

Artículo original

Efectividad de la vacuna contra la varicela. Estudio descriptivo de niños vacunados en un hospital universitario

Dres. José Marcó del Pont*, Alfredo Eymann*, Evangelina Rocha*, Martín Caruso*, Verónica Rey Cougnet* y Fernando Frangi*

RESUMEN

Introducción. La aparición de casos de varicela en niños adecuadamente vacunados es cada vez más frecuente en nuestra práctica diaria, así como el aumento del número de informes publicados sobre esta situación.

Objetivo. Determinar la efectividad de la vacuna contra la varicela en una población pediátrica adecuadamente vacunada expuesta a la enfermedad.

Población, material y métodos. Se trata de un estudio retrospectivo, longitudinal, observacional y analítico, en una población de niños previamente vacunados. La muestra se obtuvo por conveniencia a través del llamado telefónico. Se evaluó en el curso del tiempo el comportamiento y grado de protección conferido por la vacuna ante una exposición. **Resultados.** De los 202 niños evaluados, 101 refirieron haber estado expuestos a un caso índice de varicela; luego de excluir a 4 de ellos, quedaron 97 niños, de los cuales 17 enfermaron.

La efectividad global de la vacuna fue del 82,5%, con una tasa de ataque del 17,5%. La efectividad fue más baja en los niños menores de 13 meses (72,5%) en comparación con los vacunados después de esa edad (87%) ($p=0,06$). La mayoría de los casos de enfermedad (47,6%) ocurrieron en los niños vacunados entre el primero y segundo años de edad, con la aparición de la enfermedad dentro de los 2 años de aplicada la vacuna (58,8%). El tipo de enfermedad que cursaron fue leve en el 95,2% de los casos. **Conclusión.** La vacuna es efectiva, con una protección del 82,5%, aunque ésta disminuye en los niños vacunados menores de 13 meses.

Palabras clave: varicela, vacuna, efectividad.

SUMMARY

Introduction. The development of varicella cases between properly immunized children is increasingly common in the daily practice, as well as the number of published reports about this.

Objective. To evaluate the effectiveness of varicella vaccine in a pediatric population exposed to chickenpox.

Population, material and methods. A retrospective, longitudinal, observational and analytic study was carried out.

Results. 101 of 202 children who had been vaccinated –i.e. 50%– were exposed to chickenpox. Seventeen of them developed varicella; four were excluded from the study because the disease occurred < 21 days after vaccination. The vaccine was effective in preventing the disease in 82.5%, with an attack rate of 17.5%. The effectiveness was lower in

those aged <13 months (72.5%) as compared to those > 13 months (87%) ($p=0,06$). Most of the cases (47.6%) had been vaccinated at 12 or < 24 months of age and most of the varicella cases occurred within 2 years after vaccination. Most of the patients (95.2%) had mild disease.

Conclusion. The varicella vaccine effectiveness was of 82.5%, being lower in those vaccinated before 13 months of age.

Key words: varicella, vaccine, effectiveness.

INTRODUCCIÓN

La varicela es una enfermedad infecciosa de etiología viral, provocada por un agente perteneciente a los Herpesviridae ADN, que afecta principalmente a los niños en sus primeros años. La tasa de ataque es elevada (90%); tiene un período de incubación de 14 días \pm 2 días y el contagio se produce desde las 48 horas antes del brote hasta 7 días después.

Durante este período se deben adoptar medidas de aislamiento de contacto y respiratorio; el aislamiento hospitalario puede llegar a 10-21 días.

Se registran dos brotes en el año: a comienzos del invierno y primavera. La forma de contagio es por contacto directo. Es una enfermedad prevalente en los primeros años de vida.¹

En la mayoría de los pacientes el comportamiento es benigno y son infrecuentes las complicaciones mayores. Sin embargo, algunos niños sanos pueden presentar una sobreinfección bacteriana relacionada con *Streptococcus* grupo A o *Staphylococcus aureus*, que puede evolucionar en forma desfavorable.²

La enfermedad puede tener un comportamiento más grave en determinados grupos de pacientes, como mujeres embarazadas susceptibles, pacientes inmunocomprometidos y adultos susceptibles.²

* Departamento de Pediatría. Hospital Italiano. Buenos Aires. Argentina.

Correspondencia: delpont@intramed.net.ar

Aclaración de intereses: No se contó con apoyo económico para la realización de este estudio.

El impacto de la enfermedad en EE.UU. provoca por año más de 4.000.000 casos y requieren internación cerca de 10.000 personas: 2-3 casos cada 1.000 niños y 8 cada 1.000 adultos, con una mortalidad de 1 cada 60.000 afectados. La mortalidad en niños hasta 12 años es aproximadamente de 2 casos cada 100.000.³⁻⁵

En nuestro país se calculan aproximadamente 400.000 casos anuales.

En los últimos años se han producido importantes avances en el conocimiento de la enfermedad, tanto en lo que se refiere a su prevención como a su tratamiento y se han podido categorizar mejor los factores de riesgo relacionados con el huésped; esto repercutió favorablemente en la posibilidad de prevenir la enfermedad, tratarla o modificar su evolución.

Actualmente contamos con distintas formas de prevención, así como con diversos tratamientos de la enfermedad, a través de la utilización de gammaglobulina de banco, gammaglobulina hiperinmune, antivirales como el aciclovir y una vacuna específica a virus vivo atenuado.⁵⁻⁹

Contamos con una vacuna a virus vivo atenuado en cultivo celular OKA-RIT con una dosis de virus >2.000 ufp, de aplicación subcutánea, estable, que puede conservarse entre 4 y 8 grados centígrados. Se administra a niños menores de 13 años en 1 dosis y a mayores de 13 años en 2 dosis, con intervalo de 6 a 8 semanas. Puede administrarse desde los 12 meses de edad con una inmunogenicidad >95%, con una eficacia protectora, tanto humoral como celular, persistente y duradera.¹⁰⁻¹²

Transcurrido cierto tiempo observamos que un grupo de niños adecuadamente vacunados y expuestos a varicela se enfermaron, en su gran mayoría levemente. Ante esta situación se planteó la realización de un estudio sobre la efectividad clínica de la vacuna en nuestra población pediátrica.^{10,13-16}

OBJETIVO

Determinar la efectividad clínica de la vacuna contra la varicela en una población pediátrica expuesta a la enfermedad.

POBLACIÓN, MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño del estudio: es un estudio retrospectivo, longitudinal, observacional y analítico,

realizado en el Hospital Italiano de Buenos Aires durante el mes de junio de 2003.

La población corresponde a un grupo de niños mayores de 1 año que habían recibido la vacuna contra la varicela según el esquema habitual de una sola dosis (menores de 13 años) en el vacunatorio del hospital.

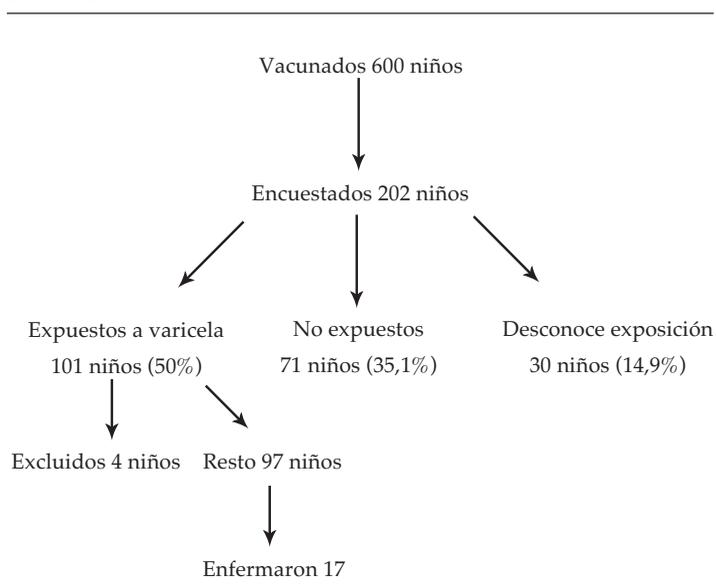
La muestra se obtuvo por conveniencia: se llamó una vez por teléfono al domicilio de niños vacunados desde la incorporación de la vacuna hasta abril del 2003. Los datos se obtuvieron del centro de vacunas. Dos médicos pediatras con formación infectológica realizaron los llamados telefónicos, de lunes a viernes, de 16 a 20 horas, durante las primeras tres semanas del mes de junio del mismo año. Se consideraron incluidos en el estudio los individuos que se encontraban en su domicilio al primer llamado.

Evaluamos en el curso del tiempo el comportamiento y grado de protección frente a la exposición a un caso índice de varicela (Figura 1).

La vacuna utilizada correspondió a la cepa OKA del virus vivo VZV atenuado que contiene al menos 2.000 ufp. Los lotes de vacuna fueron diferentes, pero todos correspondieron a un mismo laboratorio productor y su aplicación, al mismo grupo de trabajo.

Definición de enfermedad: se definió como la aparición de lesiones vesiculosas características de varicela con fiebre o sin ella, con

FIGURA 1. Población estudiada



sintomatología sistémica o sin ella en pacientes o individuos que recibieron la vacuna correspondiente.⁸

Se clasificó la enfermedad sobre la base de su presentación clínica como: leve, moderada o grave de acuerdo con el número de lesiones presentadas (< 50 lesiones, 50-250 lesiones y > 250 lesiones), la presencia de fiebre (> 38° C por más de 72 horas), la necesidad de antibióticos, internación y complicaciones como neumonitis, encefalitis, muerte.⁸

Se determinó si el niño estuvo expuesto a varicela y en dónde; si se enfermó, la fecha en la que cursó, dónde contrajo la enfermedad (casa, jardín de infantes, escuela u otros), quién realizó el diagnóstico (médico, enfermera o familiar).

Se interrogó sobre la existencia de alguna enfermedad de base en el individuo vacunado y su identificación.

Criterios de inclusión: haber recibido vacuna específica contra varicela.

Criterios de exclusión: se excluyeron los pacientes que presentaban alguna condición de inmunosupresión (pacientes con corticoides por vía sistémica, trasplantados de órgano sólido o líquido, en quimioterapia o radioterapia, pacientes con VIH, inmunodeficiencias primarias o secundarias).

Se tomó como válida la aplicación que figuraba en la planilla administrativa del vacunatorio.

Recolección de los datos: todos tenían teléfono, por lo que realizamos la encuesta por esta vía (véase *Anexo* en páginas electrónicas).

Los datos para la encuesta telefónica se obtuvieron de la base de datos del centro donde el niño había sido inmunizado y se analizaron con el programa Statistix. Se consideró la prueba de chi cuadrado significativa con una $p < 0,05$. La prueba exacta de Fisher se utilizó en los análisis para números pequeños.

No se requirió un consentimiento informado por no realizarse ningún tipo de intervención sobre los niños.

RESULTADOS

Población: (véase *Tabla 1*) de 600 niños vacunados que se encontraban en su domicilio al primer llamado evaluamos a 202 con una edad media de 2,56 años, DE 2,45, rango 1 a 16,9 años. La muestra estaba compuesta por

95 niños (47%) de sexo masculino y 107 (53%) de sexo femenino. Todos tenían su esquema de vacunas completo por interrogatorio, de acuerdo con el calendario Nacional de Inmunizaciones.

Las edades en las cuales habían recibido la vacuna se dividieron en: 1-2 años 124/202 (61,3%), 2-3 años 24/202 (11,8%), 3-4 años 21/202 (10,3%) y mayores de 4 años 31/202 (15,3%).

Se evaluó la presencia de alguna enfermedad crónica en el niño y se determinó que 11 (5,5%) padecían algún compromiso, clasificado como: parálisis cerebral 2 casos, síndrome nefrótico, asma, síndrome de Down, hemangioma, uropatía, retraso madurativo, síndrome convulsivo, drepanocitosis, hipotiroidismo (un caso cada uno). Ninguno de ellos padecía alguna enfermedad que pudiera comprometer su respuesta inmunológica al virus vaccinal.

Exposición a la varicela: ante el interrogatorio a los padres sobre si su hijo había estado expuesto a un caso índice de varicela la respuesta fue: Sí: 101/202 pacientes (50%). No: 71/202 pacientes (35,1%). Desconoce: 30/202 pacientes (14,9%).

En la evolución consecutiva a la vacunación hubo 21/202 niños que se enfermaron de varicela (10,4%) con un tiempo medio en la aparición de enfermedad de 22 meses (rango de 1 día a 62,3 meses), con una mediana de 15,5 meses; 4 de ellos presentaron la enfermedad en los 21 días consecutivos a haberse administrado la vacuna y, por lo tanto, se excluyeron del estudio cuando evaluamos su efectividad (exposición-enfermedad).

Un médico diagnosticó enfermedad por varicela en 20 niños (95,2%).

Exposición: cuando se preguntó a los pacientes que presentaron la enfermedad si habían estado expuestos y dónde, el 87,5% refirió una fuente clara de exposición que se dividió en: domicilio: 6 casos (28,5%); jardín de infantes: 8 casos (38%); escuela: 3 casos (14,2%) y desconocido: 4 casos (19%). La mayoría de las exposiciones ocurrieron en el jardín de infantes y en la escuela (58,4%).

Tipo de enfermedad: los niños que se enfermaron presentaron un compromiso leve en 20 casos (95,2%) y moderado en 1 (4,8%).

Edad a la que fueron vacunados los niños que presentaron enfermedad: categorizamos la edad de los niños que fueron inmunizados y que

padecieron la enfermedad con los siguientes resultados. 1-2 años: 10 casos (47,6%); 2-3 años: 4 casos (19%); 3-4 años: 4 casos (19%); mayores de 4 años: 3 casos (14,2%).

Tiempo transcurrido entre la aplicación de la vacuna y la aparición de la enfermedad: se determinó el tiempo transcurrido entre la administración de la vacuna y la aparición de enfermedad. Cuando analizamos y comparamos los grupos de acuerdo con la edad en que fueron vacunados, la exposición a la enfermedad y su desarrollo posterior, no observamos diferencias estadísticamente significativas en su tasa de ataque (Tabla 2).

Tasa de ataque de los niños vacunados y expuestos: hubo 17/97 niños que presentaron la enfermedad luego de la exposición. Ésta ocurrió dentro del año de vacunación en: 5/17 casos (29,4%); entre 1 y 2 años: 5/17 casos (29,4%) y más de 2 años: 7/17 casos (41,1%).

La mayoría de los casos ocurrieron dentro de los 2 años de haberse aplicado la vacuna (58,8%).

Cuando tomamos al grupo de niños expuestos menores de 2 años y los dividimos en vacunados a los 12 meses (8/28) y vacunados entre los 13 y 23 meses (1/24), observamos diferencias significativas en cuanto a la tasa de ataque: fue mayor en el grupo de niños vacunados a los 12 meses 28,5% contra 4,1% en los vacunados después de esa edad ($p < 0,02$) (Tabla 3).

Si comparamos a los niños expuestos vacunados antes de los 13 meses que enfermaron (8/28) y los vacunados después de los 13 meses (9/69), obtuvimos una tasa de ataque de 28,5% contra 13% ($p < 0,06$).

La edad de vacunación de los pacientes que no presentaron varicela fue: edad media de 2,57 años, DE 2,58 y una mediana de 1,5 años. La edad de los que la presentaron fue: edad media de 2,47 años, DE 1,83 con una mediana de 1,95 años.

El grupo de niños vacunados menores de 2 años se dividió en vacunados a los 12 meses y vacunados entre los 13 a 24 meses (Tabla 3).

Ninguno de los pacientes definidos como no expuestos presentó la enfermedad.

Aceptación de la encuesta: favorable: 196/202 personas (97%). Desfavorable: 6/202 personas (3%).

CONCLUSIONES

- El grado de protección global de la vacu-

na para la población de niños expuestos fue del 82,5%.

- La tasa de ataque fue del 17,5%, mayor en los niños vacunados a los 12 meses (28,5%).
- Los pacientes que se enfermaron presentaron en su gran mayoría una enfermedad caracterizada como leve (95,2%).

DISCUSIÓN

Motivó la realización de este estudio la evidencia de que algunos niños vacunados contra la varicela luego de exponerse presentaban la enfermedad. A través de él quisimos determinar el grado de protección que confería la vacuna. Trabajos publicados, como el de Vázquez y colaboradores encontraron una protección de la vacuna del 87% (IC 95%, 81-91) y Tugwell y colaboradores informaron una protección de 72% (CI 95%: 3%-87%).^{14,18}

Tomamos una población de niños que tenían en común el haber recibido la vacuna específica contra varicela en una sola dosis.^{11,12} La mayoría habían sido vacunados entre el primero y segundo años de edad (61,3%) y coincidió con lo recomendado en la bibliografía. Ninguno de ellos padecía alguna enfermedad que pudiera alterar su respuesta inmunológica a la vacuna o lo colocara en situación de mayor exposición a la enfermedad.

TABLA 1. Características de los niños vacunados

| | Padecieron enfermedad | Sin enfermedad |
|-----------------------|-----------------------|----------------|
| N° Pacientes (%) | 21 (10) | 181 (90) |
| Sexo masculino | 10 (45) | 85 (48,1) |
| Sexo femenino | 11 (55) | 96 (51,8) |
| Exposición a varicela | 21 | 80 |
| Hogar | 6 (28,5) | 13 (16,2) |
| Jardín de infantes | 8 (38) | 50 (62,5) |
| Escuela | 3 (14,2) | 15 (18,7) |
| Desconocido | 4 (19) | -- -- |
| Otros | 0 | 2 (2,3) |
| Edad de vacunación | | |
| 1 a 2 años | 10 (47,6) | 114 (62,9) |
| 2 a 3 años | 4 (19) | 22 (12,1) |
| 3 a 4 años | 4 (19) | 17 (9,3) |
| > 4 años | 3 (14,2) | 28 (15,4) |
| Enfermedad de base | 3 (14,2) | 8 (9,1) |
| Procedencia Capital | 14 (66,6) | 149 (82,4) |
| Procedencia provincia | 7 (33,3) | 32 (17,6) |

Se los interrogó sobre su exposición a varicela y su comportamiento posterior en este grupo de pacientes pediátricos vacunados. De los 202 niños vacunados, 101 (50%) refirieron haber estado expuestos a varicela, lo que nos indica la alta frecuencia de esta enfermedad entre los niños. De los expuestos, 4 presentaron la enfermedad en las 3 semanas consecutivas a la aplicación de la vacuna, por lo que fueron excluidos del estudio, con lo cual quedaron 97/101 niños. De ellos, 17/97 presentaron la enfermedad posexposición, con una tasa de ataque del 17,5%, por lo cual consideramos que el grado de protección conferido por la vacuna fue del 82,5%.

Si tomamos en cuenta el grado de protección que confería la vacuna contra la enfermedad moderada o grave, ésta fue del 95,2%.

Es interesante destacar que en el grupo de niños cuyos padres refirieron que sus hijos no se habían expuesto a varicela no hubo ningún caso de enfermedad.

Tratamos de minimizar la falla de la vacuna debido a la metodología de aplicación empleada, utilizando la vacuna de un mismo agente productor, diferentes lotes, su aplicación en diferentes días y un mismo grupo de personas a cargo de su aplicación.

Con respecto al diagnóstico de enfermedad, fue clínico y en la gran mayoría de los casos fue realizado por un médico (20 casos, 95,2%), lo que redujo considerablemente las dudas.

Cuando relacionamos la edad de los niños al momento de ser vacunados con la aparición de la enfermedad nos encontra-

mos que la mayoría (10 niños, 47,6%) habían recibido la vacuna entre el primero y el segundo años.

Este hecho podría estar relacionado con la presencia de anticuerpos maternos o con la aplicación de la vacuna contra sarampión, rubéola y paperas dentro de los 30 días de la aplicación de la vacuna contra varicela.¹⁷ En un trabajo publicado por Vázquez y col., observaron que en los niños vacunados antes de los 15 meses, la efectividad de la vacuna en el primer año fue del 73% contra 99% en los vacunados después de esa edad.¹⁴

Con estos resultados podríamos plantear la vacunación luego de los 13 meses de edad en la búsqueda de una mejor protección.

Una vacuna combinada con la de rubéola, sarampión y paperas (cuádruple viral) que pueda ser administrada en una sola dosis podrá resolver la necesidad de su aplicación en forma simultánea.

El momento de mayor riesgo de exposición en estos niños fue, en la mayoría de los casos, en el jardín de infantes (58,4%) y en la escuela, lo que ameritaría vacunar antes del ingreso a ellos. Estos datos coinciden con otras publicaciones.⁸

Cuando determinamos el tiempo transcurrido entre la aplicación de la vacuna y la aparición de enfermedad observamos que el 58,8% de los niños la presentaron dentro de los 2 años de la aplicación. Este dato, asociado con la tasa de ataque, nos replantearía la necesidad de aplicar una segunda dosis entre los 4 a los 6 años, buscando una mayor protección y evitar así la aparición de brotes o el traslado de una enfermedad de etapas

TABLA 2. Tasa de ataque en niños expuestos

| Edad de vacunación | N° expuestos (n 97) | Enfermedad (17) | Tasa de ataque |
|--------------------|---------------------|-----------------|----------------|
| 1 a 2 años | 52 | 9 | 17,3% |
| 2 a 4 años | 27 | 6 | 22,2% |
| > 4 años | 18 | 2 | 11,1% |

No hay diferencias significativas

TABLA 3. Tasa de ataque en vacunados de 12 meses contra 13-24 meses

| Edad de vacunación | N° expuestos (n 52) | Enfermedad (9) | Tasa de ataque |
|--------------------|---------------------|----------------|----------------|
| 12 meses | 28 | 8 | 28,5% |
| 13 a 24 meses | 24 | 1 | 4,1% |

Prueba exacta de Fisher, p= 0,02.

tempranas a una población más tardía de adultos jóvenes (susceptibles).

Cuando evaluamos a los niños que se enfermaron clasificando el tipo de enfermedad padecida, en la mayoría la forma de presentación fue leve (20/21); se evita así el desarrollo de una enfermedad moderada o grave, lo que demuestra un grado de protección de la vacuna del 95,2% para tal situación.

No encontramos diferencias cuando relacionamos el sexo o enfermedades predisponentes con el fracaso de la vacuna, ni tampoco en la procedencia del niño.

A la mayoría de las personas entrevistadas no les molestó la encuesta; en cambio, agradecieron el interés por determinar el grado de protección de la vacuna para sus hijos.

El estudio presenta algunas debilidades en el diseño; si bien el número de casos analizados no es elevado como para sugerir cambios de conducta en el esquema actual de vacunación, es una observación congruente con otros grupos de investigación. Asimismo, si bien la muestra analizada no se obtuvo de una aleatorización sino por conveniencia, se intentó minimizar los sesgos al considerar válidos los que respondieron al primer llamado telefónico.

Agradecimientos

Los autores agradecen la colaboración prestada por el Dr. Julián Llera por los aportes realizados al manuscrito. ■

BIBLIOGRAFÍA

1. Varicela zoster. Libro Azul de Infectología Pediátrica. Comité Nacional de Infectología Pediátrica. Buenos Aires, Sociedad Argentina de Pediatría. 2000; 506-14.
2. American Academy of Pediatrics, Committee on Infectious Diseases. Varicella Zoster. En Pickering LK (ed) Red Book: 2000 Report of the Committee on Infectious Diseases. 25th ed Elk Grove Village, IL American Academy of Pediatrics, 2000:624-38.
3. Centers for Disease Control and Prevention: Prevention of varicella: recommendation of the Advisory Committee on Immunizations Practice (ACIP), MMWR 45/RR-11 1-36.
4. Wharton M. The epidemiology of varicella-zoster virus infections. *Infect Dis Clin North Am* 1996; 10:571-81.
5. Galil K, Brown C, Lin F, Seward J. Hospitalizations for varicella in the United States, 1998-1999. *Pediatr Infect Dis J* 2002; 21:931-4.
6. Marcó del Pont J, et al. Uso de aciclovir en contactos presuntamente susceptibles de varicela. II Congreso Argentino de Infect Ped, Sociedad Argentina de Pediatría. Buenos Aires, Argentina, 26-29 de mayo 1996. Sociedad Argentina de Pediatría, 1996:51 [Abstract B5].
7. Marcó del Pont J, et al. Nueva forma de tratamiento de varicela zoster en pacientes pediátricos con trasplante hepático. Sociedad Argentina de Pediatría. 3° Congreso Argentino de Infectología Pediátrica. 30 de mayo al 2 de junio, Rosario Santa Fe. Argentina. Sociedad Argentina de Pediatría, 1999. [Abstract 8].
8. Gentile A, Marco del Pont J, Martínez Iriart E, Pueta G, Joaquín W, Castrillon S, et al. Efectividad de la vacuna anti-varicela zoster como profilaxis posexposición. *Arch.argent.pediatr.* 2002; 100:25-30.
9. Marcó del Pont J y col. Prevención de varicela con aciclovir oral en contactos susceptibles. *Arch.argent.pediatr.* 2002; 100(5):482-85.
10. Centers for Disease Control and Prevention: Prevention of varicella. Update recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR* 1999; 48(RR06):1-5.
11. Committee on Infectious Diseases. Recommendations for the use of live attenuated varicella vaccine. *Pediatrics* 1995; 95:791-96.
12. Asano Y, Suga S, et al. Experience and reason: twenty-year follow-up of protective immunity of the OKA strain live varicella vaccine. *Pediatrics* 1994; 94:524-26.
13. Marcó del Pont J, Rocha E, Caruso M, Rey V, Frangi F, Eymann A. Efectividad de la vacuna contra varicela en pediatría. Sociedad Argentina de Pediatría, Mar del Plata. 33° Congreso Argentino de Pediatría 1-4 de octubre 2003. Mar del Plata, Argentina. Trabajo Libre.
14. Vázquez M, La Russa M, Gershon A, Nicolai L, Muehlenbein M, Steimberg S, Shapiro E. Effectiveness over time of varicella. *JAMA* 2004; 291:851-57.
15. Izurieta HS, Strelbel PM, Blake PA. Postlicensure effectiveness of varicella vaccine during and outbreak in a child care center. *JAMA* 1997; 278:1495-9.
16. Vázquez M, La Russa PS, Gershon AA, Steinberg SP, Freudigman K, Shapiro ED. The effectiveness of the varicella vaccine in clinical practice. *N Engl J Med.* 2001; 344(13):955-60.
17. Vázquez M. Varicella infections and varicella vaccine in the 21st century. *Pediatr Infect Dis J* 2004; 9:871-2.
18. Tugwell B, Lee L, Gillette H, Lorber E, Hedberg K, Cieslak P. Chickenpox outbreak in a highly vaccinated school population. *Pediatrics* 2004; 113:455-59.