

Varicela en el siglo XXI: impacto de la vacunación

Revisión bibliográfica

Lucas F. de Candia (1); Jéssica D. Geuna (2)

1. Médico Universidad Nacional de Rosario, Tutor de la Carrera de posgrado de Medicina General y Familiar (Universidad Nacional de Rosario); Médico generalista, Municipalidad de Rosario.

2. Médica Universidad Nacional de Rosario, Médica Internista sala Pediatría, Hospital Provincial del Centenario.

Resumen

Palabras claves: *varicela, vacunación universal, virus varicela zóster.*

La enfermedad producida por el virus Varicela Zóster es considerada una de las exantemáticas más frecuentes. Presenta una distribución universal, con altas tasas de ataques a convivientes y mayor número de lesiones en casos secundarios. La vacuna anti varicela fue aprobada en Estados Unidos en 1995 y se desarrolló a partir de un preparado de la cepa OKA del virus obtenido de vesículas de niños sin enfermedad de base que padecieron varicela. En el año 1998, la Organización Mundial de la Salud recomendó considerar la indicación de vacunación de rutina en la infancia para países donde la enfermedad constituía un problema relevante de Salud Pública, donde los costos de la vacunación universal podían ser afrontados y donde se podrían alcanzar y sostener altos nivel de cobertura poblacional. En Latinoamérica, el único país que incorporó la vacuna anti varicela a su Calendario nacional ha sido Uruguay. Teniendo en cuenta de que se trata de una enfermedad con una tasa de ataques secundarios en convivientes elevada y con alta contagiosidad en adultos susceptibles, la decisión de implementar la inmunización universal sin las condiciones suficientes para lograr tasas de cobertura amplias debe ser cuidadosamente considerada.

Introducción

Se considera a la Varicela como la enfermedad exantemática más frecuente. Posterior a la primo infección, el virus permanece en estado latente en los ganglios de la raíz dorsal medular o en los ganglios craneales extramedulares. Su etiología, el virus varicela zóster, es un herpes virus humano neurotrópico, semejante en ciertos aspectos al virus del herpes simple (también, un alfa virus herpes). Se trata de un virus con cubierta lipídica y ADN bicatenario.¹

Epidemiología:

Nociones generales

Es una enfermedad de distribución universal con tasas de ataque secundaria en convivientes del 80-90%. Se describió que en los contactos que enferman, el número de lesiones es un 50% más elevada en comparación con el caso índice y se presenta con mayor compromiso general. Si bien, en la mayoría de los casos presenta una evolución benigna y autolimitada, puede presentar mayor morbimortalidad en inmuno-

comprometidos y en poblaciones de mayor riesgo (recién nacidos, embarazadas, pacientes en tratamiento corticoideo prolongado y adultos). La definición de “contacto” se circunscribe a todo el que permaneció con el caso índice en un ambiente cerrado por una hora o más.²

El periodo de incubación de la enfermedad varía entre 10 y 21 días (promedio 14-16 días), en pacientes inmunocomprometidos o en aquellos que recibieron inmunización pasiva puede prolongarse hasta 28 días. Durante este periodo se lleva a cabo la replicación viral en el epitelio orofaríngeo. Posteriormente, se producen dos viremias (primaria y secundaria), que preceden a la diseminación cutánea y visceral. Se conoce que la enfermedad puede cursar con mayor gravedad en: mayores de 12 años, adolescentes, mujeres embarazadas, adultos susceptibles, y en pacientes inmunocomprometidos, en este último grupo, el 40% presentarán complicaciones como neumonía y encefalitis.^{4, 2}

En el ámbito intrafamiliar (convivientes) la tasa de contagio en individuos susceptibles (sin memoria inmunológica) es del 65-86%.³

Vacuna anti Virus

Varicela-Zóster (VVZ)

La vacuna, fue aprobada en los Estados Unidos en el año 1995, es un preparado de la cepa OKA del virus, obtenido de vesículas de niños sin enfermedad de base con varicela que fue atenuado mediante propagación seriada en cultivos celulares.⁴ Es altamente inmunogénica en niños susceptibles, con una seroconversión mayor al 96% entre las edades de 1 y 12 años. Al igual que lo ocurrido con otras vacunas virales, las respuesta inmune frente a la vacuna es menor que la producida por la infección.

La vacuna presenta habitualmente buena tolerancia, con reportes de fiebre en el 14% de los vacunados, alteraciones en el sitio de inyección en un 15 a 20% y rash vesiculoso en un 4%.⁵ Su seguridad ha sido ratificada después de su licencia y uso universal en países como Estados Unidos, mediante un sistema de vigilancia de eventos adversos asociados a la vacuna. El evento más frecuentemente registrado es el rash, el cual se presenta luego de las 2 semanas post vacunación. El rash que se observa antes de 2 semanas desde la aplicación de la vacuna probablemente se deba al virus varicela zoster (VVZ) nativo y no a la cepa OKA atenuada de la vacuna.⁴

En estudios previos a la aprobación de la vacuna, se estableció una eficacia de 85% contra toda enferme-

dad y 95-100% contra enfermedad moderada a grave. La experiencia con su uso masivo post licencia ha mostrado que un porcentaje de vacunados presenta la enfermedad por el virus nativo, después de 6 semanas de haber sido vacunados (“breakthrough cases”). Esto significa que la eficacia de la vacuna sería menor que la reportada inicialmente. Generalmente, estos casos de varicela post vacunación suelen presentar un curso clínico más leve, con menos de 50 lesiones en piel (predominio de formas maculo-papulares) y con pocas cicatrices residuales. La protección frente a la enfermedad moderada/grave es elevada.⁵

En el año 1998, la Organización Mundial de la Salud (OMS) recomendó considerar la indicación de vacunación de rutina en la infancia para países donde la enfermedad constituía un problema relevante para la Salud Pública, donde los costos de la vacunación universal podían ser afrontados y donde se podrían alcanzar y sostener altos nivel de cobertura poblacional.⁶ Después de 10 años, la vacunación universal para varicela en la infancia es utilizada en Australia, Canadá, Alemania, Grecia, Qatar, República de Corea, Arabia Saudita, Taiwan, Estados Unidos, Uruguay y en algunas regiones de Italia (Sicilia) y España (Comunidad Autónoma de Madrid).⁷

Efectos de la vacunación universal

Situación de Estados Unidos

En los Estados Unidos, previo al año 1995 (cuando se introdujo la vacuna), la varicela era una infección contagiosa que afectaba a la mayoría de los niños antes de los 15 años de edad. Menos del 5% de los adultos persistía susceptible. Las epidemias anuales se producían en invierno y primavera, con gran número de casos (4 millones/año), hospitalizaciones (11000/año) y muertes (100/año). Aproximadamente, el 90% de los casos ocurrió en niños, con la mayor incidencia en aquellos comprendidos entre 1 y 6 años de edad. Según los datos de registros del Centers for Disease Control and Prevention el pico de incidencia anual de varicela fue de 158.364 casos en el años 1992. Para el año 1999, el número de casos disminuyó a 46.016, lo que implica un porcentaje de reducción de la incidencia del 70,9%. El mayor grado de decremento se observó en la población de 1 a 4 años de edad, pero los casos descendieron en todos los grupos etarios (incluidos los menores de 1 año y los adultos). El descenso en las tasas de varicela también ha sido asociado al mayor uso de la vacuna.⁴

En los 8 años previos a la aprobación de la vacuna, se estimaron en más de 10.000 las hospitalizaciones anuales atribuibles a la varicela. El mayor número de internaciones fue observado cuando se incluyó en cualquiera de los campos de diagnóstico de las historias clínicas hospitalarias el código “relacionado a varicela” (“varicella related code”). Del total de hospitalizaciones, el 43-44% correspondieron a niños menores de 5 años y el 32-33% a individuos mayores de 20 años. En comparación con los niños infectados con varicela de entre 5 y 9 años de edad, los menores de 1 año y los individuos de 20 o más años, presentaron entre 6 y 13 veces más riesgo, respectivamente, de requerir internación. En los internados, las complicaciones asociadas a varicela más frecuentes fueron infecciones de piel y tejidos blandos, neumonía, deshidratación y encefalitis. El 70% fueron individuos sanos y el 19% presentaba alguna comorbilidad que no clasificaba para incluirlo en el grupo de alto riesgo. Solo el 11% de los hospitalizados por varicela presentaba alguna condición productora de inmunocompromiso. Con respecto a la mortalidad, entre 1970 y 1994, la varicela (como causa directa de muerte) presentó un promedio anual de 105 muertes (0,4 muertes por millón de habitantes). En los Estados Unidos durante el periodo comprendido entre 1990 y 1994, los individuos con 20 o más años de edad presentaron 25 veces más riesgo de morir por varicela que los niños de entre 1 y 4 años. En ese mismo periodo las muertes asociadas a varicela del 89% de los niños y del 75% de los adultos tuvo lugar en individuos sin inmunocompromiso. Las condiciones que llevaron a la muerte con mayor frecuencia fueron: neumonía, compromiso del sistema nervioso central, complicaciones infecciosas de tejidos blandos y complicaciones hemorrágicas.⁹ Estados Unidos fue el primer país en introducir un programa universal de 1 dosis de vacunación para varicela en niños en el año 1995.

Actualmente, en relación a la vacunación con virus vivos atenuados la varicela es una rareza. La tasa de seroconversión es del 95% en niños sanos y menos del 5% presentan una enfermedad tipo varicela. Se cree que es poco probable que las cepas de la vacuna produzcan reactivaciones a modo de herpes.¹⁰ Zhou et al, en su artículo publicado en el año 2005¹¹, reportaron una declinación en la tasa de hospitalización del 88% durante 1994-2002. Observaron este decremento en todos los grupos etarios estudiados: del 100% en niños, entre el 91 y el 92% en menores de 20 años y del 78% en individuos de entre 20 y 49 años.

Coherentemente, también se observó en Estados Unidos en la era post implementación de la vacunación universal contra varicela, una importante reducción en el número de muertes relacionadas a esta enfermedad. Considerando las muertes por varicela como causa subyacente, la tasa de mortalidad disminuyó 66% comparando los periodos 1990-94 y 1999-2001.¹² En el año 2006, en función de las recomendaciones del Advisory Committee on Immunization Practices y de la American Academy of Pediatrics se modificó la política sanitaria a dos dosis de la vacuna y actualización del esquema en niños mayores. La primera dosis se aplica a los 12-15 meses de vida y la segunda a las 4-6 años. La segunda dosis puede administrarse antes, solo con la precaución de un periodo inter dosis al menos de 3 meses. Existen varios justificativos que sostienen estas recomendaciones. Por un lado, el decremento de los casos de varicela alcanzó una meseta entre los años 2003 y 2006. Sin bien, los casos severos disminuyeron un 95%, la eficacia alcanzada con la vacunación universal con una sola dosis no proveyó suficiente inmunidad de grupo para interrumpir la transmisión en la comunidad del VVZ, especialmente en ambientes de altas tasas de contagios como las escuelas. Se continuaron reportando epidemias, aunque más pequeñas y con menor número de casos que en la era pre vacuna.⁹

Mientras la incidencia general de varicela declinó a partir del año 1995, la exposición al VVZ decreció. Esto derivó en niños susceptibles (vacunados o no) que alcanzaron la adolescencia y la adultez. La acumulación de individuos susceptibles de contraer la enfermedad podría generar epidemias y casos en edades fuera de la niñez, cuando la varicela puede, con mayor probabilidad, ser severa. Debido a que el mayor descenso en la incidencia (luego de la implementación de la vacuna) se dio en los niños menores de 10 años, el pico de incidencia de casos de varicela (en las áreas de Estados Unidos en que se registró) se modificó de las franja etaria de 3-6 años en 1995 a 9-11 años en 2005. La edad media para la infección aumentó tanto en vacunados como en no vacunados, aunque, como se expuso previamente, la incidencia en general resultó menor. La información epidemiológica es consistente con los hallazgos inmunológicos: 15-20% de los niños vacunados no desarrollan niveles de anticuerpos suficientemente protectores. Una segunda dosis de la vacuna, aumenta la respuesta inmune humoral y celular y ofrece mayor protección frente a la enfermedad. Un ensayo clínico randomizado observó que comparada con la inmunización de una sola dosis, la indicación

de dos dosis, administradas con un intervalo de al menos 3 meses, provee mayores niveles de anticuerpos y mayor protección frente a la enfermedad. También, se describió que la administración de la segunda dosis en forma conjunta con la vacuna triple viral aumentaría la respuesta inmune.⁹

Situación en Europa

En el Reino Unido, la vacunación anti varicela no está recomendada de rutina para todos los niños, y solo se indica en individuos susceptibles mayores de 12 años y en menores de 12 años que son contactos de personas con alto riesgo (inmunocomprometidos). Los trabajadores de la salud no inmunes deben ser también vacunados.¹⁰ Los estudios que ofrecen información epidemiológica sobre varicela en Europa presentan diferencias metodológicas que dificultan su comparación. La mayoría han sido llevados a cabo en hospitales, por lo que se cuenta con escasa información sobre la incidencia en la población ambulatoria. En muchos países europeos, el verdadero impacto de la varicela no puede ser determinado porque no es una enfermedad de notificación obligatoria. Por seroprevalencia, se puede decir que en Europa la varicela es una enfermedad de la niñez, con rápida adquisición de anticuerpos en edades tempranas de la vida. Para la adolescencia, la mayoría son seropositivos.⁷ Sin embargo, parecen observarse diferencias regionales con menor seroprevalencia en los países del sur con respecto a los de Europa del norte y central. Por ejemplo, Reino Unido y Bélgica, presentan una seroprevalencia en niños menores de 4 años mayor que en otras partes de Europa.

La tasa de hospitalización por varicela en Europa varía entre 1.3 y 4.5 cada 100.000 habitantes/año y entre 12.9 y 28.0 por cada 100.000 menores de 16 años/año, con una duración promedio de la estancia hospitalaria de entre 3 y 8 días. La mayor parte de las hospitalizaciones y las complicaciones asociadas a varicela se produjeron en niños inmunológicamente competentes sin condiciones médicas subyacentes. De las 13 muertes relacionadas a varicela registradas en Inglaterra, Escocia y Gales en niños entre 9 meses y 9 años entre el 2006 y el 2007, 12 ocurrieron en niños inmunológicamente sanos, 8 niños fallecieron luego de un deterioro catastrófico en menos de 24hs, de los cuales en 5 se confirmó sepsis por *Streptococo* grupo A y en 2 por *Estafilococo* Dorado. Otras complicaciones potencialmente mortales detectadas fueron neumonía y miocarditis. En adultos, al igual que lo ob-

servado en niños, la mayoría de las muertes se dio en inmunocompetentes.⁷

Respecto de la vacunación, Alemania tiene la mayor experiencia de Europa. Desde 2006, la vacuna combinada MMRV (triple viral y varicela) fue incluida en el calendario de vacunación infantil (le sacaría "de dicho país"). Según los datos del sistema de vigilancia centinela, se observó que entre abril del 2005 y abril-septiembre del 2007 los casos reportados por médico disminuyeron de 17 a 9, en correspondencia con el incremento de la dosis de vacuna administradas de 32 a 62 por médico. También, se observó un decremento en las complicaciones relacionadas con varicela. Esta reducción se observó en todas las edades, pero fue más pronunciada en los niños entre 1 y 2 años.⁷

El consenso del Working Against Varicella in Europe group del año 2004 recomienda la vacunación para todos los niños entre 12 y 18 meses de edad y en mayores susceptibles, si altas tasas de cobertura pueden ser alcanzadas. Sin embargo, a pesar de las recomendaciones de la OMS y de la evidencia de los países que implementaron la vacunación universal para varicela, muchos países europeos (a excepción, de Alemania y Grecia) han dilatado y pospuesto la discusión sobre su inclusión en el calendario básico infantil, prefiriendo vacunar a poblaciones de alto riesgo o no vacunar.⁷

Situación en Argentina

En Argentina, es una enfermedad endemo epidémica con oscilaciones estacionales con picos de incidencia a finales del invierno y principios de la primavera. No se cuenta con un sistema de vigilancia epidemiológica de varicela que pueda ofrecer datos precisos y confiables, ya que no se trata de una enfermedad de notificación obligatoria. Se estima que ocurren alrededor de 350 a 400 mil casos anuales, con mayor incidencia en la población de niños que asisten a jardines maternales y escuelas de doble escolaridad. Con un registro de 15-20 fallecimientos por año. Se observó una tasa de hospitalizaciones de 1 a 2 casos cada 1.000 enfermos adultos y una letalidad de 1/100.000. En el Hospital de Niños Sor María Ludovica de La Plata se recibieron en 9 años a 932 niños ambulatorios y 1396 internados. En el Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez, se registraron entre 1993 y 2003, 172 pacientes internados en la unidad de Infectología y menos de la tercera parte presentaba una enfermedad de base subyacente.

El Hospital de Niños V. J. Vilela de la ciudad de Rosario informa que entre julio 2003 y agosto 2004, hubo 99 internaciones por varicela, de las que solo el 20% te-

nía patología de base y el 66% presentó complicaciones cutáneas. En Mendoza, el Hospital E. Notti, evaluó entre el 2002 y 2008, 3805 casos de varicela, con un 7,2% de casos que requirieron internación por complicaciones. En el Hospital Juan Pablo II de Corrientes se registraron en el año 2007, 501 casos de varicela, de los cuales 5% fueron internados.

Aunque estos números de epidemiologías locales de pacientes hospitalizados no representan la incidencia real de varicela en nuestro país, muestran posiblemente una enfermedad con alta incidencia, elevada contagiosidad, no condicionada por factores sociales o ambientales.

En Latinoamérica, el único país que incorporó la vacuna anti varicela a su Calendario nacional ha sido Uruguay, con un esquema de dosis única al año de edad y con altas coberturas de vacunación. La vacuna ha demostrado alta efectividad disminuyendo la incidencia en todos los grupos etarios y sin evidenciar aumento de casos en adultos jóvenes.¹³

En un estudio colaborativo de seroprevalencia realizado en los Hospitales Garrahan y Gutierrez de Buenos Aires, e Infantil de Córdoba con 1518 pacientes incluidos la prevalencia estuvo relacionada con la edad: 52% en el grupo de 1-5 años y del 84% en el grupo de 31-40 años. Los datos de este trabajo señalan que podría existir un 15-25% de individuos susceptibles de varicela mayores de 15 años.¹

Incidencia de Herpes zóster

Una preocupación importante es que la vacunación aumente el riesgo de padecer herpes zóster (HZ). A largo plazo, se especula que la incidencia de HZ va a disminuir a medida que envejeczan los niños vacunados debido a que existen menor tendencia a la reactivación del virus atenuado de la vacuna en comparación con el virus natural ("wild-type virus").⁹

En un estudio del año 2006, se observó que en Estados Unidos durante los años en que se evidenció disminución en la incidencia de varicela (a partir del año 1999), la incidencia de HZ se mantuvo estable, concluyen los autores del mismo que la disminución de la incidencia anual de varicela provocada por la introducción de la vacuna no generó aumento de los casos de HZ.¹⁴ Otro estudio publicado en 2011, que evalúa la incidencia de HZ en Estados Unidos entre 1993 y 2006, mostró un aumento de la incidencia en todas las franjas etarias, especialmente en el periodo comprendido entre 1993 y 1996. Sin embargo, la incidencia no varió en relación a la cobertura de vacunación anti varicela no encontrándose evidencia

para adjudicar este aumento al programa de vacunación universal contra varicela.¹⁵ Teóricamente, la vacunación para varicela universal tendría el potencial de reducir la incidencia de HZ. Sin embargo, en Estados Unidos no existe evidencia contundente para sostener dicha afirmación.¹⁶

En dos estudios de tendencias en la incidencia de HZ en la era post vacunación, los hallazgos son conflictivos: uno sostiene que la incidencia permanece estable¹⁷ y otro halló tasas de aumento de la incidencia de HZ.¹⁸

Reflexiones Finales

Existe actualmente vasta evidencia del efecto beneficioso de la vacunación universal contra la varicela en la infancia respecto de la incidencia de la enfermedad, la frecuencia de complicaciones, hospitalizaciones y muertes. Sociedades de expertos internacionales, organismos oficiales de Estados Unidos y Canadá, entre otros, y la OMS recomiendan la inclusión en el calendario básico de inmunización infantil de la vacuna anti varicela en países donde se pueda asegurar una amplia cobertura poblacional. En consecuencia, es necesario que exista un compromiso político que fomente la continuidad y sustentabilidad en la provisión y distribución de las vacunas si se define la incorporación de la vacuna al calendario nacional, es más, se deberían planificar estratégicamente los dispositivos que aseguren la accesibilidad a esta tecnología de toda la población, es decir, pensar la llegada a los servicios de salud de toda la población infantil, independientemente de la pertenencia al sistema público o privado. La recomendación de la OMS finaliza con la frase "si se puede asegurar una amplia cobertura" ya que la implementación universal de la vacuna con bajas tasas de cobertura poblacional, dejando colectivos de niños sin inmunizar, podría conducir al no deseable escenario de un aumento del número de individuos susceptibles de mayor edad, en quienes la infección por el virus nativo implica mayores riesgos que en la infancia. Teniendo en cuenta que se trata de una enfermedad con una elevada tasa de ataques secundarios en convivientes y con una alta contagiosidad en adultos susceptibles, la decisión de implementar la inmunización universal sin las condiciones suficientes para lograr tasas de cobertura amplias debe ser cuidadosamente consideradas.

Cuándo se evalúa la introducción de la vacuna en el calendario nacional es importante recordar que la estrategia de dos dosis ofrece la posibilidad de alcanzar mayores niveles de anticuerpos con menor número de

personas susceptibles, reducción de los casos de recurrencias de varicela en vacunados y disminución en los brotes en niños en edad escolar.

Una consideración especial debe tenerse respecto del manejo de los casos de varicela, si bien no contamos con datos confiables y fidedignos sobre la epidemiología de la varicela en nuestro país, siempre debe tenerse en cuenta la posible existencia de individuos susceptibles entre los convivientes de un caso sospechoso o confirmado, aún más, sabiendo que los casos secundarios y, en la adultez, suelen presentar mayor severidad. Por ende, la evaluación de cada caso de un niño con varicela debe incluir a todos los contactos, con especial énfasis en el antecedente de haber padecido la enfermedad o haber sido vacunado.



Dr. Lucas F de Candia:
lucasdecandia@gmail.com

Bibliografía

1. Paganini H. Varicela. En su: *Infectología Pediátrica* 1ª ed. Editorial Científica Interamericana, Buenos Aires, 2007.
2. Bruno M y col. Varicela-zóster. En: *Sociedad Argentina de Pediatría. Libro Azul de Infectología Pediátrica* 3ª ed. FUNDSAP, Buenos Aires, 2007. pp. 574-583.
3. Myers M, Seward J, LaRussa P. Virus Varicela Zóster. En: *Kliegman R, et al. Nelson Tratado de Pediatría* 18ª ed. Elsevier España, Barcelona, 2009. pp. 1366-1372.
4. Dennehy PH. Active Immunization in the United States: Developments over the Past Decade. *Clin Microbiol Rev* 14 (4): 872-908, 2001.
5. Abarca K. Vacuna anti-varicela. *Rev Chil Infect* 23 (1): 56-59, 2006.
6. World Health Organization: The WHO position paper on varicella vaccines; *Wkly Epidemiol Rec. World Health Organization* 73:241-248, 1998.
7. Bonanni P, Breuer J, Gershon A y col. Varicella vaccination in Europe – taking the practical approach. *BMC Med* 7: 26, 2009.
8. Centers for Disease Control and Prevention. Prevention of varicella: updated recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *Morb. Mortal. Wkly. Rep. Centers for Disease Control and Prevention* 48 (6): 1-5, 1999.
9. Marin M, Meissner HC, Seward JF. Varicella Prevention in the United States: A Review of Successes and Challenges. *Pediatrics* 122: 744-751, 2008.
10. Welsby PD. Chickenpox, chickenpox vaccination, and singles. *Postgrad Med J* 82: 351-352, 2006.
11. Zhou F, Harpaz R, Jumaan AO y col. Impact of varicella vaccination on health care utilization. *JAMA* 294 (7): 797-802, 2005.
12. Nguyen HQ, Jumaan AO, Seward JF. Decline in Mortality Due to Varicella after Implementation of Varicella Vaccination in the United States. *N Engl J Med* 352: 450-458, 2005.
13. Ensínck G, y col. Vacuna varicela. En: *Comité Nacional de Infectología. Recomendaciones de la Sociedad Argentina de Pediatría. Prioridades para la incorporación de vacunas al calendario nacional 2011*. [en línea] <<http://www.sap.org.ar/docs/publicaciones/ConsensoVacunas2011.pdf>>
14. Jumaan AO, Yu O, Jackson LA y col. Incidence of Herpes Zoster, Before and After Varicella-Vaccination-Associated Decreases in the Incidence of Varicella, 1992-2002. *J Infect Dis* 191: 2002-2007, 2005.
15. Leung J, Harpaz R, Molinari NA y col. Herpes Zoster Incidence Among Insured Persons in the United States, 1993-2006: Evaluation of Impact of Varicella Vaccination. *Clin Infect Dis* 52 (3): 332-340, 2011.
16. Reynolds MA, Chaves SS, Harpaz R y col. The Impact of the Varicella Vaccination Program on Herpes Zoster Epidemiology in the United States: A Review. *J Infect Dis* 197: 224-227, 2008.
17. Mullooly JP, Riedlinger K, Chun C, y col. Incidence of herpes zoster, 1997-2002. *Epidemiol Infect* 133: 245-253, 2005.
18. Yih WK, Brooks DR, Lett SM y col. The incidence of varicella and herpes zoster in Massachusetts as measured by the Behavioral Risk Factor Surveillance System (BRFSS) during a period of increasing varicella vaccine coverage, 1998-2003. *BMC Public Health* 5: 68, 2005.