



ORIGINAL

Descenso de la incidencia de la varicela en la Comunidad de Madrid tras la vacunación infantil universal. Años 2001-2015



Luis García Comas*, Pello Latasa Zamalloa, Guadalupe Alemán Vega, María Ordobás Gavín, Araceli Arce Arnáez, Inmaculada Roderó Garduño, Alicia Estirado Gómez y Ester Insúa Marisquerena

Servicio de Epidemiología, Subdirección de Epidemiología, Dirección General de Salud Pública, Consejería de Sanidad, Comunidad de Madrid, Madrid, España

Recibido el 26 de septiembre de 2016; aceptado el 24 de enero de 2017

Disponible en Internet el 19 de abril de 2017

PALABRAS CLAVE

Varicela;
Vacunas;
Vigilancia epidemiológica;
Redes centinela;
Registro de altas hospitalarias

Resumen

Objetivo: La vacuna frente a la varicela se recomendó en la Comunidad de Madrid (CM) a los 15 meses de edad entre noviembre de 2006 y diciembre de 2013. El objetivo fue describir el impacto de la vacunación sobre la incidencia de la varicela en la CM durante el período 2001-2015.

Diseño: Estudio descriptivo de los casos de varicela notificados a la Red de Médicos Centinela de la CM y de los casos registrados en el Conjunto Mínimo Básico de Datos al alta hospitalaria. Se calculó la incidencia de casos y de ingresos de varicela, total y específica por edad y sexo.

Resultados: La incidencia fue un 94,0% menor en el período 2012-2013 que en el período 2001-2003. En el período 2014-2015 la incidencia fue un 61,8% superior que en el período 2012-2013. La incidencia más alta se apreció en los niños de 0-4 años excepto en el período 2010-2014, en el que fue superada por la del grupo de 5-9 años. La tendencia de los ingresos hospitalarios también fue decreciente, siendo el grupo de menores de un año el de mayor incidencia.

Conclusiones: La recomendación de vacunar a los 15 meses de edad ha producido un importante descenso de la incidencia de casos y de ingresos por varicela en todos los grupos de edad, lo que es compatible con la efectividad de una dosis y su capacidad para producir inmunidad de grupo. La retirada de esta recomendación en 2014 y 2015 ha conllevado un incremento de la incidencia.

© 2017 Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: luis.garcia@salud.madrid.org (L. García Comas).

KEYWORDS

Chickenpox;
Vaccines;
Public health
surveillance;
Sentinel surveillance;
Hospital discharge
register

Decrease in the incidence of chickenpox in the Community of Madrid after universal childhood immunization. Years 2001-2015

Abstract

Objective: Varicella vaccine was recommended in the Community of Madrid (CM) at 15 months of age between November 2006 and December 2013. The objective was to describe the impact of vaccination on the incidence of varicella in the CM during the period 2001-2015.

Design: A descriptive study of cases of varicella reported to the Sentinel Physician Network of the CM and the cases recorded in the Minimum Basic Data Set at hospital discharge was carried out. Total incidence of cases and of hospital admissions were calculated, as well as specific incidence by age and sex.

Results: The incidence was 94.0% lower between 2012 and 2013 than between 2001 and 2003. Between 2014 and 2015 the incidence was 61.8% higher than between 2012 and 2013. The highest incidence was observed in children aged 0 to 4 years except for 2010-2014, which was exceeded by the incidence in children aged 5 to 9. The trend in hospital admissions was also decreasing, with the highest incidence in children aged 0 to 1 year, followed by 1-4 years.

Conclusions: There has been a significant decrease in the incidence of cases and of hospital admissions by varicella in all age groups after the recommendation to vaccinate at 15 months of age, which is compatible with the effectiveness of a dose and its ability to produce immunity group. The withdrawal of this recommendation between 2014 and 2015 has led to an increase in the incidence.

© 2017 Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

La vacuna de virus vivos atenuados Oka/Merck fue comercializada en las farmacias españolas en el año 2004. En marzo de 2005 el Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud (CISNS) recomendó su inclusión en el calendario de vacunación infantil a los niños susceptibles entre 10 y 14 años. El calendario de vacunaciones infantiles de la Comunidad de Madrid (CM) recomendó la vacuna a los niños susceptibles de 11 años en julio de 2005, y a los de 15 meses en noviembre de 2006¹. La cobertura vacunal de esta dosis superó el 90% a partir del año 2008 y el 95% desde 2010 (datos del Sistema de Información Vacunal de la CM). En enero de 2014 la dosis administrada a los 15 meses se retiró del calendario^{2,3}.

Los estudios de efectividad vacunal realizados después de la comercialización de la vacuna muestran una efectividad mediana de 84,5%, que alcanza el 100% en la prevención de los casos graves⁴. Esta efectividad no es suficiente para interrumpir la circulación del virus. La administración de 2 dosis reduce la aparición de varicela en vacunados y el número y tamaño de los brotes escolares⁵.

La estrategia de vacunación universal ha suscitado controversias debido a su posible efecto sobre el modo de presentación de la varicela en la población⁶. El objetivo del estudio es describir el impacto de la vacunación sobre la incidencia, la evolución y las características de la varicela en la CM durante el período 2001-2015.

Material y métodos

Estudio observacional descriptivo de los casos de varicela notificados a la Red de Médicos Centinela (RMC) de la CM (datos de 2001 a 2015) y de los casos hospitalizados por

varicela registrados en el Conjunto Mínimo Básico de Datos (CMBD) (datos de 2001 a 2014).

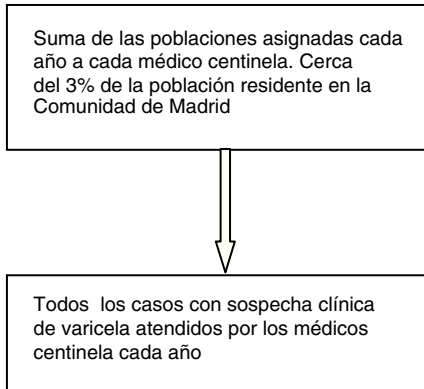
La RMC se basa en la participación voluntaria de médicos de familia y pediatras de atención primaria cuya población atendida en conjunto es representativa de la CM⁷. Actualmente participan 136 médicos de atención primaria, que en conjunto atienden aproximadamente al 3% de la población (cerca de 200.000 personas). Se consideró caso de varicela todo caso de enfermedad aguda generalizada de comienzo repentino con fiebre moderada y con exantema de evolución rápida de pápulas superficiales a vesículas y eventualmente costras. Mediante un formulario estandarizado se recogieron las siguientes variables: semana de notificación, edad, sexo, estado vacunal y complicaciones.

El CMBD está implantado en prácticamente la totalidad de los establecimientos sanitarios y la codificación está normalizada. Se seleccionaron los registros cuyo diagnóstico principal o primer diagnóstico secundario presentaron los siguientes códigos CIE9-MC referidos a varicela: 052.0 (encefalitis), 052.1 (neumonitis), 052.2 (mielitis), 052.7 (otras complicaciones especificadas), 052.8 (otras complicaciones no especificadas) y 052.9 (sin complicaciones). Se excluyeron los reingresos por la misma enfermedad. Las variables que se recogieron fueron: año y semana de ingreso, edad, sexo, duración de la estancia y evolución (alta o fallecimiento).

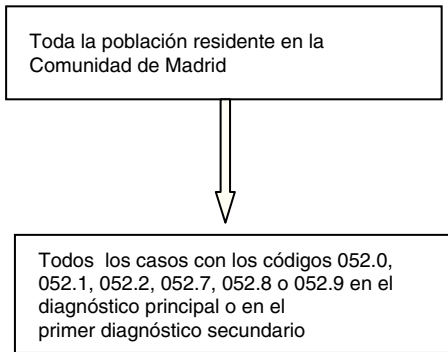
Se estimó la incidencia (casos por 100.000 habitantes) por año y mes de notificación/ingreso, edad y sexo, y se describieron las características de los casos. La población de referencia fue el padrón continuo publicado por el Instituto de Estadística de la CM. En el caso de la RMC, el denominador se ajustó por la cobertura semanal de cada médico. El período de estudio se dividió en seis subperíodos y las incidencias anuales medias de cada uno de ellos se compararon mediante la razón de incidencias, tomando

como referencia el período prevacunal (2001-2003). El nivel de confianza fue del 95%. El paquete estadístico utilizado fue IBM SPSS Statistics versión 21.

1. Red de Médicos Centinela



2. CMBD



Esquema general del estudio:

Resultados

Red de Médicos Centinela

Se observó una tendencia decreciente de la incidencia a partir del año 2004, con un descenso progresivamente

Tabla 1 Comparación de la incidencia^a de varicela por período. Red de Médicos Centinela. Comunidad de Madrid. Años 2001-2015

Año	Casos	Incidencia	RR (IC 95%)
2001-2003	3.782	1.494,29	1
2004-2006	2.538	1.207,96	0,81 (0,77-0,85)
2007-2009	1.131	423,64	0,28 (0,27-0,30)
2010-2011	370	165,42	0,11 (0,10-0,12)
2012-2013	242	89,73	0,06 (0,05-0,07)
2014-2015	357	145,19	0,10 (0,09-0,11)

^a Incidencia anual media por 100.000 habitantes

más pronunciado desde el año 2007. La incidencia fue un 94,0% menor en el período 2012-2013 que en el período prevacunal. La incidencia en el período 2014-2015 fue un 61,8% superior que en el período 2012-2013 (tabla 1 y fig. 1). Se observó un componente cíclico cada 2 años hasta el año 2006 y un patrón estacional con predominio de casos entre abril y junio, hasta el año 2010. A partir de 2011 este patrón estacional no resultó tan evidente, y en 2014 volvió a ser aparente.

La tendencia fue decreciente en ambos sexos. La incidencia fue mayor en los hombres todos los años, excepto en 2011 y 2013 (fig. 1). La incidencia más alta se apreció en los niños de 0-4 años entre 2007 y 2009, en los de 5-9 años entre 2010-2014 y de nuevo en los niños de 0 a 4 años en 2015. La tendencia fue decreciente en todos los grupos de edad hasta 2013 (tabla 2). En relación con el período 2012-2013, la incidencia en el período 2014-2015 fue un 183,2, un 72,4 y un 206,9% mayor en los grupos de edad de 0-4, 5-9 y 10-14 años, respectivamente.

El estado vacunal era conocido en el 85,2% de los casos (93,7% en 2015). La proporción de casos vacunados en el período 2007-2015 fue del 25%, de los que el 17,1% habían sido vacunados hacía más de 5 años. Se observó una tendencia creciente en la proporción de casos vacunados, que alcanzó el 64,0% en el período 2011-2013 y disminuyó en 2014 (55,2%) y 2015 (45,2%). En el periodo 2007-2015 se produjeron complicaciones en el 3,9% de los casos. El 89,7% de las complicaciones fueron infecciones bacterianas cutáneas,

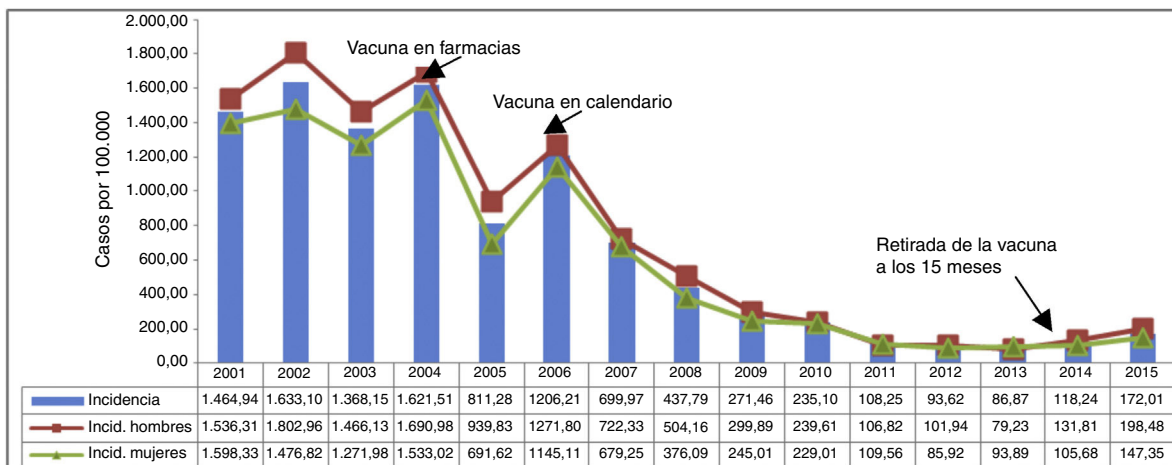


Figura 1 Incidencia de varicela por sexo. Red de Médicos Centinela. Comunidad de Madrid. Años 2001-2015.

Tabla 2 Incidencia^a de varicela por grupo de edad y período

	2001-2003	2004-2006	2007-2009	2010-2011	2012-2013	2014-2015	RR _{2014-2015/2001-2003} (IC 95%)
0-4 años	8.792,65	8.007,93	2.831,67	512,81	344,45	975,75	0,11 (0,09-0,13)
5-9 años	3.354,38	2.343,42	1.361,61	1.107,64	466,7	804,37	0,24 (0,20-0,29)
10-14 años	751,27	574,22	182,44	115,95	95,52	293,15	0,39 (0,28-0,54)
> 14 años	128,24	96,14	51,3	39,35	18,32	14,41	0,11 (0,06-0,19)

Red de Médicos Centinela. Comunidad de Madrid. Años 2001-2015.

^a Incidencia anual media por 100.000 habitantes

Tabla 3 Comparación de la incidencia^a de ingresos por varicela por período

Año	Casos	Incidenia	RR (IC 95%)
2001-2003	995	5,99	1
2004-2006	1.109	6,24	1,04 (0,96-1,14)
2007-2009	596	3,18	0,53 (0,48-0,59)
2010-2011	171	1,32	0,22 (0,19-0,26)
2012-2013	149	1,15	0,19 (0,16-0,23)
2014	71	1,10	0,18 (0,14-0,23)

Conjunto Mínimo Básico de Datos (CMBD). Comunidad de Madrid. Años 2001-2014

^a Incidencia anual media del período.

de las que el 67,3% aparecieron en menores de 10 años. La incidencia de infección bacteriana cutánea fue del 2,0% en los casos vacunados y del 3,8% en los no vacunados.

Conjunto Mínimo Básico de Datos

Se observó una tendencia decreciente de la incidencia de ingresos a partir del año 2007, que alcanzó el valor más bajo en 2014^{1,8} (tabla 3). Se apreció un patrón cíclico bianual, menos evidente a partir de 2009 (fig. 2). La incidencia en hombres fue superior a la observada en mujeres en todos los años, excepto en 2011. El patrón estacional se mantuvo hasta el año 2010.

La tendencia decreciente se apreció en todos los grupos de edad (tabla 4 y fig. 2). La menor incidencia se observó en los niños menores de un año en todos los años, seguida por la de del grupo de 1-4 años. La incidencia en los grupos menores de un año y de 1-4 años aumentó un 32,5 y un 55,2%, respectivamente, en 2014 en relación con 2013. En el resto de los grupos de edad la tendencia siguió siendo decreciente.

El 34,8% de los casos menores de 15 años presentaron complicaciones, frente al 47,8% de los de 15 o más años. El grupo de edad con mayor proporción de complicaciones fue el de 1 a 4 años (41,2%), seguido del de 5 a 9 años (37,0%). La complicación más frecuente fue la neumonitis.

La letalidad de los pacientes ingresados fue del 0,7% en todo el período (0,9% en hombres y 0,6% en mujeres), y fue similar a lo largo del mismo. El 87,0% de los fallecimientos se produjeron entre 2001 y 2010. La letalidad en mayores de 80 años es del 8,8% (3 fallecidos de 34 casos mayores de 80 años en el período 2001-2014). La complicación que presentó mayor letalidad fue la encefalitis (6,0%).

En el período estudiado se produjeron anualmente entre 3,80 y 13,47 ingresados por cada 1.000 casos notificados a la RMC.

La estancia anual mediana osciló entre 3,5 y 7 días. Se observó una reducción de la mediana con el tiempo, pasando de 7 días en 2001 a 4 en 2014.

Discusión

Desde que se incluyó la vacuna frente a varicela en el calendario de vacunación infantil de la CM se observa una significativa reducción de la incidencia de varicela. Esta tendencia se aprecia con las dos fuentes de datos utilizadas. Otros países que han incluido la vacuna frente a varicela en el calendario infantil muestran también una tendencia decreciente⁹⁻¹⁴. Desde la retirada de la recomendación de vacunar a los niños de 15 meses a partir de enero de 2014 se ha observado un incremento en la incidencia de la enfermedad.

La reducción de la incidencia se observa a partir del año 2004, aunque es a partir de 2007, con la vacuna ya incluida en el calendario infantil a los 15 meses de edad, cuando el descenso es progresivamente más pronunciado, alcanzando

Tabla 4 Incidencia^a de ingresos por varicela por grupo de edad y período

	2001-2003	2004-2006	2007-2009	2010-2011	2012-2013	2014	RR _{2014/2001-2003} (IC95%)
< 1 año	80,02	84,69	65,66	17,86	12,36	15,70	0,20 (0,09-0,37)
1 a 4 años	58,55	56,47	19,93	3,74	2,70	4,22	0,07 (0,04-0,13)
5 a 9 años	12,00	10,06	6,75	4,07	2,90	2,56	0,21 (0,09-0,42)
10 a 14 años	2,37	2,92	1,79	0,86	0,83	0,64	0,27 (0,03-1,12)
> 14 años	2,62	2,63	1,36	0,83	0,83	0,70	0,27 (0,19-0,37)

Conjunto Mínimo Básico de Datos (CMBD). Comunidad de Madrid. Años 2001-2014.

^a Incidencia anual media del período.

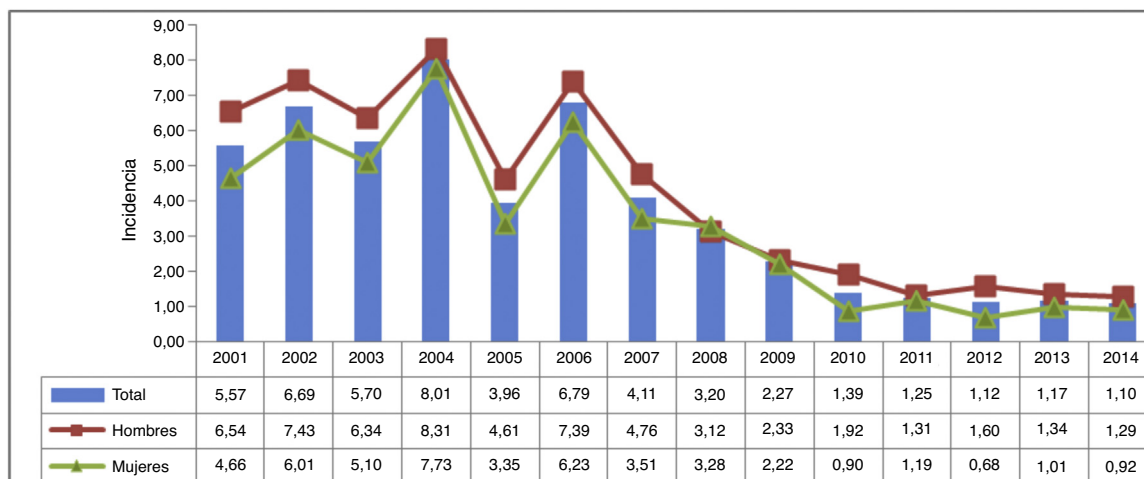


Figura 2 Incidencia de ingresos por varicela global y por sexo. Conjunto Mínimo Básico de Datos (CMBD). Comunidad de Madrid. Años 2001-2014.

los valores más bajos en los años 2012 y 2013. En el territorio nacional también se observa una tendencia decreciente en la incidencia de casos y de ingresos hospitalarios. El descenso de la incidencia se aprecia a partir de 2005, año en el que se aprobó la recomendación de vacunar a los adolescentes. Estas tendencias son más pronunciadas en la CM. La incidencia de casos a nivel nacional en el año 2013 fue 3,75 veces mayor que en la CM (325,4 vs 86,87) y la incidencia de ingresos en 2012 fue 1,73 veces mayor (1,94 vs 1,12)¹⁵.

Se observa un patrón cíclico bianual y un patrón estacional con ambas fuentes de información, que es menos evidente en los años con valores de incidencia más bajos (2011, 2012 y 2013). La pérdida del patrón estacional se ha descrito en otras enfermedades inmunoprevenibles a medida que la cobertura vacunal aumenta y disminuye la incidencia.

El descenso de la incidencia de casos es estadísticamente significativo en todos los grupos de edad, lo que es indicativo de la capacidad de la vacuna para producir inmunidad de grupo^{12,16-18}. El incremento de la incidencia en los años 2014 y 2015 refleja una mayor circulación del virus, lo que puede comprometer la inmunidad de grupo alcanzada.

También se aprecia un descenso en la incidencia de ingresos en todos los grupos de edad. La mayor incidencia de ingresos se observa en los niños menores de un año, seguido del grupo de edad de 1-4 años. En los menores de un año la incidencia de ingresos decrece hasta el año 2013 y aumenta en el año 2014.

La proporción de casos vacunados es compatible con los datos sobre la efectividad de la vacuna frente a la varicela, que muestra una alta capacidad para prevenir casos graves y una efectividad menor en la prevención de la infección¹⁷. La tendencia creciente en la proporción de casos vacunados concuerda con lo observado en relación con otras vacunas cuando se alcanzan altas coberturas.

El mantenimiento de altas coberturas de vacunación es fundamental para la eliminación de esta enfermedad. Si no se alcanza una elevada cobertura de vacunación infantil, el virus podría circular libremente e infectar a niños mayores, adolescentes y adultos no vacunados y que no han padecido la infección natural debido a la disminución de la circulación

del virus producido por la vacunación. Además, la aparición de casos de varicela en edades mayores puede llevar consigo el aumento del número de casos graves¹⁹. La CM ha vuelto a recomendar la vacunación frente a la varicela a los niños de 15 meses a partir de diciembre de 2015, tras los acuerdos alcanzados en el CISNS. Además, estos niños recibirán una segunda dosis a los 4 años de edad. Los niños que no recibieron la dosis durante los 2 años en los que la vacuna no se suministró en la región también serán vacunados. Aunque la efectividad de una sola dosis es elevada, se ha adoptado la pauta de 2 dosis para reducir la aparición de casos vacunados, ya que esta estrategia universal persigue no es solo disminuir la incidencia, especialmente de casos graves, sino también interrumpir la circulación del virus en la población. Esta estrategia se ha adoptado en otros lugares²⁰⁻²³ debido a la detección de brotes en poblaciones vacunadas con una dosis²⁴⁻²⁷.

Por otra parte, el descenso de la circulación del virus podría tener un impacto sobre la incidencia del herpes zoster en la población adulta. El principal determinante de la reactivación del virus es probablemente el descenso de la inmunidad celular. No está claro el mecanismo por el que esta inmunidad es mantenida, aunque la reducción del riesgo de reactivación en personas vacunadas parece indicar que la exposición al virus juega un papel importante. Diversos modelos matemáticos sugieren un incremento en la incidencia del herpes zoster debido a la ausencia de *boosters* exógenos en poblaciones con escasa circulación del virus. Este incremento se produciría a medio plazo, aunque a largo plazo (30-75 años después de la vacunación) la incidencia disminuiría a cifras inferiores a las de la etapa prevacunacional. La magnitud del incremento depende de factores tales como las tasas de contacto por edad, la tasa de reactivación del herpes zoster y la duración de la inmunidad conferida por el *booster* exógeno²⁸. En la CM, los datos aportados por la RMC muestran una ligera tendencia creciente, aunque, como se ha observado en otros estudios, el inicio de esta es previo a la introducción de la vacuna frente a la varicela. El mantenimiento de la vigilancia del herpes zoster en los próximos años es fundamental para valorar la evolución el impacto del programa de vacunación

frente a la varicela sobre la incidencia de esta enfermedad y aportar información útil para la toma de decisiones respecto a la recomendación de la vacuna frente al herpes zoster²⁹.

El análisis de la incidencia con los datos aportados por los sistemas de vigilancia puede estar sometido a sesgos debidos a cambios en la capacidad de detección o en la clasificación diagnóstica de los casos. El diseño muestral de la RMC no ha cambiado a lo largo del período estudiado. Se ha mantenido la representatividad de la muestra mediante el reemplazo de los médicos que solicitaron la baja en el sistema y se ha hecho un seguimiento estrecho de la cobertura de población vigilada, garantizando todos los años un tamaño de población vigilada que permite realizar estimaciones con un error relativo inferior al 15%. Los criterios clínicos y diagnósticos tampoco han variado, ya que la varicela es una enfermedad que habitualmente se diagnostica por la forma de presentación clínica y suele ser fácilmente identificable. Por otra parte, el hallazgo de resultados similares en dos fuentes independientes (RMC y CMBD) apoya la validez de los datos.

En conclusión, en los años posteriores a la inclusión en el calendario de vacunaciones infantiles de una dosis de vacuna frente a varicela a los 15 meses de edad se ha observado un descenso muy importante de la incidencia de casos e ingresos por varicela atribuible al efecto directo de la vacuna y a la inmunidad de grupo. Es necesario mantener una elevada cobertura vacunal, así como la vigilancia epidemiológica, tanto de la varicela como del herpes, con el fin de valorar a largo plazo la evolución de la incidencia de la varicela y el posible efecto de la reducción de la circulación del virus sobre la incidencia del herpes zoster.

Lo conocido sobre el tema

La introducción de la vacuna frente a la varicela en el calendario vacunal infantil ha suscitado controversias debido al posible incremento de la incidencia a edades mayores, en las que la gravedad puede ser mayor. También es controvertida la necesidad de administrar una segunda dosis de vacuna, ya que una dosis no parece ser suficiente para prevenir la aparición de brotes epidémicos.

Qué aporta este estudio

El presente estudio aporta el efecto de la inclusión en el calendario vacunal infantil de una única dosis de vacuna en la Comunidad de Madrid durante un período de 9 años. Se compara la incidencia de la varicela en la población antes y después de la adopción de esta medida. El descenso en la incidencia es muy importante en toda la población, especialmente en la población diana, sin que se observe un desplazamiento a edades mayores.

Conflicto de intereses

Ninguno.

Agradecimientos

A todos los médicos centinela que han participado en la Red en algún momento del período de estudio les agradecemos su labor en la detección de los casos, en la recogida de datos epidemiológicos y en la notificación al Servicio de Epidemiología.

Bibliografía

- Orden 1869/2006, de 10 de octubre, por la que se actualiza el calendario de vacunaciones sistemáticas infantiles de la Comunidad de Madrid. BOCM 2006, n.º 253: 5-6 [consultado 15 Dic 2016]. Disponible en: http://w3.bocm.es/boletin/CM.Boletin_BOCM/20061024.B/25300.PDF
- Orden 1118/2013, de 27 de diciembre, de la Consejería de Sanidad de la Comunidad de Madrid, por la que se acuerda publicar el calendario común de vacunación infantil en la Comunidad de Madrid. BOCM 2013, n.º 310: 31-32 [consultado 15 Dic 2016]. Disponible en: http://w3.bocm.es/boletin/CM.Orden_BOCM/2013/12/31/BOCM-20131231-5.PDF
- Corrección de errores de la Orden 1118/2013, de 27 de diciembre, de la Consejería de Sanidad de la Comunidad de Madrid, por la que se acuerda publicar el calendario común de vacunación infantil en la Comunidad de Madrid. BOCM 2014, n.º 8: 24-25 [consultado 15 Dic 2016]. Disponible en: http://w3.bocm.es/boletin/CM.Orden_BOCM/2014/01/10/BOCM-20140110-7.PDF
- Seward JF, Marin M, Vázquez M. Varicella vaccine effectiveness in the US vaccination program: A review. *JID*. 2008;197 Suppl 2:S82-9. Disponible en: http://jid.oxfordjournals.org/content/197/Supplement_2/S82.full.pdf
- Marin M, Miessner HC, Seward JF. Varicella prevention in the United States: A review of successes and challenges. *Pediatrics*. 2008;122:e744-51.
- Cortes M, Pereira J, Pena-Rey I, Genova R, Amela C. Carga de enfermedad atribuible a las afecciones inmunoprevenibles en la población infantojuvenil española. *Gac Sanit*. 2004;18:312-20.
- Boletín Epidemiológico de la Comunidad de Madrid. Representatividad de la población cubierta por la Red de Médicos Centinela de la Comunidad de Madrid. Vol 10, n.º 8, agosto 2004.
- Kattan JA, Sosa LE, Bohnwagner HD, Hadler JL. Impact of 2-dose vaccination on varicella epidemiology: Connecticut—2005-2008. *J Infect Dis*. 2011;20:509-12. Disponible en: <http://jid.oxfordjournals.org/content/early/2011/01/03/infdi.jiq081.full.pdf>
- Siedler A, Arndt U. Impact of the routine varicella vaccination programme on varicella epidemiology in Germany. *Euro Surveill*. 2010;15, pii=19530 Disponible en: <http://www.eurosurveillance.org/images/dynamic/EE/V15N13/art19530.pdf>
- Guris D, Jumaan AO, Mascola L, Watson BM, Zhang JX, Chaves SS, et al. Changing varicella epidemiology in active surveillance sites—United States, 1995-2005. *J Infect Dis*. 2008;197 Suppl 2:S71-5. Disponible en: http://jid.oxfordjournals.org/content/197/Supplement_2/S71.full.pdf
- Giammanco G, Cirimina S, Barberi I, Titone L, lo Giudice M, Biasio LR. Universal varicella vaccination in the Sicilian paediatric population: Rapid uptake of the vaccination programme and morbidity trends over five years. *Euro Surveill*. 2009;14, pii=19321 Disponible en: <http://www.eurosurveillance.org/images/dynamic/EE/V14N35/art19321.pdf>
- Luan-Yin Chang, Li-Min Huang, I-Shou Chang and Fang-Yu Tsai. Epidemiological characteristics of varicella from 2000 to 2008 and the impact of nationwide immunisation in Taiwan [consultado 15 Dic 2016]. Disponible en: <http://www.biomedcentral.com/content/pdf/1471-2334-11-352.pdf>

13. Lian L-B, Chien Y-Z, Hsu P-S, Chao D-Y. The changing epidemiology of varicella incidence after implementation of the one-dose varicella vaccination policy. *Vaccine*. 2011;29:1448-54. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0264410X10017846#>
14. Baxter R, Tran TN, Ray P, Lewis E, Fireman B, Black S, et al. Impact of vaccination on the epidemiology of varicella: 1995-2009. *Pediatrics*. 2014;134:24-30. Disponible en: <http://pediatrics.aappublications.org/content/134/1/24.full.pdf>
15. Centro Nacional de Epidemiología. Instituto de Salud Carlos III. Situación de la varicela y herpes zoster en España. Informe 1998-2012 [consultado 15 Dic 2016]. 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>
16. Seward JF, Watson BM, Peterson CL, Mascola L, Pelosi JW, Zhang JX, et al. Varicella disease after introduction of varicella vaccine in the United States, 1995-2000. *JAMA*. 2002;287:606-11.
17. Davis MM, Patel MS, Chem BS, Gebremariam A. Decline in varicella-related hospitalizations and expenditures for children and adults after introduction of varicella vaccine in the United States. *Pediatrics*. 2004;114:786-92.
18. Carville KS, Riddell MA, Kelly HA. A decline in varicella but an uncertain impact on zoster following varicella vaccination in Victoria, Australia. *Vaccine*. 2010;28:2532-8.
19. World Health Organization. Varicella vaccines. WHO position paper. *Weekly Epidemiological Record*. 1998;73:241-8. Disponible en: http://www.who.int/immunization/wer7332/varicella_Aug98_position_paper.pdf
20. Recommendations of the Standing Committee on Vaccination (STIKO). *Epidemiologisches Bulletin*. 2010;390:279-98.
21. Baldo V, Baldovin T, Russo F, Busana MC, Piovesan C, Bordignon G, et al. Varicella: Epidemiological aspects and vaccination coverage in the Veneto region. *BMC Infect Dis*. 2009;9:150.
22. García-Cenoz M, Castilla J, Irisarri F, Arrazu M, Barricarte A. Impact of universal varicella vaccination in Navarre, 2006-2010. *An Sist Sanit Navar*. 2011;34:193-202.
23. Civen R, López AS, Zhang J, García-Herrera J, Schmid DS, Chaves SS, et al. Varicella outbreak epidemiology in an active surveillance site, 1995-2005. *J Infect Dis*. 2008;197 Suppl 2:S114-9.
24. Spackova M, Wiese-Posselt M, Dehnert M, Matysiak-Klose D, Heiningere U, Siedler A. Comparative varicella vaccine effectiveness during outbreaks in day-care centres. *Vaccine*. 2010;28:686-91.
25. Arnedo-Pena A, Puig-Barbera 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;25:774-8.
26. 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;24:233-6.
27. Marin M, Guris D, Chaves SS, Schmid S, Seward JF. Advisory Committee on Immunization Practices Centers for Disease Prevention and Control Prevention of varicella: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep*. 2007;56(RR-4):1-40.
28. European Centre for Disease Prevention and Control. Varicella vaccination in the European Union. Stockholm: ECDC; 2015 [consultado 15 Dic 2016]. Disponible en: <http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/Varicella-Guidance-2015.pdf>
29. Red de médicos centinela de la CM, años 2012-2013. Boletín epidemiológico de la Comunidad de Madrid, 2014; 20(11) [consultado 15 Dic 2016]. Disponible en: <http://www.madrid.org/cs/Satellite?cid=1265618561630&language=es&pagename=PortalSalud%2FPage%2FPTSA.servicioPrincipal&vest=1156329914017>