

ARTÍCULOS ORIGINALES

REVISTA ARGENTINA
DE SALUD PÚBLICA

FECHA DE RECEPCIÓN: 19 de febrero de 2020

FECHA DE ACEPTACIÓN: 11 de mayo de 2020

FECHA DE PUBLICACIÓN: 10 de agosto de 2020

FUENTE DE FINANCIAMIENTO: Beca Salud Investiga "Dr. Abraam Sonis", otorgada por la Secretaría de Gobierno de Salud de la Nación, Dirección de Investigación para la Salud.

*AUTOR DE CORRESPONDENCIA:

barrenecheagg@gmail.com

Registro Nacional de Investigaciones
en Salud N°: IS001657

ANÁLISIS POR SERIES TEMPORALES DE LA INCIDENCIA
DE VARICELA Y EL IMPACTO DE LA IMPLEMENTACIÓN
DE LA VACUNA EN TUCUMÁN*Time series analysis of the chickenpox rate and the impact of
vaccine implementation in Tucumán*

* **Guillermo Gabriel Barrenechea**¹. Master of Science en Epidemiología, Magister en Salud Pública.

Rossana Elena Chahla¹. Dra. en Medicina. Ministra de Salud de la Pcia. de Tucumán.

María Peral¹. Dra. en Biología.

Leonardo Soares Bastos². PhD en Estadística.

¹ Ministerio de Salud Pública, Tucumán, Argentina.

² Fundación Oswaldo Cruz, Río de Janeiro, Brasil.

RESUMEN. INTRODUCCIÓN: La varicela es una de las enfermedades inmunoprevenibles más comunes. En 1998 la Organización Mundial de la Salud recomendó incorporar la vacuna a los programas nacionales de vacunación. Argentina lo hizo en 2015. El objetivo de este trabajo fue analizar la serie temporal de varicela durante 2005-2019 y evaluar el impacto de la vacuna sobre su incidencia en Tucumán tras la implementación. MÉTODOS: Se llevó a cabo un estudio observacional de tipo ecológico con fuentes de datos secundarias. Los casos de varicela fueron los consignados por el Sistema Nacional de Vigilancia de Salud. Se describió la serie temporal de casos notificados de varicela para Tucumán y se construyeron modelos aditivos generalizados (GAM) utilizando una distribución binomial negativa. Se verificó el impacto de la vacuna tomando el período 2005-2014, se construyó un modelo GAM y se pronosticó el comportamiento más probable luego de la implementación. Se evaluó el impacto comparando las tasas con sus intervalos de confianza entre lo pronosticado y lo observado. RESULTADOS: Tucumán notificó 82 810 casos durante 2005-2019. La tasa anual varió entre 1,66 por 1000 habitantes (2019) y 6,04 por 1000 habitantes (2007). La serie presentó estacionalidad y en los últimos años una tendencia decreciente. Se observó una disminución significativa de la tasa de incidencia tras la implementación de la vacuna. DISCUSIÓN: El presente trabajo evidenció el impacto de una política pública como la vacuna.

PALABRAS CLAVE: Varicela; Estudios de series temporales; Vacuna contra la varicela; Políticas públicas

ABSTRACT. INTRODUCTION: Chickenpox is one of the most common vaccine-preventable diseases. In 1998, the World Health Organization recommended incorporating the vaccine into national vaccination programs. In Argentina, it was implemented in 2015. The objective of the study was to analyze the varicella time series in Tucumán during 2005-2019 and to evaluate the impact of the chickenpox vaccine on its incidence in Tucumán after its implementation. METHODS: An ecological observational study was performed using secondary data sources. Chickenpox cases were those reported by the National Health Surveillance System. A description of the time series of reported chickenpox cases for Tucumán was made, and generalized additive models (GAM) were constructed using a negative binomial distribution. The impact of the vaccine was assessed by considering the period 2005-2014, a GAM model was constructed, and the most probable behavior was predicted for the following years (2015-2019). The impact was evaluated by comparing predicted and observed rates with their confidence intervals. RESULTS: Tucumán reported 82,810 cases during 2005-2019. The annual rate varied between 1.66 per 1000 inhabitants (2019) and 6.04 per 1000 inhabitants (2007). The series showed seasonality and in recent years a decreasing trend. A significant decrease in the incidence rate was observed after vaccine implementation. DISCUSSION: This work showed the impact of implementing public policies such as vaccines.

KEY WORDS: Chickenpox; Time series studies; Chickenpox vaccine; Public policies

ARTÍCULOS ORIGINALES - Barrenechea GG. Análisis por series temporales de la incidencia de varicela y el impacto de la implementación de la vacuna en Tucumán. *Rev Argent Salud Pública*. 2020;12:e8.

INTRODUCCIÓN

El virus de la varicela-zóster (VVZ) es un herpes virus humano causante de varicela y herpes zóster. Como resultado de la primoinfección produce varicela, enfermedad común de la infancia asociada con fiebre y erupción vesicular pruriginosa generalizada. Como es característico de los herpes virus alfa, VVZ establece latencia después de la infección primaria. El virión VVZ consiste en una nucleocápside que rodea el núcleo que contiene el genoma de ADN lineal de doble cadena, compuesto por aproximadamente 125 000 pares de bases¹.

La terapia existente para el herpes zóster acelera la curación, limita la gravedad y duración del período agudo, el dolor crónico y reduce complicaciones. En pacientes inmunocomprometidos, además, se realiza para reducir el riesgo de diseminación del virus².

En muchos países la varicela sigue siendo una de las enfermedades inmunoprevenibles más comunes. Sin embargo, los datos disponibles sobre el impacto de la vacuna pertenecen en su mayoría a Estados Unidos y en otras regiones del mundo todavía son escasos³. Por otro lado, en la mayoría de esos países la vacunación corresponde a dos dosis, a diferencia de lo que ocurre en Argentina, donde se aplica una única dosis a los 15 meses de vida del individuo; esto agudiza aún más la falta de información sobre el impacto de la vacuna.

La introducción de la vacuna de forma sistemática pretende disminuir la morbilidad por varicela y lograr un rápido nivel de protección colectiva. Se espera que esto tenga un efecto de inmunidad de rebaño en la población no vacunada⁴. La vacuna fue aprobada en Estados Unidos en 1995. Se basa en un preparado de la cepa OKA del virus, obtenido de vesículas de niños con varicela y atenuado mediante propagación seriada en cultivos celulares. Es altamente inmunogénica en niños susceptibles, con una seroconversión mayor al 96% entre las edades de 1 y 12 años⁵.

En 1998 la Organización Mundial de la Salud (OMS) recomendó incorporar la vacuna contra la varicela a los programas nacionales de vacunación⁶, y el Ministerio de Salud de la Nación cumplió con ello mediante la Resolución Ministerial 1029/2014, publicada en el Boletín Oficial del 15 de julio de 2014. Mediante esta norma a partir de 2015 se incorporó al Programa Nacional de Control de Enfermedades Inmunoprevenibles la vacunación contra varicela en niños de 15 meses de edad, con carácter gratuito y obligatorio⁷.

El objetivo de este estudio fue evaluar el comportamiento de la incidencia de varicela en Tucumán durante el período 2005-2019, así como el impacto de la vacuna tras su implementación.

MÉTODOS

Se realizó un estudio observacional de tipo ecológico con fuentes de datos secundarias. En este tipo de diseño de estudio epidemiológico, el análisis corresponde a poblaciones o comunidades geográficamente bien delimitadas; en este caso se circunscribió a la provincia de Tucumán. El

diseño, utilizado en muchas publicaciones (por ejemplo, para evaluar la efectividad de una medida realizada en poblaciones determinadas), permite obtener un panorama detallado del comportamiento de la patología en cuestión⁸⁻¹¹.

Tucumán, con un total de 1 489 225 habitantes, se encuentra ubicada en la región del noroeste argentino y es una de las provincias con mayor densidad poblacional. Su territorio está dividido en 17 departamentos, y el departamento Capital contiene aproximadamente el 40% de la población total. Según el censo de 2010 del Instituto Nacional de Estadística y Censos (INDEC), Tucumán tiene un perfil poblacional relativamente joven, donde el 30% pertenece al grupo de 0 a 14 años¹²⁻¹⁴. En 2015 se implementó la vacunación universal contra varicela, que incluiría a la cohorte de nacidos vivos (NV) a partir de 2013 (específicamente, a aquellos nacidos después del 1 de octubre de ese año). Durante 2013 se registraron 29 399 NV y 534 muertes fetales; en 2014 hubo 30 393 NV y 521 muertes fetales; y en 2015, 30 188 NV y 468 muertes fetales¹⁵⁻¹⁷.

Para el análisis de los datos se utilizó el software R¹⁸. Todos los análisis estadísticos se realizaron con el paquete "mgcv", necesario para series temporales y la confección de modelos aditivos generalizados (GAM, por sus siglas en inglés)¹⁹.

Se realizó una descripción de la serie temporal de casos notificados de varicela para Argentina y se construyeron modelos GAM utilizando una distribución binomial negativa. Para verificar el impacto de la vacuna, se tomó el período 2005-2014. Con esta serie se construyó un modelo GAM dirigido a pronosticar el comportamiento más probable de la patología en los años siguientes (2015, 2016, 2017, 2018 y 2019) en función de lo ocurrido en los años anteriores. Se adoptó 2015 como punto de corte, ya que fue el año a partir del cual se implementó la vacuna y comenzó a administrarse a la población. Se evaluó el efecto de la implementación adoptando como criterio numérico la comparación de tasas de incidencias y sus respectivos intervalos de confianza (IC: 95%) entre el comportamiento más probable y lo registrado en los años siguientes a la implementación.

Los casos de varicela son eventos notificados al Sistema Integrado de Información Sanitaria Argentino (SISA) del Ministerio de Salud de la Nación²⁰. Se trabajó con el número de casos comunicados por Semana Epidemiológica (SE). Las SE son períodos en los que se dividen los 365 días del año. Su uso en las actividades de vigilancia epidemiológica es importante porque, al estandarizar la variable de tiempo, permite comparar eventos epidemiológicos en las distintas regiones o jurisdicciones. Cada SE se inicia un domingo y termina un sábado; son 52 en total por año.

Se trabajó con fuentes de datos secundarias; por un lado, casos de varicela (datos del SISA correspondientes a 2005-2019); por el otro, censos nacionales (para la construcción de las tasas; datos de 2001, 2010 y proyecciones poblacionales).

Se trató de un estudio observacional. Por lo tanto, no implicó intervenciones ni contacto directo con pacientes. Se respetó en todo momento la confidencialidad de los datos según la Ley Nacional 25326 de Protección de Datos Personales²¹. En ese sentido, en el presente estudio sólo se utilizaron datos no vinculables, es decir, no es posible establecer la identidad de las personas. Además, se emplearon registros sanitarios oficialmente reconocidos por las autoridades pertinentes. Cabe destacar asimismo que los casos notificados en el servicio de vigilancia se realizan de forma agrupada, sin datos filiatorios. Así mismo, el proyecto fue aprobado por el Comité de Ética en Investigación en Salud del Ministerio de Salud Pública de Tucumán.

RESULTADOS

Durante el período estudiado, Tucumán consignó un total de 88 564 casos de varicela. El promedio registrado en la era prevacunacional fue de 6467,8 casos/año, con un mínimo de 4241 (2012) y un máximo de 8801 (2007). Luego de la implementación de la vacuna, el promedio disminuyó a 4777,2 casos/año. La mayor proporción se produjo en los grupos de menor edad. En promedio, el 78,9% ocurrió entre los niños menores de 9 años. Al comparar la proporción de casos por grupos de edad a lo largo del período, el grupo de menores de 4 años fue el que mayor peso tuvo en la carga de varicela sobre la población (ver Tabla 1).

La serie presentó un comportamiento bimodal. Hubo poca variabilidad al inicio, en las primeras SE del año, y aproximadamente después de la SE 23 esta variabilidad comenzó a aumentar. El punto de quiebre respecto al riesgo de transmisión de varicela correspondió a la SE 31. Al descomponer la serie de tiempo, se verificó estacionalidad; se alcanzó el mayor pico de incidencia en primavera, con una tendencia negativa en los últimos años (ver Gráfico 1).

Durante la etapa previa a la vacuna, la incidencia en niños menores de 4 años siempre estuvo por encima del resto de los grupos etarios; en especial sobre el de 5 a 9 años, el segundo de mayor peso en la incidencia general (ver Tabla 1). Luego de la implementación de la vacuna se observó un cambio en la línea de tendencia, y el grupo de 5 a 9 años pasó a estar por encima (ver Gráfico 2).

El comportamiento durante 2015 fue muy similar al pronosticado. A partir de 2016 el impacto se tornó más evidente, con una incidencia situada por debajo del escenario más probable, y en 2019 la disminución ya fue muy significativa (ver Gráfico 3).

La disminución de la incidencia se vio reflejada también en las tasas anuales. Al comparar las tasas con sus respectivos intervalos de confianza, se obtuvieron valores inferiores a los pronosticados. Además, se observó una reducción significativa de la incidencia entre 2015 y 2019 (ver Tabla 2).

DISCUSIÓN

El presente estudio se convierte en la primera evidencia de la implementación de la vacuna en Tucumán, donde se

verifica la disminución de la tasa de incidencia de varicela. Esto coincide con los resultados publicados para Argentina²². Además, la descripción de la serie de casos en la era prevacunacional muestra su comportamiento estacional. Esto podría deberse a la relación que posee la patología con la variabilidad climática ya demostrada en la provincia²³.

En Argentina hay poca información sobre el comportamiento de la varicela a lo largo del tiempo. Existen estudios que, por ejemplo, muestran prevalencia en algunas ciudades, pero no su comportamiento^{24,25}.

El número de dosis recomendado para la implementación de la vacuna depende del objetivo de cada programa de vacunación. Según la bibliografía, los programas de una dosis son suficientes para reducir la morbilidad grave y la mortalidad debidas a la varicela, pero no para prevenir una circulación mínima de virus y la aparición de brotes. Coincidentemente con esto, la estrategia de vacunación utilizada en Argentina y, por ende, en Tucumán ha reducido significativamente la carga de la enfermedad, como se ha demostrado en otros países²⁶.

En la literatura existen ejemplos del impacto de la implementación, como un estudio realizado en los Estados Unidos que demuestra la reducción de las hospitalizaciones relacionadas con la varicela. En él se utilizaron datos de vigilancia y, al comparar las tasas de hospitalización desde 1995 a 2005, se observó que habían disminuido significativamente, lo que indicaba el éxito del programa de vacunación²⁷. Una experiencia similar, pero más cercana geográficamente, se registró en Uruguay. Este país fue el primero en la región en incorporar la vacuna monodosis universal en niños de 1 año (12 meses) y en lograr altos índices de cobertura. Los resultados de la implementación de la política en cuestión indican una disminución significativa de las hospitalizaciones, los ingresos a las terapias intensivas pediátricas y las consultas en el departamento de emergencias y en los servicios de emergencias médicas móviles. En 2014 Uruguay incorporó una segunda dosis de la vacuna en niños de 5 años, antes del ingreso escolar²⁸.

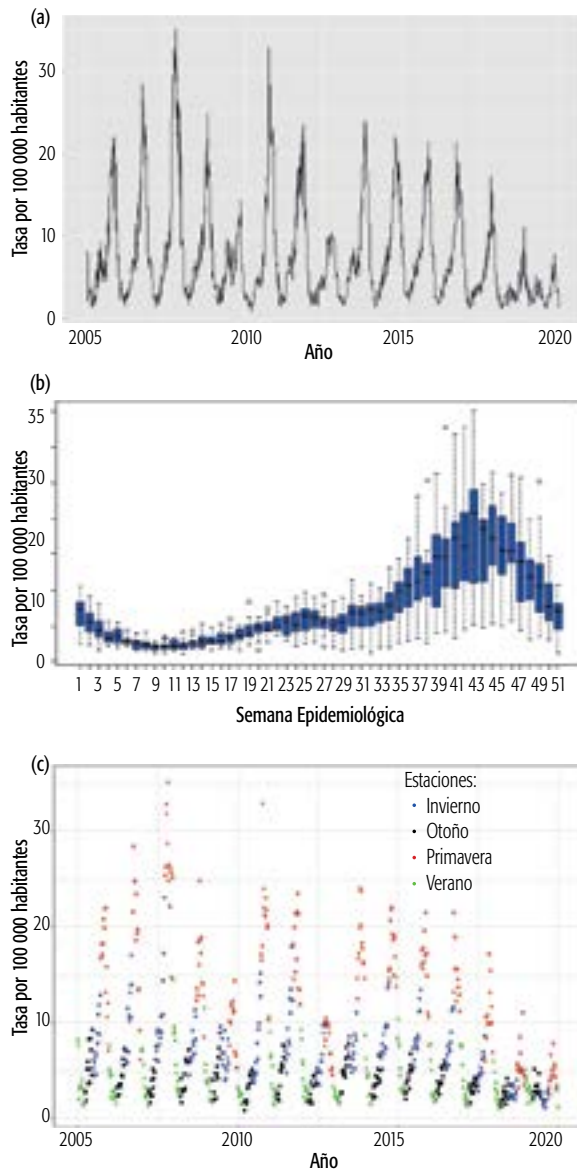
Los resultados obtenidos en Tucumán con programa de una dosis coinciden con lo manifestado en la literatura a escala global. Existen estudios que consignan el efecto de la implementación de una dosis de la vacuna, así como su efecto cuando se produce una discontinuación de estas políticas²⁹. La introducción de una dosis de la vacuna de varicela en los Estados Unidos en 1996 condujo a una reducción del 90% de la incidencia. Sin embargo, siguieron apareciendo brotes y en 2006 se introdujo una segunda dosis³⁰.

Otro punto importante es el cambio en la edad de la infección. Algunos modelos sugieren un aumento de riesgo de la morbilidad debido a las variaciones en los grupos de edad afectados por la enfermedad. Entre los resultados obtenidos, se observó tras la implementación de la vacuna un cambio en el grupo de edad más afectado. Esto se debería a que la vacuna se aplica en niños de 15 meses; por lo tanto, disminuye la incidencia en el primer grupo de

TABLA 1. Distribución de varicela según grupos de edad y períodos.

Año		Grupos de edad							Total	Sin especificar
		< 4	5 a 9	10 a 14	15 a 24	25 a 34	35 a 44	> 44		
2005	Casos	2923	1945	472	173	34	17	12	6168	592
	Proporción	47,39	31,53	7,65	2,80	0,55	0,28	0,19		9,60
	Tasa* (1000 hab)	21,39	13,35	3,32	0,67	0,15	0,11	>0,1	4,34	
2006	Casos	3535	2461	537	210	68	17	20	6868	20
	Proporción	51,47	35,83	7,82	3,06	0,99	0,25	0,29		0,29
	Tasa* (1000 hab)	26,17	16,95	3,73	0,81	0,29	0,11	>0,1	4,77	
2007	Casos	4533	3202	639	230	88	41	55	8801	13
	Proporción	51,51	36,38	7,26	2,61	1,00	0,47	0,62		0,15
	Tasa* (1000 hab)	33,13	21,77	4,39	0,88	0,37	0,25	0,15	6,04	
2008	Casos	3237	2292	495	182	65	23	14	6323	15
	Proporción	51,19	36,25	7,83	2,88	1,03	0,36	0,22		0,24
	Tasa* (1000 hab)	23,52	16,44	3,41	0,69	0,26	0,14	>0,1	4,29	
2009	Casos	2377	1838	280	103	49	16	22	4699	14
	Proporción	50,59	39,11	5,96	2,19	1,04	0,34	0,47		0,30
	Tasa* (1000 hab)	17,11	13,42	1,93	0,38	0,19	0,10	>0,1	3,15	
2010	Casos	3380	2702	423	138	66	20	12	6751	10
	Proporción	50,07	40,02	6,27	2,04	0,98	0,30	0,18		0,15
	Tasa* (1000 hab)	23,97	19,20	2,91	0,51	0,28	0,12	>0,1	4,53	
2011	Casos	3413	2831	474	149	65	21	20	6973	0
	Proporción	48,95	40,60	6,80	2,14	0,93	0,30	0,29		0
	Tasa* (1000 hab)	24,21	20,12	3,26	0,55	0,28	0,12	>0,1	4,68	
2012	Casos	2243	1542	285	101	26	22	19	4241	3
	Proporción	52,89	36,36	6,72	2,38	0,61	0,52	0,45		0,07
	Tasa* (1000 hab)	15,49	11,04	1,98	0,36	0,11	0,12	>0,1	2,77	
2013	Casos	3057	2826	593	131	56	17	22	6710	8
	Proporción	45,56	42,12	8,84	1,95	0,83	0,25	0,33		0,12
	Tasa* (1000 hab)	20,84	20,24	4,16	0,46	0,23	0,09	>0,1	4,32	
2014	Casos	3369	2927	617	107	45	23	14	7144	42
	Proporción	47,16	40,97	8,64	1,50	0,63	0,32	0,20		0,59
	Tasa* (1000 hab)	22,70	20,92	4,36	0,37	0,19	0,11	>0,1	4,54	
2015	Casos	3384	2772	599	131	51	31	23	7000	9
	Proporción	48,34	39,60	8,56	1,87	0,73	0,44	0,33		0,13
	Tasa* (1000 hab)	22,58	19,71	4,26	0,45	0,21	0,15	>0,1	4,39	
2016	Casos	2451	2957	722	179	42	20	10	6395	14
	Proporción	38,33	46,24	11,29	2,80	0,66	0,31	0,16		0,22
	Tasa* (1000 hab)	16,32	20,74	5,16	0,62	0,17	0,09	>0,1	3,96	
2017	Casos	1915	2147	491	111	32	15	13	4737	13
	Proporción	40,43	45,32	10,37	2,34	0,68	0,32	0,27		0,27
	Tasa* (1000 hab)	12,74	14,86	3,52	0,38	0,13	0,07	>0,1	2,90	
2018	Casos	951	1384	451	87	40	26	32	2973	2
	Proporción	31,99	46,55	15,17	2,93	1,35	0,87	1,08		0,07
	Tasa* (1000 hab)	6,32	9,45	3,23	0,30	0,16	0,12	0,07	1,80	
2019	Casos	864	1255	461	129	23	16	33	2781	0
	Proporción	31,07	45,13	16,58	4,64	0,83	0,58	1,19		0
	Tasa* (1000 hab)	5,74	8,47	3,30	0,45	0,09	0,07	0,07	1,66	

GRÁFICO 1. Descripción de la serie temporal de varicela en Tucumán durante el período 2005-2019.



(a) Serie temporal de incidencia de varicela en Tucumán, período 2005-2019. (b) Box plot con la variabilidad de la incidencia a lo largo de un año. (c) Serie temporal con la incidencia de varicela en distintos colores según las estaciones del año.

GRÁFICO 2. Incidencia de varicela por grupos de edad en Tucumán.

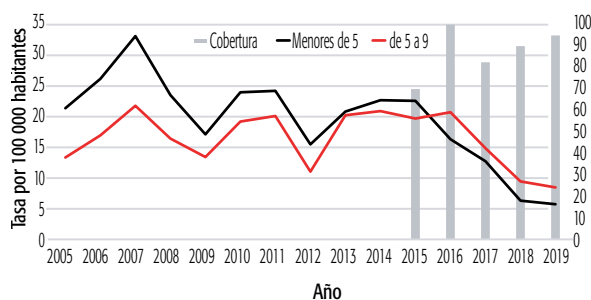
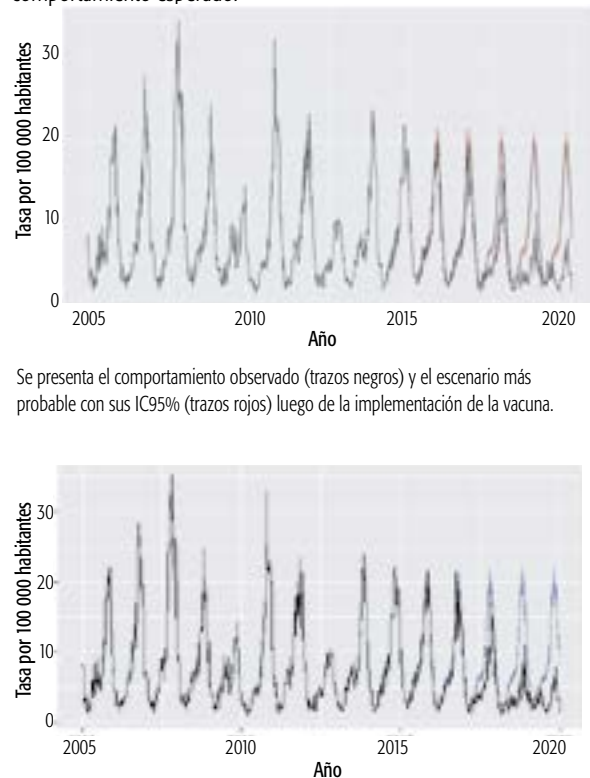


GRÁFICO 3. Serie temporal de varicela en Tucumán y su comportamiento esperado.



Se presenta el comportamiento observado (trazos negros) y el escenario más probable con sus IC95% (trazos rojos) luego de la implementación de la vacuna.

Se presenta el comportamiento observado (línea continua negra) y el escenario más probable (línea punteada) con su IC95% (área azul) luego de la implementación de la vacuna.

TABLA 2. Tasa de incidencia observada e incidencia esperada con sus respectivos intervalos de confianza.

Año	Incidencia observada (por 100 000 hab)	IC95% (por 100 000 hab)	Incidencia esperada (por 100 000 hab)	IC95% (por 100 000 hab)
2015	8,45	8,25 8,65	9,12	8,86 9,34
2016	7,62	7,42 7,81	8,34	8,13 8,57
2017	5,6	5,43 5,71	8,34	8,13 8,57
2018	3,46	3,39 3,53	8,34	8,13 8,57
2019	3,19	3,14 3,25	8,34	8,13 8,57

edad, pero esa reducción no es tan evidente en el grupo de 5 a 9, cohorte que no estuvo expuesta a la vacunación. Esto también se ve reflejado en una disminución de la incidencia general por la menor circulación viral a causa de la inmunidad de rebaño.

Una de las características de este estudio es que valora el impacto del programa de vacunación con un diseño adecuado según la literatura. Vale destacar que este tipo de diseños dependen de un buen sistema de registro y vigilancia epidemiológica, que permite que las autoridades tengan una dimensión más precisa del impacto en la población luego de la incorporación de diferentes vacunas en sus programas de inmunización³¹.

Entre las limitaciones, hay que mencionar la fuente de información de la cual se extrajeron los datos de casos de varicela. El SISA es un sistema de notificación pasiva y, además, no incluye al subsector privado de forma general

a nivel nacional. Aunque se trata de una limitación, esta situación se mantuvo a lo largo de toda la serie temporal y, por lo tanto, el sesgo mencionado resultó estable.

RELEVANCIA PARA POLÍTICAS E INTERVENCIONES SANITARIAS

La investigación permitió describir la serie de varicela en la era prevacunacional, evaluar el impacto de la implementación de la vacuna (estudiando el comportamiento de la incidencia luego de su implementación), establecer cuáles son los grupos de edades más afectados y consignar la variación en el comportamiento del evento según esos grupos.

RELEVANCIA PARA LA INVESTIGACIÓN EN SALUD

La presente investigación aplicó análisis de series de tiempo, una herramienta muy útil para estudiar la enfermedad y evaluar la gestión de los recursos en salud. A la hora de realizar estudios de intervenciones de salud, el investigador o el organismo de control de políticas públicas pueden aprovechar su flexibilidad para reconocer y explicar patrones en los datos. Utilizando como base lo ocurrido en el pasado, se pronosticó el comportamiento futuro más probable, lo

que permitió comparar y de esa manera dimensionar el impacto producido por la vacuna sobre la tendencia de la patología. Esto demuestra la importancia de llevar a cabo este tipo de estudios, que avalan con evidencia científica concreta la aplicación de políticas públicas. Además de aportar evidencia de su comportamiento (por ejemplo, en el tiempo y por grupos de edad), este estudio muestra cuándo se produce el aumento de la incidencia y ayuda así a optimizar las campañas de vacunación.

La realización de este trabajo aporta información clave para evaluar el cambio de incidencia según grupos de edad. Además, describe la situación epidemiológica de la era prevacunacional y evidencia los cambios en la epidemiología de esta enfermedad a partir de la implementación de la vacuna. Es importante continuar apoyando estrategias dirigidas a lograr registros de calidad de eventos de salud, que constituyen la base para generar el impacto de las políticas públicas. Se podría entonces trasladar el tipo de análisis efectuado en este trabajo a otros eventos de salud incluidos en el sistema de vigilancia, tanto a nivel provincial como nacional.

DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERESES: No hubo conflicto de intereses durante la realización del estudio.

Cómo citar este artículo: Barrenechea GG. Análisis por series temporales de la incidencia de varicela y el impacto de la implementación de la vacuna en Tucumán. *Rev Argent Salud Pública*. 2020;12:e8.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Arvin AM. Varicella-zoster virus. *Clin Microbiol Rev* [Internet]. 1996 [citado 22 May 2020];9(3):361-381. Disponible en: <http://cmr.asm.org/content/9/3/361.abstract>
- Gnann JW, Whitley RJ. Herpes Zoster. *N Engl J Med*. 2002;347(23):1860-1866.
- Al-Tawfiq JA, Abukhamsin A, Memish ZA. Epidemiology and impact of varicella vaccination: A longitudinal study 1994-2011. *Travel Med Infect Dis* [Internet]. 2013 [citado 22 May 2020];11(5):310-314. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.tmaid.2013.06.002>
- Chan JY, Tian L, Kwan Y, Chan W, Leung C. Hospitalizations for varicella in children and adolescents in a referral hospital in Hong Kong, 2004 to 2008: a time series study. *BMC Public Health* [Internet]. 2011 [citado 22 May 2020];11(1):366. Disponible en: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3119164&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
- Dennehy PH. Active immunization in the United States: Developments over the past decade. *Clin Microbiol Rev*. 2001;14(4):872-908.
- Ministerio de Salud de la Nación. Fundamentos de la introducción de la vacuna contra Varicela. Lineamientos técnicos [Internet]. Buenos Aires: DiNaCEI; 2015 [citado 22 May 2020]. Disponible en: http://www.msal.gov.ar/images/stories/bes/graficos/0000000774cnt-2015-04_lineamientos-varicela.pdf
- Ministerio de Salud de la Nación. Programa Nacional de Control de Enfermedades Inmunoprevenibles. Incorporación. Resolución 1029/2014. Buenos Aires: Boletín Oficial; 2014.
- Borja-Aburto VH. Estudios ecológicos. *Salud Publica Mex*. 2000;42(6):533-538.
- Wakefield J. Ecologic Studies Revisited. *Annu Rev Public Health*.

2008;29(1):75-90.

- Morgenstern H. Ecologic Studies in Epidemiology: Concepts, Principles, and Methods. *Annu Rev Public Health*. 1995;16(1):61-81.
- Morgenstern H. Ecologic studies. *Modern epidemiology*. 3a ed. Filadelfia: Lippincott, Williams & Wilkins; 2008. p. 511-531.
- Ministerio de Economía de la Nación; Instituto Nacional de Estadística y Censos [Internet]. Buenos Aires: INDEC; 2020 [citado 22 May 2020]. Disponible en: <https://www.indec.gov.ar/>
- Instituto Nacional de Estadística y Censos. Censo Nacional de Población, Hogares y Viviendas 2001 [Internet]. Buenos Aires: INDEC; 2001 [citado 22 May 2020]. Disponible en: <https://www.indec.gov.ar/indec/web/Nivel4-Censo-Nacional2001-1-1-Censo-2001>
- Instituto Nacional de Estadística y Censos. Censo Nacional de Población, Hogares y Viviendas 2010. Censo del Bicentenario [Internet]. Serie B nº2. 1a ed. Buenos Aires: INDEC; 2012 [citado 22 May 2020]. Disponible en: https://www.indec.gov.ar/ftp/cuadros/poblacion/censo2010_tomo1.pdf
- Programa Nacional de Estadísticas de Salud. Estadísticas vitales [Internet]. San Miguel de Tucumán: Dirección de Estadística de la Provincia; 2020 [citado 22 May 2020]. Disponible en: <http://estadistica.tucuman.gov.ar/index.php/2015-03-20-13-19-09/2015-01-27-12-58-17>
- Ministerio de Salud de la Nación. Estadísticas Vitales. Información Básica - Año 2014 [Internet]. Buenos Aires: DEIS; 2016 [citado 22 May 2020]. Disponible en: <http://estadistica.tucuman.gov.ar/archivos/4EstadisticasVitales/Estadistica-Nacional/DEISAnuario2014Serie5Nro58.pdf>
- Ministerio de Salud de la Nación. Estadísticas Vitales. Información Básica - Año 2015 [Internet]. Buenos Aires: DEIS; 2015 [citado 22 May 2020]. Disponible en: <http://estadistica.tucuman.gov.ar/archivos/4EstadisticasVitales/Estadistica-Nacional/DEISAnuario2015Serie5Numero59.pdf>

- ¹⁸ R Core Team. R: A language and environment for statistical computing [Internet]. Viena: R Foundation for Statistical Computing; 2019 [citado 22 May 2020]. Disponible en: <https://www.r-project.org/>
- ¹⁹ Stasinopoulos M. Generalized Additive Models: An Introduction with R. by S. N. WOOD. Biometrics [Internet]. 2007 [citado 22 May 2020];63(4):1298-1299. Disponible en: http://doi.wiley.com/10.1111/j.1541-0420.2007.00905_3.x
- ²⁰ Ministerio de Salud de la Nación. Sistema Integrado de Información Sanitaria Argentino [Internet]. Buenos Aires: SISA; 2019 [citado 22 May 2020]. Disponible en: <https://sisa.msal.gov.ar/sisa/>
- ²¹ Congreso de la Nación. Protección de los Datos Personales. Ley 25.326 [Internet]. Buenos Aires: InfoLEG; 2000 [citado 22 May 2020]. Disponible en: <http://servicios.infoleg.gob.ar/infolegInternet/anexos/60000-64999/64790/textact.htm>
- ²² Barrenechea GG, Bastos LS. Evaluation of impact of one dose varicella vaccine on the incidence of chickenpox in Argentina. Vaccine [Internet]. 2020 [citado 22 May 2020];38(2):330-335. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0264410X19313623>
- ²³ Barrenechea GG, Vela R, Piacenti da Silva M. Relationship between climatic factors and cases of Varicela in Tucumán, Argentina. Investigación en Salud [Internet]. 2017 [citado 22 May 2020];1(2):32. Disponible en: <http://msptucuman.gov.ar/wordpress/wp-content/uploads/2018/07/Revista-2da-Edición-Version-Web.pdf>
- ²⁴ Gentile A. Prevalencia de la varicela en una población de Buenos Aires y Córdoba. Arch argent pediatr. 2000;(1425):82-86.
- ²⁵ Dayan GH, Panero MS, Debbag R, Urquiza A, Molina M, Prieto S, et al. Varicella seroprevalence and molecular epidemiology of varicella-zoster virus in Argentina, 2002. J Clin Microbiol. 2004;42(12):5698-5704.
- ²⁶ Organización Mundial de la Salud. Parte Epidemiológico Semanal [Internet]. Ginebra: OMS; 2014 [citado 22 May 2020]. Disponible en: http://www.who.int/immunization/policy/position_papers/Varicella_Herpes_zoster_Vaccine_PP_ES_2014.pdf?ua=1
- ²⁷ Reynolds MA, Watson BM, Plott-Adams KK, Jumaan AO, Galil K, Maupin TJ, et al. Epidemiology of varicella hospitalizations in the United States, 1995-2005. J Infect Dis. 2008;197(Supl 2):S120-126.
- ²⁸ Giachetto G. Varicela: situación epidemiológica y actualización de las medidas de prevención. Arch Pediatr Urug. 2013;84(4):300-302.
- ²⁹ Latasa P, Gil de Miguel A, Barranco Ordóñez MD, Rodero Garduno I, Sanz Moreno JC, Ordobas Gavin M, et al. Effectiveness and impact of a single-dose vaccine against chickenpox in the community of Madrid between 2001 and 2015. Hum Vaccin Immunother. 2018;14(9):2274-2280.
- ³⁰ Lopez AS. One Dose of Varicella Vaccine Does Not Prevent School Outbreaks: Is it Time for a Second Dose? Pediatrics [Internet]. 2006 [citado 22 May 2020];117(6):e1070-1077. Disponible en: <http://pediatrics.aappublications.org/cgi/doi/10.1542/peds.2005-2085>
- ³¹ Giglio N, Bakir J, Gentile A. Eficacia, efectividad e impacto en vacunas: ¿es lo mismo? Revista del Hospital de Niños de Buenos Aires [Internet]. 2018 [citado 22 May 2020];60(268):34-41. Disponible en: <http://revistapediatria.com.ar/wp-content/uploads/2018/05/268-07-Eficacio-Giglio.pdf>



Esta obra está bajo una licencia de *Creative Commons* Atribución-NoComercial-CompartirIgual 4.0 Internacional. Reconocimiento – Permite copiar, distribuir y comunicar públicamente la obra. A cambio se debe reconocer y citar al autor original. No comercial – esta obra no puede ser utilizada con finalidades comerciales, a menos que se obtenga el permiso.