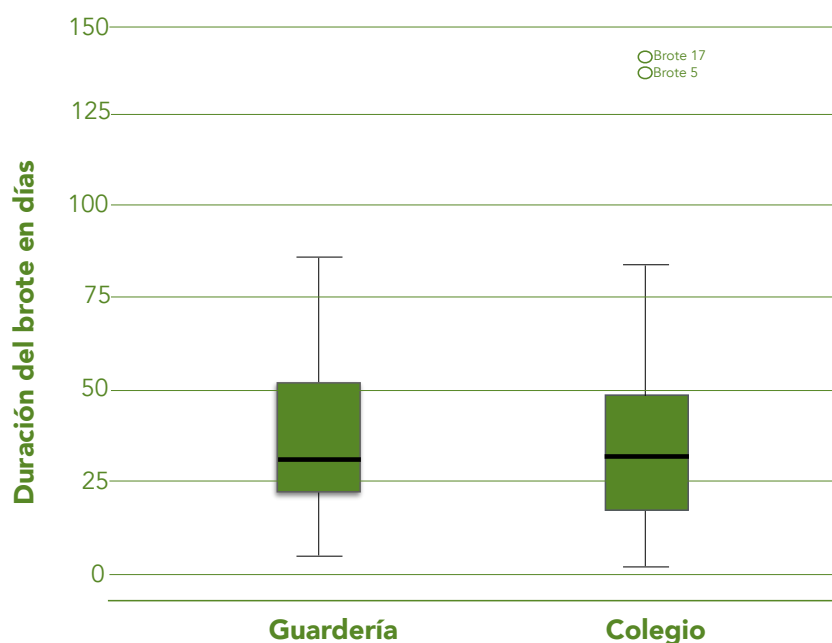
Según la búsqueda activa realizada en la base de datos informática de atención primaria (OMI Ap) pudimos verificar que los casos de varicela implicados en brotes comenzaron en la semana epidemiológica 46 del año 2009 (9-15 de noviembre) y continuaron de forma ininterrumpida hasta la semana epidemiológica 24 del año 2010 (7-15 junio). Las semanas epidemiológicas donde se concentraron el mayor número de casos fueron de la 12 a la 17, con un 46,33% del total de los enfermos, correspondiendo con el inicio del periodo primaveral (Figura 20).

Figura 20. Distribución del número de enfermos de varicela asociados a brote escolar según semana epidemiológica



La duración mediana de los brotes fue de 32 días ($P_{25}=18$ - $P_{75}=50$) con un rango de 2-140 días. La duración mediana de los brotes no estuvo influenciada por el nivel educativo al que acudía el alumnado ($Z=-0,310$; $p=0,757$) (Figura 21).

Figura 21. Duración mediana del brote en días por nivel educativo



Una vez detectadas las aulas implicadas en brotes de varicela, se entregó el cuestionario a un total de 1.173 alumnos, de los que el 76,8% (n= 901) acudía a colegios (Tabla 16).

Tabla 16. Características basales del alumnado implicado en brotes de varicela

Variables		Total	Porcentaje
Nivel educativo			
	Guardería	272	23,2
	Infantil	681	58,0
	Primaria	220	18,8
Sexo			
	Niño	628	53,5
	Niña	545	46,5
Nacionalidad Paterna			
	Español	928	79,1
	Extranjero	245	20,9
Edad			
	media, años	4,75	1,80*
	Rango, años	1,43-10,80	

* desviación estándar

El 58,4% del alumnado estaba comprendido entre los 3 y los 6 años de edad (Figura 22).

Figura 22. Distribución de los casos de varicela implicados en brotes por edad

Diagrama de tallo y hojas: edad

Frecuencia	Tallo & Hojas
3,00	1 . 4
54,00	1 . 5566666677777888889999999
64,00	2 . 0000001112222222233333444444
80,00	2 . 555666666667777778888889999999999
88,00	3 . 00000000001111112222222333344444444444
151,00	3 . 5555555555555566666666666777777777777888888888889999999999
141,00	4 . 00000000001111111111111112222222222223333333333333333344444444444
103,00	4 . 55555555555566666667777777788888888999999999
92,00	5 . 000000000111111111122222233333333334444444
106,00	5 . 5555555555566666666777777778888888889999999999
69,00	6 . 000000111111222222233333333444
85,00	6 . 5555555566666666677788888889999999999
66,00	7 . 00000111112222223333334444444
21,00	7 . 556677899
13,00	8 . 00023&
5,00	8 . 5&
6,00	9 . 44&
2,00	9 . 5&
18,00	Extremos (>=9,7)

Amplitud tallo: 1; cada hoja: 2 casos; &: hojas fraccionadas

La tasa global de respuesta fue del 80,0% (n= 938), en guarderías fue de 80,1% (n=218) y en colegios del 79,9% (n=720), no encontrándose diferencias en cuanto a nivel de respuesta por nivel educativo. Sin embargo, el cuestionario fue contestado en mayor proporción en los niños cuyos padres eran de nacionalidad española en un 83,2% (n=772) frente al 69,0% (n=169) (OR=2,23 IC 95%: 1,62-3,07; $p<0,001$).

Las características sociodemográficas de los 938 alumnos que cumplieron el cuestionario se muestran en la tabla 17.

Tabla 17. Datos sociodemográficos por nivel educativo del alumnado que cumplimentó el cuestionario (N=938)

Variables		Guardería, N (%) (N=218)	Colegio N (%) (N=720)	OR	IC 95%	p
Rellena la encuesta						
	Madre	197 (90,4)	647 (89,9)	0,95	0,57-1,58	0,929
	Padre	21 (9,6)	73 (10,1)			
Sexo						
	Niño	123 (56,4)	372 (51,7)	0,82	0,61-1,12	0,248
	Niña	95 (43,6)	348 (48,3)			
Edad mediana años (IQR)		2,6 (2,1-3,0)	5,3 (4,2-6,6)			<0,001 ^a
Nacionalidad paterna						
	Española	203 (93,1)	548 (76,1)	4,25	2,45-7,38	<0,001
	Extranjera	15 (6,9)	172 (23,9)			
Antecedentes de varicela previa		16 (7,3)	211 (29,3)	5,23	3,07-8,93	<0,001

^a Prueba U de Mann-Whitney; OR: odds ratio; IC: intervalo de confianza; IQR: recorrido intercuartílico

Una vez analizados los cuestionarios, se detectó que el 24,2% (n= 227) había presentado la varicela previamente a este curso escolar, por lo que se consideró población no susceptible de enfermar. Al eliminar a los sujetos con presentación previa de la enfermedad, la muestra efectiva sobre la que se realizó el resto del análisis fue de 711 alumnos (Tabla 18).

Tabla 18. Datos sociodemográficos por nivel educativo del alumnado que se analizó en el estudio (N=711)

Variables	Guardería, N (%) (N=202)	Colegio N (%) (N=509)	OR	IC 95%	p
Sexo					
Niño	112 (55,4)	272 (53,2)	0,92	0,66-1,27	0,595
Niña	90 (44,6)	238 (46,8)			
Edad media años (DE)	2,51 (0,54)	5,19 (1,34)			<0,001 ^a
Nacionalidad paterna					
Española	189 (93,6)	381 (74,9)	4,88	2,69-8,87	<0,001
Extranjera	13 (6,4)	128 (25,1)			

OR: odds ratio; IC: intervalo de confianza

^a Prueba t de Student

Cuando analizamos los datos referentes al estatus vacunal estratificado por nivel educativo (Tabla 19), se comprobó que, según VACUSAN, la cobertura de vacunación del alumnado que acudía a guarderías (15,3%) era superior a la encontrada en colegios (8,8%) [OR=1,87; IC 95%: 1,15-3,05; $p=0,02$], obteniéndose una cobertura vacunal global del 10,7% (IC 95%: 8,6-13,2) ($n=76$) y tan solo el 18,4% ($n=14$) de los vacunados tenía administradas dos dosis de vacuna frente a la varicela.

Tabla 19. Características vacunales por nivel educativo según VACUSAN

Según VACUSAN	Global, N (%) (N=711)	Guardería, N (%) (N=202)	Colegio N (%) (N=509)	OR	IC 95%	p
Vacunados	76 (10,7)	31 (15,3)	45 (8,8)	1,87	1,15-3,05	0,020
Cobertura vacuna varicela						
1 dosis	62 (8,7)	28 (13,9)	34 (6,7)	3,02	0,77-11,90	0,185
2 dosis	14 (2,0)	3 (1,5)	11 (2,2)			
Edad media (DE), años						
1 dosis	1,70 (0,77)	1,53 (0,41)	1,85 (0,95)			<0,001 ^a
2 dosis	3,80 (1,41)	2,13 (0,43)	4,25 (1,22)			
Tiempo medio entre vacunas, años (DE)	2,27 (1,36)	0,57 (0,28)	2,70 (1,13)			0,008 ^a
Edad media V/E^b (DE), años	1,46 (0,48)	1,33 (0,68)	1,59 (0,41)			0,705
Centro vacunador						
Público	70 (92,1)	28 (90,3)	42 (93,3)	0,67	0,13-3,54	0,964
Privado	6 (7,9)	3 (9,7)	3 (6,7)			
Marca comercial						
Varivax [®]	72 (94,7)	31 (100)	41 (91,1)	1,10 ^c	1,00-1,20	0,237
Varilrix [®]	4 (5,3)	0 (0)	4 (8,9)			

DE: desviación estándar; IC: intervalo de confianza; OR: odds ratio

^a t de Student^b Tiempo entre vacuna y el desarrollo de la enfermedad^c Riesgo relativo

También, se objetivó que la cobertura global del alumnado de nacionalidad española fue 13,2% (IC 95%: 10,6-16,2) y de 0,7% (IC 95%: 0,1-3,9) en los de nacionalidad extranjera, existiendo diferencias significativas entre ellos (OR= 21,21; IC 95%: 2,92-153,92; $p < 0,001$).

En cuanto a los datos vacunales frente a varicela referidos por los padres (Tabla 20), se obtuvo una cobertura vacunal global del 26,2% (IC 95%: 23,1-29,5) ($n=186$) y, en este caso no se encontraron diferencias cuando se estratificó por nivel educativo.

Tabla 20. Características vacunales por nivel educativo según información aportada por los padres en el cuestionario

Según los PADRES	Global, N (%) (N=711)	Guardería, N (%) (N=202)	Colegio N (%) (N=509)	OR	IC 95%	p
Vacunados	186 (26,2)	61 (30,2)	125 (24,6)	0,76	0,53-1,10	0,169
Cobertura vacuna varicela						
1 dosis	148 (20,8)	55 (27,2)	93 (18,3)	2,96	1,16-7,55	0,032
2 dosis	36 (5,1)	6 (3,0)	30 (5,9)			
Centro vacunador						
Público	122 (76,7)	38 (18,8)	84 (16,5)	1,51	0,70-3,23	0,29
Privado	37 (23,3)	15 (7,4)	22 (4,3)			

IC: intervalo de confianza; OR: odds ratio

Una vez examinadas ambas fuentes de información, pudimos comprobar discrepancias en las coberturas vacunales entre los datos recogidos por los padres en la encuesta y el programa de vacunaciones regional (VACUSAN), con un índice Kappa del 0,50 [IC 95%: 0,43-0,58; $p < 0,001$] y una concordancia global del 84,0% (IC 95%: 81,1-86,6). En contra de lo esperado, no se observaron estas discrepancias respecto al número de dosis administradas, presentando un índice Kappa del 0,83 [IC 95%: 0,68-0,99; $p < 0,001$] y una concordancia global del 94,7% (IC 95%: 87,2-97,9).

Se analizaron las tasas de ataque y efectividad de la vacuna de la varicela según los datos objetivos del programa regional de vacunaciones. La tasa de ataque global en no vacunados fue de 59,7% (IC 95%: 55,8-63,4), mientras que en vacunados fue del 5,3% (IC 95%: 2,1-12,8), encontrándose 26,65 (IC 95%: 9,42-73,85) veces más probabilidad de enfermar en el alumnado no vacunado (Tabla 21). Cuando se estratificó por nivel educativo, la tasa de ataque en no vacunados fue mayor en colegios, encontrándose diferencias significativas (OR=2,13; IC 95%: 1,49-3,04; $p<0,001$) entre ellos, mientras que en vacunados se comportó de manera muy similar en ambos niveles (OR=1,48; IC 95%: 0,20-11,13; $p=0,70$).

Tabla 21. Tasas de ataque de la enfermedad varicelosa por nivel educativo y estatus vacunal

Según VACUSAN	Global (IC 95%)	Guardería (IC 95%)	Colegio (IC 95%)	OR	IC 95%	p
Tasa de ataque no vacunados	59,7 (55,8-63,4)	46,2 (38,9-53,7)	64,7 (60,2-68,9)	2,13	1,49-3,04	<0,001
Tasa de ataque vacunados	5,3 (2,1-12,8)	6,5 (1,8-20,7)	4,4 (1,2-14,8)	1,48	0,20-11,13	0,700
OR	26,65	12,45	39,33			
IC 95%	9,62-73,85	2,88-53,83	9,41-164,43			
p	<0,001	<0,001	<0,001			

IC: intervalo de confianza

También se objetivó que la tasa de ataque de la enfermedad varicelosa en vacunados no estaba influenciada por el número de dosis administradas (Tabla 22).

Tabla 22. Tasas de ataque de la enfermedad varicelosa por número de dosis administradas y nivel educativo

Según VACUSAN	Global (IC 95%)	Guardería (IC 95%)	Colegio (IC 95%)	DR	IC 95%	p
Tasa de ataque vacunados						
1 dosis	6,4 (2,5-15,4)	7,1 (2,0-22,6)	5,9 (1,6-19,1)	1,2	12,9-17,3	0,841
2 dosis	0 (0-21,5)	0 (0-56,1)	0 (0-25,9)	0	-25,9-56,1	1
DR	6,4	7,1	5,9			
IC 95%	-15,4-15,4	(-49,2-22,6)	-20,3-19,1			
p	0,329	0,632	0,411			

IC: intervalo de confianza; DR: diferencia de riesgos

La efectividad global de la vacuna de la varicela en el alumnado vacunado fue del 91,2% (IC 95%: 77,1-96,6), siendo del 89,2% (IC 95%: 72,1-95,8) en los que recibieron una dosis y del 100% en aquellos que habían recibido dos dosis de vacuna tal y como refleja la tabla 23.

Tabla 23. Efectividad de la vacuna de la varicela por nivel educativo

Según VACUSAN	Global (IC 95%)	Guardería (IC 95%)	Colegio (IC 95%)
Efectividad	91,2 (77,1-96,6)	86,0 (46,1-96,4)	93,1 (73,3-98,2)
1 dosis	89,2 (72,1-95,8)	84,5 (40,6-96,0)	90,9 (65,0-97,6)
2 dosis	100	100	100

IC: intervalo de confianza

Al realizar el análisis estadístico de la efectividad de la vacuna, pudimos estimar que si la vacuna de la varicela se administrara a toda la comunidad educativa menor de 13 años, evitaría el 91,2% (IC 95%: 77,1-96,6) de los enfermos que se producen en el alumnado no vacunado; este dato sintetiza que se hubieran evitado 345 (IC 95%: 293-367) casos de varicela en los no vacunados.

El cuestionario también recogía antecedentes clínicos del alumnado. De esta manera, se verificó que el 53,9% (n =383) de los alumnos había presentado la varicela en el curso escolar estudiado, soportando mayor carga de enfermedad de forma significativa los colegios (OR=2,18; IC 95%: 1,56-3,04; $p<0,001$) (Tabla 24). Además se verificó con estos datos que esta población soportó poca carga de enfermedades y tratamiento crónico y no evidenciándose diferencias entre nivel educativo.

Tabla 24. Antecedentes clínicos y estatus varicela por nivel educativo (N=711)

Variables	Global, N (%) (N=711)	Guardería, N (%) (N=202)	Colegio N (%) (N=509)	OR	IC 95%	p
Varicela durante el periodo de brotes estudiados	383 (53,9)	81 (40,1)	302 (59,3)	2,18	1,56-3,04	<0,001
Enfermedad crónica	101 (14,2)	34 (16,8)	67 (13,2)	0,75	0,48-1,17	0,252
Tratamiento crónico	62 (8,7)	11 (5,4)	51 (10,0)	1,93	0,99-3,78	0,072

IC: intervalo de confianza; OR: odds ratio

Es importante destacar que 4 alumnos presentaron varicela modificada a pesar de haber sido vacunados con una dosis frente a varicela.

6.2. Resultados del segundo cuestionario: encuesta telefónica realizado a los padres y/o tutores de los niños que padecieron varicela en el curso académico 2009/2010 y estuvieron involucrados en un brote.

Padecieron varicela durante el periodo de estudio 383 alumnos, donde el 54% (n=207) correspondía al género masculino. La edad media de los enfermos fue de 4,67 (DE=1,61) años. El grupo de edad que presentó mayor número de casos fue del de 3 a 5 años con un 61,9% (n=237) de los afectados (Figura 23).

Figura 23. Grupos de edad del alumnado que contestó la encuesta telefónica



Cuando se analizó los afectados por nivel educativo, objetivamos que el 21,1 % (n=81) acudía a guardería, 62,1% (n=238) a educación infantil y el 16,7% (n=64) a educación primaria.

Todos los niños que habían padecido la varicela durante ese curso escolar, pasaron a una segunda fase de investigación, en la que se contactó con sus padres/tutores vía telefónica para ampliar los conocimientos de la enfermedad varicelosa en el contexto de brote en comunidades educativas.

La tasa de respuesta a esta segunda encuesta fue del 89,3% (n=342), contestando en mayor proporción de forma significativa aquellos niños que acudían al colegio ($X^2=12,94$, $p<0,001$), [OR=5,25, IC 95%: 2,41-11,40, $p<0,001$] y también aquellos que sus padres eran de nacionalidad española ($X^2=5,66$, $p=0,02$), [OR=2,24, IC 95%: 1,14-4,41, $p=0,02$]. No se encontraron

otras variables que se asociaran a la no cumplimentación del cuestionario (Tabla 25).

Tabla 25. Características diferenciales del alumnado que padeció varicela asociado a brotes escolares y contestó vs. no contestó la encuesta telefónica

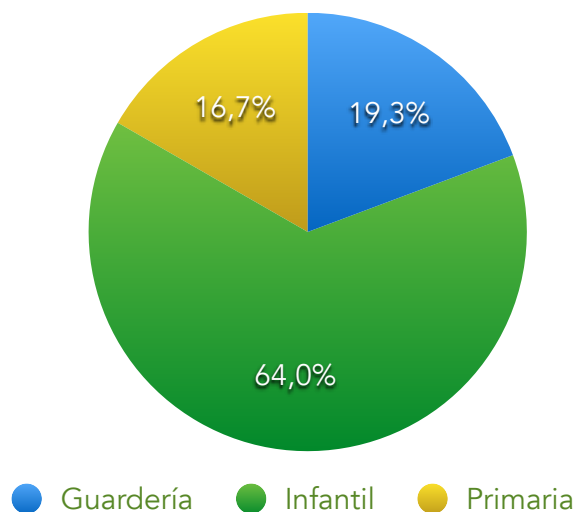
Variables	Si contesta el cuestionario N (%)	No contesta el cuestionario N (%)	OR	IC 95%	p
Sexo					
Niño	182(87,9)	25 (12,1)	1,37	0,71-2,66	0,35
Niña	160 (90,9)	16 (9,1)			
Nacionalidad Paterna					
Española	266 (91,4)	25 (8,6)	2,24	1,14-4,41	0,02
Extranjera	76 (82,6)	16 (17,4)			
Nivel educativo*					
Guardería	66 (78,6)	18 (21,4)	5,25	2,41-11,40	<0,001
Colegio	276 (92,3)	23 (7,7)			

*Ajustado por nacionalidad paterna; OR: Odds Ratio; DE: Desviación estándar; IC: Intervalo de confianza

De los 342 sujetos que contestaron la encuesta telefónica el 53,2% (n=182) correspondía al género masculino. La media de edad fue de 4,78 (1,61) años; siendo el 14,0% (n=48) niños de 1-2 años, el 62,3% (n=213) niños de 3 a 5 años, el 23,1% (n=79) de 6-8 años y por último, tan solo el 0,6% (n=2) correspondía a niños de 9-13 años de edad. El 77,9% (n=264) de los afectados eran de nacionalidad española.

Del total de los enfermos el 80,7% (n=276) acudía al colegio, el 64% (n=219) a educación infantil y el 16,7% (n=57) a educación primaria. Los alumnos que acudía a guardería, tan solo representaban el 19,3% (n=66) de la muestra (Figura 24).

Figura 24. Distribución de los enfermos de varicela encuestados por nivel educativo



Las características sociodemográficas de aquellos sujetos que respondieron la encuesta telefónica se muestran en la Tabla 26 estratificados por niveles educativos.

Tabla 26. Datos sociodemográficos por nivel educativo del alumnado que contestó el cuestionario telefónico (N=342)

Variables	Total	Guardería N (%)	Colegio N (%)	OR	IC 95%	p
¿Contesta encuesta telefónica?						
Si	342 (89,3)	66 (81,5)	276 (91,4)	2,41	1,21-4,81	0,001
No	41 (10,7)	15 (18,5)	26 (8,6)			
Persona de contacto telefónico						
Madre	312 (91,2)	65 (98,5)	247 (89,5)	7,63	1,02-57,01	0,021
Padre	30 (8,8)	1 (1,5)	29 (10,5)			
Sexo						
Niño	182 (53,2)	36(54,5)	146(52,9)	1,07	0,62-1,83	0,81
Niña	160 (46,8)	30 (45,5)	130(47,1)			
Edad						
media años (DE)	4,78 (1,61)	2,6 (0,49)	5,3 (1,33)	<0,001*		
Rango, años	1,53-9,87	1,53-3,40	3,06-9,87			
Nacionalidad Paterna						
Española	266 (77,8)	63 (95,5)	203 (73,6)	7,55	2,30-24,79	<0,001
Extranjera	76 (22,2)	3 (4,5)	73 (26,4)			
Antecedentes de varicela previa						
Si	15 (4,4)	4 (6,1)	11 (4,0)	0,64	0,20-2,09	0,46
No	327 (95,6)	62 (93,9)	265 (94,0)			

* Prueba t de Student; OR: Odds Ratio; DE: Desviación estándar; IC: Intervalo de confianza

De los 15 casos de varicela previa informada por los padres, tan solo se pudo verificar en los registros oficiales del programa OmiAp que dos de estos niños habían padecido otro proceso variceloso anterior.

6.2.1. Factores asociados al contagio

Cuando se analizaron los factores asociados al contagio de la enfermedad varicelosa (Tabla 27), observamos que el 92,7% (n=317) de los niños reconocían haber tenido un contacto directo con el virus de la varicela, y de ellos el 99,1% (n=314) coincidían en que el contacto había sido al menos 3 semanas previas al inicio de los síntomas.

Al preguntar por el posible lugar del contacto, el 89,8% (n=307) aseguraban que había sido dentro del aula donde estudiaba el menor y tan sólo un 2,8% (n=9) referían que el contacto con otro enfermo de varicela había sido exclusivo en el hogar.

Tabla 27. Factores asociados al contagio de la enfermedad varicelosa

Variables	Total (n=342)	Guardería N(%)	Colegio N(%)	OR	IC 95%	p
Contacto previo varicela 3 semanas antes						
Si	314 (91,8)	60 (90,9)	254 (92,0)	1,12	0,45-2,97	0,766
No	28 (8,2)	6 (9,1)	22 (8,0)			
Aula como lugar de contagio						
Si	308 (90,1)	56 (84,8)	252 (91,3)	1,88	0,85-4,14	0,116
No	34 (9,9)	10 (15,2)	24 (8,7)			
Hogar como lugar de contagio						
Si	9 (2,6)	4 (6,1)	5 (1,8)	0,29	0,08-1,10	0,053
No	333 (97,4)	62 (93,9)	271 (98,2)			
Doble exposición: aula & hogar						
Si	65 (19,0)	13 (19,7)	52 (18,8)	0,95	0,48-1,86	0,87
No	277 (81,0)	53 (80,3)	224 (81,2)			
Medio de transporte al centro educativo						
Andando	215 (62,9)	35 (53,0)	180 (65,2)			0,07*
Autobús escolar	11 (3,2)	1 (1,5)	10 (3,6)			
Coche particular	116 (33,9)	30 (45,5)	86 (31,2)			
Medicación 30 días previos						
Si	19 (5,6)	3 (4,5)	16 (5,8)	1,29	0,37-4,57	0,690
No	323 (94,4)	63 (95,5)	260 (94,2)			

* X² de Pearson; OR: Odds Ratio; DE: Desviación estándar; IC: Intervalo de confianza

Otros posibles escenarios examinados que favorecieran el contagio, tal como el medio para llegar al colegio, el 62,9% (n=215) reconocía que lo hacía a pie, el 33,9% (n=116) por medio de coche particular y solamente el 3,2% (n=11) utilizaba el autobús escolar. El 19% (n=65) aseguraba quedarse al comedor escolar y el 12,4% (n=44) desarrollaba alguna actividad extraescolar después de clase.

El 5,6% (n=19) de los niños habían tomado medicación 30 días previos al padecimiento de la enfermedad varicelosa, estando este tratamiento relacionado con procesos respiratorios en un 42,1% (n=8), un 26,3% (n=5) con problemas alérgicos, el 10,5% (n=2) con problemas renales y epilepsia, y por último un 5,3% (n=1) tomaban la medicación por problemas de crecimiento y fibrosis quística.

6.2.2. Datos clínicos de la enfermedad varicelosa

Cuando analizamos las características de la enfermedad varicelosa en este segmento poblacional, pudimos verificar que el 98,0% (n=335) de los afectados presentaba un patrón generalizado en la distribución de las vesículas, este patrón de presentación no se asoció de forma significativa a la edad de los enfermos ($T_{340}=0,36$, $p=0,72$). El lugar de aparición donde se observó la primera lesión en mayor proporción fue en el tronco (Figura 25) en un 52,6% de los niños (n=180), tampoco se evidenció asociación entre la edad y el lugar de aparición de la primera lesión ($F_{2,339}=1,26$, $p=0,29$) (Figura 26).

Figura 25. Distribución de la primera localización de las vesículas

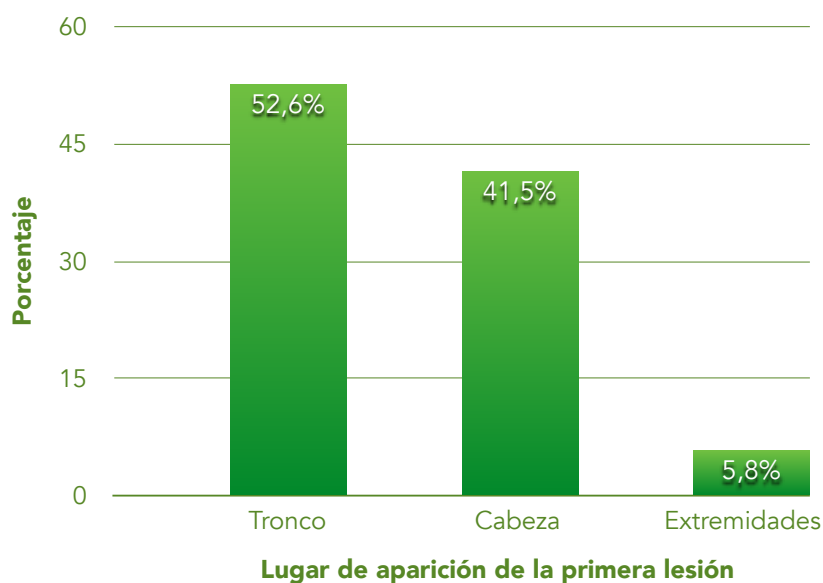
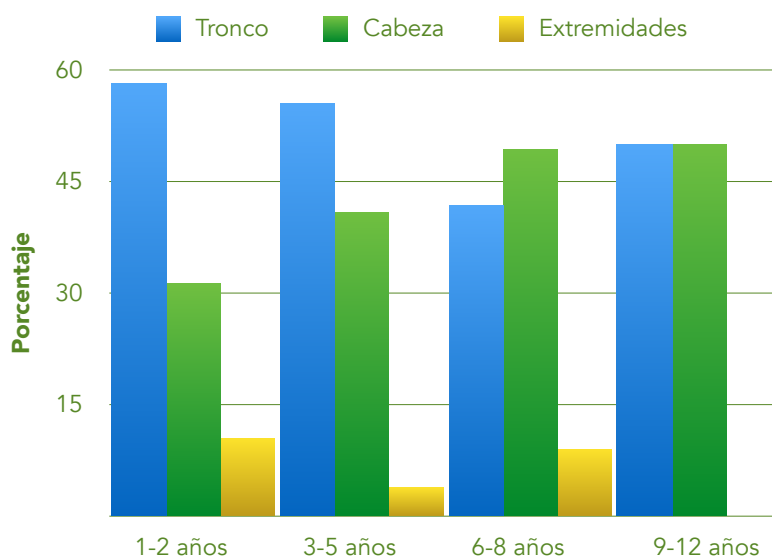
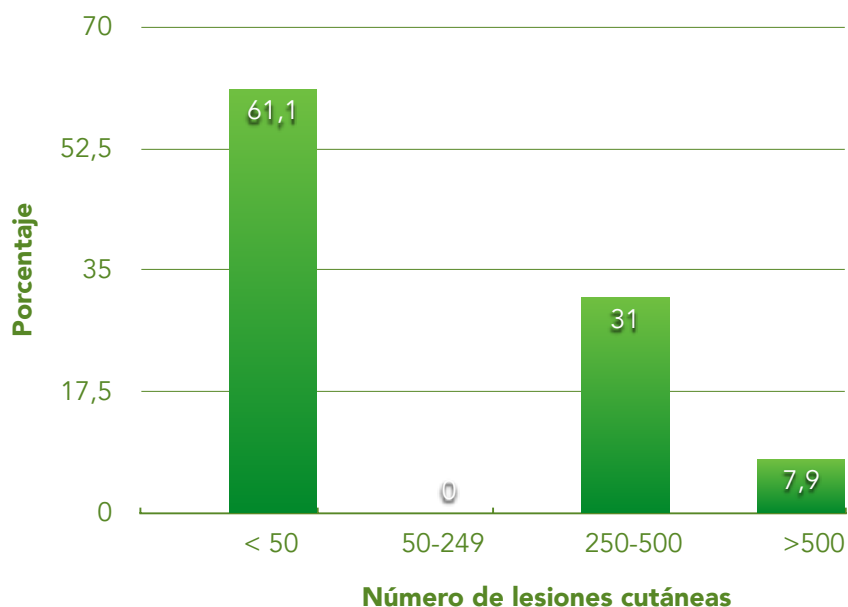


Figura 26. Distribución de la primera localización de las vesículas según grupos de edad



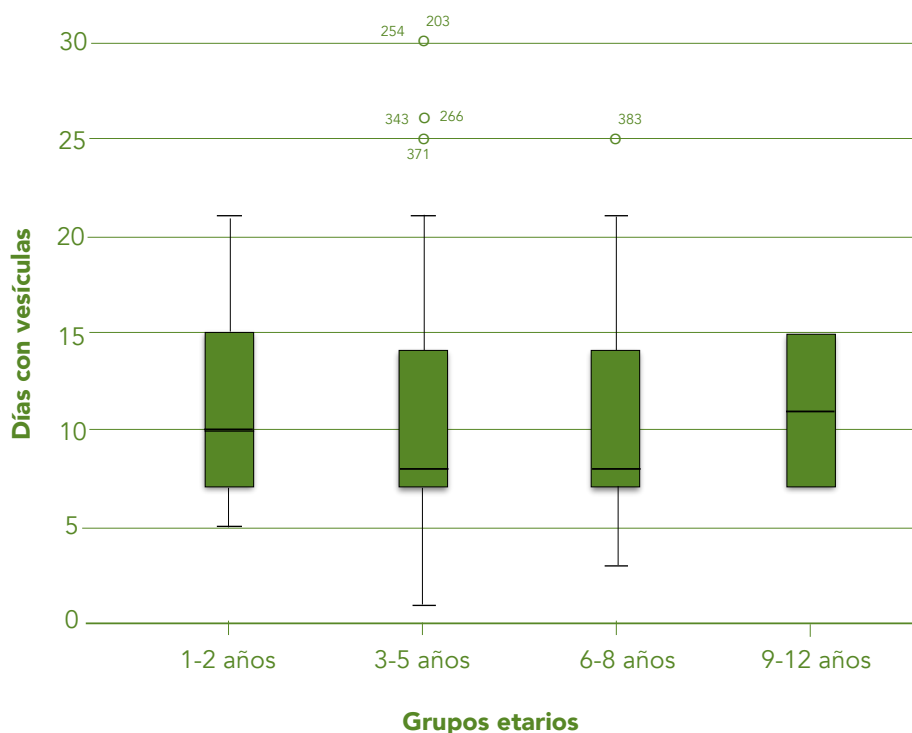
Respecto al número de lesiones cutáneas se evidenció que el 61,1% (n=209) tenía menos de 50 vesículas en la superficie corporal (Figura 27), y éstas no se asociaban de forma significativa a la edad de los enfermos ($\chi^2_{TL}=0,40$, $p=0,53$) (Tabla 28).

Figura 27. Distribución del número de lesiones cutáneas**Tabla 28. Distribución del número de lesiones por grupos etarios**

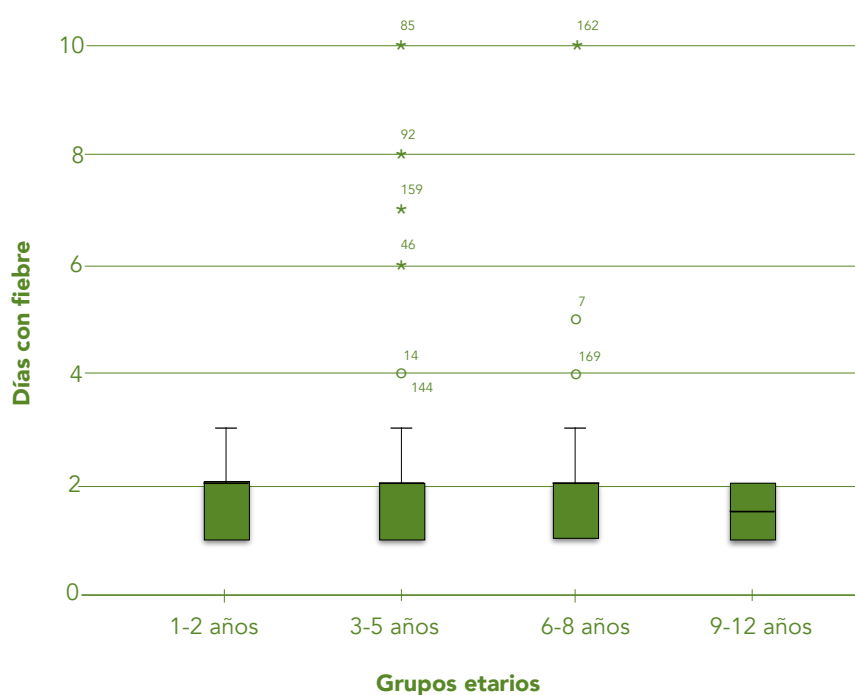
Grupos de edad (N)	<50 lesiones (IC 95%)*	50-249 lesiones (IC 95%)*	250-500 lesiones (IC 95%)*	>500 lesiones (IC 95%)*
1-2 años (48)	50 (36,4-63,6)	0 (0-7,4)	45,8 (32,6-59,7)	4,2 (1,2-14,0)
3-5 años (213)	63,4 (56,7-69,6)	0 (0-1,8)	27,7 (22,1-34,1)	8,9 (5,8-13,5)
6-8 años (79)	63,3 (52,3-73,1)	0 (0-4,6)	29,1 (20,3- 39,9)	7,6 (3,5-15,6)
9-12 años (2)	0 (0-65,8)	0 (0-65,8)	100 (34,2-100)	0 (0-65,8)
Total (342)	61,1 (55,8-66,1)	0 (0-1,1)	31,0 (26,3-36,1)	7,9 (5,5-11,2)

*Método Wilson; IC: Intervalo de confianza

La duración mediana de las lesiones fue de 8 días ($P_{25}=7$ - $P_{75}=14$), no existiendo diferencias significativas cuando se analizó por grupos etarios ($X^2=5,74$, $p=0,13$). (Figura 28).

Figura 28. Duración mediana de las vesículas por grupos etarios

El 51,8% (n=177) experimentó fiebre durante la enfermedad, siendo la temperatura media durante el proceso infeccioso de 38,5°C (DE=0,55), la graduación de la temperatura no estuvo relacionada con la edad del menor ($F_{3,173}=1,58$, $p=0,20$). La duración mediana de la fiebre fue de 2,00 días ($P_{25}=1$ - $P_{75}=2$) y no se relacionó tampoco con la franja etaria de los afectados ($F_{3,173}=0,24$, $p=0,87$) (Figura 29).

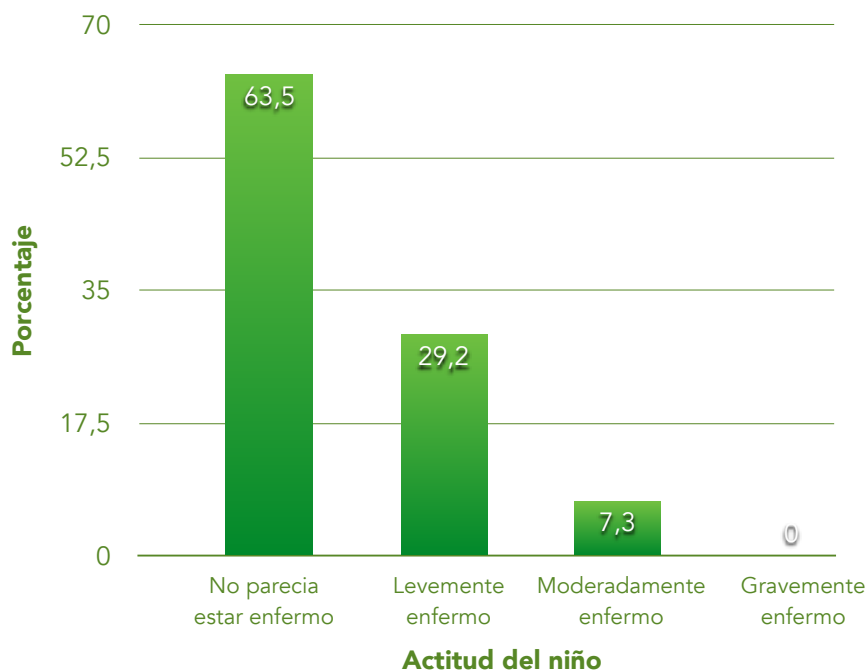
Figura 29. Distribución mediana de días con fiebre por grupos etarios

Al analizar la actitud del niño durante la enfermedad, el 63,5% (n=217) de los padres afirmaron que sus hijos parecían no encontrarse enfermos y ninguno refirió que se encontrase gravemente enfermo (Figura 30), no encontrándose relación de esta variable con la edad ($X^2=10,5$, $p=0,11$) (Tabla 29). De los niños que tuvieron que hacer reposo debido al malestar del menor, la media de días de permanencia en cama fue de 2,74 días (DE=0,30), y tampoco se encontró asociación por grupos etarios ($F_{3,49}=0,48$, $p=0,70$).

Tabla 29. Actitud del niño durante la enfermedad por grupos etarios

Grupos de edad (N)	No parecía estar enfermo (IC 95%)*	Levemente enfermo (IC 95%)*	Moderadamente enfermo (IC 95%)*	Gravemente enfermo (IC 95%)*
1-2 años (48)	68,8 (54,7-80,1)	20,8 (11,7-34,3)	10,4 (4,5-22,2)	0 (0-7,4)
3-5 años (213)	65,3 (58,6-71,3)	28,6 (23,0-35,0)	6,1 (3,6-10,2)	0 (0-1,8)
6-8 años (79)	55,7 (44,7-66,1)	36,7 (26,9-47,7)	7,6 (3,5-15,6)	0 (0-4,6)
9-12 años (2)	50,0 (9,4-90,5)	0 (0-65,8)	50,0 (9,4-90,5)	0 (0-65,8)
Total (342)	63,5 (58,2-68,4)	29,2 (24,7-34,3)	7,3 (5,0-10,6)	0 (0-1,1)

*Método Wilson; IC: Intervalo de confianza

Figura 30. Actitud del niño durante la enfermedad varicelosa

El 83% (n=284) de los niños tuvieron que perder días de clase como consecuencia de la varicela, con una ausencia media de 5,28 días (DE=2,85) (Tabla 30), siendo los niños de 1-3 años los que perdieron más días de asistencia al centro educativo, con una media de 6,46 días perdidos (DE=3,09), esta cifra fue descendiendo conforme los afectados avanzaban en edad y, este descenso resultó ser estadísticamente significativo ($F_{3;280}=2,98$, $p=0,03$).

Tabla 30. Días de pérdida de colegio debido a la enfermedad varicelosa por grupos etarios

Grupos de edad (N)	N	Media	Desviación típica	IC media al 95%		$F_{3;280}$
				Límite inferior	Límite superior	
1-2 años (48)	41	6,46	3,091	5,49	7,44	2,98 $p=0,03$
3-5 años (213)	173	5,09	2,715	4,68	5,49	
6-8 años (79)	69	5,03	2,925	4,33	5,73	
9-12 años (2)	1	7,00	.	.	.	
Total (342)	284	5,28	2,853	4,94	5,61	

F de Snedecor; IC: Intervalo de confianza

También el 27,5% (n=94) de los padres aseguraron que tuvieron que ausentarse del trabajo para poder cuidar de sus hijos, con una media de días de trabajo perdidos de 4,07 días (DE=3,09) (Tabla 31), descendiendo también conforme aumentaba la edad de los menores pero sin llegar a ser ésta estadísticamente significativo ($F_{3;91}=0,60$, $p=0,55$).

Tabla 31. Días de pérdida de trabajo debido a la enfermedad varicelosa por grupos etarios

Grupos de edad (N)	N	Media	Desviación típica	IC media al 95%		F _{3;280}
				Límite inferior	Límite superior	
1-2 años (48)	20	4,70	3,496	3,06	6,34	0,60 p=0,55
3-5 años (213)	53	4,00	3,240	3,11	4,89	
6-8 años (79)	21	3,67	2,244	2,65	4,69	
9-12 años (2)	0	.	.	.	.	
Total (342)	94	4,07	3,094	3,44	4,71	

F de Snedecor; IC: Intervalo de confianza

Según refieren los padres, el 85,4% (n=292) de los niños demandaron asistencia sanitaria, de los cuales el 7,5% (n=22) lo hizo exclusivamente a través de un servicio de urgencias. Se encontró que el 12,6% de los enfermos (n=43) solicitaron asistencia tanto al servicio de urgencias como al pediatra del centro de salud. Acudieron más a los servicios sanitarios los niños de mayor edad, constatándose asociación significativa entre estas dos variables ($\chi^2_{TL}=9,42$, $p=0,02$) y también los niños de nacionalidad extranjera (OR=2,31, IC 95%: 1,09-4,90, $p=0,03$) (Tabla 32). Se evidenció que los extranjeros utilizaron de forma significativa doble asistencia sanitaria (atención primaria y servicios de urgencias) (OR=2,66 IC 95%: 1,35-5,24, $p=0,004$), aunque no se asoció la nacionalidad con el uso exclusivo de los servicios de urgencias (OR=0,67, IC 95%: 0,22-2,06, $p=0,486$).

Tabla 32. Análisis bivariado de factores asociados a la demanda de asistencia sanitaria

Variables	Acudió médico Media (DE)	No acudió médico Media (DE)	r*	p
Días vesículas	10,0 (4,97)	10,2 (5,10)	-0,01	0,828
Temperatura	38,5 (0,56)	38,4 (0,45)	0,08	0,307
Días fiebre	2,0 (1,24)	2,3 (1,95)	-0,07	0,388
Días encamado	2,77 (2,23)	2,5 (2,26)	0,04	0,784
	% (n)	% (n)	OR (IC 95%)	p
Edad categorizada				
1-2 años	75,0 (36)	25,0 (12)	1	
3-5 años	84,5 (180)	15,5 (33)	1,82 (0,86-3,85)	0,119
6-8 años	93,7 (74)	6,3 (5)	4,93 (1,62-15,07)	0,005
9-12 años	100 (2)	0,0 (0)	-	0,999
Nacionalidad				
Español	83,1 (221)	16,9 (45)	2,89 (1,12-7,57)	0,025
No español	93,4 (71)	6,6 (5)		
Nivel educativo				
Guardería	69,7 (46)	30,3 (20)	1	
Infantil	88,1 (193)	11,9 (26)	3,23 (1,66-6,28)	0,001
Primaria	93,0 (53)	7,0 (4)	5,76 (1,84-18,08)	0,003
Lesiones				
Generalizadas	85,7 (287)	14,3 (48)	2,39 (0,45-12,68)	0,292
Localizadas	71,4 (5)	28,6 (2)		
Número de lesiones				
<50	84,2 (176)	15,8 (33)	1	
250-500	84,9 (90)	15,1 (16)	1,06 (0,55-2,02)	0,872
>500	96,3 (26)	3,7 (1)	4,86 (0,64-37,18)	0,126
Presencia fiebre				
Si	88,7 (157)	11,3 (20)	1,74 (0,95-3,21)	0,072
No	81,8 (135)	18,2 (30)		
Estado del niño				
No parecía enfermo	84,8 (184)	15,2 (33)	1	
Levemente enfermo	85,0 (85)	15,0 (15)	1,02 (0,52-1,97)	0,962
Moderadamente enfermo	92,0 (23)	8,0 (2)	2,06 (0,46-9,17)	0,342
Gravedad				
Si	87,2 (116)	12,8 (17)	1,28 (0,68-2,40)	0,443
No	84,2 (176)	15,8 (33)		
Ausencia de clase				
Si	85,6 (243)	14,4 (41)	1,09 (0,50-2,38)	0,832
No	84,5 (49)	15,5 (9)		

* Correlación de Pearson; DE: Desviación estándar; OR: Odds Ratio; IC: Intervalo de confianza

Cuando se analizó la demanda sanitaria por los registros oficiales de las bases de datos de atención primaria, se objetivó que solo el 56,7% (n=194) de los enfermos tenían el registro de la enfermedad en OMI.

En el modelo multivariado se observa como predictores de la demanda de asistencia sanitaria en niños afectados de varicela de forma independiente, el nivel educativo y el número de lesiones presentes (Tabla 33).

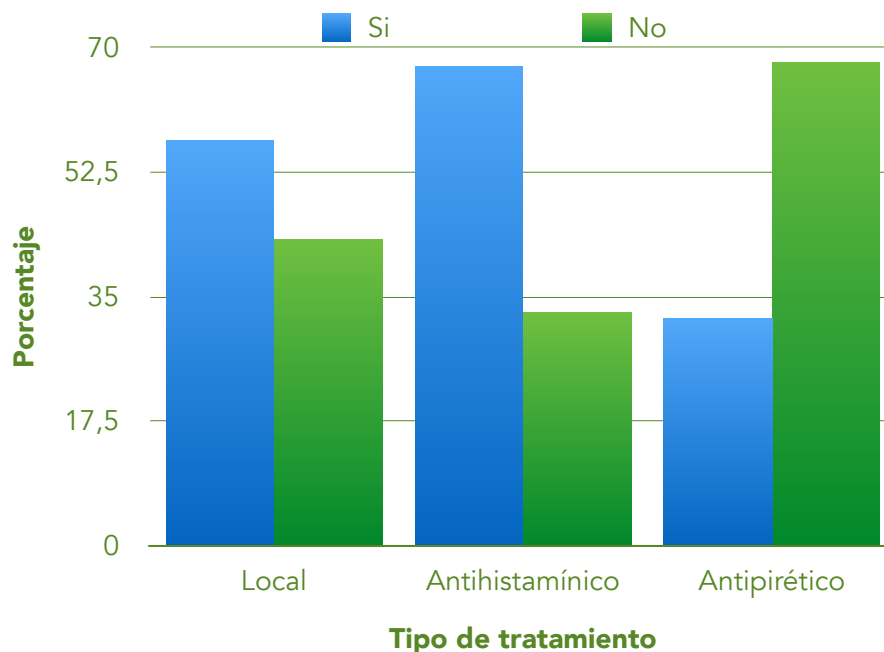
Tabla 33. Análisis multivariado de factores predictores de demanda de asistencia sanitaria

Variables	OR (IC 95%)	p
Edad categorizada		
1-2 años	1	
3-5 años	0,34 (0,11-1,11)	0,075
6-12 años	1,05 (0,13-8,63)	0,966
Nivel educativo		
Guardería	1	
Infantil	6,72 (2,29-19,68)	0,001
Primaria	4,17 (0,47-37-25)	0,201
Número de lesiones		
<50	1	
250-500	1,27 (0,64-2,53)	0,499
>500	6,80 (0,83-55,79)	0,074

OR: Odds Ratio; IC: Intervalo de confianza

Cuando estudiamos la prescripción de tratamiento para paliar los síntomas de la enfermedad, se comprobó que el 93% (n=318) de los menores habían recibido algún tipo de fármaco durante el padecimiento de la varicela (Figura 31), siendo el tratamiento con antihistamínicos el que se aconsejó en mayor proporción en un 72,3% (n=230) de pacientes.

La media de días con tratamiento local fue de 4,34 (DE=4,62), con antihistamínicos de 3,60 (DE=2,97) y con antipiréticos fue de 1,75 (DE=2,08).

Figura 31. Distribución del tratamiento administrado

Al analizar si la prescripción del tratamiento dependía de la gravedad de la enfermedad, no se encontró asociación significativa entre estas variables ($OR=2,56$, IC 95%: 0,93-7,03, $p=0,06$). Sin embargo, pudimos verificar que la prescripción del tratamiento estaba asociada con la edad de los pacientes; a los niños a los que se prescribió tratamiento tenían una edad media de 4,83 años frente a los 3,94 años de aquellos que no tomaron ningún fármaco ($T340=-2,66$, $p=0,008$), con una diferencia de medias 0,90 años (IC 95%: 0,23-1,56).

Ninguno de los casos de varicela analizados en el periodo de estudio sufrieron complicaciones durante el curso de la enfermedad, no presentándose por tanto, ninguna hospitalización.

De los 4 casos de varicela modificada que aparecieron en el estudio, todos ellos experimentaron una forma de varicela leve, tal como queda reflejado en la tabla 34. La edad de vacunación de tres de los cuatro casos con varicela modificada fue antes de los 18 meses de edad.

Tabla 34. Características de los 4 casos de varicela modificada

Variables		N (%)
Edad media en años (DE)		3,7 (1,1)
Centro educativo	Colegio	2 (50)
Sexo	Varón	4 (100)
Nacionalidad	Española	4 (100)
Diagnosticado por	Pediatra	3 (75)
	Tutores	1 (25)
Antecedentes de enfermedad		4 (100)
	Dermatitis atópica	4 (100)
	Asma	1 (25)
Tratamiento crónico	Corticoides	1 (25)
Alergias	Alimentarias	1 (25)
Vacuna administrada	Varivax®	4 (100)
	1 dosis	4 (100)
	2 dosis	0
Edad media a la vacunación, meses (DE)		20 (10,3)
Tiempo en años entre vacuna y enfermedad (DE)		1,5 (0,5)
Exposición 3 semanas antes varicela en el aula		4 (100)
Toma de medicación 30 días previos a la varicela		0
Ampollas generalizadas		3 (75)
< 50 lesiones cutáneas		4 (100)
Duración media de las vesículas, días (DE)		6 (0,82)
Fiebre		0
Actitud del niño	No parecía enfermo	4 (100)
Ausencia de clase		3 (75)
	Ausencia niños en el colegio, días (DE)	2,33 (1,2)
Ausencia de trabajo de algún tutor		3 (75)
	Ausencia tutores en el trabajo, días (DE)	1,76 (1,2)
Prescripción de tratamiento local		2 (50)
	Duración media de tratamiento local, días (DE)	2,25 (2,87)

DE: Desviación estándar



**“Dejamos de temer a
aquello que hemos
aprendido a entender”**

Marie Curie

7. Discusión

El presente trabajo de investigación ha sido el primero realizado en la Región de Murcia sobre brotes escolares de varicela en menores de 13 años. Los 51 brotes detectados se asociaron al alumnado de menor edad, afectando principalmente a guarderías y aulas de educación infantil. Se confirma, por tanto, que los menores de 6 años son los más afectados por los brotes de varicela, puesto que a estas edades la susceptibilidad es mayor al no haber estado expuestos previamente al virus¹¹⁹. No hay que olvidar, que dadas las características de los centros escolares, se facilita la propagación y transmisión de enfermedades infecciosas, favoreciendo el desarrollo de brotes epidémicos en este ámbito^{180,181}. Por este motivo, es muy importante que los profesionales sanitarios conozcan los factores de riesgo de estas enfermedades, entre las que se encuentra la varicela, para minimizar su diseminación y limitar su impacto en la comunidad.

Los brotes de varicela en nuestra comunidad educativa comenzaron a mediados de noviembre y persistieron de forma ininterrumpida durante 31 semanas. Obtuvimos una media de duración de brote muy por encima del resto de brotes escolares de varicela consultados^{10,13,133,134,136,139,142-145,147-150,180-186} que por regla general tuvieron un período medio de 2,9 meses. Entre todos ellos, el estudio realizado en Alemania por Spackova¹³³ y colaboradores, fue el que más se aproximó en extensión a lo evidenciado en nuestro estudio, con una duración de 6 meses y un tamaño muestral similar al presente trabajo.

La incidencia máxima de la enfermedad varicelosa coincidió con el inicio del periodo primaveral en nuestro estudio; este hecho, viene a corroborar la presentación estacional de la varicela³, con picos de incidencia máxima en las semanas finales del invierno y principios de primavera, tal y como se refleja en el informe elaborado por el Centro Nacional de Epidemiología durante los años 1998-2012¹¹⁹ y otros estudios internacionales^{133,139}. Este dato indica el

momento en el cual se debe aumentar la sospecha diagnóstica de la enfermedad varicelosa, para poder adelantarse en la prevención de sujetos susceptibles que puedan tener relación con niños enfermos, sobre todo en aquellos colectivos donde la enfermedad puede presentar consecuencias más graves, como es el caso de las embarazadas y sujetos inmunodeprimidos que no hayan tenido contacto previo con la enfermedad o con la vacuna. Son en estos grupos más vulnerables, donde los profesionales de enfermería deben fomentar la realización de pruebas serológicas frente a la varicela y, si el resultado fuera negativo, deberían recomendar la vacunación a este segmento poblacional que presenta mayor riesgo de padecer complicaciones; en este caso se precisarían dos dosis de vacuna, con un intervalo de 1 mes, teniendo en cuenta que en mujeres en edad fértil debería evitarse un embarazo hasta transcurridas 4 semanas desde la última dosis⁹.

La principal fuente de recolección de datos en la primera parte de nuestro estudio, se hizo a través de una encuesta autoadministrada a padres y/o tutores sobre la sintomatología y estado vacunal del niño, al igual que en la mayor parte de los estudios de brotes consultados^{133,148,185,188}. En cuanto a la tasa global de respuesta de este cuestionario, se considera aceptable, a pesar de no alcanzar el 100% obtenido en los estudios realizados en EE.UU^{139,142} y China¹⁸⁶, aunque a nuestro favor hay que señalar, que estos últimos estudios presentaban muestras inferiores a 150 sujetos, muy por debajo de nuestra muestra inicial. Al compararnos con investigaciones con una población de estudio similar a la nuestra, la tasa de respuesta obtenida fue moderadamente mejor que el 69% del trabajo de Spackova et al.¹³³, y muy superior a la investigación realizada por Mahamud et al.¹³⁶, que tan solo alcanzó el 20% de participación. Como es sabido, los cuestionarios autoadministrados son ampliamente utilizados en el desarrollo de las investigaciones en el campo de las ciencias de la salud¹⁸⁹, a pesar de esta notoriedad, se debe tener en

cuenta su carácter voluntario, ya que normalmente los sujetos más motivados son los que se sienten más comprometidos a responder, pudiendo mermar de esta manera, la representatividad de la muestra, ya que se desconocen las características particulares de los no respondedores. Sin embargo, en la segunda encuesta realizada vía telefónica tras conocer la pertenencia al brote del alumnado, se obtuvo una mayor tasa de respuesta con una participación del 90%. Esta diferencia en la participación, cuestionario autoadministrado versus encuesta telefónica, también fue comprobada por Couturier et al.¹⁹⁰; estos autores usaron ambos instrumentos de medida para evaluar la satisfacción de los usuarios durante su estancia hospitalaria, siendo la tasa de respuesta significativamente superior cuando se contactaba directamente con los participantes (87,2% vs. 39,1%). A pesar de esta discrepancia, estos autores concluyen que el cuestionario autoadministrado resultó ser operativo pues obtenía estimaciones similares a los datos facilitados a través de la encuesta telefónica directa.

Cuando analizamos la cobertura vacunal frente a varicela, en nuestro estudio encontramos discrepancias entre lo comunicado por los padres en el cuestionario autoadministrado y el registro oficial de vacunaciones, siendo menor el porcentaje de vacunados en este último. Verificamos que la mayoría de los estudios consultados no analizaron el grado de acuerdo entre lo que contestan los padres en la encuesta y lo reflejado en los registros oficiales. En el estudio de Haddad¹⁴⁸ y Spackova et al.¹³³ se menciona el posible error de los padres al reflejar en el cuestionario el verdadero estado vacunal del niño. Tan solo en nuestro estudio y el realizado en Taipei por Lai et al.¹⁸⁵ se analizó la concordancia entre la información aportada por los padres en la encuesta autoadministrada y el programa de vacunaciones; mientras que su asociación fue débil, nosotros obtuvimos un nivel de acuerdo moderado. Debemos matizar la relevancia de realizar este tipo de análisis, ya que encontramos una

mayor tasa de respuestas positivas respecto a haber recibido la vacuna en la información aportada por los tutores. Este hallazgo también ha sido evidenciado en el estudio desarrollado en Madrid por Jiménez-García et al.¹⁹¹, en el comparan la cobertura de la vacuna de la gripe entre los datos obtenidos por medio de una encuesta autoadministrada y los registros informatizados; ellos obtuvieron una sobreestimación del 31% respecto a los registros oficiales. Por este motivo, la efectividad de la vacuna de la varicela en nuestro estudio se realizó según los registros oficiales, puesto que han demostrado ser más fiables y objetivos.

Al analizar los datos sociodemográficos de los alumnos a los que se facilitó el cuestionario, verificamos que casi un cuarto del alumnado era extranjero, debido al impacto del fenómeno migratorio en el municipio de Totana y a las características de este colectivo en nuestra área sanitaria¹⁹². Estos datos coinciden con el porcentaje de población inmigrante en este municipio para el año 2009¹⁷⁴. A hilo de lo anterior, y como hecho a destacar, pudimos observar que la participación del alumnado de nacionalidad extranjera fue significativamente menor que el de nacionalidad española. Otros estudios^{193,194} también evidencian este hecho, posiblemente debido a las características basales de este colectivo, tales como la barrera idiomática y las diferencias culturales. También observamos en este segmento poblacional una menor cobertura vacunal frente a varicela, al igual que queda constatado en el trabajo elaborado por Borràs y colaboradores¹⁹⁵ en Barcelona, donde los niños de padres inmigrantes presentaron una menor cobertura vacunal (11,5%) que los niños de nacionalidad española. Estos autores indican que la condición de inmigrante es un factor predictor en el retraso de la vacunación sistémica y/o hacer esta de manera incompleta. Esta desigualdad puede verse acentuada en vacunas no financiadas por el sistema público, como el caso de la vacuna de la varicela en nuestra Región antes de los 11 años de edad⁹, ya

que representaría una carga económica adicional, a la que muchas veces esta población no puede hacer frente. También en el estudio elaborado por Daskalaki et al.¹⁹⁶ se especula sobre las actitudes de los niños de padres extranjeros sobre las vacunaciones; en él señalan a las barreras idiomáticas y a las dificultades que presentan en el acceso al sistema sanitario, como las causas que podrían provocar obstáculos importantes en las vacunaciones y especialmente en aquellas que no son recomendadas en su país de origen. En el estudio desarrollado en Kirguistán¹⁹⁷, para examinar las actitudes y creencias de los padres/tutores hacia la vacunación de sus hijos, mostraron que la mayoría de éstos tenían una actitud positiva a la vacunación. Sin embargo, estos autores justifican como el principal factor de riesgo para la negativa a la administración de vacunas obligatorias, los antecedentes migratorios de los padres.

En este aspecto, la labor educativa de los profesionales de enfermería en colectivos difíciles con bajas tasas de cobertura es indispensable, ya que actúan sensibilizando a la población de la importancia de la vacunación individualizada para mejorar la salud comunitaria, así como de la importancia del cumplimiento del calendario de vacunación vigente. No hay que olvidar que enfermería de atención primaria, es la primera puerta de entrada de casi la totalidad de la población al sistema sanitario, gracias a la consulta del Programa de Atención del Niño Sano y el Programa de Atención al Adulto, por lo que toda oportunidad debe ser aprovechada. Para aumentar la participación, la enfermera debe proporcionar información sobre el proceso, la acción de la vacuna, además de los posibles riesgos y efectos adversos. Esta información debe de ser adecuada para la comprensión de la población a la que va dirigida, se ha de crear un ambiente que facilite la confianza, expresión de sentimientos y miedos, para poder minimizar las potenciales

reticencias a la vacuna¹⁹⁸ y, aumentar así las coberturas vacunales, primando siempre las recomendadas en los calendarios de vacunación vigentes.

Dentro de España, nos encontramos 2 estrategias de vacunación frente a varicela. Si bien ambas recomiendan la vacunación en adolescentes susceptibles, tan solo Navarra, Ceuta y Melilla incluyen la vacunación en la infancia dentro del calendario vacunal. En la Comunidad de Madrid también se realizaba dicha recomendación hasta el 31 de diciembre del 2013, aunque después ha modificado el calendario vacunal y a partir de 2014 solo administra 2 dosis de varicela, separada al menos 1 mes, en niños de 12 años de edad¹¹⁹.

Desde el año 2013, cuando cesó la libre comercialización de la vacuna de la varicela en las oficinas de farmacia, con el consiguiente desabastecimiento de la vacuna en el canal extrahospitalario, según las recomendaciones de la AEMPS, se modificó las condiciones de prescripción y dispensación de ambas vacunas. Este hecho ha suscitado ciertas controversias entre los detractores de la administración de la vacuna en la primera infancia y, aquellos que consideran propicio su uso, ocasionando un debate de candente actualidad tanto a nivel social como científico-sanitario. Dadas estas cuestiones, en el último CISNS del 29 de julio de 2015, se abordó el tema con el objetivo de dar soluciones factibles a la demanda de ciertos colectivos científicos y también de la comunidad, acordando incluir la vacuna de la varicela a los 12-15 meses a partir de enero de 2016. Según la AEP, esta intervención conseguiría prácticamente hacer desaparecer la enfermedad y sus complicaciones, con un impacto protector incluso en aquellas personas que no han sido vacunadas¹⁹⁹.

Avalando lo anterior, en estudios^{200,201} realizados en las CC.AA. con coberturas vacunales superiores al 90%, se ha constatado un descenso drástico de las tasas de incidencia de la enfermedad, tanto en vacunados como en no vacunados, posiblemente debido a la inmunidad de grupo que confiere la vacuna. El informe¹¹⁹ elaborado en el año 2014 por el Centro Nacional de Epidemiología, confirma las altas coberturas vacunales tanto en Navarra (96,1%) como en Madrid (91,1%) en el año 2009. Sin embargo, en la Comunidad Valenciana y en Murcia, donde la vacunación no está incluida en la primera infancia, las coberturas fueron del 39 y el 22,9% respectivamente, para ese mismo año. Esta estrategia de vacunación universal en la primera infancia ha supuesto una reducción de la incidencia de la varicela del 64% al comparar los datos pre y posvacunación, frente al 16% de aquellas CC.AA. en las que no se ha realizado esta intervención¹¹⁹.

A pesar de que la vacunación frente a varicela en nuestra Región se debe realizar a aquellos adolescentes mayores de 11 años que no hayan padecido la enfermedad previamente, encontramos diferencias estadísticamente significativas indicándonos que el alumnado que acudía a guarderías presentaba una mayor cobertura vacunal frente a la varicela respecto al alumnado que acudía a colegios. Este hecho también se aprecia cuando se comprueba que la edad de administración de la primera dosis de vacuna se ha realizado a los 1,7 años de edad. Todos estos hechos, nos indican que existe una discrepancia importante con respecto a las recomendaciones propuestas por el calendario vacunal de la Región de Murcia⁹. Por tanto, se evidencia que la vacunación en nuestra área de acción, se ha realizado sobre la base de otros criterios totalmente distintos de los marcados por las autoridades sanitarias regionales, posiblemente guiados por las directrices de la AEP²⁰² que recomiendan 2 dosis de vacuna frente la varicela; la 1ª dosis a los 12 meses (es aceptable a los 12-15 meses) y la 2ª dosis a los 2-3 años de

edad, preferentemente a los 2 años. En pacientes susceptibles fuera de las edades anteriores, aconsejan la vacunación con 2 dosis con un intervalo de, al menos, 1 mes.

No obstante hay que remarcar, que el alumno de mayor edad que padeció la enfermedad de la varicela en nuestra serie, tenía 9,9 años, por lo tanto hay que insistir en el óptimo desarrollo del Programa de Vacunaciones elaborado por la Consejería de Sanidad de Murcia, ya que no hay ningún caso de varicela en el alumnado mayor de 11 años, que es la edad a la cual se recomienda la vacunación contra la varicela en nuestra comunidad autónoma.

Siguiendo con el análisis de las tasas de ataque de la enfermedad, tal como era de esperar, éstas fueron superiores en el alumnado no vacunado. Aunque estas tasas fueron análogas a lo evidenciado en otras publicaciones^{13,142,146}, otros trabajos revelan tasas superiores, como en Turquía¹⁸⁷, Italia¹⁸⁸ y Estados Unidos^{11,139}, destacando el 100% de afectación en los trabajos realizados por Parker et al.¹⁰, y Lopez et al.¹⁴⁹.

Cuando se analizó las tasas de ataque en el alumnado vacunado, aquel que acudía a guardería presentó unos valores ligeramente superiores, sin llegar a ser estadísticamente significativo. A nivel global, sin tener en cuenta el número de dosis administradas, nuestro trabajo presentó las tasas de ataque más bajas de toda la serie de artículos consultados; tan solo tres publicaciones manifestaron unas tasas de ataque inferiores a las nuestras^{141,148,203}. Al centrarnos en las tasas de ataque del alumnado vacunado con una dosis, solo localizamos 4 estudios^{11,134,136,149} en los que se realizó el cálculo y, a excepción del 4% obtenido por Mahamud et al.¹³⁶, nuestra tasa fue la más baja. En el otro extremo, cabe destacar la tasa de ataque del 26%, del trabajo de Lopez et al.¹⁴⁹ en Arkansas, a pesar de tener una cobertura

vacunal del 96%. Confirmando estos autores que la varicela en personas vacunadas es contagiosa y que una efectividad vacunal del 82% con una sola dosis y una alta cobertura de vacunación no son suficientes para prevenir los brotes escolares donde la exposición puede ser intensa. Esta hipótesis fue gestada antes de la instauración de la vacuna en EE.UU. en el año 1995. Algunos autores afirmaban que la cobertura vacunal frente la varicela debería ser superior del 97% para alcanzar los niveles de inmunidad necesaria para prevenir brotes²⁰⁴, de lo contrario, suponían que los brotes de varicela continuarían ocurriendo y que implicaría un número considerable de sujetos vacunados²⁰⁵. Posteriormente a la incorporación de la vacuna, hemos encontrado artículos con coberturas superiores a la anteriormente citada y en los cuales se han llegado a producir brotes de la enfermedad ^{10,11,145,183,206}, corroborando lo afirmado anteriormente por Lopez et al.¹⁴⁹.

En aquellos estudios en los que se calculó tasa de ataque del alumnado con dos dosis de vacuna frente a varicela^{11,134,136}, se obtuvieron valores muy bajos, aunque sin llegar al éxito que obtuvimos en nuestro estudio, ya que ninguno de nuestros alumnos vacunados con dos dosis padeció la enfermedad varicelosa. Este hecho sustenta la recomendación realizada por el ACIP⁶¹ de completar la vacunación con una segunda dosis de vacuna con el fin de eliminar los potenciales susceptibles.

Es mencionable, que en EE.UU. los alumnos deben estar vacunados frente a la varicela para poder realizar la matriculación en el curso académico correspondiente; aunque en la mayoría de los estados, se permiten excepciones por motivos religiosos y/o filosóficos que pueden hacer que los padres decidan no vacunar a sus hijos¹⁴⁷. También señalar, que en EE.UU. los servicios de salud pública, ante la aparición de brotes de varicela, realizan medidas de actuación mediante la vacunación de compañeros del aula

susceptibles de desarrollar la enfermedad varicelosa⁶¹. En contraposición, en nuestro país, al no estar la vacuna incluida en el calendario de la primera infancia, no existe este tipo de recomendaciones, lo que permite la difusión natural del virus y la no interrupción de su cadena epidemiológica, disminuyendo así el número de sujetos susceptibles en la edad adulta, donde la varicela presenta mayor número de complicaciones.

En relación a la efectividad global de la vacuna de la varicela, nuestro estudio se asemeja a otras publicaciones^{141,147,148,183,187,207}, las cuales obtuvieron valores de efectividad cercanos al 90%. En contraposición, otros estudios publicados presentan cifras de efectividad mucho más bajas, destacando el 44% observado en una guardería de EE.UU.¹⁴² y el 20% en 8 guarderías de Israel²⁰⁸; en este último caso se hace referencia a los 6 meses de duración del brote como factor asociado al descenso de la efectividad vacunal. Esta teoría no es compartida por nuestro estudio, ya que nosotros obtuvimos una efectividad superior al 91% en un periodo de brotes de 7 meses de duración.

Debemos señalar, como punto fuerte de nuestro estudio, que el cálculo de la efectividad de la vacuna se ha realizado sobre aquel alumnado en el que se confirmó la presencia de un brote de varicela, asegurando, por tanto, una exposición cierta al virus de la enfermedad. También remarcar que en el presente estudio, todos los brotes de varicela fueron confirmados basándose en los diagnósticos clínicos realizados por los pediatras de atención primaria, conservando de esta manera la validez diagnóstica de los afectados. Otros autores indican como una de las principales limitaciones de sus trabajos que la condición de enfermo de varicela fue establecida por los padres/tutores, pudiendo este hecho mermar la correcta clasificación de la variable dependiente^{141,145,148,150,188}.

En cuanto a la efectividad de una dosis de vacuna, encontramos datos análogos en los estudios de Mahamud et al.¹³⁶ y Daskalaki et al.¹⁹⁶ con un 94% y 92% respectivamente, destacando el reducido tamaño muestral de este último estudio, con tan solo 26 alumnos y 5 de ellos enfermos de varicela. En el estudio llevado a cabo en Navarra por Cenoz et al.¹³⁷ obtuvieron también una efectividad muy similar a la nuestra con una dosis (87%), llegando a alcanzar una efectividad del 100% con dos dosis de vacuna al igual que nosotros. Cabe mencionar las diferencias en las coberturas vacunales existentes en ambos estudios, tanto con una dosis (Navarra: 95% vs. Totana: 8,7%) como con dos dosis (Navarra: 89% vs. Totana: 2,0%), lo que nos hace suponer que la efectividad de la vacuna de la varicela en el contexto de brotes escolares, no depende de las altas coberturas vacunales. Otros estudios en los que se analizan la efectividad con dos dosis de vacuna no llegaron a obtener niveles tan óptimos como nosotros o Navarra, siendo del 89% el obtenido por Gould et al.¹³⁴, o del 92% del trabajo de Mahamud et al.¹³⁶.

Un hecho a mencionar es la inclusión en nuestro estudio únicamente de las clases afectadas en brotes de varicela en el cálculo de la efectividad de la vacuna, esta circunstancia puede haber producido una subestimación si la vacuna fue más protectora en las aulas no afectadas. Sin embargo, al igual que Tugwell et al.¹⁴⁵, en nuestro estudio se optó por incluir sólo las aulas afectadas en el cálculo de la efectividad de la vacuna porque no podíamos estar seguros de que la exposición al virus había tenido lugar fuera de las mismas.

Dentro de los factores de riesgo de contagio, no podemos olvidar que las aulas pueden no ser el único lugar propicio para el contacto y, que los menores suelen tener relación con otros niños fuera de los centros

educativos. De esta manera en el estudio desarrollado por Lai et al.¹⁸⁵ encontraron asociación entre acudir a academias después del colegio y desarrollar la enfermedad de la varicela. Estos autores justifican este hecho, debido a que el espacio de estas academias era reducido, además de estar masificadas de alumnos, lo que favoreció el contacto entre el alumnado que acudía a dichas academias y por tanto también la diseminación de la enfermedad entre sus asistentes. En nuestro estudio descubrimos que un pequeño porcentaje del alumnado acudía a actividades extraescolares, aunque no podemos corroborar si estas actividades actuaron como foco de transmisión de la enfermedad.

Durante el periodo de estudio, tan solo se diagnosticaron 4 casos de varicela modificada, al contrario de lo observado en otros artículos^{148,149}, relacionado posiblemente con las elevadas coberturas vacunales que presentaban. La varicela en personas vacunadas puede ocurrir por el fallo del desarrollo inadecuado de la respuesta inmunitaria del individuo (fallo vacunal primario) o pérdida de la inmunidad adquirida después de la vacunación (fallo vacunal secundario). Muchos estudios e investigaciones han identificado distintos factores de riesgo relacionados con los fallos vacunales, incluyendo: edad a la vacunación, tiempo desde la vacunación, presencia de asma, o uso de esteroides orales^{139,141,142,145,209}. También se ha sugerido que un incorrecto almacenamiento y/o una deficiente manipulación de la vacuna puede dar lugar al fallo vacunal¹⁰⁴, aunque ninguna de estas dos suposiciones se han identificado como un factor de riesgo en ninguna investigación. De los 4 casos de varicela modificada evidenciados en nuestro estudio, tres de ellos presentaban el mismo lote de vacuna, aunque no se registró ninguna incidencia al Programa Regional de Vacunaciones sobre estas vacunas en las fechas en las que la vacuna fue administrada y que lo pudieran justificar como factor asociado.

Centrándonos en estos factores de riesgo, el descenso de la inmunidad tras la vacunación y el incremento de las tasas anuales de varicela modificada han sido relacionados al aumento del paso del tiempo tras la vacunación^{129,151}, asociando estos fallos vacunales con la vacunación ocurrida 3 o más años antes de la exposición al VVZ durante un brote, presumiblemente a la caída inmunitaria de los sujetos^{13,142,144,148}. Este hallazgo fue constatado en un alumno que padeció varicela modificada en nuestro estudio, al cual se le administró la vacuna 3 años antes de su implicación en el brote. También hay estudios que revelan, que la vacunación a edades tempranas se asocia al padecimiento de varicela modificada, y que podría existir un aumento del fallo vacunal asociado con la vacunación a edades <15 meses^{141,143,146,148,187}. En nuestra investigación, dos de los fallos vacunales habían recibido la vacuna frente a la varicela antes de los 15 meses, favoreciendo los argumentos reflejados por los autores anteriores.

Otro posible factor de riesgo destacable para padecer varicela modificada, es la presencia del padecimiento previo de asma. Izurieta et al.¹³⁹ en su estudio, destacan que, los niños que sufrían esta patología, tenían 7 veces más probabilidad de desarrollar varicela modificada que los niños vacunados que no la padecían. Estos autores también afirman que debido al escaso número de pacientes con estas características, los resultados obtenidos acerca del asma como factor de riesgo de sufrir varicela modificada debería ser interpretada con precaución e investigada con posteriores investigaciones, posiblemente, debido a este motivo, otros estudios consultados no encuentran dicha asociación^{148,182,209}. En nuestra serie, solamente un enfermo estaba diagnosticado de proceso asmático previo, por lo que tampoco podemos realizar una aseveración concluyente.

También hay evidencias^{147,148} de que una historia previa de eczema o dermatitis atópica actúa como un factor vinculado a padecer varicela postvacunación; todos los niños con fallos vacunales en nuestro estudio presentaban este tipo de patología dermatológica, aunque este número es demasiado pequeño para generar una conclusión general.

Igualmente, el número de dosis de vacunas administradas ha sido descrito como un importante factor que influye en esta situación. Concretamente, en el estudio de seguimiento de 10 años elaborado por Kuter et al.¹²⁹, los autores nos indican que existen 3,3 veces menos riesgo de padecer varicela en aquellos niños que habían recibido 2 dosis en comparación con aquellos vacunados con 1 sola dosis. En nuestra investigación no apareció ningún caso de varicela modificada en el alumnado vacunado con 2 dosis; todos habían recibido una sola dosis de vacuna, por lo que hay algunos autores que indican que la administración de dos dosis vacunales incrementaría la efectividad vacunal y reduciría el número de fallos vacunales^{10,11,149,185,210}.

El uso de esteroides orales, también ha sido descrito como factor relacionado con el fracaso vacunal, pero solo en el estudio de Verstraeten et al.²⁰⁹ se ha descrito un aumento del riesgo de padecer varicela modificada en los siguientes 3 meses posteriores a la administración de dicho tratamiento.

Debido al bajo número de casos de varicela modificada, no pudimos comprobar lo refrendado por Spackova et al.¹³³; ellos fueron los primeros en comparar los factores de riesgo de padecer varicela modificada según las distintas marcas comerciales de la vacuna de la varicela administradas a su alumnado. En su estudio, la vacuna monovalente Varivax®, fue la que mayor protección desarrolló, en comparación con la vacuna Varilrix® y la vacuna tetravalente Priorix®. Todos los afectados de nuestra serie habían recibido la

vacuna Varivax®, a pesar de que tanto Varivax como Varilrix estaban disponibles simultáneamente en las oficinas de farmacia.

Respecto a los síntomas de la enfermedad observada en los 4 casos de nuestro estudio, estamos en consonancia con lo descrito en la literatura, ya que todos ellos presentaron una sintomatología mucho más leve, con menos lesiones cutáneas, y menos complicaciones que aquella enfermedad desarrollada en los sujetos no vacunados^{143,146,211,212}, lo que conlleva una menor demanda de la asistencia sanitaria y una menor administración de tratamiento¹³⁹. Por regla general, los sujetos vacunados frente a varicela y que enferman, padecen una enfermedad más suave, por ejemplo en el estudio de Daskalaki et al.¹⁹⁶ solo hubo un caso de varicela modificada, el cual presentó una sola lesión cutánea. La levedad de la enfermedad en aquel alumnado vacunado previamente es una constante que se repite en todos los estudios consultados, aunque también debemos tener en cuenta que, la administración previa de la vacuna no garantiza al 100% que se padezca una enfermedad leve, tal y como quedó demostrado en la investigación de Haddad et al.¹⁴⁸, que documentaron como 1 caso de varicela modificada tuvo que ser hospitalizado debido a la gravedad de su sintomatología.

Aunque hay casos ocasionales de varicela modificada entre aquellos sujetos que han sido previamente vacunados, por regla general, la vacuna proporciona una buena protección contra la infección y una excelente protección contra la varicela severa, pero sin olvidar que un caso aislado de varicela modificada debe ser considerado altamente infeccioso¹⁴⁶.

Otro aspecto a destacar, es la importancia de mantener a los niños con varicela fuera de la escuela, sin importar si el niño ha recibido o no la vacuna contra la varicela. Se han documentado investigaciones^{142,186,188} en donde el

primer caso de enfermedad varicelosa son niños que habían sido vacunados y posiblemente son ellos los que transmiten la infección al resto de estudiantes; por tanto un caso aislado de varicela modificada debe considerarse altamente contagioso. En este aspecto, los profesionales de enfermería deben fomentar la educación sanitaria de los padres/tutores, e incluso del profesorado, para que ante cualquier signo o síntoma definitorio de enfermedad varicelosa, activen las alertas para fomentar la prevención de posibles brotes masivos. De esta manera, enfermería debe indicar cuales son las principales manifestaciones clínicas de la varicela, los periodos de máxima contagiosidad del niño para evitar la diseminación de la enfermedad, las principales medidas terapéuticas para paliar los síntomas y el discomfort del menor, así como cual es el momento óptimo de reincorporar a los niños a sus actividades habituales. De esta manera se contribuye tanto a la mejora de la salud individual como de la colectiva, reforzando las medidas preventivas disponibles en la comunidad para evitar la aparición de nuevos brotes escolares.

Los CDC²¹³, también advierten que para evitar posibles casos de varicela modificada, la administración de vacunas de virus vivos, como es el caso de la varicela, si no se administran de forma simultánea en el mismo acto vacunal, deben estar separadas un mínimo de 30 días para que la efectividad de la vacuna no se vea comprometida. En nuestra serie ningún niño recibió simultáneamente ninguna vacuna junto con la varicela, y se respetaron en todo caso los plazos mínimos establecidos entre vacunas.

Un punto muy importante a remarcar, es la carga de enfermedad en vacunados y no vacunados. Aunque la enfermedad varicelosa se considera un proceso benigno, existen una serie de factores a tener en cuenta, como son los días de pérdida de colegio y la pérdida de días de trabajo por parte de los

padres/tutores para ocuparse del niño en el periodo en el que la enfermedad requiere una mayor vigilancia, generando esto unos costes indirectos no despreciables. Este aspecto, ha sido evaluado en varias investigaciones como, en la revisión sistemática de Rozenbaum et al.²¹⁴. Tras sintetizar la información, estos autores advierten, que la magnitud de los costes indirectos está determinada por la pérdida de días de trabajo y por los costes de los días laborales perdidos por los padres/tutores. El rango de absentismo laboral, en los 16 artículos que formaban parte de dicha revisión, osciló entre 0,6-3,7 días. También se desprenden estas conclusiones de la revisión realizada por De Soárez et al.²¹⁵, donde estimaron que el número de días de pérdida de trabajo por parte de los padres/tutores era de 0,6 a 5 días y, que la proporción de estos costes osciló entre el 42,3% y el 98% del total de costes provocados por un caso de varicela. Estos autores aseveran, que en el caso de la varicela, los costes indirectos procedentes de este absentismo laboral, son mucho más importantes que el coste directo del tratamiento de la enfermedad. Esta premisa también fue constatada en el trabajo de Vally et al.¹⁸², donde los costes indirectos supusieron la cantidad de 471,73\$ por niño enfermo y, al sumarle los costes directos, esta cifra tan solo ascendía a 525,73\$ por niño. En nuestro estudio, el 27,5% de los padres/tutores se vieron obligados a perder días de trabajo durante el desarrollo de la enfermedad de sus hijos y el 83% de los niños afectados de varicela se vieron obligados a ausentarse algún día del colegio, con la consiguiente carga económica que ello conlleva.

A colación de lo anteriormente descrito, otro dato que puede justificar el uso de la vacuna en la primera infancia, es que el absentismo escolar fue significativamente menor en aquel alumnado que sufrió varicela modificada comparado con el alumnado no vacunado^{10,139,144,146,149,150,187}, contribuyendo la

vacuna no solo a aminorar los síntomas de la enfermedad, si no a reducir esos costes indirectos tan importantes en los procesos sanitarios.

Tampoco hay que olvidar los costes directos que la varicela supone en la carga asistencial, tanto de los servicios de atención primaria como de urgencias. La demanda asistencial en este tipo de proceso, a pesar de presentar una sintomatología leve, es importante, hecho que queda reflejado en nuestra investigación, ya que casi el 86% de los sujetos que enfermaron de varicela hicieron uso de los servicios sanitarios. Esta demanda de asistencia, suele coincidir con el agravamiento de síntomas respiratorios, como la gripe^{216,217} a finales de invierno, y también con los procesos asmáticos²¹⁸ que suelen aparecer al principio de la primavera. El consumo excesivo de estos recursos en las fechas anteriormente mencionadas, podrían ser evitados si los niños estuvieran vacunados frente a la varicela en la primera infancia; acción que se traduciría inevitablemente en el descenso de la incidencia de la enfermedad¹¹⁹ y, por tanto reduciría las ya de por sí saturadas consultas sanitarias, sobre todo de los servicios de urgencias.

Otro coste directo adicional son los tratamientos prescritos para paliar la sintomatología. Por regla general, aunque la clínica sea leve, el uso de medicación es elevado, tal como queda reflejado en algunos de los estudios que hemos consultado^{182,214,215}. En nuestro estudio el 93% de los afectados, consumió algún tipo de fármaco durante el proceso infeccioso, traducándose esto en un gasto añadido a la economía familiar. Además, hay que remarcar que la varicela es una enfermedad ampliamente conocida por la comunidad y que en algunas ocasiones, debido al carácter benigno de la infección, es tratada de forma aislada por los padres/tutores, sin acudir previamente a los servicios sanitarios, con los posibles perjuicios que la autoprescripción puede ocasionar.

En el desarrollo de la investigación se presentaron diferentes limitaciones, las cuales se detallan a continuación. Una limitación del primer cuestionario fue no contar con la participación de guarderías privadas, ya que esta población podría tener características sociodemográficas, epidemiológicas y estatus vacunal diferentes. Al ser una encuesta autoadministrada realizada al final de curso, puede aparecer sesgo de recuerdo, así como una mayor proporción de respuestas positivas por parte de los tutores respecto al estado vacunal, tal y como indicó el análisis de concordancia. Este posible infrarregistro de dosis vacunales en la base de datos poblacional (VACUSAN) podría estar infraestimando la efectividad de la vacuna en esta población. El estudio ha objetivado las discrepancias entre la información de los registros oficiales y la aportada por los padres, gestando nuevas hipótesis de trabajo con el objetivo de corroborar la exhaustividad de estos registros, por lo que dejamos abierta esta nueva vía de investigación para estudios futuros. Otra limitación destacable radica en el diagnóstico de la varicela que se utilizó en el estudio; solo se tuvieron en cuenta para el diagnóstico los criterios clínicos realizados por los pediatras y/o tutores, no realizándose pruebas de confirmación de laboratorio en ningún alumno. Por este motivo, la efectividad de la vacuna de la varicela podría estar sobreestimada si hubiera varicela modificada que no haya sido clínicamente relevante y por lo tanto diagnosticada. Sin embargo, al igual que en otros estudios previos^{219,220}, consideramos fiables los datos aportados por los padres¹³³ en cuanto a la descripción de la enfermedad, ya que es una enfermedad que cursa con unos signos y síntomas muy conocidos por la comunidad.

En cuanto a las características y duración de la enfermedad para cada estudiante, obtenidas por los padres/tutores a través de la encuesta telefónica, cabe la posibilidad de sesgo de recuerdo, por ejemplo, algunos padres presentaron dificultades para recordar la fecha de inicio de la erupción

cutánea. Sin embargo, para minimizar este sesgo, se examinaron los registros de asistencia sanitaria para determinar la fecha de inicio de la erupción y características de la enfermedad, así como el tratamiento administrado en aquellos sujetos en los que fue prescrito.

A pesar de que en nuestro estudio se contabilizaron más casos de varicela asociados a brotes escolares que en el resto de investigaciones consultadas, nos encontramos con una limitación importante en cuanto a la potencia estadística del estudio referente a la efectividad vacunal, debido a la baja cobertura vacunal del alumnado, tanto con una, como con dos dosis de vacuna.

Otra de las limitaciones que no podemos obviar, siendo posiblemente la mayor limitación del estudio, fue no poder contar con los suficientes casos de varicela en alumnado vacunado para poder realizar comparaciones entre los enfermos de varicela vacunados (varicela modificada) y los no vacunados; esto nos limitó también poder explorar los factores de riesgo de los fallos vacunales hallados. Este pequeño número de casos de varicela modificada limitó nuestra habilidad para poder extraer conclusiones concluyentes sobre la vacunación a través de la realización de un análisis multivariante de los mismos.

En cuanto a la validez externa del estudio, la extrapolación de estos datos, se deberían realizar con cautela y tan solo a poblaciones con las mismas características y/o condiciones que las que encontramos en el municipio de Totana, donde los brotes de varicela detectados, podrían haber estado influenciados por unas coberturas vacunales bajas, por las particularidades de los centros educativos, así como por la incidencia de la enfermedad durante ese año.

Este apartado no puede ser concluido sin remarcar que, en los últimos años, en nuestro país nos hemos visto inmersos en la controversia sobre la idoneidad de administrar la vacuna de la varicela en la primera etapa de la infancia. Estas dos posturas claramente diferenciadas, a favor y en contra, sobre la utilidad de la vacunación a los 12-15 meses de edad, se han visto enfrentadas en el CISNS del 29 de julio de 2015. En esta reunión el Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad, junto con los consejeros de Sanidad de las distintas CC.AA., llegaron al acuerdo de modificar la pauta de vacunación de la varicela, justificando que a partir de 2016 se va a administrar a todos los niños en la edad pediátrica temprana; la primera dosis de vacuna se establecerá entre los 12-15 meses de edad del menor y la segunda entre los 3-4 años de edad. De esta manera, este cambio responde a las recomendaciones de pediatras y vacunólogos, que habían insistido en la conveniencia de adelantar la vacuna para reducir la incidencia de la enfermedad y evitar posibles complicaciones. Otra de las manifestaciones que estas sociedades científicas objetan para implantar este cambio, es que al incluirse en calendario sistemático, no sólo quedará garantizado el acceso gratuito a la vacuna para todas las familias, respetando uno de los derechos básicos de la sanidad española, “la igualdad”, si no que se traducirá en que por primera vez todos los niños, independientemente de la CC.AA. en la que vivan, van a disponer del tan ansiado calendario de vacunación común²²¹.

Esta decisión queda en entredicho por la Sociedad Española de Salud Pública y Administración Sanitaria (SESPAS)²²², que lamenta que se introduzca la vacuna de forma universal en la infancia precoz. Aunque este organismo, no cuestiona la eficacia y seguridad de la vacuna, indican que varios modelos de su efectividad se basan en asunciones aún sin confirmar, señalando entre sus consideraciones reprobatorias, el impacto de la vacuna en la epidemiología de la enfermedad, aumentando posiblemente su frecuencia en personas

mayores, el desconocimiento de la duración de la inmunidad más allá de los 14 años, cuál sería el momento óptimo para la segunda dosis, las repercusiones de la vacunación en la incidencia de herpes-zóster, sobre todo en los no vacunados, el aumento de la gravedad y de las complicaciones debidas a la varicela al cambiar la media de edad de la infección, entre otras. Dados estos motivos, esta sociedad científica se ratifica en su posición de defender el calendario de vacunación vigente en nuestro país en 2015, manteniendo la administración de la vacuna a los 12 años en los niños que no se hayan visto afectados por la enfermedad. Asimismo destacan dentro de sus réplicas, que la vacuna a los 12 años ha permitido la existencia natural de casos de varicela infantil y, un reservorio circulante de gérmenes para mantener la revacunación espontánea y mantenida de toda la población, minimizando de este modo la existencia de casos en adultos, donde la enfermedad suele asociarse a una mayor gravedad.

Para finalizar, dada la discusión científica-sanitaria suscitada en los últimos tiempos, puntualizar que, sólo la monitorización de la incidencia tanto de la varicela como del herpes-zóster y, el conocimiento del comportamiento de ambas enfermedades en aquellos países que utilizan la vacuna, proporcionará respuestas a aquellas cuestiones sobre la modificación de la estrategia de vacunación para reducir al mínimo el impacto directo e indirecto de la enfermedad. Este relevante aspecto debe ser una pieza clave dentro de los programas de salud pública, porque sólo entendiendo en profundidad el proceso de salud-enfermedad de esta afección, seremos capaces de contribuir a mejorar el manejo de los pacientes y de las vacunas, y poder adecuarnos a las nuevas necesidades y demandas sanitarias de la población.

A close-up photograph of water droplets on a glass surface, with a blurred green background. The droplets are of various sizes, some in sharp focus and others blurred, creating a sense of depth. The background is a soft, out-of-focus green, suggesting foliage or a natural setting.

**“Todo debe simplificarse lo
máximo posible, pero no más”**

Albert Einstein

8. Conclusiones

Del siguiente trabajo se desprenden las siguientes conclusiones:

1. Elevada efectividad de la vacuna de la varicela y muy especialmente en un esquema de vacunación de 2 dosis, produciendo una protección óptima frente a la enfermedad en el contexto de brotes escolares.
2. Bajas coberturas de vacunación frente a varicela, sobre todo con la pauta vacunal de dos dosis y en el alumnado hijo de padres extranjeros.
3. La tasa de ataque de la enfermedad varicelosa en el alumnado no vacunado frente a varicela fue un 50% mayor que en aquellos alumnos que habían recibido alguna dosis de vacuna.
4. La distribución de los brotes de varicela está influenciada por la edad del alumnado, siendo los menores de 6 años los más afectados.
5. La mayor edad de padecimiento de la varicela se asocia a una mayor demanda sanitaria y a un mayor consumo de fármacos durante el proceso de la enfermedad, mientras que el absentismo escolar se relaciona con los niños de menor edad.
6. Reducida incidencia de varicela modificada entre el alumnado vacunado, padeciendo una enfermedad varicelosa más leve, otorgando la vacuna una excelente protección contra la enfermedad severa.

7. Altos costes asociados a la enfermedad varicelosa, expresados en pérdida de días de colegio y trabajo de niños y padres/tutores respectivamente, así como un uso elevado de asistencia sanitaria y de tratamientos prescritos.



**"Los libros son los amigos más
silenciosos y constantes; los
consejeros más accesibles y
sabios y los maestros más
pacientes"**

Charles W. Eliot

9. Bibliografía

¹ Salleras L, Pujals JM, Salleras M. Vacuna antivariela-zóster. En: Salleras L. Vacunaciones preventivas. Principios y aplicaciones. 2ª ed. Barcelona: Masson; 2003. p. 311-30.

² Whitley RJ. Virus varicela-zoster. En: Mandell, Douglas, Bennett J. Enfermedades infecciosas. Principios y práctica. Vol. 2. 4ª ed. Buenos Aires: Editorial médica Panamericana; 1997. p. 1506-13.

³ Gershon AA, Takahashi M, Seward J. Vacuna frente a la varicela. In: Plotkin S, Orenstein W, Picazo J. Vacunas. Madrid: Acindes; 2007. p. 803-44.

⁴ Fauci A, Kasper D, Hauser S, Longo D, Jameson JL, Loscalzo J. En: Harrison. Principios de Medicina Interna. 17ª ed. Madrid: McGraw-Hill; 2008.

⁵ Takahashi M, Otsuka T, Okuno Y, Asano Y, Yazaki T. Live vaccine used to prevent the spread of varicella in children in hospital. Lancet. 1974;2(7892):1288-90.

⁶ Ruiz Contreras J, Aristegui Fernández J. Varicela. En: Aristegui J. Vacunaciones en el niño. Bilbao: Ciclo; 2004. p. 654-76.

⁷ Comisión de Salud Pública. Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud. Ministerio de Sanidad y Consumo. Acuerdo 533: Inclusión de la recomendación de vacunación de varicela en el calendario vacunal del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo; 2005.

⁸ Ministerio de Sanidad y Consumo de España. Secretaría General de Sanidad. Dirección General de Salud Pública. Subdirección General de promoción de la Salud y Epidemiología. Varicela, recomendaciones de vacunación y sus implicaciones en Salud Pública. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo; 2005.

⁹ Murciasalud [Internet]. Murcia: Consejería de Sanidad y Política Social; c2002 [citado 26 de julio de 2014]. Indicaciones de vacunación frente a la varicela; [aprox. 13 pantallas]. Disponible en:
<http://www.murciasalud.es/recursos/ficheros/63009-vacunacion.pdf>

¹⁰ Parker AA, Reynolds MA, Leung J, Anderson M, Rey A, Ortega-Sanchez, et al. Challenges to implementing second-dose varicella vaccination during an outbreak in the absence of a routine 2-dose vaccination requirement-Maine, 2006. J Infect Dis. 2008;197(Suppl 2):S101-7.

¹¹ Nguyen MD, Perella D, Watson B, Marin M, Renwick M, Spain CV. Incremental effectiveness of second dose varicella vaccination for outbreak control at an elementary school in Philadelphia, pennsylvania, 2006. Pediatr Infect Dis J. 2010;29(8):685-9.

¹² National Advisory Committee on Immunization. Literature review on one-dose and two-dose varicella vaccination. Can Commun Dis Rep. 2010;36(10):1-24.

¹³ Arnedo-Pena A, Puig-Barberà J, Aznar-Orenga MA, Ballester-Albiol M, Pardo-Serrano F, Bellido-Blasco JB, et al. Varicella vaccine effectiveness

during an outbreak in a partially vaccinated population in Spain. *Pediatr Infect Dis J.* 2006;25(9):774-8.

¹⁴ Valadés FJ, Barrasa A, Peña E, Sánchez JF, Amela C, Pachón I, et al. Brote de varicela en Herrera del Duque (Badajoz). *Gac Sanit.* 2003;17(3):196-203.

¹⁵ Peebles PJE. 1980. The large scale structure of the universe. Princeton University Press, Princeton, NJ.

¹⁶ Instituto de Geociencias [Internet]. Madrid: Centro Mixto del Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC) y de la Universidad Complutense de Madrid (UCM); c2011 [citada el 19 junio 2015]. Tabla cronoestratigráfica internacional; [aprox. 1 pantalla]. Disponible en: <http://www.igeo.ucm-csic.es/images/igeo/noticias/ICS-GeologicalTimescale2013-01Spanish1.JPG>

¹⁷ Davison AJ, Trus BL, Cheng N, Steven AC, Watson MS, Cunningham C, et al. A novel class of herpesvirus with bivalve hosts. *J. Gen. Virol.* 2005;86:41–53.

¹⁸ Grose C. Pangaea and the out-of-Africa model of varicela-zoster virus evolution and phylogeography. *J Virol.* 2012;86(18):9558-65.

¹⁹ McGeoch DJ, Rixon FJ, Davison AJ. Topics in herpesvirus genomics and evolution. *Virus Res.* 2006;117(1):90-104.

- ²⁰ McGeoch DJ, Cook S, Dolan A, Jamieson FE, Telford EAR. Molecular phylogeny and evolutionary timescale for the family of mammalian herpesviruses. *J Mol Biol.* 1995;247:443-58.
- ²¹ Martin RD. *Primate Origins and Evolution.* Princeton, NJ: Princeton University Press; 1990.
- ²² Gray WL, Pumphrey CY, Ruyechan WT, Fletcher TM. The simian varicella virus and varicella zoster virus genomes are similar in size and structure. *J Virol.* 1992;186:562-72.
- ²³ Pakendorf B, Stoneking M. Mitochondrial DNA and human evolution. *Annu Rev Genom Hum Genet.* 2005;6:165-83.
- ²⁴ Grose C. Varicella-zoster virus: less immutable than once thought. *Pediatrics.* 1999;103(5):1027-8.
- ²⁵ Davison AJ, Scott JE. The complete DNA sequence of varicella-zoster virus. *J Gen Virol.* 1986;67(9):1759-816.
- ²⁶ Breuer J, Grose C, Norberg P, Tipples G, Schmid DS. A proposal for a common nomenclature for viral clades that form the species varicella-zoster virus: summary of VZV Nomenclature Meeting 2008, Barts and the London School of Medicine and Dentistry, 24-25 July 2008. *J. Gen. Virol.* 2010;91(4):821-8.

²⁷ Kolesnik M, Sauerbrei A, Franke I, König W, Gollnick H, Bonnekoh B. Varicella outbreak in Indian students in Magdeburg with detection of the African-Indian VZV clade 5. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2011;9(6):444-7.

²⁸ Peters GA, Tyler SD, Grose C, Severini A, Gray MJ, Upton C, et al. A full-genome phylogenetic analysis of varicella-zoster virus reveals a novel origin of replication-based genotyping scheme and evidence of recombination between major circulating clades. *J Virol.* 2006;80:9850-60.

²⁹ Taylor-Robinson, D y Caunt AE. *Varicella Virus.* New York: Springer-Verlag. 1972.

³⁰ Favrod J. *La Chronique de Marius d'Avenches (455-581).* Cahiers Lausannois d'Histoire Médiévale. 2^a ed. Lausanne: 1993.

³¹ Jennings G (1890). Varicella. In *Cyclopaedia of the diseases of children*, vol. I, ed. J.M. Keating, pp 754-66. Philadelphia: J.B. Lippincott.

³² Weller TH. Historical perspective. En: Arvin A, Gershon A. *Varicella-Zoster Virus, virology and clinical management.* Cambridge: Ed. Cambridge University Press. 2000; p. 9-24.

³³ Lerman SJ. Why is chickenpox called chickenpox? *Clin Pediatric (Phila).* 1981;20(2):111-2.

³⁴ Fagge CH. *The principles and practice of medicine.* Philadelphia, Blakiston. 1886. Pp 250-4.

³⁵ Christie, B. Chickenpox. In Infectious Diseases; Epidemiology and clinical practice. 1 ed. 1969. pp 238-55. Edinburgh: Churchill Livingstone.

³⁶ Englund JA y Balfour HH. Varicella and herpes zoster. In Infectious diseases, ed. P. D. Hoeprich and M.C. Jordan. 1989. pp. 942-53. Philadelphia: Lippinott.

³⁷ Juel-Jensen BE, MacCallum FO. Herpes simplex, varicella and zoster. Philadelphia: JB Lippincott; 1972.

³⁸ Tuells J. Orígenes de los virus varicela-zóster y sus vacunas. Vacunas. 2011;12(2):76-81.

³⁹ Laval E. Sobre "viruelas locas o del viento": la llamada varicela. Rev Chil Infect. 2004;21:355-8.

⁴⁰ Heberden W. Commentaries on the history and cure of diseases. Boston:Wellys and Lilly; 1818.

⁴¹ Sergent E, Ribadeau-Dumas L, Babonniex L. Tratado de Patología médica y de Terapéutica Aplicada. Tomo XVI. Infecciones por gérmenes desconocidos. P.81-9. Ed. Pubul. Barcelona, España. 1925.

⁴² Steiner R. Zur Inokulation der Varicellen. Wien Med Wochenschr. 1875;25:306-9.

⁴³ Tyzzer EE. The histology of the skin lesions in varicella. Philippine J Sci. 1906;1:349-75.

⁴⁴ Goodpasture EW, Teague O. Transmission of the virus of herpes febrilis along nerves in experimentally infected rabbits. J Med Res. 1923;44:139-84.

⁴⁵ Von Bokay J. Das Auftreten vder Schafblattern uter besonderen Umständen. Unger Arch Med. 1892;1:159.

⁴⁶ Lipschutz B. Untersuchungen über die Ätiologie der Krankheiten der Herpesgruppe (Herpes zoster, Herpes genitalis, Herpes febrilis). Arch Dermat u Syph Orig. 1921;136:428-82.

⁴⁷ Kundratitz K. Experimentelle Übertragung von Herpes zoster auf Menstchen und die Beziehungen von Herpes zoster zu Varicellen. Z Kinderheilkd. 1925.29:516-22.

⁴⁸ Brunsgaard E. The mutual relation between zoster and varicella. Br J Dermatol Syph. 1932; 44:1-24.

⁴⁹ School Epidemics Committee of Great Britain. Epidemics in schools. Medical Research Council. Special Report Series, No. 227. London: His Majesty's Stationary Office; 1938.

⁵⁰ Garland J. Varicella following exposure to herpes zoster. N Engl J Med. 1943;228:336.

⁵¹ Weller TH, Stoddard MB. Intranuclear inclusion bodies in cultures of human tissue inoculated with varicella vesicle fluid. *J Immunol.* 1952;68:311-9.

⁵² Weller TH. Serial propagation in vitro of agents producing inclusion bodies derived from varicella and herpes zoster. *Proc Soc Exp Biol Med.* 1953;83:340-6.

⁵³ Weller TH, Witton HM. The etiologic agents of varicella and herpes zoster: serological studies with the viruses as propagated in vitro. *J Exp Med.* 1958;108(6):869-90.

⁵⁴ Arvin AM, Gilden D. In: *Fields Virology*. 6. Knipe D, Howley P, editors. Lippincott Williams & Wilkins; 2013. pp. 2015–2057.

⁵⁵ Zerboni L, Sen N, Oliver SL, Arvin AM. Molecular mechanisms of varicella zoster virus pathogenesis. *Nat Rev Microbiol.* 2014;12(3):197-210.

⁵⁶ Cohen JI. The varicella-zoster virus genome. *Curr Top Microbiol Immunol.* 2010;342:1-14.

⁵⁷ Zhang Z, Selariu A, Warden C, Huang G, Huang Y, Zaccheus O, et al. Genome-wide mutagenesis reveals that ORF7 is a novel VZV skin-tropic factor. *PLoS Pathog.* 2010; 6(7): e1000971.

⁵⁸ Gilden DH, Vafai A, Shtram Y, Becker Y, Devlin M, Wellish M. Varicella-zoster virus DNA in human sensory ganglia. *Nature.* 1983;306:478-80.

- ⁵⁹ Arvin AM. Varicella-zoster virus. Clin Microbiol Rev. 1996;9 (3):361-81.
- ⁶⁰ Gershon AA, Steinberg SP y Gelb L. Clinical reinfection with varicela-zoster virus. J Infect Dis. 1984;149(2):137-42.
- ⁶¹ Marin M, Guris D, Chaves SS, Schmid S, Seward JF. Prevention of varicela: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR Recomm Rep. 2007;56(RR-4):1-40.
- ⁶² Ruiz Contreras J, Aristegui Fernández J. Varicela. En: Aristegui J. Vacunaciones en el niño. Bilbao: Ciclo; 2004. p. 654-76.
- ⁶³ Terada K, Kawano S, Shimada Y, Yagi Y, Kataoka N. Recurrent chickenpox after natural infection. Pediatr Infect Dis J. 1996;15(2):179-81.
- ⁶⁴ Lee KG y Cheng MO. Varicella-zoster infection with secondary bacteremia and extensive facial abscesses. Med J Malaysia. 2012;67(5):529.
- ⁶⁵ Kwak BO, Lee MJ, Park HW, Song MK, Chung S y Kim KS. Necrotizing fasciitis and streptococcal toxic shock syndrome secondary to varicella in a healthy child. Korean J Pediatr. 2014;57(12):538-41.
- ⁶⁶ Arvin AM. Virus varicela-zoster. En: Behrman, Kliegman, Arvin. Nelson Tratado de pediatría. Vol. 1. 15 ed. Madrid: McGraw-Hill Interamericana; 1997. p.1123-26.

⁶⁷ Wolthers BO, Thiested E, Gyhrs AF. Varicella-zoster virus infection in a child complicated with bacterial pneumonia. *Ugeskr Laeger*. 2015;26:177.

⁶⁸ Vandepitte WP, Chanveerachai S, Srisarang S. Clinical characteristics and cost of chickenpox hospitalization in Thai children. *J Med Assoc Thai*. 2014;97(Suppl 6):S126-35.

⁶⁹ Leung AK y Robson WL. Orchitis as a complication of chicken pox. *Br J Gen Pract*. 1991;41(344):130.

⁷⁰ Zaki SA, Shanbag P y Bhongade S. Acute glomerulonephritis following varicella infection. *Indian J Nephrol*. 2012;22(1):64.

⁷¹ Guess HA, Broughton DD, Melton LJ, Kurland L. Population-based studies of varicella complications. *Pediatrics*. 1986; 78(4):723-7.

⁷² De Orfy F, Avellón A, Echevarría JE, Sánchez-Seco MP, Trallero G, Cabrerizo M et al. Viral infections of the central nervous system in Spain: a prospective study. *J Med Virol*. 2013. 85(3):554-62.

⁷³ Belay ED, Bresee JS, Holman RC, Khan AS, Shahriari A y Schonberger LB. Reye's syndrome in the United States from 1981 through 1997. *N Engl J Med*. 1999;340(18):1377-82.

⁷⁴ Kimura A. Reye syndrome and Reye-like syndrome. *Nihon Rinsho*. 2011; 69(3):455-9.

⁷⁵ Taga S, Nakamura S, Makita M, Nishiyama O. Adult primary varicella pneumonia: high-resolution computed tomography findings. *Intern Med*. 2014;53(4):331-2.

⁷⁶ Choi R1, Kim GM, Jo IJ, Sim MS, Song KJ, Kim BJ, et al. Incidence and clinical features of herpes simplex viruses (1 and 2) and varicella-zoster virus infections in an adult Korean population with aseptic meningitis or encephalitis. *J Med Virol*. 2014;86(6):957-62.

⁷⁷ Yawn BP, Wollan PC, Sauver JL y Butterfield LC. Herpes zoster eye complications: rates and trends. *Mayo Clin Proc*. 2013;88(6):562-70.

⁷⁸ Salleras L, Salleras M, Salvador P, Soldevila N, Prat A, Garrido P, et al. *Hum Vaccin Immunother*. 2015;11(1):178-84.

⁷⁹ Grabar S, Tattevin P, Selinger-Leneman H, de La Blanchardiere A, de Truchis P, Rabaud C, et al. Incidence of herpes zoster in HIV-infected adults in the combined antiretroviral therapy era: results from the FHDH-ANRS CO4 cohort. *Clin Infect Dis*. 2015;60(8):1269-77.

⁸⁰ Yawn BP y Gilden D. The global epidemiology of herpes zoster. *Neurology*. 2013;81(10):928-30.

⁸¹ McCarter-Spaulding DE. Varicella infection in pregnancy. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs*. 2001;30:667-73.

⁸² Enders G, Miller E. Varicella and herpes zoster in pregnancy and the newborn. In: Arvin AM, Gershon AA, editors. *Varicella-Zoster Virus Virology and Clinical Management*. Cambridge University Press. 2000. pp. 317–347.

⁸³ Tan MP, Koren G. Chickenpox in pregnancy: revisited. *Reprod Toxicol*. 2006;21(4):410–20.

⁸⁴ Sauerbrei A, Wutzler P. The congenital varicella syndrome. *J Perinatol*. 2000;20:548–54.

⁸⁵ Lamont RF, Sobel JD, Carrington D, Mazaki-Tovi S, Kusanovic JP, Vaisbuch E, et al. Varicella zoster virus (chickenpox) infection in pregnancy. *BJOG*. 2011;118(10):1152–62.

⁸⁶ Gershon A. Chickenpox, measles, and mumps. En: Remington J, Klein J, (eds). *Infections of the fetus and newborn infant 5ª edición*. Philadelphia, WB Saunders. 2001. Pp 683–732.

⁸⁷ Sauerbrei A y Wutzler P. Neonatal varicella. *J Perinatol*. 2001;21(8):545–9.

⁸⁸ Daley AJ, Thorpe S, Garland SM. Varicella and the pregnant woman: prevention and management. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*. 2008;48(1):26–33.

⁸⁹ University Clinic of Jena. Laboratory diagnosis of varicella-zoster virus infections. German: DiaSorin; 2005. 8p.

⁹⁰ Gershon A, Gershon M. Pathogenesis and current approaches to control of Varicella-Zoster Virus infections. *Clin Microbiol Rev.* 2013;26(4):728-43.

⁹¹ Leung J, Harpaz R, Baughman AL, Heath K, Loparev V, Vazquez M, et al. Evaluation of laboratory methods for diagnosis of varicella. *Clin. Infect. Dis.* 2010;51(1):23-32.

⁹² Quinlivan M, Sengupta N, Papaevangelou V, Sauerbrei A, Grillner L, Rousseva R, et al. Use of oral fluid to examine the molecular epidemiology of varicella zoster virus in the United kingdom and continental europe. *J. Infect. Dis.* 2013;207(4):588-93.

⁹³ Gershon A, Chen J, LaRussa P, Steinberg S. Varicella-zoster virus, p 1537-48. *In* Murray PR, Baron E, Jorgensen J, Landry M, Pfaller M (ed), *Manual of clinical microbiology*, 9th ed. ASM Press, Washington, DC. 2007.

⁹⁴ Saiman L, LaRussa P, Steinberg S, Zhu J, Baron K, Whittier S, et al. Persistence of immunity to varicella-zoster virus vaccination among health care workers. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2001;22(5):279-83.

⁹⁵ Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica, Instituto de Salud Carlos III Ministerio de Sanidad y Consumo. Protocolo de vigilancia de varicela. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo; 2013.

⁹⁶ Takahashi M, Asano Y, Kamiya H, Baba K, Ozaki T, Otsuka T, et al. Development of varicella vaccine. *J Infect Dis.* 2008;197(Suppl 2):S41-4.

⁹⁷ Clements DA. Varicella vaccination in children. *BioDrugs*. 2000;14(1):49-60.

⁹⁸ Asano Y. A live attenuated varicella vaccine. *Uirusu*. 2009;59(2):249-55.

⁹⁹ World Health Organization. Varicella and herpes zoster vaccines: WHO position paper, June 2014. *Weekly Epidemiological Record* 2014;25:265-88.

¹⁰⁰ World Health Organization [Internet]. Ginebra: WHO; c1948 [citado abril 2014]. Systematic review of available evidence on effectiveness and duration of protection of varicella vaccines; [aprox. 3 pantallas]. Disponible en: http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2014/april/presentations_background_docs/en/

¹⁰¹ World Health Organization [Internet]. Ginebra: WHO; c1948 [actualizado 1993; citado mayo 2014]. Requirements for varicella vaccine (live), WHO Technical Report Series, No. 848, 1994; [aprox. 30 pantallas]. Disponible en : http://www.who.int/biologicals/publications/trs/areas/vaccines/varicella/WHO_TRS_848_A1.pdf

¹⁰² Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS) [Internet]. Madrid: AEMPS; c1997 [actualizado 2006; citado 11 de mayo de 2015]. Ficha técnica de Varilrix; [aprox. 14 pantallas]. Disponible en: http://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/61671/FT_61671.pdf

¹⁰³ Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS) [Internet]. Madrid: AEMPS; c1997 [actualizado 2008; citado 11 de mayo de 2015]. Ficha técnica de Varivax. [aprox. 15 pantallas]. Disponible en:

http://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/65709/FT_65709.pdf

¹⁰⁴ Prevention of varicella. Recommendations of the advisory committee on immunization practices (ACIP). Centers for Disease Control and Prevention. MMWR Recomm Rep. 1996; 45(RR-11):1-36.

¹⁰⁵ Centers for Disease Control and Prevention [Internet]. Atlanta: CDC [actualizado 6 abril 2015; citado 18 junio 2015]. Birth-18 Years Recommended Immunization Schedule; [aprox. 4 pantallas]. Disponible en: <http://www.cdc.gov/vaccines/schedules/downloads/child/0-18yrs-schedule.pdf>

¹⁰⁶ Carrillo-Santistevé P y Lopalco PL. Varicella vaccination: a laboured take-off. Clin Microbiol Infect. 2014;20(Suppl 5):86-91.

¹⁰⁷ National Advisory Committee on Immunization (NACI). An Advisory Committee Statement (ACS). Statement on recommended use of varicella virus vaccine. Can Commun Dis Rep. 1999;25(ACS-1):1-16.

¹⁰⁸ National Advisory Committee on Immunization (NACI). An Advisory Committee Statement (ACS). Varicella vaccination two-dose recommendations. Can Commun Dis Rep. 2010;36(ACS-8):1-26.

¹⁰⁹ National Advisory Committee on Immunization. An Advisory Committee Statement (ACS). Statement on measles-mumps-rubella-varicella vaccine (MMRV, Priorix-Tetra™, GlaxoSmithKline Inc). Can Commun Dis Rep. 2010;36(ACS-9):1-22.

¹¹⁰ Public Health Agency of Canada [Internet]. Ontario: Public Health Agency of Canada [actualizado 30 noviembre 2012; citado 18 junio 2015]. Canadian immunization guide [aprox. 4 pantallas]. Disponible en: <http://www.phac-aspc.gc.ca/publicat/cig-gci/p04-vari-eng.php#schedule>

¹¹¹ Asano Y, Suga S, Yoshikawa T, Kobayashi I, Yazaki T, Shibata M, et al. Experience and reason: twenty year follow-up of protective immunity of the Oka strain live varicella vaccine. *Pediatrics*. 1994;94(4):524-6.

¹¹² Asano Y, Nagai T, Miyata T, Yazaki T, Ito S, Yamanishi K, et al. Long-term protective immunity of recipients of the OKA strain of live varicella vaccine. *Pediatrics* 1985;75(4):667-71.

¹¹³ Sadzot-Delvaux C, Rentier B, Wutzler P, Asano Y, Sadao S, Yoshikawa T, et al. Varicella vaccination in Japan, South Korea and Europe. *J Infect Dis*. 2008;197(Suppl 2):S185-90.

¹¹⁴ Infectious Disease Surveillance Center of Japan. Chickenpox 1982–2004. *Infect Agents Surveill Rep*. 2004;25(12):318-20.

¹¹⁵ Kumagai T, Yamanaka T, Wataya Y, Umetsu A, Kawamura N, Ikeda K, et al. Gelatin-specific humoral and cellular immune responses in children with immediate- and nonimmediate-type reactions to live measles, mumps, rubella, and varicella vaccines. *J Allergy Clin Immunol*. 1997;100(1):130-4.

¹¹⁶ Ozaki T, Nishimura N, Muto T, Sugata K, Kawabe S, Goto K, et al. Safety and immunogenicity of gelatin-free varicella vaccine in epidemiological and serological studies in Japan. *Vaccine* 2005;23(10):1205-8.

¹¹⁷ Vaccine European New Integrated Collaboration Effort (VENICE) [Internet]. Estocolmo: VENICE; c2006 [citado 18 septiembre 2015]. Varicella and herpes zoster surveillance and vaccination recommendations 2010-2011. [aprox. 4 pantallas]. Available from: http://venice.cineca.org/report_final_varicella.pdf

¹¹⁸ European Centre for Disease Prevention and Control. Varicella vaccine in the European Union Stockholm: ECDC; 2014.

¹¹⁹ Torres de Mier MV, Ciaravino G, Sagrado Benito MJ, Martínez de Aragón MV, Masa Calles J y la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica. Situación de la varicela y del herpes zóster en España, 1998-2012. *Boletín epidemiológico semanal*. 2014;22(14):185-200.

¹²⁰ Comité Asesor de Vacunas de la Asociación Española de Pediatría (AEP). Vacunación contra la varicela. En: *Manual de Vacunas en Pediatría*. 2ª ed. 2001. Madrid,2002; p. 316-33.

¹²¹ Asociación Española de Pediatría [Internet]. Madrid: Comité Asesor de Vacunas. Asociación Española de Pediatría; c1949 [citado 19 de mayo de 2010]. Disponible en: <http://www.vacunasaep.org/profesionales/calendarioaep.htm>

¹²² Moreno-Pérez D, Álvarez FJ, Arístegui J, Cilleruelo MJ, Corretger JM, García N, et al. Calendario de vacunaciones de la Asociación Española de Pediatría: recomendaciones 2015. *An Pediatr.* 2015;82(1):44.e1-12.

¹²³ Asociación Española de Pediatría [Internet]. Madrid: Comité Asesor de Vacunas. Asociación Española de Pediatría; c1949 [actualizado 6 octubre 2009; citado 19 de mayo de 2010]. Modificación en las condiciones de dispensación de Varilrix. Disponible en: <http://vacunasaep.org/profesionales/noticias/modificacion-en-las-condiciones-dispensacion-de-varilrix-0>

¹²⁴ Arístegui JA, Moreno-Pérez D. El calendario de vacunación común de mínimos para España: posicionamiento del CAV-AEP. *An Pediatr.* 2014;80:1-5.

¹²⁵ Asano Y, Albrecht P, Vujcic LK, Quinnan GV Jr, Kawakami K, Takahashi M. Five-year follow-up study of recipients of live varicella vaccine using enhanced neutralization and fluorescent antibody membrane antigen assays. *Pediatrics.* 1983;72(3):291-4.

¹²⁶ Krause PR, Klinman DM. Efficacy, immunogenicity, safety and use of live attenuated chickenpox vaccine. *J Pediatr.* 1995;127(4):518-25.

¹²⁷ Varis T, Vesikari T. Efficacy of high-titer live attenuated varicella vaccine in healthy young children. *J Infect Dis.* 1996;174(Suppl 3):S330-4.

¹²⁸ Weibel RE, Neff BJ, Kuter BJ, Guess HA, Rothenberger CA, Fitzgerald AJ, et al. Live attenuates varicella virus vaccine. Efficacy trial in healthy children. N Engl J Med. 1984;310(22):1409-15.

¹²⁹ Kuter BJ, Weibel RE, Guess HA, Matthews H, Morton DH, Neff BJ, et al. Oka/Merck varicella vaccine in healthy children: final report of 2-year efficacy study and 7-year follow-up studies. Vaccine. 1991; 9:643-7.

¹³⁰ Asano Y, Takahashi M. Clinical and serologic testing of live varicella vaccine and two-year follow-up for immunity of the vaccinated children. Pediatrics. 1997;60(6):810-4.

¹³¹ World Health Organization [Internet]. Ginebra: WHO; c1948 [citado abril 2014]. Grading of scientific evidence-table I: Effectiveness of 1 dose varicella vaccination in immunocompetent children (9 months to 12 years of age) in preventing all grades of severity of varicella. [aprox. 4 pantallas]. Disponible en:

http://www.who.int/immunization/position_papers/varicella_grad_effectiveness_1_dose.pdf?ua=1

¹³² World Health Organization [Internet]. Ginebra: WHO; c1948 [citado abril 2014]. Grading of scientific evidence-table II: Effectiveness of 2 doses against all varicella. [aprox. 4 pantallas]. Disponible en:

http://www.who.int/immunization/position_papers/varicella_grad_effectiveness_2_doses.pdf?ua=1

¹³³ Spackova M, Wiese-Posselt M, Dehnert M, Matysiak-Klose D, Heininger U, Siedler A. Comparative varicella vaccine effectiveness during outbreaks in day-care centres. *Vaccine*. 2010;28(3):686-91.

¹³⁴ Gould PL, Leung J, Scott C, Schmid DS, Deng H, Lopez A, et al. An outbreak of varicella in elementary school children with two-dose varicella vaccine recipients-Arkansas, 2006. *Pediatr Infect Dis J*. 2009;28(8):678-81.

¹³⁵ Shapiro ED, Vazquez M, Esposito D, Holabird N, Steinberg SP, Dziura J, et al. Effectiveness of 2 doses of varicella vaccine in children. *J Infect Dis*. 2011;203(3):312-5.

¹³⁶ Mahamud A, Wiseman R, Grytdal S, Basham C, Asghar J, Dang T, et al. Challenges in confirming a varicella outbreak in the two-dose vaccine era. *Vaccine* 2012;30(48):6935-9.

¹³⁷ Cenoz MG, Martínez-Artola V, Guevara M, Ezpeleta C, Barricarte A, Castilla J. Effectiveness of one and two doses of varicella vaccine in preventing laboratory-confirmed cases in children in Navarre, Spain. *Human Vaccin Immunother*. 2013;9(5):1172-6.

¹³⁸ Seward J, Marin M, Vázquez M. Varicella vaccine effectiveness in the US vaccination program: A review. *J Infect Dis*. 2008;197(Suppl 2):S82-9.

¹³⁹ Izurieta H, Strebel P, Blake PA. Postlicensure effectiveness of varicella vaccine during an outbreak in a child care centre. JAMA. 1997;278(18):1495-9.

¹⁴⁰ Buchholz U, Moolenaar R, Peterson C, Mascola L. Varicella outbreaks after vaccine licensure: should they make you chicken? Pediatrics. 1999;104(3):561-3.

¹⁴¹ Dworkin MS, Jennings CE, Roth-Thomas J, Lang JE, Stukenberg C, Lumpkin JR. An Outbreak of Varicella among children attending preschool and elementary school in Illinois. Clin Infect Dis. 2002;35(1):102-4.

¹⁴² 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(24):1909-15.

¹⁴³ 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(1):102-5.

¹⁴⁴ Centers for Disease Control and Prevention. Outbreak of varicella among vaccinated children. Michigan, 2003. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2004;53(18):389-92.

¹⁴⁵ Tugwell BD, Lee LE, Gillette H, Lorber EM, Hedberg K, Cieslak PR. Chickenpox outbreak in a highly vaccinated school population. *Pediatrics*. 2004;113(3):455-9.

¹⁴⁶ 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(3):477-83.

¹⁴⁷ Marin M, Nguyen HQ, Keen J, Jumaan AO, Mellen PM, Hayes, et al. Importance of catch-up vaccination: experience from a varicella outbreak, Maine, 2002-2003. *Pediatrics*. 2005;115(4):900-5.

¹⁴⁸ Haddad MB, Hill MB, Pavia AT, Green CE, Jumaan AO, De AK, et al. Vaccine effectiveness during a varicella outbreak among schoolchildren: Utah, 2002-2003. *Pediatrics*. 2005;115(6):1488-93.

¹⁴⁹ Lopez 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(6):e1070-7.

¹⁵⁰ Varicella outbreak among vaccinated children-Nebraska, 2004. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2006;55(27):749-52.

¹⁵¹ Bayer O, Heininger U, Heiligensetzer C, von Kries R. Metaanalysis of vaccine effectiveness in varicella outbreaks. *Vaccine*. 2007;25(37-38):6655-60.

¹⁵² Liese JG, Cohen C, Rack A, Pirzer K, Eber S, Blum M, et al. The effectiveness of varicella vaccination in children in Germany: a case-control study. *Pediatr Infect Dis J*. 2013;32(9):998-1004.

¹⁵³ Vazquez M, LaRussa PS, Gershon AA, Niccolai LM, Muehlenbein CE, Steinberg SP, et al. Effectiveness over time of varicella vaccine. *JAMA*. 2004;291(7):851-5.

¹⁵⁴ 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. *Pediatr Infect Dis J*. 2004;23(2):132-7.

¹⁵⁵ 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 M*. 2007;356(11):1121-9.

¹⁵⁶ World Health Organization [Internet]. Ginebra: WHO; c1948 [citado 23 diciembre 2009] Vacunas contra la varicela; [aprox. 4 pantallas]. Disponible en: https://www.who.int/immunization/Varicella_spanish.pdf

¹⁵⁷ Boletín Oficial del Estado (BOE). Real Decreto 2210/1995 de 28 de diciembre, por el que se crea la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica. BOE núm 21, 2153-2158 de 24-01-1996.

¹⁵⁸ Región de Murcia. Boletines epidemiológicos de la Región de Murcia Años 2000-2012. Murcia: Región de Murcia, Consejería de Sanidad y Consumo; 2000-2012.

¹⁵⁹ Ramalle E. Enfermería: ¿hacia dónde vamos? Enfermería de Salud Pública. Revista Iberoamericana de Enfermería Comunitaria. 2012; 5(1):5-10.

¹⁶⁰ Garisoain V, Merino M. Enfermería de salud pública en España y Navarra a lo largo del presente siglo. An Sist Sanit Navar. 1997;20(3):373-89.

¹⁶¹ Álvarez-Dardet C, Gascón E, Alfonso MT, Almero A. Los orígenes de la enfermería de salud pública. Gac Sanit. 1988;2(9):290-3.

¹⁶² Bernabeu J, Gascón E. Historia de la enfermería de salud pública en España (1860-1977). Alicante: Universidad de Alicante; 1999.

¹⁶³ World Health Organization. Atención Primaria de Salud. Informe de la Conferencia Internacional sobre Atención Primaria de Salud. Alma-Ata, URSS, 6-12 de septiembre de 1978. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 1978.

¹⁶⁴ Boletín Oficial del Estado (BOE). Real Decreto 2128/1977, de 23 de julio, sobre integración en la universidad de las escuelas de ayudantes técnicos sanitarios como escuelas universitarias de enfermería. (BOE, nº 200, 18716-18717, de 22-08-1977).

¹⁶⁵ Amezcua M. Veinte años después de Alma-Ata. La necesaria renovación de la Utopía. *Index Enferm.* 1999; 24-5:7-9.

¹⁶⁶ Hernández-Martín F. Historia de la Enfermería en España (Desde la antigüedad hasta nuestros días). Madrid: Editorial Síntesis; 1996.

¹⁶⁷ Boletín Oficial del Estado (BOE). Real Decreto 1393/2007, de 29 de octubre, por el que se establece la ordenación de las enseñanzas universitarias oficiales. (BOE, nº 260, 44048, de 30-10-2007).

¹⁶⁸ Boletín Oficial del Estado (BOE). Real Decreto 450/2005, de 22 de abril, sobre especialidades de Enfermería. (BOE, nº 108, 15480-15486, de 06-05-2005).

¹⁶⁹ Gómez L, Tomás C, Germán C, Moreno L. Enfermería de salud pública. En: Piédrola Gil. Medicina Preventiva y Salud Pública. 10ª ed. Barcelona: Masson; 2003.p. 1207-14.

¹⁷⁰ Triviño Z, Sanhueza O. Paradigmas de investigación en enfermería. *Ciencia y Enfermería* 2005; XI(1):17-24.

¹⁷¹ Banegas JR, Díez Gañán L, Toledano MJ. Enfermería en salud pública. En: Piédrola G (ed.). Medicina preventiva y salud pública. 10ª ed. Barcelona: Elsevier; 2008.

¹⁷² Sociedad de Enfermería Familiar y Comunitaria de Asturias [Internet]. Oviedo: Sociedad de Enfermería Familiar y Comunitaria de Asturias [citado 19 junio 2015]. Papel de la enfermería en la vacunación; [aprox. 4 pantallas]. Disponible en:
<http://www.seapaonline.org/uploads/documentacion/Articulos/Papel%20de%20la%20enfermer%C3%ADa%20en%20la%20vacunaci%C3%B3n..pdf>

¹⁷³ Ruiz E. Enfermería y vacunación, la importancia de la prescripción enfermera. Rev enferm CyL. 2011;3(1):2.

¹⁷⁴ Instituto Nacional de Estadística [sitio en Internet]. Madrid: INE; [acceso 23 de diciembre de 2009]. Disponible en: <http://www.ine.es/>

¹⁷⁵ Maldonado G, Greenland S. Simulation study of confounder-selection strategies. Am J Epidemiol. 1993;138(11):923-36.

¹⁷⁶ Landis J, Koch GG. The measurement of observer agreement for categorical data. Biometrics. 1977; 33(1):159-74.

¹⁷⁷ Greenwood M Jr, Yule GU. The statistics of antityphoid and anti-cholera inoculations, and the interpretation of such statistics in general. Proc R Soc Med. 1915;8(part 2):113-94.

¹⁷⁸ Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas. Directrices Internacionales para la Revisión Ética de los estudios Epidemiológicos. Ginebra: CIOMS; 1991.

¹⁷⁹ Boletín Oficial del Estado (BOE). Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre de 1999, de Protección de Datos de Carácter Personal. BOE, nº 298, 43088-43099, de 14-12-1999.

¹⁸⁰ Sánchez- Marenco A, Borja-Pérez C, Rubio-Luengo MA, Peinado-Garrido A, Sola-Fernández C, Castillo-Megías MC. Epidemic outbreak of tuberculosis in a primary and secondary school in Granada (Spain). *An Pediatr*. 2003;58(5):432-7.

¹⁸¹ Galmes-Truyols A, Gimenez-Duran J, Nicolau-Riutort A, Bosch-Isabel C, Vanrell-Berga JM, Portell-Arbona M. Outbreak of hepatitis A in a nursery school. *Biomed Res Int*. 2013;2013:684908.

¹⁸² Vally H, Dowse GK, Eastwood K, Cameron S. An outbreak of chickenpox at a child care centre in Western Australia. Cost to the community and implications for vaccination policy. *Aust N Z J Public Health*. 2007;31(2):113-9.

¹⁸³ Lu L, Suo L, Li J, Zhai L, Zheng Q, PAng X, et al. A varicella outbreak in a school with high one-dose vaccination coverage, Beijing, China. *Vaccine* 2012;30(34):5094-8.

¹⁸⁴ Tafuri S, Martinelli D, De Palma M, Germinario C, Prato R. Report of varicella outbreak in a low vaccination coverage group of otherwise healthy children in Italy: the role of breakthrough and the need of a second dose of vaccine. *Vaccine*. 2010;28(6):1594-7.

¹⁸⁵ Lai CC, Chen SC, Jiang DD. An outbreak of varicella among schoolchildren in Taipei. BMC Public Health. 2011;11:226-31.

¹⁸⁶ Fu J, Wang J, Jiang C, Shi R, Ma T. Outbreak of varicella in a highly vaccinated preschool population. Inf J Infect Dis. 2015;37:14-8.

¹⁸⁷ Kilic A, Ünüvar E, Yilmaz C, Yildiz I, Oguz F, Sidal M. The effectiveness of varicella vaccination during an outbreak in a children's day-care center. Vaccine. 2008;26(27-28):3371-2.

¹⁸⁸ Tafuri S, Martinelli D, Prato R, Germinario C. Vaccine effectiveness evaluation during a varicella outbreak among children of primary schools and day-care centers in a region which adopted UMV. Hum Vaccin Immunother. 2013;9(1):184-8.

¹⁸⁹ Martin-Arribas M. Diseño y validación de cuestionarios. Matronas Profesión. 2004; 5(17):23-9.

¹⁹⁰ Couturier B, Carrat F, Hejblum G, SENTIPAT Study Group. Comparing patients' opinions on the Hospital discharge process collected with a self-reported questionnaire completed via the Internet or through a telephone survey: an ancillary study of the SENTIPAT randomized controlled trial. J Med Internet Res. 2015;17(6):e158.

¹⁹¹ Jiménez-García R, Hernández-Barrera V, Rodríguez-Rieiro C, Carrasco Garrido P, López de Andrés A, Jiménez-Trujillo I, et al. Comparison of self-report influenza vaccination coverage with data from a population based computerized vaccination registry and factors associated with discordance. *Vaccine*. 2014;32(35):4386-92.

¹⁹² Dirección General de Inmigración y Voluntariado. Consejería de Política Social, Mujer e Inmigración. Plan para la integración de personas inmigrantes de la Región de Murcia 2006-2009. Murcia: Consejería de Política Social, Mujer e Inmigración; 2007.

¹⁹³ Livingston PM, Lee SE, McCarty CA, Taylor HR. A comparison of participants with non-participants in a population-based epidemiologic study: the Melbourne Visual Impairment Project. *Ophthalmic Epidemiol*. 1997; 4(2):73-81.

¹⁹⁴ Carlsson F, Merlo J, Lindström M, Ostergren PO, Lithman T. Representativity of a postal public health questionnaire survey in Sweden, with special reference to ethnic differences in participation. *Scand J Public Health*. 2006;34(2):132-9.

¹⁹⁵ Borràs E, Domínguez A, Batalla J, Torner N, Cardenosa N, Nebot M, et al. Vaccination coverage in indigenous and immigrant children under 3 years of age in Catalonia (Spain). *Vaccine*. 2007;25(16):3240-3.

¹⁹⁶ Daskalaki I, Thermitus R, Perella D, Viner K, Spells N, Mohanty S, Lopez A, Johnson C. Varicella outbreak in a daycare: challenges and opportunities for preventing varicella outbreaks in this setting. . *Pediatr Infect Dis J*. 2014;33(4):420-4.

¹⁹⁷ Akmatov MK, Mikolajczyk RT, Kretzschmar M, Kramer A. Attitudes and beliefs of parents about childhood vaccinations in post-soviet countries: the example of Kyrgyzstan. *Pediatr Infect Dis J*. 2009;28:637-40.

¹⁹⁸ Asociación Española de Vacunología (AEV) [Internet]. Madrid: AEV [actualizado 12 abril 2013; citado 7 julio 2015]. Proceso de Atención de Enfermería en el acto vacunal; [aprox. 2 pantallas]. Disponible en: <http://www.vacunas.org/es/info-profesionales/enfermeria/6220-proceso-de-atencion-de-enfermeria-en-el-acto-vacunal>

¹⁹⁹ Sevillano E. Sanidad aprueba con las comunidades adelantar la vacuna de la varicela. *El país*. 29 julio 2015; Secc. España.

²⁰⁰ García Cenoz M, Castilla J, Chamorro J, Martínez-Baz I, Martínez-Artola V, Irisarri F, et al. Impact of universal two-dose vaccination on varicella epidemiology in Navarre, Spain, 2006 to 2012. *Euro Surveill*. 2013;18(32):20552.

²⁰¹ Servicio de Epidemiología de la Comunidad de Madrid. Varicela en la Comunidad de Madrid, años 2001 a 2009. *Boletín Epidemiológico de la Comunidad de Madrid*. 2010;16:3-21.

²⁰² Moreno-Pérez D, Álvarez García FJ, Arístegui Fernández J, Cilleruelo Ortega MJ, Corretger Rauet JM, García Sánchez N, et al. Calendario de vacunaciones de la AEP: recomendaciones 2014. *An Pediatr.* 2014;80(1): 55.e1-e37.

²⁰³ Quian J, Protasio A, Dall'Orso P, Mas M, Romero C, Ferreira N, et al. Estudio de un brote de varicela en un pueblo del Uruguay. *Rev Chil Infect.* 2010;27(1):47-51.

²⁰⁴ Halloran ME, Cochi SL, Lieu TA, Wharton M, Fehrs L. Theoretical epidemiologic and morbidity effects of routine varicella vaccination of preschool children in the United States. *Am J Epidemiol.* 1994;140:81-104.

²⁰⁵ Fine PEM, Zell ER. Outbreaks in highly vaccinated populations: implications for studies of vaccine performance. *Am J Epidemiol.* 1994;139:77-90.

²⁰⁶ Civen R, Lopez AS, Zhang J, Garcia-Herrera J, Schmid SD, Chaves SS, et al. Varicella outbreak epidemiology in an active surveillance site, 1995-2005. *J Infect Dis.* 2008;197(Suppl.2):S114-9.

²⁰⁷ Thomas CA, Shwe T, Bixler D, del Rosario M, Grytdal S, Wang C, et al. Two-dose varicella vaccine effectiveness and rash severity in outbreaks of varicella among public school students. *Pediatr Infect Dis J.* 2014;33(11):1164-8.

²⁰⁸ 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. *Pediatr Infect Dis J*. 2005;24(3):233-6.

²⁰⁹ Verstraeten T, Jumaan AO, Mullooly JP, et al. 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(2).

²¹⁰ Gershon AA. Varicella vaccine: are two doses better than one? *N Engl J Med*. 2002;347:1962-3.

²¹¹ Watson BM, Piercy SA, Plotkin SA, Starr SE. Modified chickenpox in children immunized with the Oka/Merck varicella vaccine. *Pediatrics*. 1993;91:17-22.

²¹² Clements DA. Modified varicella-like syndrome. *Infect Dis Clin North Am*. 1996;10:617-29.

²¹³ Centers for Disease Control and Prevention. Simultaneous administration of varicella vaccine and other recommended childhood vaccines--United States, 1995-1999. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2001;50(47):1058-61.

²¹⁴ Rozenbaum MH, van Hoek AJ, Vegter S, Postma MJ. Cost-effectiveness of varicella vaccination programs: an update of the literature. *Expert Rev Vaccines*. 2008;7(6):753-82.

²¹⁵ De Soárez PC, Novaes HM, Sartori AM. Impact of methodology on the results of economic evaluations of varicella vaccination programs: is it important for decision-making? *Cad Saude Publica*. 2009;25 Suppl 3:S401-14.

²¹⁶ León-Gómez I, Delgado-Sanz C, Jiménez-Jorge S, Flores V, Simón F, Gómez-Barroso D, et al. Excess mortality associated with influenza in Spain in winter 2012. *Gac Sanit*. 2015;29(4):258-65.

²¹⁷ Oviedo M, Domínguez Á, Pilar-Muñoz M. Estimate of influenza cases using generalized linear, additive and mixed models. *Hum Vaccin Immunother*. 2015;11(1):298-301.

²¹⁸ Canova C, Heinrich J, Anto JM, Leynaert B, Smith M, Kuenzli N, et al. The influence of sensitisation to pollens and moulds on seasonal variations in asthma attacks. *Eur Respir J*. 2013;42(4):935-45.

²¹⁹ Heininger U, Baer G, Bonnhoeffer J, Schaad UB. Reliability of varicella history in children and adolescents. *Swiss Med Wkly*. 2005;135(17-18):252-5.

²²⁰ Kavaliotis J, Petridou S, Karabaxoglou D. How reliable is the history of chickenpox? Varicella serology among children up to 14 years of age. *Int J Infect Dis*. 2003;7(4):274-7.

²²¹ Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Nota de prensa de 29 de julio de 2015: El Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad y las Comunidades Autónomas acuerdan vacunar de la varicela en la edad

pediátrica temprana. Madrid: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad; 2015.

²²² Sociedad Española de Salud Pública y Administración Sanitaria. Nota de prensa de 30 de julio de 2015: SESPAS lamenta que se introduzca la vacuna contra la varicela en el calendario de vacunación a los 12-15 meses sin aportar pruebas científicas suficientes. Madrid. SESPAS; 2015.

A photograph of a person with short, light-colored hair, wearing a white t-shirt and dark shorts, sitting on a concrete bench. The person is seen from behind, looking out over a vast, deep blue ocean under a clear sky. The bench is situated on a rocky, light-colored concrete platform. A black bag and some small items are on the ground next to the person. In the distance, a small boat is visible on the right side of the horizon.

**“Una historia no tiene comienzo ni fin:
arbitrariamente uno elige el momento de la
experiencia desde la cual mira hacia atrás o
hacia adelante (...)”**

Graham Greene

10. Anexos

10.1. ÍNDICE DE ANEXOS

Anexo I. Tabla cronoestratigráfica internacional	250
Anexo II. Clasificación de la familia Herpesviridae	252
Anexo III. Evolución de las recomendaciones que el ACIP ⁶¹ han propuesto para la vacunación de la varicela en EE.UU.....	254
Anexo IV. Recomendaciones del ACIP para la vacunación frente a varicela en EE.UU.	256
Anexo V. Calendario vacunal vigente de EE.UU, 2015.	258
Anexo VI. Calendario de vacunaciones rutinarias de la Región de Murcia, 2015.....	264
Anexo VII. Calendario de vacunaciones de la Asociación Española de Pediatría. Recomendaciones del Comité Asesor de Vacunas	266
Anexo VIII. Efectividad de la vacuna de la varicela: resumen de los estudios analizados	272
Anexo IX. Efectividad de 1 dosis de vacuna de la varicela en niños inmunocompetentes de 9 meses a 12 años de edad para la prevención de todos los grados de severidad de la varicela (evidencia disponible dentro de los primeros 10 años tras la vacunación)	278

Anexo X. Efectividad de 1 dosis de vacuna de la varicela en niños inmunocompetentes de 9 meses a 12 años de edad para la prevención de varicela severa (evidencia disponible dentro de los primeros 10 años tras la vacunación).....	280
Anexo XI. Efectividad de la vacuna de la varicela tras la administración de dos dosis de vacuna en individuos inmunocompetentes para la prevención de todos los grados de severidad de la varicela (evidencia disponible dentro de los primeros 5 años después de la administración de la segunda dosis).....	282
Anexo XII. Duración de la protección de una dosis de vacuna de la varicela contra la varicela severa relacionado con el tiempo desde la administración de la vacuna en individuos inmunocompetentes	284
Anexo XIII. Duración de la protección de la vacuna de la varicela en niños inmunocompetentes de 9 meses a 13 años de edad tras la administración de dos dosis de vacuna	286
Anexo XIV. Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica: definición de caso de varicela.....	288
Anexo XV. Encuesta autoadministrada para padres/tutores de los niños.....	292
Anexo XVI. Encuesta telefónica para realizar a los padres o tutores de los niños/as con varicela en este año escolar	298
Anexo XVII. Dictamen favorable del Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca de Murcia	306

Anexo I. Tabla cronoestratigráfica internacional¹⁶



TABLA CRONOESTRATIGRÁFICA INTERNACIONAL

v 2013/01

Comisión Internacional de Estratigrafía

www.stratigraphy.org

Eonotema / Era / Período		Sistema / Época	Piso / Edad	Edad (Ma)	GSSP
Fanerozoico	Cenozoico	Cuaternario	Holoceno	Superior	0.0117
			Pleistoceno	Medio	0.126
		Plioceno	Calabriense		0.781
			Gelasense		1.806
		Neógeno	Piacenziense		2.588
			Zancleanse		3.600
		Mioceno	Messiniense		5.333
			Tortonense		7.246
		Oligoceno	Serravallense		11.62
			Langhiense		13.82
Fanerozoico	Paleógeno	Eoceno	Burdigaliense		15.97
			Aquitaniense		20.44
		Oligoceno	Chattienense		23.03
			Rupeliense		28.1
		Eoceno	Priabonense		33.9
			Bartonense		38.0
		Paleoceno	Luteciense		41.3
			Ypresiense		47.8
		Paleoceno	Thanetiense		56.0
			Selandiense		59.2
Fanerozoico	Paleozoico	Permico	Daniense		61.6
			Maastrichtiense		66.0
		Permico	Campaniense		72.1 ± 0.2
			Santonense		83.6 ± 0.2
		Superior	Coniaciense		86.3 ± 0.5
			Turonense		89.8 ± 0.3
		Cretácico	Cenomaniense		93.9
			Albiense		100.5
		Cretácico	Aptiense		~113.0
			Barremiense		~125.0
Cretácico	Hauteriviense		~129.4		
	Valanginiense		~132.9		
Cretácico	Berriasiense		~139.8		
	Berriasiense		~145.0		

Eonotema / Era / Período		Sistema / Época	Piso / Edad	Edad (Ma)	GSSP	
Fanerozoico	Paleozoico	Carbonífero	Pensilvánico	Altiense		93.9
				Cenomaniense		100.5
		Permico	Daniense		61.6	
			Maastrichtiense		66.0	
		Permico	Campaniense		72.1 ± 0.2	
			Santonense		83.6 ± 0.2	
		Superior	Coniaciense		86.3 ± 0.5	
			Turonense		89.8 ± 0.3	
		Cretácico	Cenomaniense		93.9	
			Albiense		100.5	
Cretácico	Aptiense		~113.0			
	Barremiense		~125.0			
Cretácico	Hauteriviense		~129.4			
	Valanginiense		~132.9			
Cretácico	Berriasiense		~139.8			
	Berriasiense		~145.0			

Eonotema / Era / Período		Sistema / Época	Piso / Edad	Edad (Ma)	GSSP	
Fanerozoico	Paleozoico	Carbonífero	Pensilvánico	Altiense		93.9
				Cenomaniense		100.5
		Permico	Daniense		61.6	
			Maastrichtiense		66.0	
		Permico	Campaniense		72.1 ± 0.2	
			Santonense		83.6 ± 0.2	
		Superior	Coniaciense		86.3 ± 0.5	
			Turonense		89.8 ± 0.3	
		Cretácico	Cenomaniense		93.9	
			Albiense		100.5	
Cretácico	Aptiense		~113.0			
	Barremiense		~125.0			
Cretácico	Hauteriviense		~129.4			
	Valanginiense		~132.9			
Cretácico	Berriasiense		~139.8			
	Berriasiense		~145.0			

Eonotema / Era / Período		Sistema / Época	Piso / Edad	Edad (Ma)	GSSP	
Fanerozoico	Paleozoico	Carbonífero	Pensilvánico	Altiense		93.9
				Cenomaniense		100.5
		Permico	Daniense		61.6	
			Maastrichtiense		66.0	
		Permico	Campaniense		72.1 ± 0.2	
			Santonense		83.6 ± 0.2	
		Superior	Coniaciense		86.3 ± 0.5	
			Turonense		89.8 ± 0.3	
		Cretácico	Cenomaniense		93.9	
			Albiense		100.5	
Cretácico	Aptiense		~113.0			
	Barremiense		~125.0			
Cretácico	Hauteriviense		~129.4			
	Valanginiense		~132.9			
Cretácico	Berriasiense		~139.8			
	Berriasiense		~145.0			

Eonotema / Era / Período		Sistema / Época	Piso / Edad	Edad (Ma)	GSSP	
Fanerozoico	Paleozoico	Carbonífero	Pensilvánico	Altiense		93.9
				Cenomaniense		100.5
		Permico	Daniense		61.6	
			Maastrichtiense		66.0	
		Permico	Campaniense		72.1 ± 0.2	
			Santonense		83.6 ± 0.2	
		Superior	Coniaciense		86.3 ± 0.5	
			Turonense		89.8 ± 0.3	
		Cretácico	Cenomaniense		93.9	
			Albiense		100.5	
Cretácico	Aptiense		~113.0			
	Barremiense		~125.0			
Cretácico	Hauteriviense		~129.4			
	Valanginiense		~132.9			
Cretácico	Berriasiense		~139.8			
	Berriasiense		~145.0			

Eonotema / Era / Período		Sistema / Época	Piso / Edad	Edad (Ma)	GSSP	
Fanerozoico	Paleozoico	Carbonífero	Pensilvánico	Altiense		93.9
				Cenomaniense		100.5
		Permico	Daniense		61.6	
			Maastrichtiense		66.0	
		Permico	Campaniense		72.1 ± 0.2	
			Santonense		83.6 ± 0.2	
		Superior	Coniaciense		86.3 ± 0.5	
			Turonense		89.8 ± 0.3	
		Cretácico	Cenomaniense		93.9	
			Albiense		100.5	
Cretácico	Aptiense		~113.0			
	Barremiense		~125.0			
Cretácico	Hauteriviense		~129.4			
	Valanginiense		~132.9			
Cretácico	Berriasiense		~139.8			
	Berriasiense		~145.0			

Eonotema / Era / Período		Sistema / Época	Piso / Edad	Edad (Ma)	GSSP	
Fanerozoico	Paleozoico	Carbonífero	Pensilvánico	Altiense		93.9
				Cenomaniense		100.5
		Permico	Daniense		61.6	
			Maastrichtiense		66.0	
		Permico	Campaniense		72.1 ± 0.2	
			Santonense		83.6 ± 0.2	
		Superior	Coniaciense		86.3 ± 0.5	
			Turonense		89.8 ± 0.3	
		Cretácico	Cenomaniense		93.9	
			Albiense		100.5	
Cretácico	Aptiense		~113.0			
	Barremiense		~125.0			
Cretácico	Hauteriviense		~129.4			
	Valanginiense		~132.9			
Cretácico	Berriasiense		~139.8			
	Berriasiense		~145.0			

Eonotema / Era / Período		Sistema / Época	Piso / Edad	Edad (Ma)	GSSP	
Fanerozoico	Paleozoico	Carbonífero	Pensilvánico	Altiense		93.9
				Cenomaniense		100.5
		Permico	Daniense		61.6	
			Maastrichtiense		66.0	
		Permico	Campaniense		72.1 ± 0.2	
			Santonense		83.6 ± 0.2	
		Superior	Coniaciense		86.3 ± 0.5	
			Turonense		89.8 ± 0.3	
		Cretácico	Cenomaniense		93.9	
			Albiense		100.5	
Cretácico	Aptiense		~113.0			
	Barremiense		~125.0			
Cretácico	Hauteriviense		~129.4			
	Valanginiense		~132.9			
Cretácico	Berriasiense		~139.8			
	Berriasiense		~145.0			

Eonotema / Era / Período		Sistema / Época	Piso / Edad	Edad (Ma)	GSSP	
Fanerozoico	Paleozoico	Carbonífero	Pensilvánico	Altiense		93.9
				Cenomaniense		100.5
		Permico	Daniense		61.6	
			Maastrichtiense		66.0	
		Permico	Campaniense		72.1 ± 0.2	
			Santonense		83.6 ± 0.2	
		Superior	Coniaciense		86.3 ± 0.5	
			Turonense		89.8 ± 0.3	
		Cretácico	Cenomaniense		93.9	
			Albiense		100.5	
Cretácico	Aptiense		~113.0			
	Barremiense		~125.0			
Cretácico	Hauteriviense		~129.4			
	Valanginiense		~132.9			
Cretácico	Berriasiense		~139.8			
	Berriasiense		~145.0			

Eonotema / Era / Período		Sistema / Época	Piso / Edad	Edad (Ma)	GSSP	
Fanerozoico	Paleozoico	Carbonífero	Pensilvánico	Altiense		93.9
				Cenomaniense		100.5
		Permico	Daniense		61.6	
			Maastrichtiense		66.0	
		Permico	Campaniense		72.1 ± 0.2	
			Santonense		83.6 ± 0.2	
		Superior	Coniaciense		86.3 ± 0.5	
			Turonense		89.8 ± 0.3	
		Cretácico	Cenomaniense		93.9	
			Albiense		100.5	
Cretácico	Aptiense		~113.0			
	Barremiense		~125.0			
Cretácico	Hauteriviense		~129.4			
	Valanginiense		~132.9			
Cretácico	Berriasiense		~139.8			
	Berriasiense		~145.0			

Eonotema / Era / Período		Sistema / Época	Piso / Edad	Edad (Ma)	GSSP	
Fanerozoico	Paleozoico	Carbonífero	Pensilvánico	Altiense		93.9
				Cenomaniense		100.5
		Permico	Daniense		61.6	
			Maastrichtiense		66.0	
		Permico	Campaniense		72.1 ± 0.2	
			Santonense		83.6 ± 0.2	
		Superior	Coniaciense		86.3 ± 0.5	
			Turonense		89.8 ± 0.3	
		Cretácico	Cenomaniense		93.9	
			Albiense		100.5	
Cretácico	Aptiense		~113.0			
	Barremiense		~125.0			
Cretácico	Hauteriviense		~129.4			
	Valanginiense		~132.9			
Cretácico	Berriasiense		~139.8			
	Berriasiense		~145.0			

Eonotema / Era / Período		Sistema / Época	Piso / Edad	Edad (Ma)	GSSP	
Fanerozoico	Paleozoico	Carbonífero	Pensilvánico	Altiense		93.9
				Cenomaniense		100.5
		Permico	Daniense		61.6	
			Maastrichtiense		66.0	
		Permico	Campaniense		72.1 ± 0.2	
			Santonense		83.6 ± 0.2	
		Superior	Coniaciense		86.3 ± 0.5	
			Turonense		89.8 ± 0.3	
		Cretácico	Cenomaniense		93.9	
			Albiense		100.5	
Cretácico	Aptiense		~113.0			
	Barremiense		~125.0			
Cretácico	Hauteriviense		~129.4			
	Valanginiense		~132.9			
Cretácico	Berriasiense		~139.8			
	Berriasiense		~145.0			

Eonotema / Era / Período		Sistema / Época	Piso / Edad	Edad (Ma)	GSSP	
Fanerozoico	Paleozoico	Carbonífero	Pensilvánico	Altiense		93.9
				Cenomaniense		100.5
		Permico	Daniense		61.6	
			Maastrichtiense		66.0	
		Permico	Campaniense		72.1 ± 0.2	
			Santonense		83.6 ± 0.2	
		Superior	Coniaciense		86.3 ± 0.5	
			Turonense		89.8 ± 0.3	
		Cretácico	Cenomaniense		93.9	
			Albiense		100.5	
Cretácico	Aptiense		~113.0			
	Barremiense		~125.0			
Cretácico	Hauteriviense		~129.4			
	Valanginiense		~132.9			
Cretácico	Berriasiense		~139.8			
	Berriasiense		~145.0			

Eonotema / Era / Período		Sistema / Época	Piso / Edad	Edad (Ma)	GSSP	
Fanerozoico	Paleozoico	Carbonífero	Pensilvánico	Altiense		93.9
				Cenomaniense		100.5
		Permico	Daniense		61.6	
			Maastrichtiense		66.0	
		Permico	Campaniense		72.1 ± 0.2	
			Santonense		83.6 ± 0.2	
		Superior	Coniaciense		86.3 ± 0.5	
			Turonense		89.8 ± 0.3	
		Cretácico	Cenomaniense		93.9	
			Albiense		100.5	
Cretácico	Aptiense		~113.0			
	Barremiense		~125.0			
Cretácico	Hauteriviense		~129.4			
	Valanginiense		~132.9			
Cretácico	Berriasiense		~139.8			
	Berriasiense		~145.0			

Eonotema / Era / Período		Sistema / Época	Piso / Edad	Edad (Ma)	GSSP	
Fanerozoico	Paleozoico	Carbonífero	Pensilvánico	Altiense		93.9
				Cenomaniense		100.5
		Permico	Daniense		61.6	
			Maastrichtiense		66.0	
		Permico	Campaniense		72.1 ± 0.2	
			Santonense		83.6 ± 0.2	
		Superior	Coniaciense		86.3 ± 0.5	
			Turonense		89.8 ± 0.3	
		Cretácico	Cenomaniense		93.9	
			Albiense		100.5	
Cretácico	Aptiense		~113.0			
	Barremiense		~125.0			
Cretácico	Hauteriviense		~129.4			
	Valanginiense		~132.9			
Cretácico	Berriasiense		~139.8			
	Berriasiense		~145.0			

Eonotema / Era / Período		Sistema / Época	Piso / Edad	Edad (Ma)	GSSP	
Fanerozoico	Paleozoico	Carbonífero	Pensilvánico	Altiense		93.9
				Cenomaniense		100.5
		Permico	Daniense		61.6	
			Maastrichtiense		66.0	
		Permico	Campaniense		72.1 ± 0.2	
			Santonense		83.6 ± 0.2	
		Superior	Coniaciense		86.3 ± 0.5	
			Turonense		89.8 ± 0.3	
		Cretácico	Cenomaniense		93.9	
			Albiense		100.5	
Cretácico	Aptiense		~113.0			
	Barremiense		~125.0			
Cretácico	Hauteriviense		~129.4			
	Valanginiense		~132.9			
Cretácico	Berriasiense		~139.8			
	Berriasiense		~145.0			

Eonotema / Era / Período		Sistema / Época	Piso / Edad	Edad (Ma)	GSSP	
Fanerozoico	Paleozoico	Carbonífero	Pensilvánico	Altiense		93.9
				Cenomaniense		100.5
		Permico	Daniense		61.6	
			Maastrichtiense		66.0	
		Permico	Campaniense		72.1 ± 0.2	
			Santonense		83.6 ± 0.2	
		Superior	Coniaciense		86.3 ± 0.5	
			Turonense		89.8 ± 0.3	
		Cretácico	Cenomaniense		93.9	
			Albiense		100.5	
Cretácico	Aptiense		~113.0			
	Barremiense		~125.0			
Cretácico	Hauteriviense		~129.4			
	Valanginiense		~132.9			
Cretácico	Berriasiense		~139.8			
	Berriasiense		~145.0			

Eonotema / Era / Período		Sistema / Época	Piso / Edad	Edad (Ma)	GSSP	
Fanerozoico	Paleozoico	Carbonífero	Pensilvánico	Altiense		93.9
				Cenomaniense		100.5
		Permico	Daniense		61.6	
			Maastrichtiense		66.0	
		Permico	Campaniense		72.1 ± 0.2	
			Santonense		83.6 ± 0.2	
		Superior	Coniaciense		86.3 ± 0.5	
			Turonense		89.8 ± 0.3	
		Cretácico	Cenomaniense		93.9	
			Albiense		100.5	
Cretácico	Aptiense		~113.0			
	Barremiense		~125.0			
Cretácico	Hauteriviense		~129.4			
	Valanginiense		~132.9			
Cretácico	Berriasiense		~139.8			
	Berriasiense		~145.0			

Eonotema / Era / Período		Sistema / Época	Piso / Edad	Edad (Ma)	GSSP	
Fanerozoico	Paleozoico	Carbonífero	Pensilvánico	Altiense		93.9
				Cenomaniense		100.5
		Permico	Daniense		61.6	
			Maastrichtiense		66.0	
		Permico	Campaniense		72.1 ± 0.2	
			Santonense		83.6 ± 0.2	
		Superior	Coniaciense		86.3 ± 0.5	
			Turonense		89.8 ± 0.3	
		Cretácico	Cenomaniense		93.9	
			Albiense		100.5	
Cretácico	Aptiense		~113.0			
	Barremiense		~125.0			

La definición del Estándar Global de Límites (GSSP, Global Boundary Stratotype Section and Point) para las escalas de tiempo geológicas, sistemas y eras, es un proceso que aún no ha sido completado. Tampoco para los estratogramas de límite de las unidades del Arcaico y Proterozoico, cuya división inicial se fundamentó en una convención de edades absolutas (GSSA - Global Standard Stratigraphic Ages). Los GSSP oficiales se marcan con el símbolo del "Clavo Dorado" (Golden Spike), que también los materializa en el terreno.

El original de la Tabla, más los detalles de los GSSP (criterio de definición de cada uno, localización geográfica y geológica, correlación, etc.), se actualiza regularmente en la web: <http://www.stratigraphy.org>.

La datación absoluta en millones de años (Ma) para la base del Eoceno y del resto de unidades del Fanerozoico, es solo orientativa, en especial para aquellos límites sin GSSP formal (~Ma). Esos números podrán revisarse en el futuro o recalibrarse geocronométricamente. Los valores indicados provienen de Gradstein et al. (A Geologic Time Scale 2012), exceptuando las dataciones del Pérmico, Triásico y Cretácico, aportadas por las subcomisiones respectivas de la ICS-IUGS.

Traducción al castellano de J.C. Gutiérrez-Merco en colaboración con: Sociedad Geológica de España, Instituto Geológico y Minero de España, Instituto de Geociencias (CSIC-UCM) y Real Academia de Ciencias.

La norma de colores se rige por la de la Comisión del Mapa Geológico del Mundo (CCGM-IUGS) - <http://www.cogni.org>

La norma de colores se rige por la de la Comisión del Mapa Geológico del Mundo (CCGM-IUGS) - <http://www.cogni.org>

La norma de colores se rige por la de la Comisión del Mapa Geológico del Mundo (CCGM-IUGS) - <http://www.cogni.org>

La norma de colores se rige por la de la Comisión del Mapa Geológico del Mundo (CCGM-IUGS) - <http://www.cogni.org>

La norma de colores se rige por la de la Comisión del Mapa Geológico del Mundo (CCGM-IUGS) - <http://www.cogni.org>

Anexo II. Clasificación de la familia Herpesviridae

Anexo II Clasificación de la familia herpes virus

Alfavirus	Tienen la capacidad de permanecer de forma latente en las neuronas y pueden reactivarse en las raíces de ganglios dorsales
* HHV-1: Herpes simple tipo 1 (herpes simple oral y genital, herpes neonatal, gingivostomatitis herpética, queratoconjuntivitis, encefalitis). * HHV-2: Herpes simple tipo 2 (herpes simple oral y genital, meningitis). * HHV-3: Varicela zoster (varicela, herpes zoster, S. De Ramsay-Hunt).	
Betavirus	Ciclo reproductivo lento, las células infectadas aumentan de tamaño. Los virus pueden permanecer de forma latente en glándulas secretoras, células linfoides, riñón y otros tejidos
* HHV-5: Citomegalovirus (neumonitis intersticial, coriorretinitis). * HHV-6: Exantema súbito (roséola), pitiriasis rosada de Gibert. * HHV-7: Pitiriasis rosada de Gibert, exantema súbito, fiebre recurrente en niños, síndrome de fatiga crónica.	
Gammavirus	Se replican principalmente en células linfoblásticas
* HHV-4: Epstein-Barr (mononucleosis, carcinoma nasofaríngeo, linfoma de Burkitt, leucoplasia oral vellosa, linfomas policlonales difusos en SIDA). * HHV-8: Sarcoma de Kaposi, linfomas primarios, enfermedad multicéntrica de Castleman.	

Fuente: Elaboración propia

Anexo III. Evolución de las recomendaciones que el ACIP⁶¹ han propuesto para la vacunación de la varicela en EE.UU.

Tabla 1 Summary of recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) for prevention of varicella- United States, 1996,1999, and 2007

Category	1996 recommendations	1999 recommendations	2007 recommendations
Routine childhood schedules	1 dose recommended at age 12-18 months	No change	2 doses recommended: * 1st dose at age 12-15 months * 2nd dose at age 4-6 years
Adults and adolescents aged ≥ 13 years	2 doses, 4-8 weeks apart Recommended for susceptible persons who have close contact with persons at high risk for serious complications: 1) health-care workers and 2) family contacts of immunocompromised persons Should be considered for susceptible persons at high risk for exposure: 1) persons who live or work in environments in which transmission of VZV is likely (e.g., teachers of young children, child care employees, and residents and staff members in institutional settings), 2) persons who live and work in environments in which transmission can occur (e.g., college students, inmates and staff members of correctional institutions, and military personnel), 3) non pregnant women of childbearing age, and 4) international travelers. Is desirable for others susceptible adolescents 1 dose recommended for all susceptible children aged 19 months-12 years (i.e., those with no history of varicella or vaccination) Contraindicated	2 doses, 4-8 weeks apart No change Recommended for susceptible persons at high risk for exposure or transmission 1) persons who live or work in environments in which transmission of VZV is likely (e.g., teachers of young children, day care employees, and residents and staff members in institutional settings), 2) persons who live and work in environments in which transmission can occur (e.g., college students, inmates and staff members of correctional institutions, and military personnel), 3) non pregnant women of childbearing age, 4) international travelers, and 5) adolescents and adults living in households with children. No change 2 doses, 3 months apart Should be considered for asymptomatic or mild symptomatic HIV-infected children in CDC immunologic and clinical categories N1 or A1 with age-specific CD4+ T-lymphocyte percentages ≥25%	2 doses, 4-8 weeks apart Recommendations for all adolescents and adults without evidence of immunity 2nd dose recommended for all persons who received 1 dose previously 2 doses, 3 months apart Should be considered for HIV-infected children with age-specific CD4+ T-lymphocyte percentages ≥ 15% May be considered for adolescents and adults with CD4 counts ≥200 Recommended prenatal assessment and postpartum vaccination Recommended 2-dose vaccination policy No change Recommended for children attending child care centers, students in all grade levels, and persons attending college or others postsecondary educational institutions
Antenatal screening	None	None	
Outbreak control vaccination	None	Should be considered	
Postexposure vaccination	None	Recommended within 3-5 days	
Vaccination requirements	None	Recommended for children without evidence of immunity attending child care centers and entering elementary school Should be considered for middle school and junior high school students without other evidence of immunity	

Fuente: Morbidity and Mortality Weekly Report 2007

Anexo IV. Recomendaciones del ACIP para la vacunación frente a varicela en EE.UU.

Anexo IV. Recomendaciones de ACIP para la vacunación de la varicela en EE.UU.

Routine Childhood Schedule

- Routine childhood vaccination should be 2 doses
- Preschool-aged children should receive the first dose of varicella vaccine at age 12-15 months
- School-aged children should receive the second dose at age 4-6 years (may be administered earlier provided ≥ 3 months have elapsed after the first dose)

Persons Aged ≥ 13 Years

- Persons aged ≥ 13 years should receive 2 doses of vaccine, doses (4-8 weeks apart).
- All adolescents and adults without evidence of immunity should be vaccinated.
- Because of their increased risk for transmission to persons at high risk for severe disease or their increased risk of exposure, vaccination is especially important for persons without evidence of immunity in the following groups:
 - persons who have close contact with persons at high risk for serious complications (e.g., health-care personnel and household contacts of immunocompromised persons);
 - persons who live or work in environments in which transmission of varicella zoster virus is likely (e.g., teachers, child-care workers, and residents and staff in institutional settings);
 - persons who live and work in environments in which transmission has been reported (e.g., college students, inmates and staff members of correctional institutions, military personnel);
 - nonpregnant women of childbearing age;
 - adolescents and adults living in households with children; and
 - international travelers

Prenatal Assessment and Postpartum Vaccination

Prenatal assessment of women for evidence of varicella immunity is recommended. Upon completion or termination of pregnancy, women who do not have evidence of varicella immunity should be vaccinated

Vaccination of HIV-Infected Persons

Vaccination should be considered for HIV-infected children with age-specific CD4+ T-lymphocyte percentage $\geq 15\%$ and may be considered for adolescents and adults in with CD4+ T-lymphocyte count ≥ 200 cells/ μ L

Outbreak Control

2-dose vaccination policy

Postexposure Prophylaxis

Recommended within 3-5 days

Requirements for Entry to Child Care, School, College, and Other Postsecondary Educational Institutions

All states should require that students at all grade levels (including college) and those in child care centers receive varicella vaccine unless they have other evidence of immunity of varicella

Evidence of Immunity to Varicella

Evidence of immunity to varicella includes any of the following:

- documentation of age-appropriate vaccination with a varicella vaccine:
 - preschool-aged children (i.e., aged ≥ 12 months): 1 dose
 - school-aged children, adolescents, and adults: 2 doses¹
- laboratory evidence of immunity² or laboratory confirmation of disease;
- birth in the United States before 1980³;
- diagnosis or verification of a history of varicella disease by a health-care provider⁴; or
- diagnosis or verification of a history of herpes zoster by a health-care provider.

¹ For children who received their first dose at age < 13 years and for whom the interval between the 2 doses was ≥ 28 days, the second dose is considered valid

² Commercial assays can be used to assess disease-induced immunity, but they lack sensitivity to always detect vaccine-induced immunity (i.e., they might yield false-negative results)

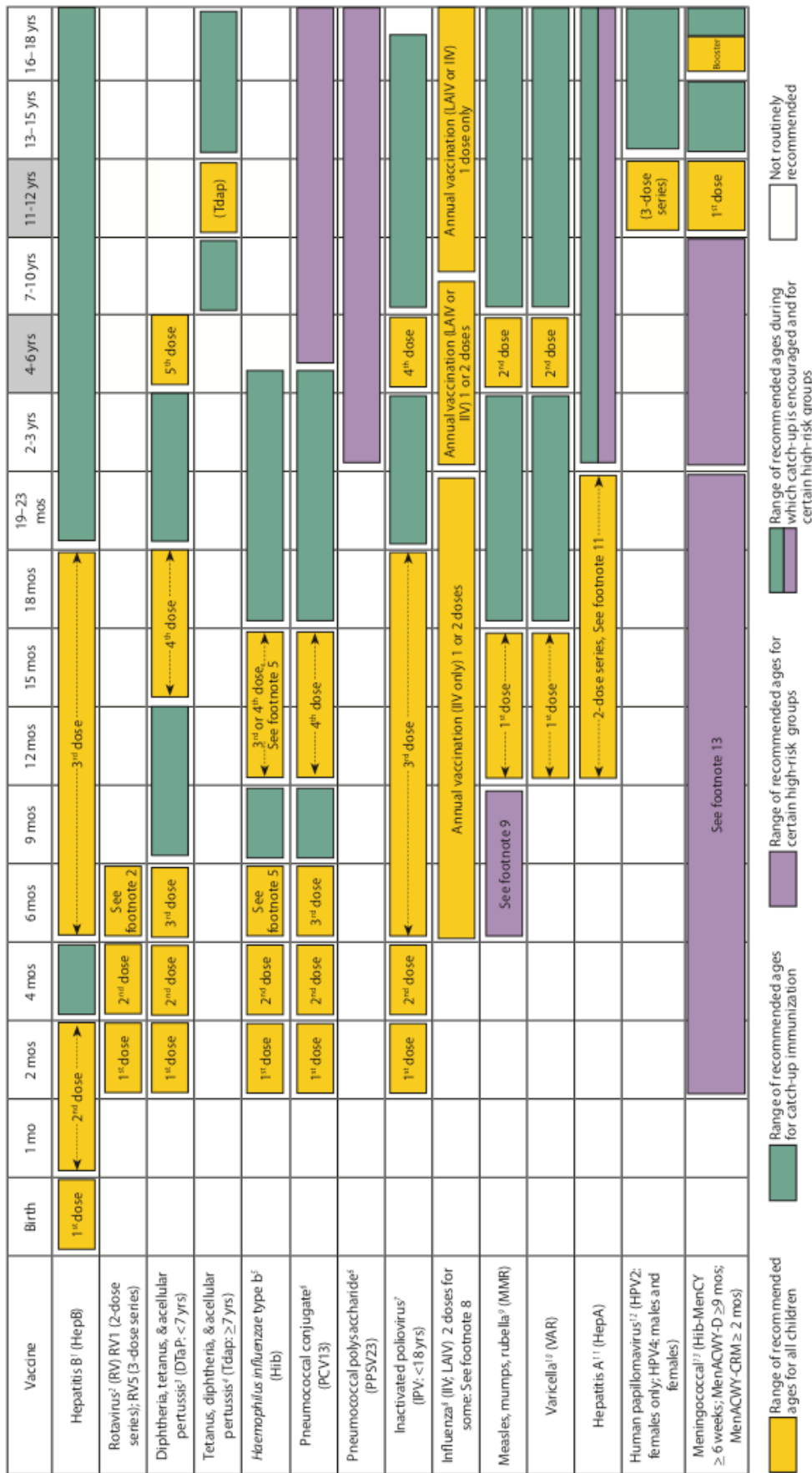
³ For health-care personnel, pregnant women, and immunocompromised persons, birth before 1980 should not be considered evidence of immunity

⁴ Verification of history or diagnosis of typical disease can be provided by any health-care provider (e.g., school or occupational clinic nurse, nurse practitioner, physician assistant, or physician). For persons reporting a history of, or reporting with, atypical or mild cases, assessment by a physician or their designee is recommended, and one of the following should be sought: 1) an epidemiologic link to a typical varicella case or to a laboratory-confirmed case or 2) evidence of laboratory confirmation if it was performed at the time of acute disease. When such documentation is lacking, persons should not be considered as having a valid history of disease because other diseases might mimic mild atypical varicella

Anexo V. Calendario vacunal vigente de EE.UU., 2015

Figure 1. Recommended immunization schedule for persons aged 0 through 18 years – United States, 2015.
(FOR THOSE WHO FALL BEHIND OR START LATE, SEE THE CATCH-UP SCHEDULE (FIGURE 2)).

These recommendations must be read with the footnotes that follow. For those who fall behind or start late, provide catch-up vaccination at the earliest opportunity as indicated by the green bars in Figure 1. To determine minimum intervals between doses, see the catch-up schedule (Figure 2). School entry and adolescent vaccine age groups are shaded.



This schedule includes recommendations in effect as of January 1, 2015. Any dose not administered at the recommended age should be administered at a subsequent visit, when indicated and feasible. The use of a combination vaccine generally is preferred over separate injections of its equivalent component vaccines. Vaccination providers should consult the relevant Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) statement for detailed recommendations, available online at <http://www.cdc.gov/vaccines/hcp/acip-recs/index.html>. Clinically significant adverse events that follow vaccination should be reported to the Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS) online (<http://www.vaers.hhs.gov>) or by telephone (800-822-7967). Suspected cases of vaccine-preventable diseases should be reported to the state or local health department. Additional information, including precautions and contraindications for vaccination, is available from CDC online (<http://www.cdc.gov/vaccines/recs/contraindications.htm>) or by telephone (800-CDC-INFO [800-232-4636]).

This schedule is approved by the Advisory Committee on Immunization Practices (<http://www.cdc.gov/vaccines/acip/>), the American Academy of Pediatrics (<http://www.aap.org>), the American College of Obstetricians and Gynecologists (<http://www.acog.org>), and the American Academy of Family Physicians (<http://www.aafp.org>).

NOTE: The above recommendations must be read along with the footnotes of this schedule.

Footnotes — Recommended immunization schedule for persons aged 0 through 18 years—United States, 2015

For further guidance on the use of the vaccines mentioned below, see: <http://www.cdc.gov/vaccines/hcp/acip-recs/index.html>.

For vaccine recommendations for persons 19 years of age and older, see the Adult Immunization Schedule.

Additional information

- For contraindications and precautions to use of a vaccine and for additional information regarding that vaccine, vaccination providers should consult the relevant ACIP statement available online at <http://www.cdc.gov/vaccines/hcp/acip-recs/index.html>.
- For purposes of calculating intervals between doses, 4 weeks = 28 days. Intervals of 4 months or greater are determined by calendar months.
- Vaccine doses administered 4 days or less before the minimum interval are considered valid. Doses of any vaccine administered ≥ 5 days earlier than the minimum interval or minimum age should not be counted as valid doses and should be repeated as age-appropriate. The repeat dose should be spaced after the invalid dose by the recommended minimum interval. For further details, see *MMWR, General Recommendations on Immunization and Reports* / Vol. 60 / No. 2, Table 1. *Recommended and minimum ages and intervals between vaccine doses* available online at <http://www.cdc.gov/mmwr/pdf/rr/r6002.pdf>.
- Information on travel vaccine requirements and recommendations is available at <http://wwwnc.cdc.gov/travel/destinations/list>.
- For vaccination of persons with primary and secondary immunodeficiencies, see Table 13, "Vaccination of persons with primary and secondary immunodeficiencies," in *General Recommendations on Immunization* (ACIP), available at <http://www.cdc.gov/mmwr/pdf/rr/r6002.pdf>; and American Academy of Pediatrics, "Immunization in Special Clinical Circumstances," in Pickering LK, Baker CJ, Kimberlin DW, Long SS eds. *Red Book: 2012 report of the Committee on Infectious Diseases*, 29th ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics.

1. Hepatitis B (HepB) vaccine. (Minimum age: birth)

Routine vaccination:

At birth:

- Administer monovalent HepB vaccine to all newborns before hospital discharge.
- For infants born to hepatitis B surface antigen (HBsAg)-positive mothers, administer HepB vaccine and 0.5 mL of hepatitis B immune globulin (HBIG) within 12 hours of birth. These infants should be tested for HBsAg and antibody to HBsAg (anti-HBs) 1 to 2 months after completion of the HepB series at age 9 through 18 months (preferably at the next well-child visit).
- If mother's HBsAg status is unknown, within 12 hours of birth administer HepB vaccine regardless of birth weight. For infants weighing less than 2,000 grams, administer HBIG in addition to HepB vaccine within 12 hours of birth. Determine mother's HBsAg status as soon as possible and, if mother is HBsAg-positive, also administer HBIG for infants weighing 2,000 grams or more as soon as possible, but no later than age 7 days.

Doses following the birth dose:

- The second dose should be administered at age 1 or 2 months. Monovalent HepB vaccine should be used for doses administered before age 6 weeks.
- Infants who did not receive a birth dose should receive 3 doses of a HepB-containing vaccine on a schedule of 0, 1 to 2 months, and 6 months starting as soon as feasible. See Figure 2.
- Administer the second dose 1 to 2 months after the first dose (minimum interval of 4 weeks), administer the third dose at least 8 weeks after the second dose AND at least 16 weeks after the first dose. The final (third or fourth) dose in the HepB vaccine series should be administered **no earlier than age 24 weeks**.
- Administration of a total of 4 doses of HepB vaccine is permitted when a combination vaccine containing HepB is administered after the birth dose.

Catch-up vaccination:

- Unvaccinated persons should complete a 3-dose series.
- A 2-dose series (doses separated by at least 4 months) of adult formulation Recombivax HB is licensed for use in children aged 11 through 15 years.
- For other catch-up guidance, see Figure 2.

2. Rotavirus (RV) vaccines. (Minimum age: 6 weeks for both RV1 [Rotarix] and RV5 [RotaTeq])

Routine vaccination:

Administer a series of RV vaccine to all infants as follows:

- If Rotarix is used, administer a 2-dose series at 2 and 4 months of age.
- If RotaTeq is used, administer a 3-dose series at ages 2, 4, and 6 months.
- If any dose in the series was RotaTeq or vaccine product is unknown for any dose in the series, a total of 3 doses of RV vaccine should be administered.

Catch-up vaccination:

- The maximum age for the first dose in the series is 14 weeks, 6 days; vaccination should not be initiated for infants aged 15 weeks, 0 days or older.
- The maximum age for the final dose in the series is 8 months, 0 days.
- For other catch-up guidance, see Figure 2.

3. Diphtheria and tetanus toxoids and acellular pertussis (DTaP) vaccine. (Minimum age: 6 weeks. Exception: DTaP-IPV [Kinrix]: 4 years)

Routine vaccination:

- Administer a 5-dose series of DTaP vaccine at ages 2, 4, 6, 15 through 18 months, and 4 through 6 years. The fourth dose may be administered as early as age 12 months, provided at least 6 months have elapsed since the third dose. However, the fourth dose of DTaP need not be repeated if it was administered at least 4 months after the third dose of DTaP.

3. Diphtheria and tetanus toxoids and acellular pertussis (DTaP) vaccine (cont'd)

Catch-up vaccination:

- The fifth dose of DTaP vaccine is not necessary if the fourth dose was administered at age 4 years or older.
- For other catch-up guidance, see Figure 2.

4. Tetanus and diphtheria toxoids and acellular pertussis (Tdap) vaccine. (Minimum age: 10 years for both Boostrix and Adacel)

Routine vaccination:

- Administer 1 dose of Tdap vaccine to all adolescents aged 11 through 12 years.
- Tdap may be administered regardless of the interval since the last tetanus and diphtheria toxoid-containing vaccine.
- Administer 1 dose of Tdap vaccine to pregnant adolescents during each pregnancy (preferred during 27 through 36 weeks' gestation) regardless of time since prior Td or Tdap vaccination.

Catch-up vaccination:

- Persons aged 7 years and older who are not fully immunized with DTaP vaccine should receive Tdap vaccine as 1 dose (preferably the first in the catch-up series; if additional doses are needed, use Td vaccine). For children 7 through 10 years who receive a dose of Tdap as part of the catch-up series, an adolescent Tdap vaccine dose at age 11 through 12 years should NOT be administered. Td should be administered instead 10 years after the Tdap dose.
- Persons aged 11 through 18 years who have not received Tdap vaccine should receive a dose followed by tetanus and diphtheria toxoid (Td) booster doses every 10 years thereafter.
- Inadvertent doses of DTaP vaccine:
 - If administered inadvertently to a child aged 7 through 10 years may count as part of the catch-up series. This dose may count as the adolescent Tdap dose, or the child can later receive a Tdap booster dose at age 11 through 12 years.
 - If administered inadvertently to an adolescent aged 11 through 18 years, the dose should be counted as the adolescent Tdap booster.
- For other catch-up guidance, see Figure 2.

5. Haemophilus influenzae type b (Hib) conjugate vaccine. (Minimum age: 6 weeks for PRP-T [ACTHIB, DTaP-IPV/Hib (Pentacel)] and Hib-MenCY (MenHibrix)], PRP-OMP [PedvaxHIB or COMVAX], 12 months for PRP-T [Hiberix])

Routine vaccination:

- Administer a 2- or 3-dose Hib vaccine primary series and a booster dose (dose 3 or 4 depending on vaccine used in primary series) at age 12 through 15 months to complete a full Hib vaccine series.
- The primary series with ACTHIB, MenHibrix, or Pentacel consists of 3 doses and should be administered at 2, 4, and 6 months of age. The primary series with PedvaxHib or COMVAX consists of 2 doses and should be administered at 2 and 4 months of age; a dose at age 6 months is not indicated.
- One booster dose (dose 3 or 4 depending on vaccine used in primary series) of any Hib vaccine should be administered at age 12 through 15 months. An exception is Hiberix vaccine. Hiberix should only be used for the booster (final) dose in children aged 12 months through 4 years who have received at least 1 prior dose of Hib-containing vaccine.
- For recommendations on the use of MenHibrix in patients at increased risk for meningococcal disease, please refer to the meningococcal vaccine footnotes and also to *MMWR* February 26, 2014 / 63 (RR01); 1-13, available at <http://www.cdc.gov/mmwr/pdf/rr/r6301.pdf>.

For further guidance on the use of the vaccines mentioned below, see: <http://www.cdc.gov/vaccines/hcp/acip-recs/index.html>.

5. *Haemophilus influenzae* type b (Hib) conjugate vaccine (cont'd)

Catch-up vaccination:

- If dose 1 was administered at ages 12 through 14 months, administer a second (final) dose at least 8 weeks after dose 1, regardless of Hib vaccine used in the primary series.
- If both doses were PRP-OMP (PedvaxHIB or COMVAX), and were administered before the first birthday, the third (and final) dose should be administered at age 12 through 59 months and at least 8 weeks after the second dose.
- If the first dose was administered at age 7 through 11 months, administer the second dose at least 4 weeks later and a third (and final) dose at age 12 through 15 months or 8 weeks after second dose, whichever is later.
- If first dose is administered before the first birthday and second dose administered at younger than 15 months, a third (and final) dose should be given 8 weeks later.
- For unvaccinated children aged 15 months or older, administer only 1 dose.
- For other catch-up guidance, see Figure 2. For catch-up guidance related to MenHibrix, please see the meningococcal vaccine footnotes and also [MMWR February 28, 2014 / 63\(RR01\):1-13](http://www.cdc.gov/mmwr/PDF/rr/r6301.pdf), available at <http://www.cdc.gov/mmwr/PDF/rr/r6301.pdf>.

Vaccination of persons with high-risk conditions:

- Children aged 12 through 59 months who are at increased risk for Hib disease, including chemotherapy recipients and those with anatomic or functional asplenia (including sickle cell disease), human immunodeficiency virus (HIV) infection, immunoglobulin deficiency, or early component complement deficiency, who have received either no doses or only 1 dose of Hib vaccine before 12 months of age, should receive 2 additional doses of Hib vaccine 8 weeks apart; children who received 2 or more doses of Hib vaccine before 12 months of age should receive 1 additional dose.
- For patients younger than 5 years of age undergoing chemotherapy or radiation treatment who received a Hib vaccine dose(s) within 14 days of starting therapy or during therapy, repeat the dose(s) at least 3 months following therapy completion.
- Recipients of hematopoietic stem cell transplant (HSCT) should be revaccinated with a 3-dose regimen of Hib vaccine starting 6 to 12 months after successful transplant, regardless of vaccination history; doses should be administered at least 4 weeks apart.
- A single dose of any Hib-containing vaccine should be administered to unimmunized* children and adolescents 15 months of age and older undergoing an elective splenectomy; if possible, vaccine should be administered at least 14 days before procedure.
- Hib vaccine is not routinely recommended for patients 5 years or older. However, 1 dose of Hib vaccine should be administered to unimmunized* persons aged 5 years or older who have anatomic or functional asplenia (including sickle cell disease) and unvaccinated persons 5 through 18 years of age with human immunodeficiency virus (HIV) infection.
- * Patients who have not received a primary series and booster dose or at least 1 dose of Hib vaccine after 14 months of age are considered unimmunized.

6. Pneumococcal vaccines. (Minimum age: 6 weeks for PCV13, 2 years for PPSV23)

Routine vaccination with PCV13:

- Administer a 4-dose series of PCV13 vaccine at ages 2, 4, and 6 months and at age 12 through 15 months.
- For children aged 14 through 59 months who have received an age-appropriate series of 7-valent PCV (PCV7), administer a single supplemental dose of 13-valent PCV (PCV13).

Catch-up vaccination with PCV13:

- Administer 1 dose of PCV13 to all healthy children aged 24 through 59 months who are not completely vaccinated for their age.
- For other catch-up guidance, see Figure 2.

Vaccination of persons with high-risk conditions with PCV13 and PPSV23:

- All recommended PCV13 doses should be administered prior to PPSV23 vaccination if possible.
- For children 2 through 5 years of age with any of the following conditions: chronic heart disease (particularly cyanotic congenital heart disease and cardiac failure); chronic lung disease (including asthma if treated with high-dose oral corticosteroid therapy); diabetes mellitus; cerebrospinal fluid leak; cochlear implant; sickle cell disease and other hemoglobinopathies; anatomic or functional asplenia; HIV infection; chronic renal failure; nephrotic syndrome; diseases associated with treatment with immunosuppressive drugs or radiation therapy, including malignant neoplasms, leukemias, lymphomas, and Hodgkin's disease; solid organ transplant; or congenital immunodeficiency:
 1. Administer 1 dose of PCV13 if any incomplete schedule of 3 doses of PCV (PCV7 and/or PCV13) were received previously.
 2. Administer 2 doses of PCV13 at least 8 weeks apart if unvaccinated or any incomplete schedule of fewer than 3 doses of PCV (PCV7 and/or PCV13) were received previously.
 3. Administer 1 supplemental dose of PCV13 if 4 doses of PCV7 or other age-appropriate complete PCV7 series were received previously.
- 4. The minimum interval between doses of PCV (PCV7 or PCV13) is 8 weeks.
- 5. For children with no history of PPSV23 vaccination, administer PPSV23 at least 8 weeks after the most recent dose of PCV13.

6. Pneumococcal vaccines (cont'd)

- For children aged 6 through 18 years who have cerebrospinal fluid leak; cochlear implant; sickle cell disease and other hemoglobinopathies; anatomic or functional asplenia; congenital or acquired immunodeficiencies; HIV infection; chronic renal failure; nephrotic syndrome; diseases associated with treatment with immunosuppressive drugs or radiation therapy, including malignant neoplasms, leukemias, lymphomas, and Hodgkin's disease; generalized malignancy; solid organ transplantation; or multiple myeloma:
 1. If neither PCV13 nor PPSV23 has been received previously, administer 1 dose of PCV13 now and 1 dose of PPSV23 at least 8 weeks later.
 2. If PCV13 has been received previously but PPSV23 has not, administer 1 dose of PPSV23 at least 8 weeks after the most recent dose of PCV13.
 3. If PPSV23 has been received but PCV13 has not, administer 1 dose of PCV13 at least 8 weeks after the most recent dose of PPSV23.
- For children aged 6 through 18 years with chronic heart disease (particularly cyanotic congenital heart disease and cardiac failure), chronic lung disease (including asthma if treated with high-dose oral corticosteroid therapy), diabetes mellitus, alcoholism, or chronic liver disease, who have not received PPSV23, administer 1 dose of PPSV23. If PCV13 has been received previously, then PPSV23 should be administered at least 8 weeks after any prior PCV13 dose.
- A single revaccination with PPSV23 should be administered 5 years after the first dose to children with sickle cell disease or other hemoglobinopathies; anatomic or functional asplenia; congenital or acquired immunodeficiencies; HIV infection; chronic renal failure; nephrotic syndrome; diseases associated with treatment with immunosuppressive drugs or radiation therapy, including malignant neoplasms, leukemias, lymphomas, and Hodgkin's disease; generalized malignancy; solid organ transplantation; or multiple myeloma.

Inactivated poliovirus vaccine (IPV). (Minimum age: 6 weeks)

Routine vaccination:

- Administer a 4-dose series of IPV at ages 2, 4, 6 through 18 months, and 4 through 6 years. The final dose in the series should be administered on or after the fourth birthday and at least 6 months after the previous dose.

Catch-up vaccination:

- In the first 6 months of life, minimum age and minimum intervals are only recommended if the person is at risk of imminent exposure to circulating poliovirus (i.e., travel to a polio-endemic region or during an outbreak).
- If 4 or more doses are administered before age 4 years, an additional dose should be administered at age 4 through 6 years and at least 6 months after the previous dose.
- A fourth dose is not necessary if the third dose was administered at age 4 years or older and at least 6 months after the previous dose.
- If both OPV and IPV were administered as part of a series, a total of 4 doses should be administered, regardless of the child's current age. IPV is not routinely recommended for U.S. residents aged 18 years or older.
- For other catch-up guidance, see Figure 2.

Influenza vaccines. (Minimum age: 6 months for inactivated influenza vaccine [IIV], 2 years for live, attenuated influenza vaccine [LAIV])

Routine vaccination:

- Administer influenza vaccine annually to all children beginning at age 6 months. For most healthy, nonpregnant persons aged 2 through 49 years, either LAIV or IIV may be used. However, LAIV should NOT be administered to some persons, including 1) persons who have experienced severe allergic reactions to LAIV, any of its components, or to a previous dose of any other influenza vaccine; 2) children 2 through 17 years receiving aspirin or aspirin-containing products; 3) persons who are allergic to eggs; 4) pregnant women; 5) immunosuppressed persons; 6) children 2 through 4 years of age with asthma or who had wheezing in the past 12 months; or 7) persons who have taken influenza antiviral medications in the previous 48 hours. For all other contraindications and precautions to use of LAIV, see *MMWR* August 15, 2014 / 63(32):691-697 [40 pages] available at <http://www.cdc.gov/mmwr/pdf/wk/mm6332.pdf>.

For children aged 6 months through 8 years:

- For the 2014-15 season, administer 2 doses (separated by at least 4 weeks) to children who are receiving influenza vaccine for the first time. Some children in this age group who have been vaccinated previously will also need 2 doses. For additional guidance, follow dosing guidelines in the 2014-15 ACIP influenza vaccine recommendations, *MMWR* August 15, 2014 / 63(32):691-697 [40 pages] available at <http://www.cdc.gov/mmwr/pdf/wk/mm6332.pdf>.
- For the 2015-16 season, follow dosing guidelines in the 2015 ACIP influenza vaccine recommendations. For persons aged 9 years and older:
 - Administer 1 dose.

For further guidance on the use of the vaccines mentioned below, see: <http://www.cdc.gov/vaccines/hcp/acip-recs/index.html>.

9. **Measles, mumps, and rubella (MMR) vaccine. (Minimum age: 12 months for routine vaccination)**

Routine vaccination:

- Administer a 2-dose series of MMR vaccine at ages 12 through 15 months and 4 through 6 years. The second dose may be administered before age 4 years, provided at least 4 weeks have elapsed since the first dose.
- Administer 1 dose of MMR vaccine to infants aged 6 through 11 months before departure from the United States for international travel. These children should be revaccinated with 2 doses of MMR vaccine, the first at age 12 through 15 months (12 months if the child remains in an area where disease risk is high), and the second dose at least 4 weeks later.
- Administer 2 doses of MMR vaccine to children aged 12 months and older before departure from the United States for international travel. The first dose should be administered on or after age 12 months and the second dose at least 4 weeks later.

Catch-up vaccination:

- Ensure that all school-aged children and adolescents have had 2 doses of MMR vaccine; the minimum interval between the 2 doses is 4 weeks.

10. **Varicella (VAR) vaccine. (Minimum age: 12 months)**

Routine vaccination:

- Administer a 2-dose series of VAR vaccine at ages 12 through 15 months and 4 through 6 years. The second dose may be administered before age 4 years, provided at least 3 months have elapsed since the first dose. If the second dose was administered at least 4 weeks after the first dose, it can be accepted as valid.

Catch-up vaccination:

- Ensure that all persons aged 7 through 18 years without evidence of immunity (see *MMWR* 2007 / 56 [No. RR-4], available at <http://www.cdc.gov/mmwr/pdf/rr/rr5604.pdf>) have 2 doses of varicella vaccine. For children aged 7 through 12 years, the recommended minimum interval between doses is 3 months (if the second dose was administered at least 4 weeks after the first dose, it can be accepted as valid); for persons aged 13 years and older, the minimum interval between doses is 4 weeks.

11. **Hepatitis A (HepA) vaccine. (Minimum age: 12 months)**

Routine vaccination:

- Initiate the 2-dose HepA vaccine series at 12 through 23 months; separate the 2 doses by 6 to 18 months.
- Children who have received 1 dose of HepA vaccine before age 24 months should receive a second dose 6 to 18 months after the first dose.
- For any person aged 2 years and older who has not already received the HepA vaccine series, 2 doses of HepA vaccine separated by 6 to 18 months may be administered if immunity against hepatitis A virus infection is desired.

Catch-up vaccination:

- The minimum interval between the two doses is 6 months.

Special populations:

- Administer 2 doses of HepA vaccine at least 6 months apart to previously unvaccinated persons who live in areas where vaccination programs target older children, or who are at increased risk for infection. This includes persons traveling to or working in countries that have high or intermediate endemicity of infection; men having sex with men; users of injection and non-injection illicit drugs; persons who work with HAV-infected primates or with HAV in a research laboratory; persons with clotting-factor disorders; persons with chronic liver disease; and persons who anticipate close personal contact (e.g., household or regular babysitting) with an international adoptee during the first 60 days after arrival in the United States from a country with high or intermediate endemicity. The first dose should be administered as soon as the adoption is planned, ideally 2 or more weeks before the arrival of the adoptee.

12. **Human papillomavirus (HPV) vaccines. (Minimum age: 9 years for HPV2 [Cervarix] and HPV4 [Gardasil])**

Routine vaccination:

- Administer a 3-dose series of HPV vaccine on a schedule of 0, 1-2, and 6 months to all adolescents aged 11 through 12 years. Either HPV4 or HPV2 may be used for females, and only HPV4 may be used for males.
- The vaccine series may be started at age 9 years.
- Administer the second dose 1 to 2 months after the first dose (minimum interval of 4 weeks); administer the third dose 24 weeks after the first dose and 16 weeks after the second dose (minimum interval of 12 weeks).

Catch-up vaccination:

- Administer the vaccine series to females (either HPV2 or HPV4) and males (HPV4) at age 13 through 18 years if not previously vaccinated.
- Use recommended routine dosing intervals (see Routine vaccination above) for vaccine series catch-up.

Routine vaccination:

- Administer a single dose of Menactra or Menveo vaccine at age 11 through 12 years, with a booster dose at age 16 years.
- Adolescents aged 11 through 18 years with human immunodeficiency virus (HIV) infection should receive a 2-dose primary series of Menactra or Menveo with at least 8 weeks between doses.
- For children aged 2 months through 18 years with high-risk conditions, see below.

Catch-up vaccination:

- Administer Menactra or Menveo vaccine at age 13 through 18 years if not previously vaccinated.
- If the first dose is administered at age 13 through 15 years, a booster dose should be administered at age 16 through 18 years with a minimum interval of at least 8 weeks between doses.
- If the first dose is administered at age 16 years or older, a booster dose is not needed.
- For other catch-up guidance, see Figure 2.

Vaccination of persons with high-risk conditions and other persons at increased risk of disease:

- Children with anatomic or functional asplenia (including sickle cell disease):
 1. Menveo
 - o Children who initiate vaccination at 8 weeks through 6 months: Administer doses at 2, 4, 6, and 12 months of age.
 - o Unvaccinated children 7 through 23 months: Administer 2 doses, with the second dose at least 12 weeks after the first dose AND after the first birthday.
 - o Children 24 months and older who have not received a complete series: Administer 2 primary doses at least 8 weeks apart.
 2. MenHibrix
 - o Children 6 weeks through 18 months: Administer doses at 2, 4, 6, and 12 through 15 months of age.
 - o If the first dose of MenHibrix is given at or after 12 months of age, a total of 2 doses should be given at least 8 weeks apart to ensure protection against serogroups C and Y meningococcal disease.
 3. Menactra
 - o Children 24 months and older who have not received a complete series: Administer 2 primary doses at least 8 weeks apart. If Menactra is administered to a child with asplenia (including sickle cell disease), do not administer Menactra until 2 years of age and at least 4 weeks after the completion of all PCV13 doses.
- Children with persistent complement component deficiency:
 1. Menveo
 - o Children who initiate vaccination at 8 weeks through 6 months: Administer doses at 2, 4, 6, and 12 months of age.
 - o Unvaccinated children 7 through 23 months: Administer 2 doses, with the second dose at least 12 weeks after the first dose AND after the first birthday.
 - o Children 24 months and older who have not received a complete series: Administer 2 primary doses at least 8 weeks apart.
 2. MenHibrix
 - o Children 6 weeks through 18 months: Administer doses at 2, 4, 6, and 12 through 15 months of age.
 - o If the first dose of MenHibrix is given at or after 12 months of age, a total of 2 doses should be given at least 8 weeks apart to ensure protection against serogroups C and Y meningococcal disease.
 3. Menactra
 - o Children 9 through 23 months: Administer 2 primary doses at least 12 weeks apart.
 - o Children 24 months and older who have not received a complete series: Administer 2 primary doses at least 8 weeks apart.
- For children who travel to or reside in countries in which meningococcal disease is hyperendemic or epidemic, including countries in the African meningitis belt or the Hajj, administer an age-appropriate formulation and series of Menactra or Menveo for protection against serogroups A and W meningococcal disease. Prior receipt of MenHibrix is not sufficient for children traveling to the meningitis belt or the Hajj because it does not contain serogroups A or W.
- For children at risk during a community outbreak attributable to a vaccine serogroup, administer or complete an age- and formulation-appropriate series of MenHibrix, Menactra, or Menveo.
- For booster doses among persons with high-risk conditions, refer to *MMWR* 2013 / 62(RR02);1-22, available at <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/r6202a1.htm>.

For other catch-up recommendations for these persons, and complete information on use of meningococcal vaccines, including guidance related to vaccination of persons at increased risk of infection, see *MMWR* March 22, 2013 / 62(RR02);1-22, available at <http://www.cdc.gov/mmwr/pdf/rr/r6202.pdf>.

Anexo VI. Calendario de vacunaciones rutinarias de la Región de Murcia, 2015

EDAD	Difteria	Tétanos	Tos ferina acelular	H influenzae b (Hib)	Hepatitis B	Poliomielitis inactivada	Meningococo C	Triple vírica	Gripe ¹	Neumococo ²	Varicela	V.P.H.
2 meses	X ³	X ³	X ³	X ³	X ³	X ³				X		
4 meses	X ³	X ³	X ³	X ³	X ³	X ³	X			X		
6 meses	X ³	X ³	X ³	X ³	X ³	X ³						
12 meses							X	X		X		
18 meses	X	X	X	X		X						
4 años								X				
6 años	X ⁴	X ⁴	X ⁴									
11-12 años							X ⁵				X ⁶	X ⁷
14 años	X	X										
≥ 60 años									X	X		

1. La vacuna antigripal se administrará rutinariamente, y con periodicidad anual, en aquellos con 60 o más años y entre los 6 meses de edad y los 60 años cuando existan factores de riesgo.

2. La vacuna antineumocócica conjugada se administrará a todos los nacidos a partir del 1 de enero de 2015. En los casos de situaciones de alto riesgo en otras edades, definidas por los correspondientes protocolos del Servicio de Prevención y Protección de la Salud, se podrá administrar una pauta secuencial conjugada-polisacárida simple o una exclusiva de esta última. La vacuna antineumocócica polisacárida se administrará rutinariamente a partir de los 60 años, con una única revacunación en aquellos que la reciban entre los 60 y 65 años.

3. En forma de vacuna hexavalente.

4. Vacuna difteria, tétanos y tos ferina acelular de carga reducida.

5. Para los nacidos en 2004.

6. Para aquellos niños no vacunados previamente o con historia previa de padecimiento incierta o negativa en régimen de dos dosis separadas al menos por un mes.

7. VPH: virus del papiloma humano. Vacunación sistemática en régimen de dos dosis para las nacidas en 2004. Recaptación de las niñas nacidas entre 1997 y 2003 con esquema de vacunación de 0, 1-2 y 6 meses para las de 15 o más años y de 0 y 6 meses para las de 14 o menos años.

Anexo VII Calendario de vacunaciones de la Asociación Española de Pediatría. Recomendaciones del Comité Asesor de Vacunas

CALENDARIO DE VACUNACIONES DE LA ASOCIACIÓN ESPAÑOLA DE PEDIATRÍA 2015
Comité Asesor de Vacunas

Vacuna	Edad en meses						Edad en años		
	0	2	4	6	12 - 15	15 - 18	2 - 3	6	11 - 12
Hepatitis B ¹	HB	HB	HB	HB					
Difteria, tétanos y tosferina ²		DTPa	DTPa	DTPa			DTPa	DTPa o Tdpa	Tdpa
<i>Haemophilus influenzae</i> tipo b ³		Hib	Hib	Hib			Hib		
Poliomielitis ⁴		VPI	VPI	VPI			VPI		
Meningococo C ⁵			MenC		MenC				MenC
Neumococo ⁶		VNC	VNC	VNC	VNC				
Sarampión, rubeola y parotiditis ⁷					SRP			SRP	
Virus del papiloma humano ⁸									VPH
Meningococo B ⁹		MenB	MenB	MenB	MenB				
Rotavirus ¹⁰		RV 3 dosis							
Varicela ¹¹					Var			Var	
Gripe ¹²				Gripe					
Hepatitis A ¹³					HA				
Sistemática Recomendada Grupos de riesgo									

Este calendario de vacunaciones, diseñado para la infancia y la adolescencia, indica las edades en las que se han de administrar las vacunas consideradas por el CAV-AEP con perfil de **sistemáticas**, las que todos los niños en España deberían recibir de forma universal, que incluye las vacunas oficiales ofertadas gratuitamente por cada una de las CC. AA.; de **recomendadas**, que presentan un perfil de sistemática y que el CAV - AEP considera deseable que todos los niños reciban, pero que, por razones de coste - efectividad, su prioridad se establece en función de las posibilidades económicas de su financiación pública; y dirigidas a **grupos de riesgo**, como aquellas que se consideran indicadas para individuos en situaciones ambientales o personales que incrementen la probabilidad de presentar formas graves de la infección o desestabilización de su enfermedad de base. En caso de no llevarse a cabo la vacunación en las edades establecidas, deben aplicarse las recomendaciones de vacunación con las pauta aceleradas o de rescate. Se recomienda consultar el calendario de vacunación de la propia comunidad o ciudad autónoma. Las reacciones adversas se deben notificar a las autoridades sanitarias.

(1) Vacuna antihepatitis B (HB). 3 dosis según 3 pautas equivalentes: 0,1, 6 meses o 0, 2, 6 meses o 2, 4, 6 meses, todas adecuadas para hijos de madres seronegativas (HBsAg -), siendo las 2 primeras pautas también adecuadas para hijos de madres portadoras del virus de la hepatitis B (HBsAg +). Estos últimos recién nacidos (madres HBsAg +) recibirán en las primeras 12 horas de vida la 1ª dosis de vacuna y 0,5 ml de inmunoglobulina antihepatitis B, la 2ª dosis de vacuna a la edad de 1 o 2 meses y la 3ª dosis a los 6 meses de vida. Si la serología materna fuera desconocida deberá administrarse la 1ª dosis de vacuna en las primeras 12 horas de vida e

investigar la serología inmediatamente y, si resultara positiva, administrar 0,5 ml de inmunoglobulina antihepatitis B en la 1ª semana de vida (preferentemente en las primeras 72 horas de vida). La administración de 4 dosis de vacuna HB es aceptable en niños vacunados de la 1ª dosis monocomponente al nacer, seguida de 3 dosis de vacuna hexavalente a los 2, 4 y 6 meses de edad; esta pauta es aceptable para hijos de madres HBsAg +. Los niños y adolescentes no vacunados recibirán a cualquier edad 3 dosis según la pauta 0, 1, 6 meses.

(2) Vacuna frente a la difteria, el tétanos y la tosferina acelular (DTPa/Tdpa). 6 dosis: primovacunación con 3 dosis de vacuna DTPa; refuerzo a los 15-18 meses (4ª dosis) con DTPa; a los 6 años (5ª dosis) con DTPa o con el preparado de baja carga antigénica de difteria y tosferina (Tdpa) y a los 11-12 años (6ª dosis) con Tdpa.

(3) Vacuna conjugada frente al *Haemophilus influenzae* tipo b (Hib). 4 dosis: primovacunación a los 2, 4, 6 meses y refuerzo a los 15-18 meses, (4ª dosis).

(4) Vacuna antipoliomielítica inactivada (VPI). 4 dosis: primovacunación con 3 dosis y refuerzo a los 15-18 meses (4ª dosis).

(5) Vacuna conjugada frente al meningococo C (MenC). 3 dosis de vacuna conjugada monovalente (esquema 1 + 1 + 1): 1 dosis a los 4 meses de edad, otra a los 12 meses de edad y una dosis final a los 11-12 años. Según el preparado vacunal utilizado puede ser necesaria en la primovacunación una dosis (4 meses) o dos dosis (2 y 4 meses de edad).

(6) Vacuna conjugada frente al neumococo (VNC). 4 dosis: las 3 primeras a los 2, 4, 6 meses con un refuerzo entre los 12 y 15 meses de edad (4ª dosis). En caso de inclusión de la VNC en el calendario financiado universal, pauta de 3 dosis: a los 2, 4 y 12 meses de edad.

(7) Vacuna frente al sarampión, la rubeola y la parotiditis (SRP). 2 dosis de vacuna sarampión-rubeola-parotiditis (triple vírica). La 1ª a los 12 meses, y la 2ª a los 2-3 años de edad, preferentemente a los 2 años. En pacientes susceptibles fuera de las edades anteriores, vacunación con 2 dosis con un intervalo de, al menos, 1 mes.

(8) Vacuna frente al virus del papiloma humano (VPH). Sólo para niñas. 2 dosis entre los 11 y los 12 años. Pautas de vacunación según el preparado vacunal: la vacuna tetravalente con pauta de 2 dosis (0 y 6 meses) para niñas entre 9 y 13 años y pauta de 3 dosis (0, 2, 6 meses) si 14 años o más y la bivalente con pauta de 2 dosis (0 y 6 meses) para niñas entre 9 y 14 años, y pauta de 3 dosis (0, 1, 6 meses) si 15 años o más. Es posible su coadministración tanto con las vacunas de MenC, las de hepatitis A y B y con Tdpa.

(9) Vacuna frente al meningococo B (MenB). 4 dosis: las 3 primeras a los 2, 4 y 6 meses, con un refuerzo entre los 12-15 meses de edad. También es posible la administración a los 3, 5 y 7 meses para evitar su posible reactogenicidad.

(10) Vacuna frente al rotavirus (RV). 3 dosis de vacuna frente al rotavirus: a los 2, 4, 6 meses o a los 2, 3, 4 meses. La pauta ha de iniciarse entre las 6 y las 12 semanas de vida y debe completarse antes de las 32 semanas de edad.

(11) Vacuna frente a la varicela (Var). 2 dosis: la 1ª a los 12 meses y la 2ª a los 2-3 años de edad, preferentemente a los 2 años. En pacientes susceptibles fuera de las edades anteriores, vacunación con 2 dosis con un intervalo de, al menos, 1 mes.

(12) Vacuna antigripal (Gripe). Vacunación anual de pacientes con factores de riesgo y sus convivientes (mayores de 6 meses). 1 dosis en mayores de 9 años; entre 6 meses y 9 años se administrarán 2 dosis la 1ª vez, con un intervalo de 1 mes y en los años siguientes, si persiste el factor de riesgo, vacunación anual con 1 dosis.

(13) Vacuna antihepatitis A (HA). 2 dosis, con un intervalo mínimo de 6 meses a partir de los 12 meses de edad. Vacunación de pacientes con indicación por viajes internacionales a países con endemicidad intermedia o alta, o por pertenecer a grupos de riesgo. En el caso de que se incluya la HA en el calendario financiado universal son admisibles otras pautas.

Anexo VIII. Efectividad de la vacuna de la varicela: resumen de los estudios analizados

Anexo VIII. Efectividad de la vacuna de la varicela: resumen de los estudios analizados

Nº	Estudio	Vacuna (dosis)	Efectividad de la vacuna			Categorización de varicela severa
			Todos casos varicela (%)	Varicela moderada o severa (%)	Varicela severa (%)	
1	Arnedo-Pena et al., 2006 España	Varilrix (1)	70	90	100	Suave: <50 lesiones Moderada: 50-500 lesiones Severa: >500 lesiones
2	Buchholz et al., 1999	Varivax (1)	1er grupo= 71 2º grupo=100	1er. grupo= 93 2º grupo=100	N/D	Suave: <50 lesiones Moderada: 50-500 lesiones Severa: >500 lesiones
3	CDC Michigan 2003 (2004)	Varivax (1)	85	98	N/D	Suave: <50 lesiones Moderada: 50-500 lesiones Severa: >500 lesiones o presencia de complicaciones/hospitalización
4	CDC Nebraska, 2004 (2006)	Varivax (1)	81	93	N/D	Suave: <50 lesiones Moderada: 50-500 lesiones Severa: >500 lesiones o presencia de complicaciones/hospitalización
5	Cenoz et al., 2013 España	Varivax (1 y 2)	1ª dosis= 87 2ª dosis= 97	N/D	1ª dosis= 100 2ª dosis= 97	No especificado
6	Clements et al., 1999	Varivax (1)	83 (69-91)	100	100 (no casos con >50 lesiones)	Suave: <50 lesiones Moderada: 51-200 lesiones Severa: >200 lesiones
7	Dworkin et al., 2012	Varivax (1)	Escuela A= 89 Escuela B= 84	N/D	N/D	No especificado
8	Fu et al., 2010 China	Varilrix; Changchun; Shanghai (1)	Varilrix=86 Changchun= 80 Shanghai=93	N/D	N/D	No especificado
10	Galil, Lee et al., 2002	Varivax (1)	44	86	No casos con complicaciones/hospitalizaciones	Suave: <50 lesiones Moderada: 51-500 lesiones Severa: >500 lesiones o presencia de complicaciones

Anexo VIII. Efectividad de la vacuna de la varicela: resumen de los estudios analizados (continuación)

N°	Estudio	Vacuna (dosis)	Efectividad de la vacuna			Categorización de varicela severa
			Todos casos varicela (%)	Varicela moderada o severa (%)	Varicela severa (%)	
11	Gould et al., 2009	Varivax (1 y 2)	1ª dosis= 83 2ª dosis= 88	N/D	1ª dosis= 100 2ª dosis= 100	Suave: 3-50 lesiones Moderada: 51-249 lesiones Severa: ≥ 250 lesiones u hospitalización
12	Haddad et al., 2005	Varivax (1)	Escuela A= 87 Escuela B= 87	Escuela A= 90 Escuela B= 99	N/D; 1 niño vacunado presentó varicela severa que precisó hospitalización	Suave: <50 lesiones Moderada: 50-500 lesiones Severa: >500 lesiones o duración fiebre >5 días o presencia de complicaciones/hospitalización
13	Hohle et al., 2011 Alemania	No especificada (1)	83,2	N/D	N/D	No especificado
14	Huang et al., 2011 Taiwan	Varivax y Varilrix (1)	83	N/D	85	Severa: cualquier caso hospitalizado
15	Izurieta et al., 1997	Varivax (1)	86 (73-92)	100 (96-100)	100 (96-100)	Suave: <50 lesiones Moderada: 50-250 lesiones Severa: >250 lesiones
16	Kilic et al., 2008 Turquía	Okavax (1)	90	100	100	Suave: ≤50 lesiones, fiebre <3 días, sin complicaciones Moderada/Severa: >50 lesiones, fiebre ≥4 días, o complicaciones
17	Lai et al., 2011	Varivax y Varilrix (1)	Por grado: 69, 73 y 100	85,5	N/D	Suave: <50 lesiones Moderada: 50-500 lesiones Severa: >500 lesiones
18	Lee et al., 2004	Varivax (1)	56	90 (solo varicela moderada)	100 (no casos con >500 lesiones)	Suave: <50 lesiones Moderada: 51-500 lesiones Severa: >500 lesiones
19	Lee et al., 2008	Varivax (1)	81	N/D	N/D	Suave: <50 lesiones Moderada: 50-500 lesiones Severa: >500 lesiones
20	Liese et al., 2013	Varilrix; Varivax; Priorix-Tetra (1 y 2)	Solo 1 dosis Varilrix= 72 1 dosis cualquier vacuna=86 2 dosis cualquier vacuna=94,3 (76,4-98,6)	Solo 1 dosis Varilrix=95 1 dosis cualquier vacuna=98	N/D por el bajo número de casos (no casos en vacunados y 3 en no vacunados)	Calculada con una escala, que tiene en cuenta el número y forma de la lesión, grados de fiebre, presencia de complicaciones: Suave: ≤ 7 puntos; Moderado: 8-15 puntos y Severa: ≥ 16 puntos

Anexo VIII. Efectividad de la vacuna de la varicela: resumen de los estudios analizados (continuación)

N°	Estudio	Vacuna (dosis)	Efectividad de la vacuna			Categorización de varicela severa
			Todos casos varicela (%)	Varicela moderada o severa (%)	Varicela severa (%)	
21	Lopez et al., 2006	Varivax (1)	82	97	(no casos hospitalizados)	Suave: <50 lesiones Suave/moderada: 50-249 lesiones Moderada: 250-500 lesiones Severa: >500 lesiones o complicaciones/hospitalización
22	Lu et al., 2012 China	No especificada (1)	89	99	(no casos con complicaciones u hospitalizados)	Suave: <50 lesiones Moderada/Severa: ≥ 50 lesiones
23	Mahamud et al., 2012	Varivax (1 y 2)	Escuela A: 1 dosis= 81 2 dosis= 95 Escuela B: 1 dosis= 80 2 dosis= 84	N/D	N/D	Suave: <50 lesiones Suave/moderada: 50-249 lesiones Moderada: 250-500 lesiones Severa: >500 lesiones o complicaciones/hospitalización
24	Marin et al., 2005	Varivax (1)	89	96	100	Suave: <50 lesiones Moderada: 50-500 lesiones Severa: >500 lesiones, complicaciones/hospitalización
25	Miron et al., 2005 Israel	Varilrix (1)	20	93	(no casos con complicaciones u hospitalizados)	Suave: ≤50 lesiones, fiebre <3 días, sin complicaciones Moderada/Severa: >50 lesiones, fiebre ≥4 días, o complicaciones
26	Nguyen, 2010	Varivax (1 y 2)	1 dosis= 79 2 dosis=95	N/D	N/D	Suave: <50 lesiones y afebril Moderada/Severa: >50 lesiones
27	Parker et al., 2008	Varivax (1)	86,6	100	100	Suave: <50 lesiones Suave/moderada: 50-249 lesiones Moderada: 250-500 lesiones Severa: >500 lesiones o complicaciones
28	Passwell et al., 2004 Israel	Varilrix (1)	92	N/D	N/D	No especificado
29	Quian, 2010	Varilrix	80	N/D	100	Suave: <50 lesiones Moderada: 51-150 lesiones Severa: >150 lesiones u hospitalización
30	Seward et al., 2004	Varivax (1)	79	92	100	Suave: <50 lesiones Moderada: 50-500 lesiones o complicaciones que requieran acudir al médico Severa: >500 lesiones o complicaciones que produzcan hospitalización o muerte

Anexo VIII. Efectividad de la vacuna de la varicela: resumen de los estudios analizados (continuación)

N°	Estudio	Vacuna (dosis)	Efectividad de la vacuna			Categorización de varicela severa
			Todos casos varicela (%)	Varicela moderada o severa (%)	Varicela severa (%)	
31	Shapiro et al., 2011	Varivax; 2 de los 22 controles con 2 dosis recibieron MMRV (1 y 2 dosis)	1 dosis= 86 dosis= 98	N/D	N/D	No especificado
32	Sheffer et al., 2005	Varilrix (1)	88	100	100	No especificado
33	Spackova et al., 2010	Varilrix; Varivax; Priorix-Tetra (1 y 2)	Total Efectividad=72 (59-81) 1 dosis: 61 (44-73) 2 dosis: 95 (79-99) Varivax 1 dosis: 83 (55-93) Varilrix 1 dosis: 49 (21-67) Priorix-Tetra 1 dosis: 49 (21-67) Priorix-Tetra 2 dosis: 93 (71-98)	Total Efectividad=89 (78-94) Varivax 1 dosis: 94 (61-99) Varilrix 1 dosis: 80 (52-92) Priorix-Tetra 1 dosis: 78 (33-93) Priorix-Tetra 2 dosis: 95 (68-99) Enfermedad moderada sola	Total Efectividad= 100 (no casos severos de varicela) Varivax=100 Varilrix=100	Suave: <50 lesiones Moderada: ≥50 lesiones Severa: Cualquier caso hospitalizado
34	Tafari et al., 2010 Italia	No especificada (1)	82	N/D	N/D	Suave: <50 lesiones sin complicaciones Moderada/Severa: ≥50 lesiones, presencia de serias complicaciones, hospitalizaciones o muerte
35	Tafari et al., 2013 Italia	Varilrix; Varivax; Priorix-Tetra (1 y 2)	Guardería: 60 Colegio: 69	100	100	Suave: <50 lesiones sin complicaciones Moderada/Severa: ≥50 lesiones, presencia de serias complicaciones, hospitalizaciones o muerte
36	Tugwell et al., 2004	Varivax (1)	72	N/D	(no casos con >500 lesiones)	No especificado
37	Vally et al., 2007 Australia	Varivax y Varilrix (1)	78	100	100 (no casos severos)	No especificado
38	Vazquez et al., 2001	Varivax (1)	85	97	100	Calculada con una escala, que tiene en cuenta el numero y forma de la lesión, grados de fiebre, presencia de complicaciones: Suave: ≤ 7 puntos; Moderado: 8-15 puntos y Severa: ≥ 16 puntos
39	Vazquez et al., 2004	Varivax (1)	87 (81-91)	98	N/D	Calculada con una escala, que tiene en cuenta el numero y forma de la lesión, grados de fiebre, presencia de complicaciones: Suave: ≤ 7 puntos; Moderado: 8-15 puntos y Severa: ≥ 16 puntos
40	Wang et al., 2013	Varilrix; Baik; Changsheng; Keygen; Shanghai (1)	Total Efectividad (de las 5 vacunas)= 83.4 (71.4-90.3) Baik 1 dosis: 91* Changsheng 1 dosis: 77* * diferencias significativas (p<0,008)	N/D	N/D	No especificado

Anexo IX. Efectividad de 1 dosis de vacuna de la varicela en niños inmunocompetentes de 9 meses a 12 años de edad para la prevención de todos los grados de severidad de la varicela (evidencia disponible dentro de los primeros 10 años tras la vacunación)

GRADE Table 1. Effectiveness of one dose varicella vaccination in immunocompetent children (9 months to 12 years of age) in preventing all grades of severity of varicella (evidence available for within the first 10 years after vaccination)

Population : Immunocompetent children (9 month to 12 years of age)

Intervention: One-dose varicella vaccination

Comparison: Placebo/ No vaccination

Outcome : All grades of severity of varicella disease

What is the scientific evidence of the effectiveness of one dose of varicella vaccination (versus placebo/no vaccination) in preventing all grades of severity of varicella in immunocompetent children (9 months to 12 years of age)?				
			Rating	Adjustment to rating
Quality Assessment	No. of studies/starting rating		40/ Observational ¹	2
	Factors decreasing confidence	Limitation in study design	None serious	0
		Inconsistency	None serious	0
		Indirectness	None serious	0
		Imprecision	None serious	0
		Publication bias	None serious	0
	Factors increasing confidence	Large effect ²	Applicable	+2
		Dose-response	Not applicable	0
		Antagonistic bias and confounding	Not applicable	0
	Final numerical rating of quality of evidence			4
Summary of Findings	Statement on quality of evidence			We are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of effect on health outcome
	Conclusion			A single dose of varicella vaccination is effective to protect children of 9 months to 12 years against all grades of severity of varicella disease. Single dose varicella VE against all grades of disease severity ranged from 20 – 100%, with an approximate mean VE of 80% against all grades of disease severity, irrespective of vaccine type.

Reference List¹⁻⁴⁵

¹ Two systematic reviews (Seward et al.; Bayer et al.) and a syst. rev. done by WHO of the current literature (through October 2013) identified 40 observational studies. Single dose varicella VE against all grades of disease severity ranged from 20 – 100%, with an approximate mean VE of 80% against all grades of disease severity, irrespective of vaccine type. Only one study demonstrated vaccine effectiveness against all varicella to be 20% (95%CI 0%-40%).

² Upgraded by two levels as strong evidence from observational studies of a vaccine effectiveness of 80% or higher with no major residual confounders. In addition to effectiveness on an individual level, decline in incidence in all age groups over time, not only age-group targeted by vaccination program, suggests induction of community protection (Marin et al 2008, Marin et al 2011, Lopez et al 2011, Guris et al 2008).

Anexo X. Efectividad de 1 dosis de vacuna de la varicela en niños inmunocompetentes de 9 meses a 12 años de edad para la prevención de varicela severa (evidencia disponible dentro de los primeros 10 años tras la vacunación)

GRADE Table 2. Effectiveness of one dose varicella vaccination in immunocompetent children (9 months to 12 years of age) in preventing severe varicella (evidence available for within the first 10 years after vaccination)

Population: Immunocompetent children (9 month to 12 years of age)

Intervention: One dose varicella vaccination

Comparison: Placebo/ no vaccination

Outcome: Severe varicella (mostly defined as >500 lesions, complication requiring physician visit, hospitalization, death); two studies defined severe disease as >250 and >200 lesions and two defined severity in accordance with a modified disease severity score from clinical trials

<i>What is the scientific evidence of the effectiveness of one dose of varicella vaccination (versus placebo/no vaccination) in preventing severe varicella disease (≥500 lesions) in immunocompetent children (9 month to 12 years of age)?</i>				
			Rating	Adjustment to rating
Quality Assessment	No. of studies/starting rating		29/ Observational ¹	2
	Factors decreasing confidence	Limitation in study design	None serious	0
		Inconsistency	None serious	0
		Indirectness	None serious	0
		Imprecision	None serious	0
		Publication bias	None serious	0
	Factors increasing confidence	Large effect	Applicable ²	+2
		Dose-response	Not applicable	0
		Antagonistic bias and confounding	Not applicable	0
	Final numerical rating of quality of evidence			4
Summary of Findings	Statement on quality of evidence			We are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of effect on health outcome
	Conclusion			A single dose of varicella vaccination is highly effective to protect children of 9 months to 12 years against severe varicella disease, with vaccine effectiveness (VE) of 95% for preventing moderate-severe disease and VE of 99% for preventing severe disease only.

¹ Two systematic reviews (Seward et al. 2008; Bayer et al. 2007) and a [systematic review](#) conducted by WHO on the current literature (through October 2013) identified 25 relevant observational studies. Included studies provided vaccine effectiveness data on the predefined outcome of severe varicella or on moderate-severe varicella. Studies that did not specifically report a VE value reported that no cases of hospitalization or severe complications were observed. Single dose varicella VE against moderate and severe disease ranged from 78 – 100%, with an approximate mean VE of 95%, irrespective of vaccine type. Of the sixteen studies reporting a VE value against severe varicella, fifteen reported a VE of 100% and only one study (Huang, 2011) reported a VE of 85%.

² Upgraded by two levels as strong evidence from observational studies of a vaccine effectiveness of 80% or higher with no major residual confounders. Vaccine effectiveness against severe varicella was 100% in 15/16 studies. In addition to effectiveness on an individual level, decline in incidence in all age groups over time, not only age-group targeted by vaccination program, suggests induction of community protection (Marin et al 2008, Marin et al 2011, Lopez et al 2011, Guris et al 2008).

Anexo XI. Efectividad de la vacuna de la varicela tras la administración de dos dosis de vacuna en individuos inmunocompetentes para la prevención de todos los grados de severidad de la varicela (evidencia disponible dentro de los primeros 5 años después de la administración de la segunda dosis)

GRADE Table 3. Effectiveness of two doses of varicella vaccination in immunocompetent individuals in preventing all grades of severity of varicella (evidence available for within the first 5 years after the second dose)

Population : Immunocompetent individuals
Intervention: Two doses varicella vaccination
Comparison: Placebo/ No vaccination
Outcome : All grades of severity of varicella disease

<i>What is the scientific evidence of the effectiveness of two doses of varicella vaccination (versus placebo/no vaccination) against all grades of severity of varicella disease in immunocompetent individuals?</i>				
			Rating	Adjustment to rating
Quality Assessment	No. of studies/starting rating		7/observational ⁵	2
	Factors decreasing confidence	Limitation in study design	None serious	0
		Inconsistency	None serious	0
		Indirectness	None serious	0
		Imprecision	None serious	0
		Publication bias	None serious	0
	Factors increasing confidence	Large effect	Applicable ⁶	+2
		Dose-response	Not applicable	0
		Antagonistic bias and confounding	Not applicable	0
	Final numerical rating of quality of evidence			4
Summary of Findings	Statement on quality of evidence			We are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of effect on health outcome
	Conclusion			Two doses of varicella vaccination are effective to protect against all grades of severity of varicella disease. Two-dose varicella VE against all grades of disease severity ranged from 84 – 98%, with an approximate mean VE of 93%, irrespective of vaccine type.

⁵ Vaccine effectiveness of 2 doses of varicella vaccination was assessed in 7 observational studies identified by systematic review of the evidence with seven studies providing nine VE estimates of combined and non-combined varicella vaccine against all grades of disease severity. Cenoz et al. assessed VE against all varicella to be 97%. Gould et al as 88%, Liese et al as 94.3% (95%CI: 76.4 – 98.6%). Mahamud et al. estimated VE in two different settings as 95% and 84% respectively. Shapiro et al assess 98% VE. Spackova et al. provided two VE estimates for different types of vaccines as 93% (95%CI: 71 – 98%) and 95% (95%CI: 79 – 99%) against all grades of disease severity. Nguyen, 2010 estimated VE of two doses to be 95%.

⁶ Quality rating was upgraded by two levels for strong evidence from observational studies of VE of 80% or higher

Anexo XII. Duración de la protección de una dosis de vacuna de la varicela contra la varicela severa relacionado con el tiempo desde la administración de la vacuna en individuos inmunocompetentes

GRADE Table 4. Duration of protection of one dose varicella vaccination against severe varicella in regard to time since vaccination in immunocompetent individuals

Population: Immunocompetent individuals who have received one dose of varicella vaccine

Intervention: One dose varicella vaccination < 5 years

Comparison: One dose varicella vaccination ≥ 5 years

Outcome: Severe varicella (>300 lesions (or >500 lesions), complication requiring physician visit, hospitalization death)

<i>In immunocompetent individuals is protection against severe varicella reduced ≥5 years after one dose of varicella vaccine compared to <5 years after vaccination?</i>				
		Rating	Adjustment to rating	
Quality Assessment	No. of studies/starting rating		3/ observational ⁷	2
	Factors decreasing Confidence	Limitation in study design	None serious	0
		Inconsistency	Serious ⁸	-1
		Indirectness	None serious	0
		Imprecision	None serious	0
		Publication bias	None serious	0
	Factors increasing Confidence	Large effect	Not applicable	0
		Dose-response	Not applicable	0
		Antagonistic bias and confounding	Not applicable	0
	Final numerical rating of quality of evidence			1
Summary of Findings	Statement on quality of evidence		We have very little confidence in the estimate of the effect on the health outcome	
	Conclusion		In two large studies with more than 11 000 children, no higher annual rate of severe breakthrough cases was seen ≥5 years after vaccination than <5 years after vaccination. One large study which examined 10 years of active surveillance data (1995 to 2004) from a sentinel population of 350,000 subjects suggests the number of moderate to severe breakthrough cases is significantly higher ≥5 years after vaccination, than <5 years after vaccination.	

⁷ Observational study (Kuter et al. 2004), active surveillance (Chaves et al. 2007) and prospective cohort study (Baxter et al. 2013) and case-control study (Vasquez et al. 2004) with follow-up time of 10, 10, 14 and 8 years respectively.

⁸ Kuter et al.: No severe case (≥300 lesions) of varicella was reported among break-through cases. Baxter et al.: 13 severe (≥300 lesions) cases <5 years after vaccination (annual rate of severe varicella in break-through cases per 1000person year: for one dose varicella ranges from 0.3 (95%CI: 0.1-1.2) to 0.6 (95%CI: 0.2-1.7)). 15 severe cases ≥5 years after vaccination (annual rate of severe varicella in break-through cases ranges from 0.0 (95%CI: 0.0-0.8) to 0.7 (95%CI: 0.2-1.8)). Chaves et al. 2007 suggests that number of moderate to severe breakthrough cases ≥5 years after vaccination was significantly higher than <5 years after vaccination (odds ratio: 2.6, 95%CI:1.2-.5.8). Vaccine effectiveness against all grades of severity of varicella disease decreased from 97% (p-value: <.001; 95%CI:91-99) in the first year after vaccination to 81% (p-value: .005, 95%CI:40-94%) in year 7-8 years in case-control study with 339 cases suggesting a non-linear decrease in vaccine effectiveness (Vazquez et al 2004).

Anexo XIII. Duración de la protección de la vacuna de la varicela en niños inmunocompetentes de 9 meses a 13 años de edad tras la administración de dos dosis de vacuna

GRADE Table 5. Duration of protection in immunocompetent children (9 months to 13 years of age) after two- dose varicella vaccination

Population: Immunocompetent children (9months-13years)

Intervention: Two dose varicella vaccination

Comparison: One dose varicella vaccination

Outcome: Duration of decreased severe varicella (>500 lesions, complication requiring physician visit, hospitalization, death)

<i>In immunocompetent children (9 months to 12 years of age), what is the evidence for duration of protection against severe varicella with a two-dose versus a one-dose schedule?</i>				
			Rating	Adjustment to rating
Quality Assessment	No. of studies/starting rating		3/ observational ⁹	2
	Factors decreasing confidence	Limitation in study design	None serious	0
		Inconsistency	None serious	0
		Indirectness	None serious	0
		Imprecision	None serious	0
		Publication bias	None serious	0
	Factors increasing confidence	Large effect	Applicable	0
		Dose-response	Not applicable	0
		Antagonistic bias and confounding	Not applicable	0
	Final numerical rating of quality of evidence			2
Summary of Findings	Statement on quality of evidence		Our confidence in the estimate of the effect on the health outcome is limited.	
	Conclusion		Studies do not demonstrate increased duration of protection against severe varicella for two doses of varicella vaccination compared to a single dose varicella vaccination in immunocompetent children. No study reported cases of severe varicella after two doses.	

⁹ RCT (Knuf et al. 2012), observational study (Kuter et al. 2004) and case-control study (Shapiro et al. 2011) follow-up 10, 3, and 2.5 years respectively. Kuter et al.: No severe varicella cases (>300 lesions) after single (MMR and MMR+V) vs. two- doses varicella vaccination (2x MMRV). Knuf et al.: No severe varicella cases (≥150 lesions) after single vs. two- doses varicella vaccination. Shapiro et al. 2011: The matched odds ratio for 2 doses versus 1 dose of the vaccine was 0.053 (95% CI: 0.002–0.320; P < 0.001), no varicella cases after 2nd dose. No severe cases of varicella were reported in either of the studies.

Anexo XIV. Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica: definición de caso de varicela

DEFINICIÓN CLÍNICA DE CASO:

Enfermedad de comienzo repentino con fiebre moderada (37,5–38) y síntomas generales mínimos, y erupción cutánea maculo-papular que se transforman en vesículas durante 3 ó 4 días, que dejan costras granulares. Las diversas fases coexisten y las lesiones son superficiales.

CRITERIO DE CONFIRMACIÓN DE LABORATORIO:

- Aislamiento de virus varicela zóster en muestra clínica (líquido vesicular).
- Identificación del virus por microscopía electrónica.
- Demostración de antígeno por IFD o PCR en muestra clínica
- Demostración de aparición e incremento de marcadores específicos de la infección tales como el interferón y anticuerpos específicos anti-varicela IgM, IgG e IgA en el suero del enfermo, prueba más utilizada en nuestro medio.

No se recomienda la confirmación de laboratorio de rutina. Solo se recomienda en casos letales o en casos en los que se considere clínicamente necesario.

CLASIFICACIÓN DE CASOS:

Probable:

Caso clínicamente compatible, que no está vinculado a otro caso probable

Confirmado:

- Caso confirmado por laboratorio o

- Caso confirmado por vínculo: cumple la definición clínica y está ligado a otro caso probable o confirmado.

Varicela en vacunado:

- **Caso Probable de varicela salvaje en vacunado:** caso vacunado que cumple la definición clínica de varicela con inicio de síntomas < 7 días o > de 42 días desde la vacunación. En estos casos la enfermedad suele ser más leve (con menos de 50 lesiones) y de menor duración.

- **Caso probable de varicela vacunal:** caso vacunado que cumple la definición clínica de varicela con inicio de síntomas entre los 7 y 45 días desde la vacunación.

La confirmación del origen salvaje o vacunal del virus, solo se puede realizar por laboratorio.

Anexo XV. Encuesta autoadministrada para padres/tutores de los niños

Estimados padres de:

Me dirijo a ustedes para solicitarles su colaboración en el estudio sobre la varicela (payuelas) que enfermeros y médicos del Servicio de Salud Pública de Lorca estamos realizando en el municipio de Totana.

El estudio se realiza en niños de 1 a 12 años y nos servirá para conocer como se desarrolla la enfermedad de la varicela en su municipio y determinar las características que ha tenido la misma en cada caso.

Para el citado estudio necesitamos la colaboración tanto de los padres/tutores de los niños que han padecido la enfermedad, como de los que no la hayan padecido. Es muy importante su colaboración (haya pasado su hijo la enfermedad o no), ya que sus respuestas podrán ayudarnos a comprender en mayor medida el efecto de la varicela (payuelas) y su vacuna en los niños de Totana.

Para su conocimiento, le informamos que el citado estudio ha sido aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Virgen de la Arrixaca en febrero de 2010 y que la información que usted nos de será estrictamente confidencial.

Para nosotros es muy importante su participación, por lo que le agradecemos de antemano el interés mostrado.

Si tiene alguna duda puede consultarnos en el teléfono 968 46 83 00 extensión 131 o 132 en horario de 9:00 a 14:00 horas

Reciba un cordial saludo.

El Jefe de Servicio Salud Pública

Fdo.: Dr.

Encuesta para padres y tutores de los niños/as

Vamos a realizar un estudio sobre la varicela en Totana, que nos servirá para conocer como se desarrolla la enfermedad de la varicela en el municipio de Totana y para ello necesitamos su colaboración.

- Por favor, complete esta encuesta y devuélvala al maestro de su niño/a antes de 10 días.
- Toda la información será estrictamente confidencial y bajo ningún concepto será difundida con datos individualizados.
- Su participación es completamente voluntaria, si usted no desea responder alguna de las preguntas, no lo haga.
- Los padres o tutores con más de un niño/a en la escuela y/o guardería deben rellenar una encuesta por separado para cada niño.
- Realizar la encuesta apenas le llevará unos minutos.

Muchas gracias.

1. Nombre del niño: _____

2. Colegio/guardería: _____

3. Curso: _____

4. Nombre de la persona que rellena este formulario: _____

5. Relación con el niño/a: ☐ Padre/Madre ☐ Otros (especificar): _____

6. ¿Cuándo inició su hijo/a la asistencia a esta escuela/guardería?
_____/_____/_____
Día Mes Año

7. ¿Tiene su hijo/a alguna enfermedad? (Por ejemplo: asma, enfermedad de la piel o alguna enfermedad grave)

☐ Sí. Por favor, especifique la enfermedad _____

☐ No

☐ No sé

8. ¿Toma su hijo/a actualmente medicamentos?

☐ Sí. Por favor, especifique los nombres de los medicamentos: _____

☐ No _____

9. ¿Ha tenido su hijo/a la enfermedad de la varicela (payuelas)?

☐ Sí

☐ No

☐ No lo sé

10. En caso afirmativo, ¿a qué edad? _____ años ó _____ meses

11. ¿Ha tenido su hijo/a la varicela (payuelas) durante este curso escolar?

☐ Sí

☐ No

☐ No lo sé

12. ¿Tiene su hijo/a cartilla de vacunación? ☐ Sí ☐ No

Compruebe la cartilla de vacunación de su hijo/a para responder a las siguientes preguntas. Si no tiene la cartilla de vacunación, por favor rellene lo que recuerde.

La vacuna contra la varicela puede estar escrita en el carné de vacunación de su hijo/a como “vacuna contra la varicela” o “VARILRIX” o “VARIVAX”:

13. ¿Ha recibido su hijo la vacuna contra el virus de la varicela?

☐ Sí. Por favor, especifique el número de dosis de vacuna recibidas: ☐ 1

☐ 2

☐ No

14. ¿En que centro sanitario vacunaron a su hijo/a? _____

15. ¿Cómo podemos contactar con usted si necesitáramos más información?

Número de Teléfono: _____

Mejor hora para llamar: _____

¡GRACIAS POR SU COLABORACIÓN!

Anexo XVI. Encuesta telefónica para realizar a los padres o tutores de los niños/as con varicela en este año escolar

Nombre del caso: _____ Número de Identificación: _____

Entrevistado el: ____ / ____ / ____ por _____
Día Mes Año

Registro de llamadas: _____

Buenas días/tardes, soy _____ del Servicio de Salud Pública de Lorca y estamos haciendo una investigación sobre la varicela (payuelas) en el municipio de Totana ¿Puedo hablar con el padre o tutor de _____?

Hola, soy _____ del Servicio de Salud Pública de Lorca y estamos haciendo una investigación sobre la varicela (payuelas) en el municipio de Totana. Como usted ya sabe, algunos niños en la guardería/escuela de su hijo han padecido la varicela durante los meses pasados. Estamos en contacto con todos los padres o tutores de los niños que han tenido varicela desde principios de este año escolar. Estamos haciendo una investigación para determinar las características que ha tenido la enfermedad en este caso. Me gustaría hacerle algunas preguntas sobre la enfermedad de la varicela de su hijo. Esto le llevará aproximadamente 10 minutos. ¿Está dispuesto a responder a algunas preguntas ahora o quiere que le llame en otro momento?

(Para aquellos que se ha obtenido información vía la encuesta escrita reiterarles el agradecimiento.)

Si NO: La mejor hora para llamar sería _____

1. ¿Me puede decir su nombre?, por favor _____

En caso afirmativo:

Antes de comenzar, me gustaría decirle que toda la información que usted me de es confidencial. Ningún nombre será utilizado en los informes. Su participación es completamente voluntaria, usted no tiene que responder a aquella pregunta que no quiera.

Me gustaría contestar cualquier duda que usted tenga ahora o durante el estudio. ¿Tiene alguna pregunta para mí ahora?

2. ¿Tiene otros hijos que asisten a [nombre de la guardería/escuela]?

3. ¿Rellenó la encuesta para _____? (si no llenar la encuesta de los padres)

4. ¿Cuál es su relación con (nombre del niño)?: ☐ Madre ☐ Padre ☐ Otro _____

5. ¿Cuándo aparecieron las primeras vesículas de la varicela en su hijo? (Por favor, trate de recordar la fecha exacta, es muy importante. Por favor, mirar un calendario para ayudar a determinar la fecha si no está seguro.) ____ / ____ / ____
Día mes año

6. Antes de este episodio ¿Ha tenido su hijo la varicela?

☐ Sí

☐ No

☐ No sabe

6a. En caso afirmativo, ¿a qué edad? _____ Años o _____ meses

6b. ¿Quién diagnosticó la varicela de su hijo? (Marque uno)

☐ Pediatra

☐ Los padres / amigos / familiares

☐ Los maestros

☐ Otro, especifique _____

7. ¿Como va su niño a la guardería/colegio? (leer opciones)

☐ En autobús

☐ Andando

☐ En coche

8. ¿Su hijo realiza actividades extraescolares en el colegio?

☐ Sí Díganos cuales _____

☐ No

9. ¿Come su hijo al comedor escolar?

☐ Sí Díganos cuántos días a la semana _____

☐ No

10. ¿Su hijo participó en otras actividades con otros niños?

☐ Sí Díganos cuales: ☐ Boys Scouts

☐ Iglesia

☐ Deportes especificar _____

☐ Otro, por favor, especificar _____

☐ No

11. ¿Estuvo su hijo en contacto con personas con varicela o herpes zóster (culebrina) en casa o en otro lugar en las 3 semanas antes del comienzo de la erupción? ☐ Sí ☐ No ☐ No sé

11a. En caso afirmativo, ¿con quién estuvo en contacto su niño?

☐ Miembro de la familia o persona que viva en el hogar

☐ Amigos

☐ Otros (especificar) _____

11b. ¿Dónde fue la exposición? _____

11c. Fue la exposición a alguien con varicela o herpes zóster? (marque la casilla correcta):

☐ Varicela

☐ Herpes Zóster (culebrina)

11d. ¿Cuál fue la fecha de la exposición del niño con esta persona? _____

(Trate de obtener esta información sobre la exposición a la varicela fuera de la escuela / herpes zóster que se habría producido 10-21 días (media de 14 días) antes del inicio del exantema.)

12. ¿Tomó su niño algún medicamento durante los 30 días antes de la erupción de la varicela (medicamentos tomados por vía oral, los inhaladores, y cremas para la piel)? ☐Sí ☐No

En caso afirmativo:

(Por favor escriba la dosis y la duración de los medicamentos utilizados por su hijo menor):

12a. ¿Cuál es el nombre del medicamento? _____

12b. Dosis ¿Cuántos días se tomó su hijo la medicación? _____

12c. ¿En qué fechas estuvo su niño usando el medicamento? _____

12d. ¿Cómo se administra el medicamento (por vía oral, inhalación, cremas para la piel)? _____

13. ¿Para qué enfermedad fue tomado el medicamento? _____

((Por ejemplo: asma, enfermedad de la piel como el eccema o alguna enfermedad grave))

Ahora voy a hacerle algunas preguntas específicas acerca de la varicela de su hijo.

14. ¿Cuántos días duraron las vesículas, desde el principio hasta la desaparición de las costras? _____

15. En la etapa más grave de la varicela de su hijo, ¿cuántas lesiones había en su cuerpo, (leer opciones)?

☐Menos de 50 lesiones (todas se podía contar en 30 segundos o menos). ¿Cuántas? ____

☐De 50 a 249 lesiones (mucha piel se ha visto afectada, pero había un área limpia, al menos, tan grande como la mano del niño)

☐De 250 a 500 lesiones (mucha piel se ha visto afectada, pero las zonas claras no eran lo suficientemente grandes para caber la mano del niño, sin tocar otras lesiones.)

☐Más de 500 lesiones (muchas lesiones estaban presentes, y en algunas zonas no se veía la piel normal entre las zonas donde se encontraron lesiones)

16. ¿La aparición de ampollas de la varicela en su hijo se produjo en todo el cuerpo o sólo en una parte del cuerpo?

☐ generalizado (en todas partes)

☐ localizado (sólo en un área del cuerpo), ¿donde tuvo la erupción? _____

16a. ¿En que lugar del cuerpo comenzaron las ampollas? (por ejemplo: cara, tronco) _____

- 16b. ¿Hacia dónde se propagaron las ampollas de la varicela? _____
17. ¿Tuvo su hijo fiebre durante la enfermedad de la varicela? ☐ Sí ☐ No ☐ No sé
- 17a. En caso afirmativo, ¿cómo midió la temperatura?
- ☐ Con el tacto.
- ☐ Con el termómetro ¿Cuál fue la temperatura más alta que alcanzó? _____
- 17b. ¿Cuántos días tuvo su niño fiebre? _____ Días
18. En la peor etapa de la enfermedad, ¿cómo se encontraba su hijo? (leer opciones)
- ☐ No parecía estar enfermo
- ☐ levemente enfermo
- ☐ moderadamente enfermo
- ☐ gravemente enfermo
19. ¿Cuántos días estuvo su hijo enfermo en la cama a causa de la varicela? _____ días
20. Incluyendo el tiempo que su hijo estaba enfermo en la cama, ¿cuántos días sintió que su hijo no pudo jugar? (para un niño mayor, ¿cuántos días estuvo el niño incapaz de realizar sus actividades diarias normales?) _____ días
21. ¿Cuántos días de escuela perdió su hijo debido a la varicela? _____ Días
22. ¿Cuántos días de trabajo perdió un adulto para cuidar del niño? _____ Días
(Incluyendo visitas al hospital y/o centro médico)
23. ¿Acudió a su centro de salud a causa de la varicela de su hijo?
- ☐ Sí ☐ No ☐ No sabe
- 23 a. En caso afirmativo, ¿cuándo acudió? Fecha: ____ / ____ / ____
Día Mes Año
- 23 b. ¿Cuál es su centro de salud ? _____
24. ¿Acudió a Urgencias de atención primaria y/o hospitalaria, a causa de la varicela?

☐ Sí ☐ No ☐ No sabe

24 a. En caso afirmativo, ¿cuándo acudió? Fecha: ____ / ____ / ____
Día Mes Año

25. ¿Ha sido su hijo tratado con algún medicamento para la enfermedad de la varicela?

☐ Sí ☐ No ☐ No sé

25 a. En caso afirmativo, ¿cuál es el nombre del medicamento? (por ejemplo termalgín, dalsy, aciclovir,) _____

1º: _____ Fecha de inicio: ____ / ____ / ____ Fecha de finalización: ____ / ____ / ____
Día Mes Año Día Mes Año

2º: _____ Fecha de inicio: ____ / ____ / ____ Fecha de finalización: ____ / ____ / ____
Día Mes Año Día Mes Año

3º: _____ Fecha de inicio: ____ / ____ / ____ Fecha de finalización: ____ / ____ / ____
Día Mes Año Día Mes Año

26. ¿Tuvo su hijo alguna complicación debido a la varicela? Tal como: neumonía, sobreinfección bacteriana, cualquier otra enfermedad, exitus

☐ Si (especificar) _____

☐ No

27. ¿Estuvo su hijo hospitalizado a causa de la varicela o debido a alguna de sus

complicaciones? ☐ Sí ☐ No ☐ No sé

27 a. En caso afirmativo, ¿cuántos días estuvo su hijo hospitalizado? _____Días

27 b. ¿En qué hospital? Hospital: _____

28. ¿Se recogió alguna muestra de su hijo para comprobar que era caso de varicela?

☐ Sí ☐ No ☐ No sé

En caso afirmativo, recoger:

Tipo de muestra (por ejemplo, Resultados de la saliva, sangre)	Fecha de recogida muestra	Resultados (es decir, positivo, negativo, indeterminado)

Anexo XVII. Dictamen favorable del Comité Ético de
Investigación Clínica del Hospital Universitario Virgen de la
Arrixaca de Murcia

Dr. Antonio Piñero Madrona
Vicepresidente del CEIC Hospital Virgen de la Arrixaca

CERTIFICA

1º. Que el CEIC Hospital Virgen de la Arrixaca en su reunión del día 22/02/2010, acta 02/10 ha evaluado la propuesta del investigador **Francisco José Romero Guirado** referida al estudio:

Título: Estudio de la efectividad de la vacuna de la varicela en el contexto de brotes en población que acude a guarderías o a colegios de educación infantil y primaria del municipio de Lorca

1º. Considera que

- Se respetan los principios éticos básicos y es adecuado el procedimiento para obtener el consentimiento informado

2º. Por lo que este CEIC emite un **DICTAMEN FAVORABLE**.

Lo que firmo en Murcia, a 22 de febrero de 2010

Fdo:

 **Servicio Murciano de Salud**
Hospital "Virgen de la Arrixaca"
Comité Ético de Investigación Clínica
MURCIA

Dr. Antonio Piñero Madrona
Vicepresidente del CEIC Hospital Virgen de la Arrixaca

LISTA DE ABREVIATURAS

ACIP	Advisory Committee on Immunization Practices
ADN	Ácido desoxirribonucleico
AEMPS	Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios
AEP	Asociación Española de Pediatría
ANOVA	Análisis de la varianza
CAV	Comité Asesor de Vacunas
CC.AA.	Comunidad Autónoma
CDC	Centers for Disease Control and Prevention
CISNS	Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud
CMBD	Conjunto Mínimo Básico de Datos
CREM	Centro Regional de Estadística de Murcia
DE	Desviación estándar
DR	Diferencia de riesgos
ECDC	European Centre for Disease Prevention and Control
EDO	Enfermedades de Declaración Obligatoria
EE.UU.	Estados Unidos
EEA	Área Económica Europea
ELISA	Ensayo por inmunoabsorción ligado a enzimas
EU	Unión Europea
EUVAC.NET	Red Europea de Vigilancia de Enfermedades Prevenibles por Vacunación
FAMA	Fluorescent antibody to membrane antigen
g	Glicoproteínas
GSK	GlaxoSmithKline

IC	Intervalo de confianza
IFD	Inmunofluorescencia directa
Ig	Inmunoglobulina
INE	Instituto Nacional de Estadística
IQR	Recorrido Intercuartílico
IR	Internal repeat
ISCI	Instituto de Salud Carlos III
MMRV	Measles, Mumps, Rubella and Varicella
OMI	Software informático de atención primaria
OMS	Organización Mundial de la Salud
OR	Odds ratio
ORF	Open reading frame
PCR	Reacción en cadena de la polimerasa
RENAVE	Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica
RI	Razón de Incidencia
SAGE	Strategic Advisory Group of Experts on Immunization
SESPAS	Sociedad Española de Salud Pública y Administración Sanitaria
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences
SVV	Virus varicela simio
TANV	Tasa de ataque en no vacunados
TAV	Tasa de ataque en vacunados
TR	Terminal repeat
UE	Unión Europea
UFP	Unidades Formadoras de Plaquetas
UL	Unique long region

US	Unique short region
VACUSAN	Registro informatizado de vacunas de la Región de Murcia
VENICE	Vaccine European New Integrated Collaboration Effort
VIH	Virus de inmunodeficiencia humana
VVZ	Virus varicela-zóster
X ²	Ji-cuadrado

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1	Pangea y la aparición del herpesvirus.....	14
Figura 2	Árbol filogenético de la familia Herpesviridae.....	15
Figura 3	Lémur de Madagascar. Un antiguo modelo de primate.....	16
Figura 4	Ilustración de Lucy y Tembo Australopithecus.....	18
Figura 5	Filogeografía de los distintos clados del VVZ en el mundo...	21
Figura 6	Cambios celulares observados en lesiones cutáneas de enfermos de varicela.....	27
Figura 7	Estructura básica del virus varicela-zóster.....	30
Figura 8	Diagrama de la estructura del genoma del virus varicela- zóster.....	31
Figura 9	Modelo del ciclo de replicación del virus varicela-zóster.....	33
Figura 10	Modelo del ciclo de vida del virus varicela-zóster.....	34
Figura 11	Evolución de los anticuerpos IgM e IgG después de la infección primaria por el virus varicela-zóster.....	48
Figura 12	Recomendaciones de la vacunación frente a varicela en los países de la EU, 2012.....	59
Figura 13	Incidencia anual de varicela por 100.000 habitantes España 1971-2013.....	80
Figura 14	Casos de varicela por semana de notificación, España 1998- 2012.....	81
Figura 15	Incidencia de varicela por 100.000 habitantes. Datos globales para España y según estrategia de vacunación. España, 1998-2012.....	83

Figura 16	Tasa de hospitalización por varicela por 100.000 habitantes. Datos globales para España y según estrategia de vacunación. España, 1998-2012.....	84
Figura 17	Mapa sanitario del Área de Salud III de la Región de Murcia.	115
Figura 18	Pirámide poblacional de los menores de 13 años del municipio de Totana distribuida por edad y sexo, 2009.....	116
Figura 19	Esquema de selección de la población de estudio.....	141
Figura 20	Distribución del número de enfermos de varicela asociados a brote escolar según semana epidemiológica.....	143
Figura 21	Duración mediana del brote en días por nivel educativo.....	143
Figura 22	Distribución de los casos de varicela implicados en brotes por edad.	144
Figura 23	Grupos de edad del alumnado que contestó la encuesta telefónica.....	151
Figura 24	Distribución de los enfermos de varicela encuestados por nivel educativo.....	153
Figura 25	Distribución de la primera localización de las vesículas.....	156
Figura 26	Distribución de la primera localización de las vesículas según grupos de edad.....	156
Figura 27	Distribución del número de lesiones cutáneas.....	157
Figura 28	Duración mediana de las vesículas por grupos etarios.....	158
Figura 29	Distribución mediana de días con fiebre por grupos etarios..	159
Figura 30	Actitud del niño durante la enfermedad.....	160
Figura 31	Distribución del tratamiento administrado.....	164

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1	Palabras usadas para designar a la varicela en distintos idiomas en 1972.....	23
Tabla 2	Indicaciones para el diagnóstico de laboratorio de infecciones por virus varicela-zóster.....	46
Tabla 3	Procedimientos y métodos de laboratorio para el diagnóstico de la infección por virus varicela-zóster.....	46
Tabla 4	Año de introducción, número de dosis y la edad de la vacunación contra la varicela en países de la UE con vacunación universal en la infancia, 2014.....	60
Tabla 5	Edad de administración de la vacuna de la varicela y número de dosis administradas por comunidades autónomas, año 2012	63
Tabla 6	Eficacia de Varilrix observada en dos ensayos clínicos previamente realizados.....	68
Tabla 7	Estimación de la efectividad para una dosis de vacuna según tipo de vacuna y grado de severidad de la varicela (vacuna monovalente)	72
Tabla 8	Estimación de la efectividad para dos dosis de vacuna (vacuna monovalente)	74
Tabla 9	Efectividad de la vacuna de la varicela: estudios de brotes de varicela en centros educativos.....	76
Tabla 10	Casos e incidencia por 100.000 habitantes, hospitalizaciones y tasa de hospitalización por 100.000 habitantes y defunciones por varicela. España 1998-2013.....	82

Tabla 11	Defunciones por varicela por grupos de edad y sexo. España 1999-2012.....	85
Tabla 12	Cobertura de vacunación con vacuna de varicela en la infancia. Varias comunidades autónomas, 2007-2012.....	86
Tabla 13	Casos e incidencia de varicela por 100.000 habitantes en los periodos pre y post-vacunación y Razón de Incidencia (RI) entre los periodos para el total nacional y por Comunidades Autónomas, 1998-2012.....	87
Tabla 14	Casos de varicela y tasa de incidencia por año en la Región de Murcia y España. Periodo 2000-2013.....	88
Tabla 15	Distribución del total del alumnado por nivel educativo.....	142
Tabla 16	Características basales del alumnado implicado en brotes de varicela.....	144
Tabla 17	Datos sociodemográficos por nivel educativo del alumnado que cumplimentó el cuestionario (N=938).....	145
Tabla 18	Datos sociodemográficos por nivel educativo del alumnado que se analizó en el estudio (N=711).....	146
Tabla 19	Características vacunales por nivel educativo según VACUSAN.	146
Tabla 20	Características vacunales por nivel educativo según información aportada por los padres en el cuestionario.....	147
Tabla 21	Tasas de ataque de la enfermedad varicelosa por nivel educativo y estatus vacunal.....	148
Tabla 22	Tasas de ataque de la enfermedad varicelosa por número de dosis administradas y nivel educativo.....	148
Tabla 23	Efectividad de la vacuna de la varicela por nivel educativo.....	149

Tabla 24	Antecedentes clínicos y estatus varicela por nivel educativo (N=711)	150
Tabla 25	Características diferenciales del alumnado que padeció varicela asociado a brotes escolares y contestó vs. no contestó la encuesta telefónica.....	152
Tabla 26	Datos sociodemográficos por nivel educativo.....	153
Tabla 27	Factores asociados al contagio de la enfermedad varicelosa.....	154
Tabla 28	Distribución del número de lesiones por grupos etarios.....	157
Tabla 29	Actitud del niño durante la enfermedad por grupos etarios.....	159
Tabla 30	Días de pérdida de colegio debido a la enfermedad varicelosa por grupos etarios.....	160
Tabla 31	Días de pérdida de trabajo debido a la enfermedad varicelosa por grupos etarios.....	161
Tabla 32	Análisis bivariado de factores asociados a la demanda de asistencia sanitaria.....	162
Tabla 33	Análisis multivariado de factores predictores de demanda de asistencia sanitaria.....	163
Tabla 34	Características de los 4 casos de varicela modificada.....	165

