



**FACULTAD DE FARMACIA  
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE**

# **VACUNAS DE LA VARICELA Y LA DIFTERIA: pasado y presente**

**AUTOR:** Ángela Esther Álvarez López

**TUTOR:** Rosalía Diez Orejas

**CONVOCATORIA:** Junio 2018

## I. RESUMEN

Tanto la enfermedad de la difteria (producida por la bacteria *Corynebacterium diphtheriae*) como la varicela (producida por el virus Varicela-Zóster) son dos enfermedades infecciosas de declaración obligatoria desde 1904 en España, típicas de la infancia y altamente contagiosas. Los dos microorganismos responsables de estas enfermedades infectan únicamente al ser humano, por lo que no existen reservorios animales y se transmiten desde el portador hacia el sujeto susceptible a través de las secreciones respiratorias.

Para ambas enfermedades existen sendas vacunas para prevenir el desarrollo de las mismas y disminuir la incidencia de la enfermedad. Pero existen múltiples diferencias entre ellas; en el caso de la vacuna de la difteria, se descubrió en 1923 y su eficacia se pone de manifiesto cuando se compara la incidencia de la enfermedad antes y después de su implantación en los años 40 en Europa, tanto que en España no se notificó ningún caso durante 30 años hasta el 2015; sin embargo, la vacuna de la varicela surgió mucho más tarde, en 1974, y es una vacuna que ha suscitado cierta polémica, como se explicará más adelante. En España no se incluyó en el calendario de vacunación hasta el 1998, mientras que la vacuna de la difteria se incluyó desde el primer calendario de vacunación español en 1975.

Actualmente se está trabajando desde la Organización Mundial de la Salud (OMS) con campañas de vacunación masivas para poder alcanzar niveles de cobertura mundiales suficientemente altos como para disminuir considerablemente la incidencia de ambas.

## II. INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES

Las enfermedades infecciosas son causadas por microorganismos patógenos como las bacterias, los virus, los parásitos o los hongos y se transmiten de personas infectadas, animales o reservorios medioambientales a personas vulnerables. En este caso, hablaremos de dos enfermedades infecciosas de la infancia como son la difteria y la varicela:

### **DIFTERIA**

La difteria es una enfermedad infecciosa de origen bacteriano. Afecta exclusivamente al ser humano infectando las vías respiratorias, evoluciona de manera rápida y puede ser mortal. Se trata de una enfermedad muy contagiosa y prevalece en niños menores de 5 años (1, 2).

## ❖ DESCRIPCIÓN DEL PATÓGENO

La enfermedad de la difteria se produce por la bacteria *Corynebacterium diphtheriae*, orden *Actinomycetales*, de la familia de las *Corynebacteriaceae*. Se trata de un bacilo Gram positivo, aerobio, inmóvil y no esporulado. Presenta forma de bastón y se dispone en racimos (caracteres chinos) o en retículos paralelos (en ‘empalizadas’) como se observa en la figura 1, donde se también se pueden apreciar los corpúsculos metacromáticos de color más oscuro (1, 2).

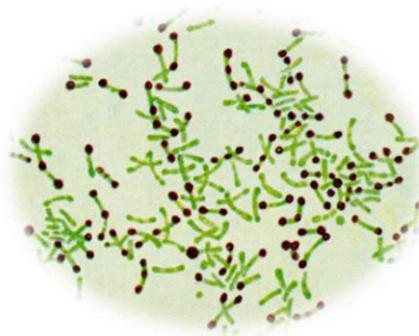


Figura 1: *Corynebacterium diphtheriae*

Se pueden describir tres biotipos diferentes de *C. diphtheriae*: *gravis*, *mitis* e *intermedius* y las cepas toxígenas (tox +) de los tres pueden producir la enfermedad. Las cepas aisladas en seres humanos pueden mostrar fenotipos de *C. diphtheriae* toxigénicos (tox +) y no toxigénicos (tox -). Las cepas tox - pueden convertirse en cepas toxigénicas al ser infectadas por un corinebacteriófago beta que porta el gen estructural que codifica para la toxina diftérica y por lo tanto ser capaces de producir la enfermedad. Las cepas toxigénicas de las no toxigénicas son indistinguibles al microscopio, se diferencian sólo por prueba de confirmación de producción de la toxina (1, 5).

La exotoxina diftérica, principal factor de virulencia de *C. diphtheriae*, está formada por una sola cadena de polipéptidos que consiste en dos subunidades (A y B) unidas por puentes disulfuro (1). Además de la exotoxina en la patogenia de la enfermedad son importantes otros componentes de la pared celular como los antígenos O y K. El antígeno O corresponde a la parte del lipopolisacárido de la membrana que se extiende hacia fuera de la superficie de la bacteria; es termoestable, común en todas las corinebacterias y actúa como barrera protectora de la bacteria ante agentes extraños. Mientras, el antígeno K corresponde a la cápsula polisacáridica, es termolábil, variable, permite diferenciar entre cepas y aunque es importante para la unión a las mucosas; su capacidad invasiva se ve favorecida por el factor de acordonamiento, un glucolípidio tóxico (2).

Existen enzimas y factores que también actúan en la patogenia de la bacteria como por ejemplo la hialuronidasa o factor de diseminación, hidroliza el ácido hialurónico lo que facilita la diseminación de la bacteria en el hospedador o el Cordfactor, que lesiona las mitocondrias del hospedador, disminuye los procesos de respiración y fosforilación y ocasiona muerte celular (1, 2)

## ❖ ENFERMEDAD

La difteria es una enfermedad de declaración obligatoria en España desde 1904 [5]. Afecta en la mayor parte de los casos a la faringe, laringe, amígdalas y fosas nasales, y tras un periodo de incubación de 2-4 días aparecen los primeros síntomas (inflamación de amígdalas y faringe, fiebre y dolor)

Tras la inhalación de las gotículas portadoras de *C. diphtheriae* o el contacto de estas con una herida abierta, el patógeno entra en el organismo. La infección se establece si *Corynebacterium diphtheriae* es capaz de adherirse a las células epiteliales del lugar de entrada. En la mayor parte de los casos, la transmisión de *C. diphtheriae* a personas vulnerables no las hace enfermar sino que ocasiona una infección faríngea pasajera que los convierte en portadores de la bacteria, esto depende de la capacidad de virulencia que tenga la cepa, así como del estado inmunológico del individuo infectado. Cuando *C. diphtheriae* tox + consigue penetrar en el cuerpo, superar al sistema inmunológico y adherirse a las células de la zona infectada, produce en el sitio de entrada la liberación de la toxina diftérica, esta se escinde en sus dos fragmentos; el fragmento B se une a las células del hospedador lo que facilita la entrada al citoplasma del fragmento A, esta subunidad inactiva el factor de elongación (EF-2) catalizando el enlace del grupo ADP ribosil del NAD necesario para la translocación del ARN y, por lo tanto, a las pocas horas del contacto con la exotoxina queda detenida la síntesis proteica intracelular y muere la célula. Se produce necrosis en tejidos cercanos a la entrada de la bacteria seguida de una reacción local de inflamación lo que da lugar a la formación de un exudado. (1)

A medida que la producción de toxina aumenta, el área de inflamación se amplía y es más profunda, desarrollando la característica **PSEUDOMEMBRANA**, que es una membrana más adherente de color grisáceo, formada por fibrina, células epiteliales, células inflamatorias y hematíes, y con riesgo alto de sangrado si se intenta desprender. (1, 5). El curso clínico de esta forma depende en gran medida de la capacidad toxigénica de *C. diphtheriae* y de la extensión de la membrana. Puede ser una forma leve de la enfermedad, en cuyo caso la membrana desaparece en 7-10 días y el paciente se recupera rápidamente, sin embargo, también puede desarrollarse de manera grave y rápida, en cuyo caso evoluciona la membrana produciendo dificultades respiratorias y de deglución seguidas del coma y la **MUERTE** en pocos días. Además, como consecuencia de la difusión de la toxina, se pueden producir complicaciones sistémicas como miocarditis, alteraciones neurológicas o neuritis periférica (4).

Existe también una **forma cutánea** de la enfermedad pero es siempre una afección secundaria. Coloniza la piel a través de heridas abiertas y forma una pápula que da lugar a una úlcera con bordes bien limitados y membrana en la base. También puede afectar a la conjuntiva cuyas lesiones suelen quedar limitadas a la zona palpebral (1, 5, 6).

#### ❖ **EPIDEMIOLOGIA**

Se trata de una bacteria exclusivamente humana pues sólo se reconoce al ser humano como reservorio. La enfermedad se transmite por secreciones respiratorias o por contacto directo de heridas cutáneas infectadas, aunque es menos frecuente.

La población de mayor riesgo de infección son los niños con edades comprendidas entre los 6 meses y los 55 años dado que antes están protegidos por el paso de las IgG mediante la lactancia materna (inmunización pasiva). Los ancianos también son población de riesgo, aunque en menor proporción, como consecuencia de la baja tasa de inmunidad en la población adulta dado que muchos de ellos no están vacunados. La difteria se presenta como una enfermedad de distribución mundial cuyo riesgo aumenta en climas templados y sobre todo en los meses más fríos (5, 6).

### ❖ **TRATAMIENTO**

Ante la sospecha de difteria se aplica el tratamiento lo antes posible sin esperar a las pruebas confirmatorias. Se aplicara en primer lugar la antitoxina diftérica y la cantidad administrada de antitoxina dependerá tanto del lugar de la primoinfección, así como de la duración y la gravedad de la enfermedad. La antitoxina neutraliza la toxina circulante pero no actúa sobre aquella que ha penetrado ya en la célula y ha activado la inhibición de la síntesis proteica, de ahí la importancia de administrarla lo antes posible.

Además de la antitoxina diftérica habría que realizar antibioterapia específica para erradicar *C. diphtheriae* y evitar su contagio. Las pautas habituales dependen del tipo de difteria; para tratar difteria respiratoria se usa eritromicina (vía oral o parenteral) o bencilpenicilina (vía intramuscular) y en pacientes con difteria cutánea y en portadores eritromicina oral o rifampicina. Una vez acabado el tratamiento antibiótico hay que confirmar la erradicación del patógeno mediante la negatividad del cultivo de una muestra tomada como mínimo 24 horas después de haber acabado el tratamiento. En aquellos pacientes en los que esta prueba resulte positiva deberán recibir un ciclo adicional de eritromicina o rifampicina vía oral durante 10 días (1, 4).

### **VARICELA**

Se trata de una enfermedad infecciosa de origen vírico. Afecta exclusivamente al ser humano, es muy contagiosa, se distribuye mundialmente y es típica de la infancia. La varicela se caracteriza por la aparición de un exantema típico, y el virus permanece en estado de latencia en los ganglios y puede reactivarse dando lugar al *herpes-zoster*, caracterizado por la presencia de un exantema localizado en el trayecto de un nervio de la piel (1).

### ❖ **DESCRIPCIÓN DEL PATÓGENO**

La varicela está producida por el virus *Varicela-Zóster* (VVZ) del género *Varicellovirus* del grupo de los virus herpéticos. Se trata de un virus de ADN lineal, de doble cadena y con una longitud de 125.000 pares de bases que codifica para unos 69 genes únicos. Como se observa en la

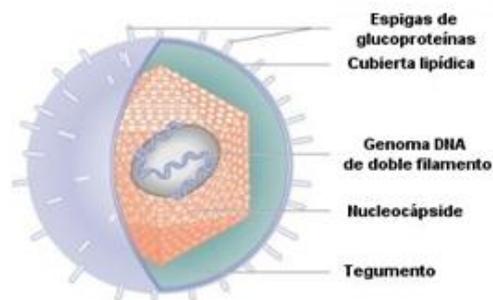


Figura 2: virus Varicela - Zóster

figura 2, consta de una cápside que rodea al genoma, formando una nucleocápside icosaédrica de 162 capsómeros, la cual está rodeada de una envuelta lipídica. Esta envuelta, que proviene de la membrana nuclear de la célula que ha infectado, está compuesta por una bicapa lipídica sobre la que están ancladas las glicoproteínas superficiales (se han identificado cinco familias: gp I, gp II, gp III, gp IV, y gp V), que son las encargadas de estimular la respuesta inmune además de jugar un papel muy importante en la transmisión del virus a las células no infectadas. Principalmente, las glicoproteínas I, II y III ocasionan la formación de anticuerpos neutralizantes, fundamentalmente la gp I, que es la más abundante, la más inmunogénica y está asociada a la citotoxicidad dependiente de anticuerpos. Entre la nucleocápside y la bicapa lipídica se encuentra el tegumento, una masa fibrosa que se distribuye asimétricamente y que incluye proteínas virales, proteínas inmediatas y precoces que se expresan en el proceso de replicación de nuevas partículas virales (1, 7, 8).

Los VVZ son homogéneos en cuanto a su composición antigénica y se diferencian cinco genotipos diferentes distribuidos en determinadas áreas geográficas. Es un virus frágil, muy lábil a las temperaturas habituales y rápidamente inactivado fuera de las células, su envuelta de naturaleza lipídica lo convierte en susceptible a los desinfectantes, especialmente los que contienen solventes orgánicos (7).

#### ❖ ENFERMEDAD

La varicela es una enfermedad de declaración obligatoria en España desde 1904. El virus entra en el organismo por las vías respiratorias y se replica localmente en la nasofaringe y en los nódulos linfáticos regionales de las vías respiratorias superiores durante los 2-4 días siguientes a la infección; posteriormente se produce una viremia a los 4-6 días post-infección. Una segunda replicación viral se produce en los órganos internos del cuerpo (hígado y bazo principalmente) seguida de una segunda viremia a los 14-16 días después de la infección, que se caracteriza por la difusión viral entre las células endoteliales y la epidermis. Todo esto se corresponde con el periodo de latencia y produce un cuadro de pródromos (malestar general, adinofagia y febrícula) que sigue con la aparición del exantema, que evoluciona a vesícula en horas o días; estas vesículas son de pequeño tamaño, pseudoumbilicadas, con contenido líquido claro, rodeadas de un halo eritematoso y muy pruriginosas (27). El contenido se vuelve posteriormente purulento, formando unas pústulas que se rompen y forman costras hemorrágicas, que a su vez evolucionan reseccándose y desprendiéndose pasadas entre 1 y 2 semanas desde su formación. Se producen brotes sucesivos y la febrícula continua mientras persiste la aparición de nuevos brotes. Los anticuerpos en sangre aparecen durante los 2-3 días posteriores a la aparición del exantema y los anticuerpos de tipo IgG persisten de por vida generando protección frente a la enfermedad (1, 7).

Una vez que desaparecen los síntomas podemos decir que hay curación microbiológica pero no curación clínica, dado que el virus permanece en estado de latencia en los ganglios de las raíces dorsales. Más tarde,

puede producirse el herpes zóster que es la manifestación clínica de la reactivación del virus, en la raíz de los ganglios dorsales, y que afecta principalmente a aquellas personas que tienen el sistema inmune comprometido. Se producirá la replicación del mismo con una respuesta inflamatoria importante y necrosante a nivel de las neuronas, lo que provoca un síndrome doloroso, caracterizado por hiperalgesia, disestesia y dolor neurálgico del dermatoma afectado, asociado a la erupción característica del herpes zóster. Lo más frecuente es que afecte a dermatomas torácico, aunque también puede afectar a la rama oftálmica del trigémico, la rama auditiva y la rama maxilar o mandibular del trigémico (1, 4).

Las complicaciones más frecuentes son las afecciones cutáneas debido a la sobreinfección de las lesiones de la varicela y del herpes zóster por *Staphylococcus aureus*. Además se pueden producir complicaciones respiratorias y cardiovasculares que pueden ocurrir antes, durante o después de los exantemas y son poco frecuentes en individuos sanos. Los **pacientes inmunocomprometidos** son considerados de **alto riesgo** a padecer estas complicaciones, siendo la neumonía y la diseminación sistémica del virus las principales complicaciones que puede incluso ocasionar la muerte (4).

#### ❖ EPIDEMIOLOGIA

Se trata de una enfermedad que afecta exclusivamente al ser humano, no existen reservorios animales. Existe en forma endémica en todo el mundo pero se vuelve epidémica en determinados picos estacionales (final del invierno y en la primavera) (1, 27) El virus se transmite de una persona a otra por contacto directo con el exantema, por inhalación de las gotículas procedentes de las secreciones del aparato respiratorio de los pacientes con varicela o por contacto con el líquido que contienen las vesículas cutáneas, donde se encuentra el virus e ingresa en el huésped (18).

La **varicela** es una enfermedad cuya transmisión es del 90 % entre personas predispuestas. Es más frecuente en niños menores de 10 años, que representan el 50% de todos los casos, aunque en países templados la incidencia máxima de la enfermedad se da en adultos, así, por ejemplo, en EE. UU., el Reino Unido y Japón el 80% de las personas han sido ya infectadas a la edad de 10 años, pero esta edad de infección aumenta a los 20-30 años en regiones como la India y el Sudeste Asiático (3, 26, 27).

El **herpes-zoster** es una enfermedad esporádica como consecuencia de la reactivación del virus en estado latente situado en los ganglios de las raíces dorsales. Se puede producir a cualquier edad pero su incidencia y su gravedad aumentan con los años, siendo máxima entre los sujetos que se encuentran entre los 60-80 años (7).

#### ❖ TRATAMIENTO

El tratamiento tiene como principal objetivo evitar las complicaciones y paliar los síntomas. Para evitar la sobreinfección de las heridas hay que mantener una buena higiene, baño diario, uñas cortas y limpias y el humedecimiento de la piel. El picor de las heridas puede calmarse con fármacos antipruriginosos, curas

locales, baños con agua templada y aplicación de compresas húmedas. En el caso del herpes zóster los baños con acetato de aluminio resultan calmantes e higiénicos. (8)

En el caso de la varicela, no se recomienda el uso de antivirales en niños sanos, pero si debe considerarse en pacientes mayores de 12 años, pacientes con trastornos cutáneos o pulmonares crónicos que reciben tratamiento crónico con salicilatos o pacientes en tratamiento con corticosteroides. El tratamiento antiviral por vía oral si se recomienda a pacientes con herpes zóster dado que ha demostrado ser beneficioso en la resolución de la enfermedad. Se trata con aciclovir, famciclovir o valanciclovir (1).

Tanto la varicela como el herpes zóster en pacientes inmunocomprometidos deben tratarse con aciclovir por vía intravenosa dado que reduce la aparición de complicaciones viscerales.

### **RESPUESTA DEL SISTEMA INMUNITARIO**

El sistema inmunitario, compuesto por diversas células y moléculas efectoras, permite que, a pesar de vivir en un ambiente densamente poblado de agentes infecciosos, sólo en pocas ocasiones suframos procesos infecciosos evidentes desde el punto de vista clínico, y cuando esto sucede, la infección suele resolverse con rapidez gracias al desarrollo de una respuesta inmunitaria, tanto inmunidad innata como una inmunidad adaptativa (9). Así una enfermedad infecciosa se concibe como una interacción del patógeno con el sistema inmune.

Cuando un patógeno penetra en el cuerpo se pone en marcha la primera línea de defensa: *la inmunidad innata*, la cual está formada por células, fagocitos (neutrófilos y macrófagos), que presentan unas estructuras de reconocimiento de patógenos (PRR) y reconocen estructuras comunes de éstos llamadas PAMPs (patrones moleculares asociados a patógenos) y responden de manera inmediata a la agresión, reconociendo lo no-propio. (10)

Aunque es una respuesta rápida y eficaz hay veces que no es suficiente para acabar por completo con el agente infeccioso y es entonces cuando se pone en marcha el *sistema inmunitario adaptativo*, que se compone de una respuesta celular (linfocitos T) y una respuesta humoral (linfocitos B, secretores de anticuerpos). La inmunidad adaptativa es mucho más específica, potente y tarda más en iniciarse (entre 4 ó 5 días después de la respuesta innata) pero está específicamente adaptada al patógeno. Este retardo en producirse es consecuencia de que los linfocitos T vírgenes necesitan activarse mediante la presentación de antígenos microbianos por una APC (célula presentadora de antígeno). Esto sucede, en la mayor parte de los casos, en los ganglios linfáticos donde acuden las células T vírgenes y se transforman en células efectoras, tras los

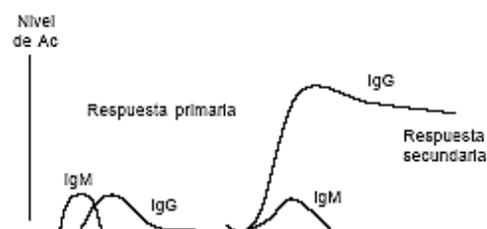


Figura 3: Respuesta primaria y secundaria del sistema inmune

procesos de diferenciación celular y expansión clonal. Los linfocitos B se activan tras el primer contacto con el antígeno y de esta manera se transforman en células plasmáticas secretoras de anticuerpos; los primeros anticuerpos formados son del tipo IgM y posteriormente aparecen las IgG como se observa en la figura 3. Una vez que el estímulo desaparece, los niveles de linfocitos y anticuerpos disminuyen quedando poblaciones concretas de LT y LB de memoria. Así, tras padecer una enfermedad infecciosa, tenemos una inmunidad protectora en forma de memoria inmune. De esta manera, si el sistema inmune se pone en contacto de nuevo con el mismo antígeno, generando una **RESPUESTA SECUNDARIA**, las células de memoria se transforman en células plasmáticas y comienzan la producción de anticuerpos tras un periodo de latencia más corto. La respuesta es más rápida y mayor, y la fase de declinación más lenta. En esta reacción secundaria, los anticuerpos de tipo IgG se producen de forma mucho más rápida, alcanzan concentraciones plasmáticas mucho mayores y persisten durante más tiempo en sangre (Figura 3) (10, 13).

### **INMUNIZACIÓN ARTIFICIAL ACTIVA: VACUNAS**

Las vacunas consisten en la administración de una selección de antígenos microbianos o cepas microbianas vacunales, lo cual provoca una protección como consecuencia de una respuesta inmunitaria específica en el individuo, generando linfocitos de memoria y anticuerpos. De esta forma el individuo queda inmunizado frente a dicho patógeno y la siguiente vez que entre en contacto con el mismo, al ser el segundo contacto, se producirá una respuesta inmunitaria de memoria, más rápida y eficaz, que atacará a los microorganismos impidiendo la proliferación de estos (12).

Los dos elementos cruciales del éxito de las vacunas son la inducción de memoria inmunológica de larga duración (protección individual) y la generación de inmunidad colectiva o de grupo, lo que permite aumentar el control de las enfermedades en las poblaciones. La **INMUNIDAD DE GRUPO** es la resistencia de una población a una infección ante la amplia proporción de individuos que poseen inmunidad, lo que disminuye la probabilidad de que un sujeto con la enfermedad entre en contacto con uno susceptible de cogerla. Con la inmunidad de grupo se consiguen resultados superiores a la suma de las inmunidades individuales porque protege indirectamente a los individuos no vacunados, evitando el riesgo de sufrir epidemias (14). Esto se consigue alcanzando una alta **COBERTURA VACUNAL**, (porcentaje de personas que tienen que estar vacunados para conseguir la inmunidad de grupo) (11).

### **Clasificación de las vacunas**

#### **❖ *Según su uso sanitario***

- **Vacunas obligatorias**: aquellas que tienen un interés sanitario de tipo comunitario y que se aplican por tanto a la totalidad de la población (excepto contraindicaciones), formando parte de los programas de vacunación de los distintos países.

- Vacunas no obligatorias: aquellas que no tienen un interés comunitario sino individual, estando indicadas en función de factores de riesgo personales o ambientales de cada individuo, o ante la aparición de brotes epidémicos (11).

❖ *Según su composición y forma de obtención:*

- **VACUNAS CELULARES** - Las **vacunas vivas atenuadas** están compuestas de organismos atenuados no virulentos. Se obtienen a partir de microorganismos que han perdido su virulencia como resultado de inoculaciones en cultivos celulares (virus) o siembras repetidas en medios de cultivo (bacterias), pero que conservan su capacidad antigénica ya que son microorganismos vivos. Confieren protección a largo plazo, inducen inmunidad humoral y celular, no requieren adyuvantes y son más reactogénicas que las inactivadas. Las **vacunas inactivadas o de células muertas** se obtienen a partir de microorganismos muertos mediante procesos físicos o químicos. Inducen mayoritariamente inmunidad humoral, son menos inmunogénicas que las vacunas atenuadas pudiendo necesitar dosis de refuerzo. Requieren adyuvantes muy a menudo, son más estables y menos reactogénicas que las vacunas vivas atenuadas (11).
- **VACUNAS ACELULARES** - Son preparaciones sintetizadas por ingeniería genética o a partir de antígenos purificados. Las **vacunas sintetizadas por ingeniería genética** pueden ser vacunas recombinantes o sintéticas. Las vacunas *recombinantes* usan microorganismos no patógenos a los cuales se les incorpora, mediante ingeniería genética, genes de agentes patógenos que codifican para los antígenos que desencadenan la respuesta inmune (12); las vacunas *sintéticas* se sintetizan en el laboratorio los antígenos *in vitro* de tal manera que facilita la producción a gran escala y la reproducibilidad, ya no se requiere el uso de agente patógeno (11). Las **vacunas de antígenos purificados** pueden ser:
  - *Toxoides*: se obtienen de las toxinas bacterianas que intervienen en la infección, las cuales se purifican a partir de los cultivos bacterianos y se detoxifican por la acción del calor, el glutaraldehído o el formol. Son en general vacunas que proporcionan una inmunidad intensa y prolongada (aproximadamente 10 años cuando se completan todas las dosis) (11).
  - *Proteínas purificadas*: formadas por adhesinas de virus o bacterias que son parte reconocida por el sistema inmunitario del hospedador.
  - *Polisacáridos capsulares*: muchos microorganismos poseen una cápsula externa de naturaleza polisacárida y los anticuerpos que generan son protectores frente a la infección. Sin embargo estas vacunas tienen limitaciones, son timo-independientes, generan una protección poco duradera dado que no inducen memoria inmunológica y se administran a partir de los dos años de edad (10). Como resultado de la mejora de estas, surgieron las *vacunas conjugadas* que se obtienen de la conjugación de polisacáridos capsulares con proteínas transportadoras, de esta forma se

consigue una respuesta T dependiente y por tanto memoria inmunológica. Estas vacunas son inmunógenas desde los primeros meses de vida, confieren inmunidad duradera dado que generan fenómenos de memoria inmunológica (11).

### III. OBJETIVOS

- Conocer la situación epidemiológica actual para la difteria y la varicela
- Examinar las modificaciones que han sufrido las vacunas de la difteria y la varicela desde su implantación en el calendario de vacunación en España, haciendo especial referencia a la polémica suscitada con la vacuna de la varicela.
- Analizar el cambio epidemiológico producido para ambas enfermedades tras la introducción de ambas vacunas en el calendario de vacunación español.
- Analizar el cambio epidemiológico mundial producido como consecuencia de la utilización de las vacunas de la difteria y la varicela.

### IV. MATERIALES Y MÉTODOS

Se ha llevado a cabo una revisión bibliográfica combinando información obtenida de libros de texto en papel y fuentes oficiales a través de Internet, tales como la Organización Mundial de la Salud (OMS), el Centro Nacional de Epidemiología que pertenece al Instituto de Salud Carlos III, el Centro Europeo para la Prevención y el Control de las Enfermedades (ECDC) y la Asociación Española de Pediatría (AEP).

### V. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

#### DIFTERIA

##### ○ *Situación epidemiológica actual*

Se trata de una enfermedad infecciosa que sigue siendo endémica y un problema de salud pública en muchos países subdesarrollados, especialmente en Asia (en particular en la India, con 3.133 notificados en 2014), el Sudeste Asiático, el Pacífico Occidental, el África Subsahariana y América del Sur (6, 26). En **España** la incidencia actual es menor de 0,01 por cada  $10^5$  habitantes, sin embargo, tras casi 30 años sin notificar ningún caso de difteria, se dio uno en mayo de 2015 (6). Actualmente en **Europa** la incidencia es muy baja, menos del

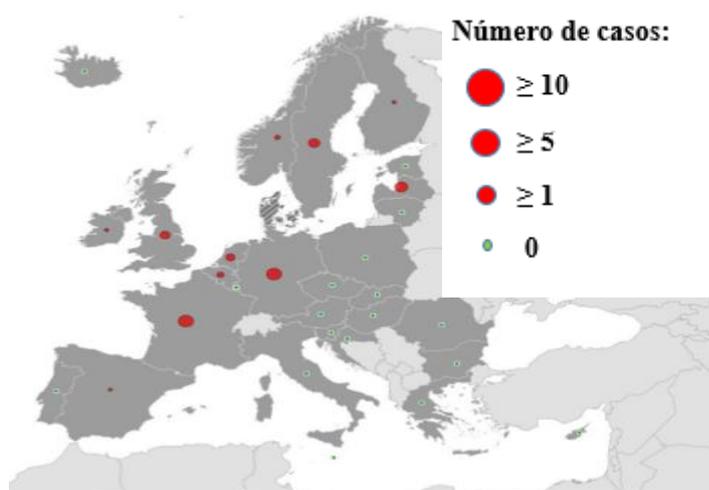


Figura 4: Casos notificados de difteria en la UE en el año 2015 (2)

0,01 por cada 10<sup>5</sup> habitantes. Como se observa en la figura 4, Alemania, Francia y Letonia son los países de Europa con mayores índices notificados de difteria en los últimos años (14, 14 y 10 casos notificados respectivamente en 2015) y de estas, Letonia informó del mayor número de casos autóctonos (3).

○ *Vacuna: modificaciones en el calendario de vacunación en España*

La vacuna contra la difteria se descubrió en 1923 gracias a los numerosos estudios realizados por Emil Adolf von Behring, bacteriólogo alemán que recibió el primer Premio Nobel en Fisiología y Medicina en 1901. La vacuna no se implantó hasta 1940-1950 en Europa (2). Se trata de una vacuna que se basa en el toxoide diftérico, una toxina bacteriana modificada que induce la formación de una antitoxina protectora. Inyectada no puede producir la enfermedad pero tiene la capacidad de estimular la producción de anticuerpos y generar inmunidad. Su uso está completamente implantado en todo el mundo y el proceso de fabricación es sencillo y de bajo coste (1). Se administra por vía intramuscular, debe almacenarse a una temperatura entre 2-8°C y no está comercializada como vacuna individual sino que está incluida en vacunas combinadas: (DTPa: toxoide diftérico, tetánico y la vacuna acelular de *B. Pertussis*, Tdpa: toxoide diftérico, tetánico y la vacuna acelular de *B. Pertussis* de baja carga) (2).

En España, la difteria es una enfermedad de declaración obligatoria desde 1904 (5) y la vacuna se incluyó desde el primer calendario de vacunación español implantado en 1975; desde ese momento la única modificación que se ha producido en cuanto a la pauta de vacunación ha sido en 2016 con el fin de unificarlo con las recomendaciones de Europa, implantado 2 dosis de primovacuna más una de refuerzo, como se observa en la Tabla 1 (15)

	PRIMOVACUNACIÓN			REFUERZO			RECUERDO	
	2-3 meses	4-5 meses	6-7 meses	11-12 meses	15-18 meses	3-6 años	6-7 años	12-14 años
<b>1975</b>	DTPa	DTPa	DTPa		DT			Td
<b>1995</b>	DTPa	DTPa	DTPa		DTPa		DT	Td
<b>2000</b>	DTPa	DTPa	DTPa		DTPa	DTPa/DT		Td
<b>2012</b>	DTPa	DTPa	DTPa				Tdpa	Td
<b>2016</b>	DTPa	DTPa		DTPa			DTPa/Tdpa + VPI	Tdpa

*Tabla 1: Evolución de las pautas de vacunación para la difteria*

Tras la serie primaria de 3 dosis con el toxoide diftérico, prácticamente todos los lactantes cuentan con una concentración protectora de anticuerpos (95%) (2), sin embargo hay que administrar las dosis de refuerzo para mantener la inmunidad protectora, ya que la protección inducida tras la serie de vacunación primaria es de alrededor de 10 años (6).

La vacuna del toxoide diftérico es una de las vacunas más seguras que existe y hasta la fecha no se han descrito reacciones anafilácticas graves atribuibles al toxoide. No obstante, las reacciones locales en el lugar de la inyección son frecuentes, en forma de dolor, tumefacción y eritema, las cuales tienden a aumentar conforme aumenta el número de dosis y cuando se combina con el toxoide tetánico y/o tosferínico. Las reacciones a nivel sistémico son menos frecuentes e incluyen fiebre, malestar, cefalea y somnolencia entre otras (2, 6).

○ *Cambio epidemiológico tras la introducción de la vacuna en España*

En **España**, la incidencia antes de la vacuna era de 1.000 casos por cada  $10^5$  habitantes en 1941, cuando se implanto la vacuna en 1944 la tasa cayó a 0,1 de cada  $10^5$  habitantes, evolución que se puede apreciar en la figura 5 (16). Como se observa en la figura 5, en 1968 fue el último año en notificarse casos de difteria en España, hasta que en 2015 se diagnosticó un caso, tras casi 30 años sin notificar ninguno (15).

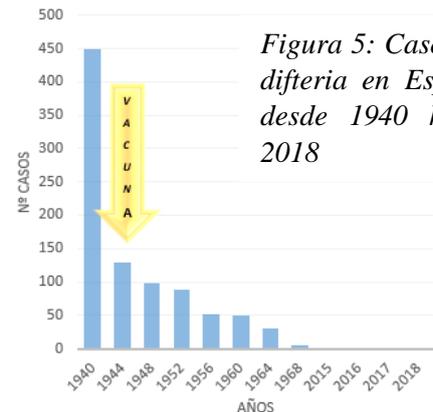


Figura 5: Casos de difteria en España desde 1940 hasta 2018

○ *Cambio epidemiológico a nivel mundial tras el uso de la vacuna*

La vacuna combinada de toxoide diftérico, tetánico y fragmento acelular de *B. Pertussis*, ha formado parte del Programa Ampliado de Inmunización (PAI) de la OMS desde 1974. Durante el periodo comprendido entre 1980-2007 aumentó la cobertura mundial en más del 70%, consiguiendo reducir el número de casos de difteria en un 90% (disminuyendo los casos a nivel mundial de 97.774 hasta 4.273 en dicho periodo) (17). Además, después de un extenso brote registrado entre 1990 – 1998 en algunos países de la Federación Rusa (con más de 157000 casos y 5000 fallecimientos) se mantiene la presencia de casos esporádicos y brotes de limitada extensión en la mayor parte de los países industrializados (25).

Tras la Segunda Guerra Mundial, **Europa** fue asolada por diferentes epidemias de difteria que ocasionaron alrededor de un millón de casos y 50.000 muertes antes de la implantación de la vacuna y tras la implantación de la misma, la tasa disminuyó en más de un 85% (17, 25).

Sin embargo, la difteria continúa siendo un problema importante de salud infantil en países con escasa cobertura del PAI (países en los que la cobertura vacunal es inferior al 60-70%, sobre todo en África subsahariana y Asia), como se observa en la figura 6, países como Pakistán, India o Madagascar tienen una cobertura con tres dosis de la vacuna alrededor del 60% y consecuentemente registran los datos más altos de casos de difteria a nivel mundial (en Madagascar, por ejemplo, se notificaron en 2016, 2.865 casos) En países con alta cobertura vacunal, aquellos que cuentan con una cobertura superior al 90% con tres dosis de la vacuna, (la mayor parte de países industrializados), como EE.UU. o Canadá, presentan una incidencia menor del 0,1 por cada  $10^5$  habitantes y como se ve en la figura 6 cuentan con una cobertura por encima del 90% (25).

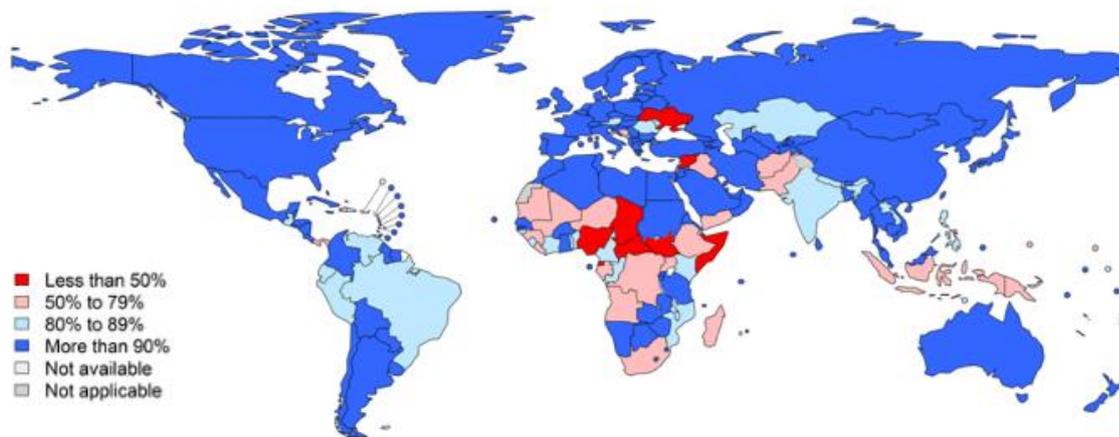


Figura 6: cobertura vacunal con 3 dosis de DTPa en 2016.

En los brotes recientes de África, Asia, Europa y América del Sur caracterizados por un porcentaje alto de casos en adultos evidencian la importancia de recibir dosis de refuerzo en intervalos de alrededor de 10 años para mantener la protección durante toda la vida, evitando así que la tasa de cobertura alcance niveles inferiores a un umbral crítico (2).

En los países donde sigue siendo endémico afecta sobre todo a niños en edad preescolar y escolar, mientras que en la mayor parte de los países industrializados la difteria ha dejado de ser endémica. Aun así, es muy **importante mantener una cobertura de vacunación alta tanto en niños como es adultos.**

## **VARICELA Y HERPES ZOSTER**

### ○ *Situación epidemiológica actual*

En la actualidad, la incidencia mundial de los casos de **varicela** se estima en 60 millones al año; en España se declararon 142.212 casos en el año 2016, se estima que con unas 1.000 hospitalizaciones y unas 2 defunciones por cada  $10^5$  habitantes, siendo la tasa de incidencia anual por debajo de 300 casos/  $10^5$  habitantes. La incidencia más alta a nivel Europeo se registró en Polonia, la República Checa, Estonia y Eslovenia, con unos 400-500 casos por cada  $10^5$  habitantes (3, 26, 27).

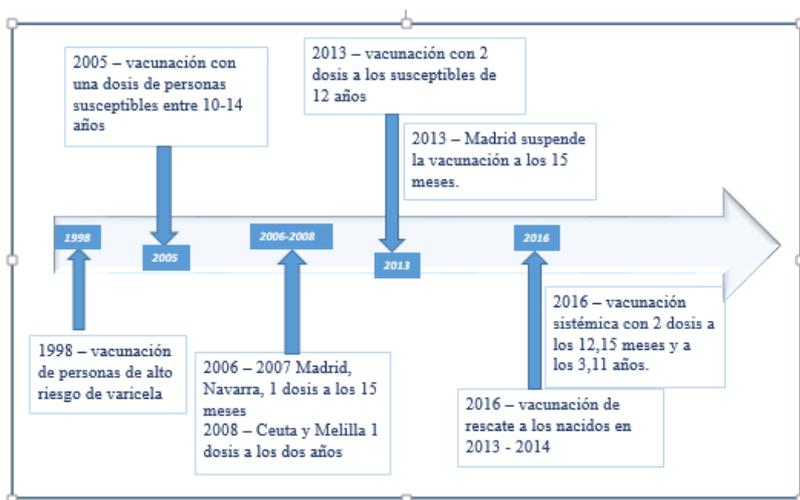
En el caso del **herpes zóster**, en España se estima una incidencia de 200-400 casos/ 10<sup>5</sup> habitantes al año, siendo más elevada la incidencia en mujeres que en hombres (7).

○ *Vacuna: modificaciones en el calendario de vacunación en España*

Las vacunas existentes contra el Virus de la Varicela Zóster (VVZ) derivan de la vacuna desarrollada en Japón por Takahasi en 1974, la cual está formada por virus vivos atenuados procedentes de la cepa Oka, modificada mediante propagación secuencial en distintos cultivos celulares. Se aisló del líquido de las vesículas de un niño japonés de 3 años de edad que padecía la varicela, cuyo apellido era Oka (21).

Las vacunas comercializadas en España, son vacunas liofilizadas derivadas de la cepa Oka, confieren inmunidad humoral y celular, se administran por vía subcutánea y deben conservarse entre 2-8 °C (2). Después de una dosis única de las vacunas, se observa seroconversión en alrededor del 95% de los niños sanos y la edad óptima para la vacunación contra la varicela es 12-14 meses (18).

En España, la AEMPS (Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios) autorizó la primera vacuna contra la varicela en 1997 y la segunda vacuna en 2003, dos vacunas muy similares, elaboradas con la misma cepa atenuada pero hechas por fabricantes diferentes. Como se observa en figura 7, la primera recomendación de la vacuna por parte del Ministerio de Sanidad se hace en 1998 y la última en el 2016, la cual continúa vigente a fecha de hoy. Todos los adolescentes deben estar inmunizados (por la enfermedad natural o la vacunación) al acabar la etapa pediátrica (2, 15).



*Figura 7: evolución de las pautas de vacunación en España*

La **eficacia** de una dosis de la vacuna de la varicela ha demostrado prevenir la enfermedad en niños sanos en un 85-89% de los casos, además previene las formas moderadas de la enfermedad en un 95% de los casos y las formas más severas en más de un 99% de los casos. Con dos dosis de la vacuna se ha demostrado que previene la varicela en cualquiera de sus formas en más del 99% de los casos. Hasta el momento, se ha demostrado que la vacuna de la varicela también disminuye los casos de herpes zoster, no obstante es necesario más tiempo de vigilancia para extraer conclusiones definitivas (22). La cobertura de la población

por la vacuna es bastante limitada, por lo tanto resulta difícil evaluar por el momento la protección a largo plazo inducida por la vacuna sola (18).

Las reacciones asociadas a la vacunación son poco frecuentes. En niños sanos, los efectos adversos de la vacunación se limitan a tumefacción y enrojecimiento locales en el lugar de la inyección, y en un pequeño número de casos (<5%) la aparición de una enfermedad benigna del tipo de la varicela acompañada de erupción en las cuatro primeras semanas. Existen casos raros de herpes zóster benigno después de la vacunación, lo que demuestran que las cepas de vacuna utilizadas en la actualidad pueden inducir un fenómeno de latencia, con riesgo de una reactivación posterior (18). La administración de la vacuna contra la varicela está contraindicada en mujeres embarazadas, así como en personas inmunodeprimidas.

La vacuna del herpes zóster no está financiada por el Sistema Nacional de Salud en España. Está aprobada para adultos >50 años de edad y se elabora a partir de virus vivos atenuados de la cepa Oka. No obstante, dado que aún es una vacuna de reciente introducción, la Organización Mundial de la Salud (OMS) no establece aún ninguna recomendación en relación a esta vacuna (22).

#### *Dudas acerca de la vacuna de la varicela.*

La vacuna de la varicela ha estado rodeada de una cierta polémica en España y no se incluyó con dos dosis de la misma en el calendario de vacunación hasta el 2016. La duda surgió ya que al tratarse de una enfermedad benigna en la etapa infantil y ante la duda de su inmunogenicidad en la edad adulta, podría desplazar la aparición de la varicela hacia edades posteriores, donde la enfermedad presenta más complicaciones y es más grave. Además, dado que es una vacuna de la que hay pocos años de estudios en España, no se conoce con exactitud la duración de la inmunidad y tampoco se tiene certeza de la incidencia del herpes zoster en personas vacunadas de varicela. Contrariamente a esta teoría, existen estudios en otros países (por ejemplo en los EE.UU) donde la vacuna lleva administrándose mucho tiempo a los 12 meses de edad y por tanto disponen de experiencia evaluable al respecto. Por otra parte, se trata de una vacuna altamente eficaz y segura y su uso permite reducir la incidencia de la enfermedad con una aceptable relación coste/beneficio (24).

La vacuna contra la varicela se puede utilizar a escala individual para proteger a los adolescentes y los adultos sensibles, o a mayor escala para cubrir a todos los niños como parte de un programa nacional de inmunización. La vacunación de los adolescentes y los adultos protegerá a las personas con riesgo de contraerla, pero no tendrá consecuencias significativas para la epidemiología de la enfermedad en la población. Por otra parte, la utilización generalizada en la vacunación sistemática de los niños, tendrá repercusiones significativas en la epidemiología de la enfermedad. Si se logra alcanzar y mantener una cobertura alta, la enfermedad podría prácticamente desaparecer. Si sólo se tiene una cobertura parcial, la

epidemiología puede cambiar, provocando un aumento del número de casos en los niños de más edad y en los adultos. Por tanto, en los programas de vacunación infantil sistemática contra la varicela se debe tratar de **conseguir una cobertura alta y sostenida** (21, 24).

○ *Cambio epidemiológico tras la introducción de la vacuna en España*

En España en los últimos años la tendencia de la varicela ha sido decreciente, sobre todo a partir de 2005 cuando se introdujo la recomendación de la vacuna a niños de entre 10-14 años. No obstante, la enfermedad mantiene su presentación cíclica en ondas epidémicas que aparecen cada 2-3 años. La incidencia de la enfermedad ha pasado de 213.100 casos notificados (485,9 casos por 10<sup>5</sup> habitantes) en 2000 a 176.281 casos notificados en 2015 (379,7

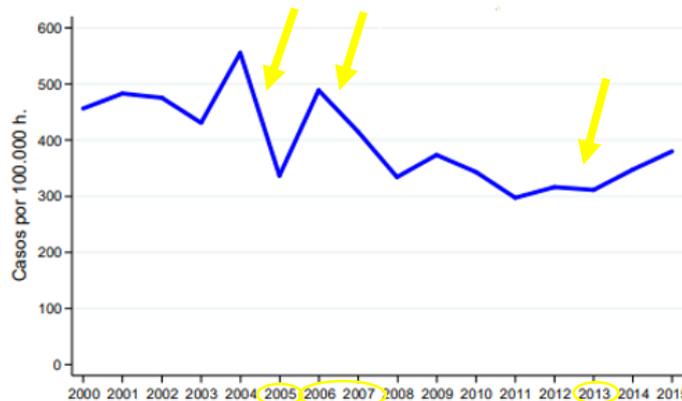


Figura 8: Casos de varicela en España por cada 10<sup>5</sup> habitantes

casos por 10<sup>5</sup> habitantes), evolución que se puede observar gráficamente en la figura 8, además de la relación de dichas disminuciones con las modificaciones de las pautas de vacunación del calendario español, fechas que señalan las flechas de color amarillo de la figura 8. En este periodo la reducción de la mortalidad ha sido del 74% (15).

○ *Cambio epidemiológico a nivel mundial tras el uso de la vacuna*

La mayoría de los países de la Unión Europea recomiendan la vacunación frente a la varicela para grupos de riesgo específicos y/o para las personas susceptibles (adolescentes y/o adultos). Sólo algunos países como Alemania (2004), Grecia (2006), Letonia (2008), Luxemburgo (2010), Chipre (2010) y España (2016), han adoptado la estrategia de vacunación universal en la infancia en sus territorios (20).

Los países en los que la vacuna está incluida en el calendario de vacunación tanto para niños como adolescentes, experimentaron una reducción de la incidencia en un 64%, mientras que aquellos en los que solo está incluida para adolescentes, la incidencia disminuyó solamente un 16% [19]. En la figura 9 se

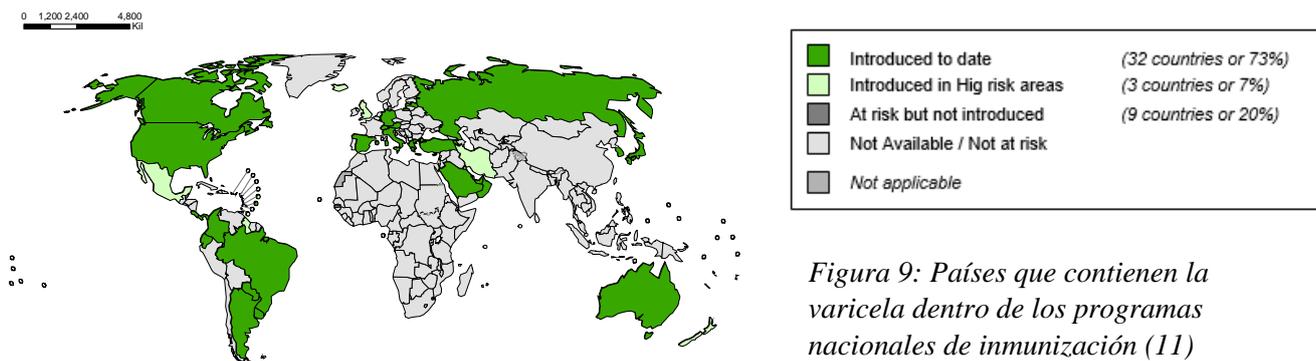


Figura 9: Países que contienen la varicela dentro de los programas nacionales de inmunización (11)

muestra aquellos países que tienen la vacuna contra la varicela incluida en el calendario de vacunación. (Japón, Italia, España, EE.UU. Alemania, Grecia, Canadá, entre otros, tienen la vacuna incluida en el calendario vacunal, la antigua federación rusa solamente la incluye parcialmente, y países como Eslovenia, UK o Nueva Zelanda la incluyen solo para grupos de riesgo) (11).

En Estados Unidos, como ya he mencionado anteriormente, la vacuna se introdujo antes que en España por lo tanto los estudios son más largos. La vacuna contra la varicela estaba disponible en 1995, y en 1990 se registran un promedio de 4 millones de casos, 10.000-13.000 fueron hospitalizados y se produjeron 100 muertes. Esta situación disminuyó en un 80% después de introducir la vacuna, según los datos registrados en 2010 por CDC (22). Además la vacuna proporciona beneficios indirectos para las personas no elegibles para la vacunación como los lactantes, en los que se registró una disminución de la incidencia en un 95%.

En cuanto al herpes zoster, la incidencia ha aumentado en la era pre y post vacunal por lo tanto no se puede asegurar que sea consecuencia de la introducción de la vacuna. Además, aunque las observaciones indican que la vacunación infantil contra la varicela también reduce el riesgo de herpes zóster, el periodo de observación desde la introducción de la vacuna es demasiado breve para poder extraer conclusiones sólidas acerca del efecto preventivo del herpes zóster en la población general. Sin embargo, indicó que la incidencia de zóster es al menos 3 veces menor en los niños vacunados que en los no vacunados infectados por el virus salvaje, lo que demuestra que el virus vacunal tiene menor tendencia a reactivarse (21).

## VI. CONCLUSIONES

- La vacuna de la difteria es una vacuna segura y eficaz. No ha sufrido modificaciones desde su introducción en el primer calendario de vacunación en 1975, salvo la modificación de 2016, con el fin de homologarlo a las recomendaciones europeas.
- A pesar de la evidencia de la eficacia y la seguridad de la vacuna de la varicela, esta no se incluyó en el calendario de vacunación español hasta el año 1998, sufriendo diversas modificaciones hasta el existente a fecha actual con dos dosis de la misma.
- La introducción de las vacunas de la varicela y la difteria en el calendario de vacunación ha supuesto una disminución de la incidencia de la enfermedad en España.
- Aquellos países con una cobertura vacunal por encima del 90% experimentan una disminución de la incidencia de la difteria de manera significativa, mientras que aquellos en los que la cobertura vacunal es baja (por debajo del 70%) la difteria sigue siendo un gran problema de salud.

- Lo países en los que la vacuna de la varicela está incluida con dos dosis experimentan una disminución de la enfermedad en un 64%, mientras que aquellos países en los que sólo se administra una dosis de la misma la incidencia disminuyó solamente en un 16%.
- Todavía no hay suficientes datos que demuestren la relación del herpes-zóster con la vacuna de la varicela, pero los datos existentes apunta a una menor incidencia en niños vacunados frente a los inmunizados de manera natural.

Los resultados de este trabajo reflejan la necesidad de las vacunas como medida de control de las enfermedades infecciosas, así como la importancia de la aplicación de campañas de concienciación que promuevan el uso de las mismas como medida profiláctica principal frente a las enfermedades infecciosas.

## VII. BIBLIOGRAFIA

1. Harrison. Longo D. Principios de medicina interna. 18th ed.: McGraw-Hill
2. Documento de posición de la OMS. Vacunas contra la difteria. [Internet] Who.int.2006. Disponible en: [http://www.who.int/immunization/wer8103Diphtheria\\_Jan06\\_position\\_paper\\_SP.pdf?ua=1](http://www.who.int/immunization/wer8103Diphtheria_Jan06_position_paper_SP.pdf?ua=1)
3. Annual epidemiological report. ECDC. [Internet] Disponible en: [https://ecdc.europa.eu/sites/portal/files/documents/AER\\_for\\_2015-diphtheria.pdf](https://ecdc.europa.eu/sites/portal/files/documents/AER_for_2015-diphtheria.pdf)
4. Tratado SEIMC de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. Ed. Panamericana
5. Resultados de la vigilancia epidemiológica de las enfermedades transmisibles. Informe anual. Año 2015. Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica [Internet]. Disponible en: [http://www.isciii.es/ISCIII/es/contenidos/fd-servicios-cientifico-tecnicos/fd-vigilancias-alertas/fd-enfermedades/pdf\\_2017/RENAVE\\_INFORME\\_ANUAL\\_2015.pdf](http://www.isciii.es/ISCIII/es/contenidos/fd-servicios-cientifico-tecnicos/fd-vigilancias-alertas/fd-enfermedades/pdf_2017/RENAVE_INFORME_ANUAL_2015.pdf)
6. Difteria | Comité Asesor de Vacunas de la AEP [Internet]. Vacunasaep.org. Año 2015. Disponible en: <http://vacunasaep.org/documentos/manual/cap-21>
7. Documento de Consenso sobre Prevención de Herpes Zóster y Neuralgia Post-Herpética. Asociación de Microbiología y Salud (AMYS). 2014.
8. A.Matter, P.Barrios. Herpesvirus. Generalidades. [Internet]. Disponible en: <http://www.higiene.edu.uy/cefa/2008/herpesvirus.pdf>
9. Fainboim, L. and Geffner, J. (2013). *Introducción a la inmunología humana*. 6th ed. Buenos Aires: Médica Panamericana.
10. Roitt I, Delves P, Martin S. Roitt, *fundamentos de inmunología* (12a. ed.). Grupo Gen - Guanabara Koogan; 2000.
11. Clasificación de las vacunas. Asociación Española de Vacunología (AEV) [Internet]. Vacunasaep.org. Disponible en: <http://www.vacunas.org/clasificacion-de-las-vacunas/>
12. Prats Pastor G. *Microbiología y parasitología médicas*. 1st ed. Madrid (España): Editorial Médica Panamericana.
13. Roitt I, Brostoff J, Male D. *Inmunología*. 5th ed. Madrid: Elsevier España; 2003.
14. Murray, Rosenthal, Pfaller. *Microbiología médica*. 7ª edición. Ed. Elsevier Saunders
15. Calendarios de vacunación en España | Comité Asesor de Vacunas de la AEP [Internet]. Vacunasaep.org. 2018. Disponible en: <http://vacunasaep.org/documentos/manual/cap-7#t7.3>
16. Estudio seroepidemiológico de las enfermedades vacunables en España | Instituto de Salud Carlos III (ISCIII) [Internet]. Isciii.es 2000. Disponible en: <http://www.isciii.es/ISCIII/es/contenidos/fd-servicios-cientifico-tecnicos/fd-vigilancias-alertas/fd-enfermedades/SEROEPIDEMIOLOGICO.pdf>

17. Vacunas e inmunización: situación mundial. OMS. [Internet]. Who.int.2018. Disponible en: [http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44210/9789243563862\\_spa.pdf;jsessionid=EAC1A63E4C30845829018D0D6D6ED08F?sequence=1](http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44210/9789243563862_spa.pdf;jsessionid=EAC1A63E4C30845829018D0D6D6ED08F?sequence=1)
18. Documento de posición de la OMS. Vacunas contra la varicela. [Internet] Who.int.2006. Disponible en: [http://www.who.int/immunization/Varicella\\_spanish.pdf](http://www.who.int/immunization/Varicella_spanish.pdf)
19. Informe sobre la situación de la varicela y del herpes zóster España. | Instituto de Salud Carlos III (ISCIII) 1998-2012 [Internet]. Disponible en: [http://www.isciii.es/ISCIII/es/contenidos/fd-servicios-cientifico-tecnicos/fd-vigilancias-alertas/fd-enfermedades/fd-enfermedades-prevenibles-vacunacion/InformeVaricela\\_HZ\\_1998-2012.pdf](http://www.isciii.es/ISCIII/es/contenidos/fd-servicios-cientifico-tecnicos/fd-vigilancias-alertas/fd-enfermedades/fd-enfermedades-prevenibles-vacunacion/InformeVaricela_HZ_1998-2012.pdf)
20. Vacuna varicela | Comité Asesor de Vacunas de la AEP [Internet]. Vacunasaep.org. 2018. Disponible en: <http://vacunasaep.org/familias/vacunas-una-a-una/vacuna-varicela>
21. Vacunación antivariela: descripción y controversia [Internet]. Analesdepediatria.org. 2003. Disponible en: <http://www.analesdepediatria.org/es/vacunacion-antivariela-descripcion-controversia/articulo/13060995/>
22. Información general virus varicela zóster | vacunas.org [Internet]. Vacunas.org. 2016. Disponible en: <http://www.vacunas.org/varicela-2/>
23. ¿Qué pasa con la vacuna de la varicela? | Comité Asesor de Vacunas de la AEP [Internet]. Vacunasaep.org. 2014. Disponible en: <http://vacunasaep.org/profesionales/que-pasa-con-la-vacuna-de-la-varicela>
24. Cuatrecasas G, Mainou C, Mainou A. Farmacia Profesional. Varicela. Vacunación. 2006.
25. Situación de la difteria en el continente europeo | Comité Asesor de Vacunas de la AEP [Internet]. Vacunasaep.org. 2018. Disponible en: <http://vacunasaep.org/profesionales/noticias/situacion-de-la-difteria-en-el-continente-europeo>
26. Difteria. Epidemiología y situación mundial - Joomla [Internet]. Amse.es. 2016. Disponible en: <https://www.amse.es/informacion-epidemiologica/79-difteria-epidemiologia-y-situacion-mundial>
27. Varicela | Comité Asesor de Vacunas de la AEP [Internet]. Vacunasaep.org. 2018. Available from: <http://vacunasaep.org/documentos/manual/cap-41>