

TRABAJO DE FIN DE GRADO
Curso 2018/2019

Epidemiología descriptiva de la varicela en
Castellón
2008-2018

Grado en Medicina

Facultat de Ciències de la Salut

Universitat Jaume I

Alumna: Patricia Hernández Lencina

Tutor: Dr. Juan B. Bellido Blasco



TRABAJO DE FIN DE GRADO (TFG)- MEDICINA

EL/LA PROFESOR/A TUTOR/A hace constar su **AUTORIZACIÓN** para la Defensa Pública del Trabajo de Fin de Grado y **CERTIFICA** que el/la estudiante lo ha desarrollado a lo largo de 6 créditos ECTS (150 horas)

TÍTULO del TFG: EPIDEMIOLOGÍA DESCRIPTIVA DE LA VARICELA EN CASTELLÓN (2008-2018)

ALUMNO/A: PATRICIA HERNÁNDEZ LENCINA.

DNI: 77597716-✓

PROFESOR/A TUTOR/A: Dr. JUAN B. BALDO BLASCO

Fdo (Tutor/a):

COTUTOR/A INTERNO/A (Sólo en casos en que el/la Tutor/a no sea profesor/a de la Titulación de Medicina):

Fdo (CoTutor/a interno):

ÍNDICE

1. Resumen / Abstract.....	3
2. Extended summary.....	5
3. Introducción.....	7
3.1. Rasgos generales de la varicela.....	7
3.2. Antecedentes y justificación.....	11
3.3. Objetivos	12
4. Material y métodos.....	12
4.1. Diseño del estudio.....	12
4.2. Variables seleccionadas.....	13
4.3. Métodos de análisis epidemiológico.....	14
4.4. Aspectos éticos.....	15
5. Resultados.....	15
5.1. Casos.....	15
5.2. Tasas.....	18
6. Discusión y conclusiones.....	20
6.1. Resultados clave.....	20
6.2. Limitaciones.....	22
6.3. Recomendaciones.....	23
7. Agradecimientos.....	23
8. Bibliografía.....	24
9. Tablas y figuras.....	26
10. Anexos.....	32

1. RESUMEN

Introducción. El Virus Varicela-Zóster (VVZ) durante la infección primaria, es el responsable de la varicela. Aunque la varicela sea considerada una enfermedad benigna y muy común en la infancia, por su elevada incidencia es la causante de una morbilidad importante y por tanto, de elevados gastos sanitarios y sociales. Todo ello ha llevado a la introducción de su vacunación de forma sistemática en la infancia.

Métodos. Puesto que la varicela es una enfermedad de declaración obligatoria (EDO) los casos se notifican de manera automática al Sistema de Análisis de Vigilancia Epidemiológica (SVE) una vez establecido su diagnóstico, desde donde nosotros los recolectamos. Llevamos a cabo un estudio observacional, descriptivo y retrospectivo, con una duración de 11 años, desde 2008 hasta 2018. Se realiza la descripción de los casos y el cálculo de las tasas de incidencia de varicela en los departamentos de salud de Castellón (2) y La Plana (3), estudiando si es igual de frecuente por sexo y si es más frecuente en el departamento 2.

Resultados y conclusiones. Se notificaron un total de 20.671. La tasa de incidencia total para varicela fue de 3,98 casos por 1.000 personas-año y el riesgo relativo de enfermar fue levemente mayor el departamento 2 y en hombres, con resultados estadísticamente significativos.

Se observó una estacionalidad muy marcada, con la mayor incidencia en junio, una caída abrupta posterior y la mínima incidencia en septiembre. Además se puede observar un leve aumento de la edad media en el año 2017, año de instauración de la vacunación universal en la infancia.

Palabras clave. Varicela, virus Varicela-Zóster (VVZ), Castellón, epidemiología, incidencia, EDO (Enfermedad de declaración Obligatoria).

1. ABSTRACT

Background. Varicella-Zoster virus (VZV) is the responsible for chickenpox during the primary infection. Although chickenpox is considered a benign and very common disease in childhood, due to its high incidence it is a cause of significant morbidity and therefore, high health and social costs. This has caused the inclusion of varicella vaccine in the routine childhood vaccination.

Methods. Because chickenpox is a notifiable disease, cases are automatically notified to the Epidemiological Surveillance Analysis System whenever the disease is diagnosed. The data for this study is recollected from this system. We performed an observational, descriptive and retrospective study, with a duration of 11 years, from 2008 to 2018. A description of the cases and the calculation of the incidence rates of varicella in the Health Departments of Castellon (2) and La Plana (3) have been made, comparing the frequency by sex and if it is more frequent in department 2.

Results and conclusions. A total of 20.671 cases were reported. The total incidence rate for varicella was 3,98 cases per 1.000 person-years and the relative risk of becoming ill was slightly higher in department 2 and men, with statistically significant results.

A very marked seasonality was observed, with the highest incidence in June, an abrupt fall and the lowest incidence in September. In addition, a slight increase in the average age can be observed in 2017, the year of the introduction of universal vaccination in childhood.

Keywords. Chickenpox, Varicella-Zoster virus (VZV), Castellon, epidemiology, incidence, notifiable disease.

2. EXTENDED SUMMARY

Chickenpox is the primary infection of the varicella-zoster virus from the family of herpesviruses. Its reactivation results in herpes zoster.

Although chickenpox is considered a benign and very common disease in childhood, due to its high incidence it is a cause of significant morbidity and therefore, high health and social costs. The usual clinic appearance presents with prodromes (fever, malaise, headache) followed by a generalized, pruritic, centrifugal and maculopapovesicular rash. Lesions evolve in the same way: initially they remain for a few hours as maculo-papules, then as vesicles for 3-4 days, forming a scab at the end. Injuries can be found in different stages at the same time. The completely disease tend to last between 5-7 days.

The greatest incidence is found in childhood, between 2 and 8 years old. When the disease occurs aside of this age range it is more severe and involve higher rates of complications. The main risk groups are susceptible people: under 1 year old, over 15 years old, pregnant women and immunocompromised people.

In Spain, before the introduction of vaccination, 350.000-400.000 cases were estimated annually, which correspond to the cohort of children born. There were also around 1.000-1.500 hospitalizations and about 5-6 deaths per year.

The WHO advised systematic vaccination in childhood in 2014. It has been proved to be effective, safe and highly immunogenic. It is a live attenuated virus vaccine and after demonstrating that vaccine failures occurred after one dose, two doses were established as a standard guideline. It has been observed a decrease in incidence and complications, demonstrating effects of herd immunity.

In the Valencian Community universal vaccination is established with the first dose at 15 months and the second between 2-4 years, in the year 2017.

Nevertheless, more information about vaccination is still needed to solve the two main fears: the shift of the disease towards advanced ages, where chickenpox is more severe and the possible increase in the incidence of herpes zoster.

The main objectives of this study are: first, the description of the cases according to the classical variables of descriptive epidemiology; second, the calculation of incidence rates; and third, to demonstrate the hypothesis that varicella has the same incidence by sex and greater incidence in the department of Castellon (2).

The study is an epidemiological, observational, descriptive and retrospective study, limited to the Health Departments of Castellon (2) and La Plana (3), with a duration of 11 entire years, covering from 2008 to 2018.

Because chickenpox is a notifiable disease, cases are automatically notified to the Epidemiological Surveillance Analysis System whenever the disease is diagnosed. The data for this study is recollected from this system. Our quantitative variables are: sex, place of residence and vaccination; and the quantitative ones are age and diagnostic delay. As a temporary variable we use the declaration date.

For the analysis of the categorical variables, the Chi-square test is performed, whereas for the quantitative variables, the Student's T test is performed. Temporal evolution is analyzed fundamentally with graphic tools.

To calculate the rates, by department, age and sex, we used the populations from the Valencian Institute of Statistics. They are expressed in cases of 1.000 persons-year. The denominator is the sum of people from the entire study period. A comparison is made by departments and by sex, by estimating the relative risk.

In the 11 years of study, 20.671 cases are reported, which means an average of 1.880 cases per year. Most of cases are found in children under 15 years of age. The age stratum comprising 1-4 years includes half of all the cases (49.4% of all cases).

Overall, a slight predominance of males and of incidence in department 2 is observed both in absolute numbers and in rates. Most of the reported cases had not been vaccinated. However, there are significant differences in the average age in vaccinated (4,7 years) and unvaccinated (7,6 years). In addition, during 2017, in which systematic vaccination is established, there is a shift in the age stratum where more cases are found. However, our study is not the most appropriate to assess these changes in age, possibly associated with vaccination.

An increase in the diagnosis delay was found at older age and in the hottest months. These are the groups where there is a lower incidence of varicella and therefore there will be less degree of suspicion.

A very marked seasonality was observed, with the highest incidence in May and June, an abrupt fall and the lowest incidence in August and September.

During our period we found a slightly downward trend, although it is necessary more years of study to assess that trend. Therefore, it would be interesting to continue surveillance to observe how the general trend of chickenpox evolves, once childhood immunization is established, paying special attention to changes in the distribution by age and whether there is an increase in the incidence of herpes zoster.

3. INTRODUCCIÓN

a. Rasgos generales de la varicela

El **Virus Varicela-Zóster (VVZ)** da lugar tras la infección primaria a la enfermedad de la varicela y tras su reactivación después de quedar latente en los ganglios de las raíces dorsales, al herpes zóster (HZ) ^[1].

La varicela es una enfermedad generalmente benigna y, fuera de la vacunación, tiene una extensión casi universal, siendo su incidencia anual aproximada a la cohorte de niños nacidos ^[2, 3]. Sin embargo, a pesar de su relativa benignidad y debido en gran medida a su elevada incidencia, es causante de una morbimortalidad estimable sobre todo en niños sanos. Todo ello da lugar a un elevado coste sanitario y social que ha llevado a intentar combatir esta enfermedad a través de vacunas ^[2, 4].

El virus que produce esta enfermedad es el **herpesvirus humano 3**, de la familia de los *Herpesvirus*. Es termolábil, se conoce un único serotipo y su único **reservorio** es el hombre ^[2, 5].

Este virus tiene una distribución mundial, presentando cierta **variabilidad geográfica** dependiente del clima. En climas templados como el nuestro, y fuera de la vacunación, el 90% de la población ha pasado la enfermedad antes de los 15 años ^[6, 7, 8], encontrando una fuerte estacionalidad, con picos de incidencia durante el invierno y la primavera ^[1, 2]. Suelen producirse brotes largos periódicos (principalmente en guarderías, colegios...) en ciclos interepidémicos de entre 2-5 años ^[2]. En climas tropicales se encuentra una mayor proporción entre adultos de entre 20-29 años, asociándose a una mayor morbilidad ^[9].

El **diagnóstico** de esta enfermedad se realiza frecuentemente por la clínica. Si existen dudas (en vacunados puede presentarse de forma más atenuada, en inmunodeprimidos puede tener una clínica atípica, las complicaciones pueden necesitar de un diagnóstico de certeza...) existen pruebas de laboratorio para detectar el virus ^[2, 3, 5].

El **cuadro** típico, que tiene una duración de entre 5-7 días, puede presentar inicialmente pródromos como fiebre, malestar o cefalea. Tras ellos se desencadena un exantema generalizado, pruriginoso, centrífugo (con inicio en el tronco y la cara) y máculopápulovesicular. Las lesiones (comúnmente entre 250 y 500) evolucionan del mismo modo: inicialmente permanecen pocas horas como maculo-pápulas, luego como vesículas 3-4 días, formándose al final una costra. Esta evolución se produce en oleadas de 3-7 días, presentándose al mismo tiempo lesiones en diferentes estadios de maduración ^[1, 2].

El **periodo de incubación** es comúnmente de 15 días (entre 10 y 21 días) ^[1, 2].

La **transmisión** se produce principalmente persona a persona, por contacto directo o por inhalación, de las partículas de fluido de las lesiones, tanto en la varicela como en el herpes zóster. También se puede transmitir a través de aerosoles de las secreciones infectadas del tracto respiratorio en la varicela ^[1, 9]. Las costras no transmiten la enfermedad y el contagio indirecto por fómites puede producirse pero es raro ^[4, 5]. Es posible la transmisión vertical, intrauterina y perinatal, dando lugar a la varicela congénita y neonatal ^[10].

El **periodo de contagio** abarca desde 1-2 días antes de la erupción del exantema, hasta que todas las lesiones se encuentran en fase de costra ^[1, 5]. La **contagiosidad** de la varicela es muy elevada. En personas no vacunadas es una de las enfermedades con más fácil contagio: la tasa de ataque en contactos susceptibles del 85% (61-100%) ^[1, 2].

El **grupo etario con mayor incidencia** es en niños de entre 2 años a aproximadamente 8 años, aunque se ha visto un desplazamiento de la incidencia hacia menores de 5 años, posiblemente relacionado con la atención en guarderías ^[2, 11]. Parece no haber diferencias en cuanto al sexo. Sin embargo, se ha visto una menor susceptibilidad a la varicela en niños con más hermanos y una mayor susceptibilidad en la raza negra ^[2].

Fuera de este rango se produce una varicela más severa y con más complicaciones, considerándose **grupos de riesgo** los sujetos susceptibles: mayores de 15 años aproximadamente, menores de 1 año, mujeres embarazadas y personas inmunocomprometidas ^[1, 3, 11].

Aunque se considere una enfermedad leve, ya que la mayoría de casos evolucionan de manera autolimitada y sin **complicaciones**, entre un 2-6% de casos de varicela sufren alguna ^[4]. La complicación más frecuente (20-50% de todas) es la sobreinfección cutánea bacteriana (por *S. aureus* o *S. pyogenes*), pudiendo dar lugar a cicatrices posteriores. Se pueden dar también otros problemas infecciosos, como: neumonía, artritis, osteomielitis, fascitis necrotizante o sepsis. Podemos encontrar también problemas neurológicos, como ataxia cerebelosa y meningoencefalitis, complicaciones hemorrágicas, etc ^[9, 11].

El **tratamiento** de esta enfermedad una vez desarrollada y sin previsión de complicaciones consiste en el aislamiento del enfermo hasta su curación, vigilancia y las medidas sintomáticas necesarias. Los antivirales tienen una efectividad moderada y se prefiere reservar su uso para los grupos de riesgo. En caso de contacto, para la profilaxis postexposición en personas a riesgo

de desarrollar una varicela grave, se pueden utilizar la vacuna de la varicela o inmunoglobulinas específicas [1, 2, 5].

La **respuesta inmune** contra el VVZ involucra sobre todo a la inmunidad celular (principal responsable de eliminar el virus una vez se produce la infección, de proporcionar inmunidad a largo plazo y evitar su reactivación en el periodo de latencia). Aunque no está claro, se cree que esa memoria inmunológica se mantiene gracias a la re-exposición periódica (*booster* exógeno) a los brotes anuales epidémicos de varicela y puede que gracias a episodios subclínicos de reactivación del virus latente (*booster* endógeno). La varicela suele conferir inmunidad permanente [2, 5].

La reactivación del virus da lugar al **HZ**, caracterizado por una erupción vesicular con base eritematosa, generalmente unilateral y limitada al dermatoma inervado por las raíces sensitivas en las que se ha acantonado el virus. La mayor parte de los pacientes refieren mucho dolor en la fase aguda, pudiendo este cronificarse (20-30%). Esta reactivación se asocia principalmente a una disminución de la inmunidad celular y aunque no son bien conocidos los factores que condicionan esta reactivación, se remarcan la edad avanzada y la inmunodepresión [5, 11, 12].

Antes de la introducción de la vacuna sistemática en la infancia la **OMS** estimaba una tasa en la población mundial de 13-16 casos de varicela por 1.000 personas por año. Se estimaba una tasa cruda de hospitalización en países desarrollados es de 2-6 casos por 100.000 personas-año y una tasa cruda de mortalidad de 0,3-0,5 casos por millón de personas. Esto se traduce a aproximadamente 4,2 millones de complicaciones severas con hospitalización y 4.200 muertes anuales [3, 12].

En **Europa** se estimaban antes de la introducción de la vacunación y a través de estudios serológicos y epidemiológicos, 5,5 millones de casos anuales. Anualmente por varicela se producían 18.200-23.500 hospitalizaciones y 80 muertes. La tasa de incidencia anual total se estimaba entre 1,6-12,4 casos por 1.000 personas [6, 7, 8, 11].

En **España**, en la era prevacunal, se estimaba que se producían entre 350.000 y 450.000 casos cada año, que se correspondían al número de nacimientos por año. Anualmente también se producían unas 1.000-1.500 hospitalizaciones y alrededor de 5-6 fallecimientos relacionados con la varicela [4, 6]. Un informe del Centro Nacional de Epidemiología (CNE) en la época prevacunal (1998-2004) establece una incidencia media de 5,5 casos por 1.000 personas y 2,8 hospitalizaciones por 100.000 habitantes y 0,2 defunciones por millón de habitantes [13].

En la **Comunidad Valenciana** las tasas de incidencia de la varicela oscilan entre 2,7-4,9 casos por 1.000 habitantes (entre 2008-2016) ^[14].

Las **vacunas** utilizadas para la varicela son de virus vivos atenuados, para mayores de 12 meses, monovalentes o tetravalentes (junto con el sarampión, rubeola y parotiditis) y se han demostrado como efectivas, seguras y altamente inmunogénicas ^[4, 11].

En 2014 la organización mundial de la salud (OMS) aconseja la vacunación sistemática en países con una gran carga de enfermedad y donde se puedan alcanzar unas tasas de vacunación elevadas (>80%) ^[3].

Inicialmente se probó con una dosis, encontrando una efectividad del 85% (IC95%: 78-84%) para la prevención de todos los tipos de varicela y del 98% (IC95%: 97-99%) para la prevención de la enfermedad moderada-severa, pero se observó una disminución de la protección con el tiempo, encontrando fallos vacunales con casos de varicela en vacunados (varicela *breakthrough*) ^[4]. Estos casos tuvieron una clínica más leve, atípica y de menor duración, además de menores tasas de complicaciones. Tras dos dosis de vacuna se produce un aumento de la respuesta inmune, encontrando una efectividad del 92% (IC95%: 88-95%) para la prevención de todos los tipos de varicela, consiguiendo además una disminución de los casos de varicela *breakthrough* ^[3, 11, 12, 15].

En la vigilancia postcomercialización de la vacuna de la varicela se ha podido observar una rápida y marcada disminución en la incidencia, las complicaciones y el ratio de hospitalizaciones y muertes en todos los grupos de edad, tanto en vacunados como en no vacunados, demostrando así efectos de inmunidad de grupo ^[11, 13]. Sin embargo la duración de la inmunidad aún no está determinada ni si serán necesarias dosis adicionales de refuerzo. Estudios en EEUU constatan que la protección de la vacunación tras 2 dosis se mantiene 14-15 años después ^[12, 16].

La pauta estándar actual incluye 2 dosis de vacunación con al menos 4 semanas entre ambas, existiendo diferentes rutinas de vacunación: para personas a riesgo de varicela grave, para mayores de 12 años sin historia previa de enfermedad o vacunación universal en la infancia ^[4, 9].

La vacunación de la varicela se hace de forma sistemática en la infancia en todas las comunidades autónomas de España desde 2016, introduciéndose en la Comunidad Valenciana en 2017, con dos dosis, la primera a los 15 meses y la segunda a los 2-4 años. Además se efectúa una vacunación de rescate a todos los pacientes susceptibles fuera de las edades anteriores ^[16]. En 2017 la tasa de incidencia en la Comunidad Valenciana cae hasta 1,88 casos por 1.000 habitantes con una cobertura vacunal superior al 90%. Desde el inicio de la vacunación se

observa una tendencia descendente de las tasas de varicela pero su asociación con la vacunación tendrá que evaluarse en años posteriores ^[14].

Los principales **miedos** a la hora de instaurar la vacunación fueron el posible desplazamiento de la varicela a edades más avanzadas, donde es más frecuente una varicela más agresiva y mayores tasas de complicaciones y el posible aumento del HZ por la disminución de la circulación del virus salvaje, con una menor posibilidad de refuerzo inmune.

Sin embargo, en los diferentes lugares en los que se ha aplicado la vacuna se ha visto un efecto sustancial sobre la disminución de la varicela en la población vacunada y no vacunada, sin un aumento en las hospitalizaciones, sin aumento de la incidencia en grupos de edades superiores y sin un cambio brusco de la edad media de esta. Se ha registrado un aumento en la edad en los lugares en los que no se ha conseguido mantener la cobertura vacunal recomendada superior al 80% de la población ^[12]. Además, aunque en algunos estudios se haya recogido un aumento relativo de la edad de infección, este se debe a una disminución de los casos en los grupos de menor edad ^[3, 11].

En ciertos lugares se ha recogido un aumento de la incidencia del herpes zóster, aunque ya se estaba aumentando desde antes de la introducción de la vacunación y también se produce en países que no tienen rutina de vacunación para la varicela. En otros estudios no se recoge este aumento. Tras la vacunación en la infancia, según modelos matemáticos se prevé a largo plazo (más de 50 años) una disminución del HZ, aunque a medio y corto plazo se prevea un aumento. Sin embargo, todavía es necesaria más información para aclarar con exactitud ambas cuestiones ^[11, 12, 17].

La varicela lleva siendo una enfermedad de declaración obligatoria (**EDO**) desde 1904 efectuándose la declaración a través del Sistema de Análisis de Vigilancia Epidemiológica (AVE). Actualmente la declaración de la varicela es numérica semanal con envío de los datos epidemiológicos básicos ^[18].

b. Antecedentes y justificación

Como ya se ha comentado, por la elevada incidencia que presenta la varicela puede presentar un alto coste sanitario y social, por lo que se considera interesante realizar un estudio como este puesto que hasta ahora no se ha llevado a cabo ninguno que analice la epidemiología de la varicela durante el conjunto de estos años y limitando el estudio a Castellón.

Por otro lado, puesto que en nuestro periodo de análisis de datos se incluye el año en el que se instaure la vacunación en la infancia, a pesar de no esperar resultados en el cambio de patrón epidemiológico de la varicela debido al poco tiempo de desarrollo de la rutina de vacunación, se considera interesante el recoger parte del periodo pre y post vacunal.

c. Objetivos

El primer objetivo de este estudio consiste en la descripción de los **casos** de varicela, según las variables clásicas de la epidemiología descriptiva, en los departamentos de salud 2 y 3 de la provincia de Castellón, entre 2008 y 2018.

El segundo objetivo consiste en el cálculo de las **tasas** de incidencia en los departamentos de salud de Castellón y La Plana en los años que comprende el estudio. Es un objetivo poblacional que pretende estimar el riesgo de enfermar en ambos departamentos.

El tercer objetivo consiste en demostrar las hipótesis de que la varicela es igual de frecuente en hombre y mujeres, así como más frecuente en el departamento 2.

4. MATERIAL Y MÉTODOS

a. Diseño del estudio

El **tipo de estudio** realizado es un estudio epidemiológico, observacional, descriptivo y retrospectivo.

La **población** objeto de estudio está limitada al área de influencia del Centro de Salud Pública de Castellón (CSPC), incluyendo los Departamentos de Salud 2 (Castellón) y 3 (La Plana). En total, la población está formada por 467.867 personas en 2017. El **periodo de estudio** abarca desde 2008 a 2018, ambos incluidos, resultando en un total de 11 años completos.

Los **casos seleccionados** corresponden a todos los casos notificados de manera automática, puesto que la varicela es una Enfermedad de Declaración Obligatoria (EDO). La **identificación de los casos** se realiza a través del Sistema de Vigilancia Epidemiológica (SVE). Además se integra la información sociodemográfica proveniente del Sistema de Información Poblacional (SIP) y del estado vacunal. Para esto se disponen dos variables: los datos del Registro Nominal de vacunas (RNV) e información sobre la vacunación a través de una encuesta que proporciona el médico declarante. Se decide utilizar para el análisis del estado vacunal los datos del RNV, por recogerse

automáticamente y por tener un menor número de datos desconocidos. Además para evaluar el grado de concordancia entre ambas variables se decide utilizar el índice de Kappa y, utilizando los datos del RNV como referente, se evalúa la validez (sensibilidad y especificidad) y seguridad (valores predictivos positivo y negativo) de los datos de la encuesta al facultativo.

Se toma como **definición de caso** de varicela la recogida en el SVE por diagnóstico clínico: “Comienzo repentino con fiebre moderada, síntomas generales mínimos y erupción cutánea de tipo maculo-papular durante unas horas que se transforman en vesículas durante 3 o 4 días que deja costras granulares. Las diversas fases coexisten y las lesiones son superficiales”.

Dentro de este estudio no se ha **excluido** ningún caso, sin embargo, tenemos que remarcar que por presentar parte de los datos incompletos en cuanto al sexo y a la vacunación, hay datos que aunque quedan recogidos en el estudio se han excluido a la hora de hacer el análisis estadístico.

Las **poblaciones** para el cálculo de las tasas se han obtenido del Instituto Valenciano de Estadística (IVE), a partir del padrón de habitantes de cada año entre 2008 y 2018. Se han sumado las poblaciones de los 11 años, estratificándolas por edad, resultando así la cantidad de personas-año por cada estrato. Estas poblaciones se pueden comprobar en la tabla complementaria 5.

b. Variables seleccionadas

De cada caso se tuvieron en cuenta las siguientes variables: edad, sexo, departamento de salud, vacunación, demora diagnóstica, año y trimestre de declaración.

Estas variables se pueden clasificar en:

-**Variables categóricas:** sexo (hombre/mujer/desconocido), lugar de residencia (departamento de salud 2/Castellón o 3/La Plana), vacunación (sí/no/desconocida).

-**Variables cuantitativas:** edad, calculada a partir de la fecha de nacimiento y la fecha de declaración y agrupada por estratos de cinco años, y demora diagnóstica, calculada a partir de la fecha de inicio primeros síntomas y la fecha de declaración.

-Como variable de dimensión **temporal** se utiliza la fecha de declaración. Esta se analiza como mes, trimestre y año epidemiológicos en los que ocurre el caso.

c. Métodos de análisis epidemiológico y estadístico

a) **Descripción de los casos.** Se han calculado los porcentajes de cada variable por sexo y departamento. Se ha utilizado la prueba Chi-cuadrado de Pearson para valorar en qué medida las diferencias existentes se deben al azar en el contraste de hipótesis. Se presentan los p-valores de significación estadística y la razón de masculinidad (número de casos del sexo masculino dividido por el número de casos del sexo femenino).

Se calcula la media de edad y de demora diagnóstica para cada variable. Para analizar las diferencias de edad y de demora diagnóstica por sexo y departamento se utiliza el test paramétrico T de Student ya que debido al gran número de casos que se obtienen la muestra tiende a una distribución normal. Los resultados se acompañan del p-valor correspondiente.

Se utilizan diferentes tablas y gráficas para representar de manera más visual estos datos.

La evolución temporal se analiza fundamentalmente de forma gráfica. Se ha representado la incidencia de casos a lo largo del periodo de 11 años, por años, trimestres y meses.

La tendencia a lo largo de los 11 años del estudio se ha analizado a partir de la incidencia mensual (12 meses por año, son 132 meses consecutivos en todo el periodo).

La estacionalidad se ha examinado mediante la representación gráfica de los casos totales por mes, pudiendo extraer de estos datos la ecuación polinómica de 4º grado que da lugar a la curva de mejor ajuste. Además el patrón estacional también se puede visualizar en la gráfica de incidencia mensual por cada año.

b) **Cálculo de tasas.** Se han calculado las tasas de incidencia por departamento de salud, edad y sexo, a partir de las poblaciones del IVE. Se han expresado en términos de casos x 10^3 personas-año. El denominador es la suma de personas-año del periodo comprendido entre enero de 2008 hasta diciembre de 2018.

La comparación de tasas por sexo (hombres/mujeres) y por departamentos de salud (Castellón/La Plana) se ha realizado mediante la estimación del Riesgo Relativo (RR), es decir, mediante el cociente de las tasas de estos grupos. Las estimaciones de tasas y RR se acompañan de los intervalos de confianza al 95% (IC95%) y de los p-valores de significación estadística.

Como herramientas de análisis estadístico y gráfico se utilizó la hoja de cálculo Excel (Microsoft), el software SPSS statistics c.22 y el software Epidat v.4.2.

d. Aspectos éticos

Para el análisis de los datos empleados se ha contado con el permiso de la Dirección del Centro de Salud Pública de Castellón (Conselleria de Sanitat Universal i Salut Pública). Todos los elementos que permitirían la identificación de los pacientes han sido eliminados de las bases de datos para poder trabajar manteniendo el anonimato de los pacientes. Debido a que los datos con los que se ha trabajado pertenecen al SVE de las EDO, no se requiere la aprobación por el Comité de Ética para realizar el análisis de los mismos.

5. RESULTADOS

El **total de casos** de varicela notificados al Servicio de Vigilancia Epidemiológica (SVE), entre 2008 y 2018, ambos incluidos, fue de 20.671 casos.

Los resultados se presentan en dos partes: estudio de los casos y estudios de las tasas:

a. Casos

En total hubo 10.685 hombres y 9.921 mujeres, lo que representa un reparto complementario del 51,7% y un 48%, respectivamente, siendo el ratio de masculinidad total de 1,08.

La **edad media** total fue de 7,57 años, siendo de 7,54 años para hombres y 7,63 años para mujeres, no resultando esta diferencia estadísticamente significativa. La mayor parte de los estratos de edad presentan un ratio de masculinidad mayor a 1, incluyendo en estos el estrato con mayor número de casos (1-4 años, que recoge un 49,4% del total de casos). Las diferencias por sexo se pueden observar en la tabla 1.

En la figura 1a y 1b podemos apreciar que la distribución por edades es una distribución bimodal, en la que hay un pico máximo de casos entorno a los 3-4 años, pero encontramos un segundo repunte a los 32-36 años, con un punto de inflexión aproximadamente a los 15 años.

Teniendo en cuenta que la mayoría de los casos se encuentran por debajo de los 15 años (el 88,2% de todos los casos), en el gráfico 2 observamos que el 95,4% de estos casos tienen igual o menos de 10 años, encontrándose a su vez el 62,9% por debajo de los 5 años. Encontramos una pendiente rápida con un máximo sobre los 3 años (40 meses) que se mantiene hasta aproximadamente los 4 años (47 meses), donde comienzan a descender los casos de una manera más progresiva.

El reparto de los casos por **departamentos**, como se puede ver en la tabla complementaria 1, fue de 12.785 casos en el departamento 2 (61,8%) y 7.886 casos en el departamento 3 (38,2%), siendo el ratio de masculinidad mayor a 1 en ambos, aunque la diferencia por sexo dentro de ellos no fue estadísticamente significativa. La edad media dentro de cada departamento fue de 7,67 y 7,42 años, en el departamento 2 y 3, respectivamente, siendo el estrato de edad con mayor número de casos el de 1-4 años. La mayor parte de casos de ambos departamentos no presentan vacunación.

Puesto que no tenemos ninguna variable de referencia a la hora de evaluar el estado de vacunación, decidimos utilizar el índice de Kappa para evaluar la concordancia entre ambas variables, es decir, evaluar el grado en que ambas variables están de acuerdo sobre el estado vacunal. Así pues, obtenemos un índice de Kappa del 0,792 (p-valor=0,000) por lo que podemos concluir que la concordancia entre ambas variables es relativamente buena y no debida al azar.

Por otro lado, utilizando como referente o gold estándar estos datos del RNV, podemos evaluar los datos obtenidos por el médico en la encuesta. Se obtiene que los facultativos poseen un 89% de sensibilidad y un 97% de especificidad a la hora de encuestar sobre la vacunación, es decir, porcentajes bastante elevados de detectar casos tanto vacunados como no, pero mucho mejor encontrando casos no vacunados. El valor predictivo positivo (VPP) es del 75% y el valor predictivo negativo (VPN) es del 99%, es decir, cuando el médico en la encuesta informa que un paciente no está vacunado está vacunado, podemos decir que no está realmente vacunado con un 99% de seguridad y que está realmente vacunado con un 75% de seguridad. La tabla para su cálculo se recoge en la tabla complementaria 2.

En cuanto a la **vacunación** de nuestro estudio cabe destacar que el 89,6% de todos los casos de varicela fueron no vacunados (18.525 casos), presentado vacunación un 8,2% de los casos (1.704 casos) y desconociendo el estado vacunal en el 2,1% (442 casos). La distribución por sexo fue muy similar, no presentando diferencias estadísticamente significativas. El ratio de masculinidad fue mayor a 1 tanto en vacunados como en no vacunados, siendo sin embargo para los que presentan un estado vacunal desconocido muy levemente menor que 1 (0,98). La mayoría de los casos, tanto vacunados como no vacunados, pertenecen al departamento 2.

Cabe destacar las diferencias estadísticamente significativas (p-valor=0,000) en la edad media en no vacunados (7,61 años) y sí vacunados (4,72 años), relativamente condicionada por el gran número de casos con los que contamos. Cabe remarcar también el gran salto de edad media en los que no incluyen el estado vacunal (17,25 años).

En cuanto a la **demora diagnóstica** media, tanto en las diferencias por sexo (1,85 días de demora para hombres y mujeres) como por vacunación (demora de 1,76 días en no vacunados, de 1,86 días en vacunados y en vacuna desconocida), no se encontraron resultados estadísticamente significativos. El retraso en el diagnóstico fue de 1,99 días para el departamento 2 y 1,63 días para el 3. Aun siendo muy similar, se ha establecido una diferencia estadísticamente significativa (p -valor=0,000), como ya hemos dicho debido al gran número de casos con los que contamos.

Cabe destacar que con el aumento progresivo de la edad se observa un aumento reflejo de la demora diagnóstica, siendo esta mayor de 4 días por encima de los 50 años. Por otro lado, se ha observado que el 3^{er} trimestre del año presenta levemente un aumento de la demora diagnóstica, en comparación al resto de trimestres. Estos datos quedan reflejados en las tablas complementarias 3a y 3b.

En cuanto a la serie **temporal**, como podemos ver en las figuras 2a y 2b nuestra distribución de casos presenta dos picos máximos, el mayor de ellos en 2010 (3.454 casos) y el otro en 2015 (2.699 casos). El año con un menor recuento de casos en nuestra serie es 2018 (1.163 casos). Se pueden ver los casos por año, sexo y departamento en la tabla complementaria 4. Como se puede apreciar, encontramos una tendencia general a la disminución de los casos por año.

Con nuestros datos no podemos hablar de ciclos polianuales, aún a pesar de tener dos picos de casos, puesto que serían necesarios más datos para establecer este patrón.

Por otro lado, como se puede apreciar en las gráficas 2b y 2c, la varicela presenta una estacionalidad anual muy marcada, en la que se observa un número mínimo de casos en el 3^{er} trimestre (sobre todo en agosto y septiembre), encontrando posteriormente una subida progresiva durante el 4^o y el 1^{er} trimestre del año, hasta alcanzar el pico máximo de casos en el 2^o trimestre (sobre todo en los meses de mayo y junio). Cabe destacar que justo después del máximo de casos, se produce una gran pendiente descendente y muy pronunciada que se localiza sobre todo entre junio y julio, muy característica de la varicela.

Con el fin de buscar diferencias asociadas a cambios en la forma de infección o transmisión de la varicela entre menores y mayores de 15 años, se segmenta por esta edad, observando que el patrón estacional se mantiene constante, como se aprecia en las figuras complementarias 1b y 1c.

Aunque en este estudio no se aborden de manera aislada los brotes, tenemos que resaltar que a pesar de que todos los años el departamento 2 es el que tiene un mayor número de casos, se

produce un aumento aislado de los casos en el departamento 3 en 2010, como se puede observar en la figura 2a.

Atendiendo a la tabla 1 y a la figura complementaria 1, podemos observar que la distribución temporal por trimestres totales de ambos sexos es similar, no presentando diferencias estadísticamente significativas. El ratio de masculinidad es levemente mayor a 1 en todos los trimestres.

En cuanto al estudio del **cambio del patrón epidemiológico** de la varicela por la introducción de la **vacuna** de manera sistemática en la infancia, como se puede apreciar en las figuras 3a y en la figura complementaria 2b, en los años 2017 y 2018 se produce una inversión en los estratos por edades con mayores casos, dejando de ser el estrato de 1-4 años el que presenta más casos. Como se puede apreciar en la figura 3b, que recoge las edades con mayor número de casos, a partir de 2017 pasan a ser los 4 años la edad más frecuente.

Además, como se puede ver en la figura complementaria 2a, existe una ligera tendencia al aumento de la edad media conforme avanzan los años, manteniendo una estabilidad en la desviación típica. Se puede apreciar un escalón en el aumento de la edad media en 2017, año de instauración de la vacunación universal en la infancia.

b. Tasas

La **tasa total** de ambos departamentos de salud y sexos fue de $3,98 \times 10^3$ personas-año.

La tasa total para **D2** fue de $4,08 \times 10^3$ personas-año y para **D3** $3,83 \times 10^3$ personas-año. A partir de las tasas se ha calculado el Riesgo Relativo (RR) de enfermar en el D2 respecto al D3, dando como resultado un RR de 1,067. Esto significa que existe un riesgo 1,067 veces mayor de enfermar en el D2 que en el D3 para ambos sexos, o lo que es lo mismo, el D2 tiene un 6,7% más de riesgo de enfermar que el D3. El intervalo de confianza al 95% (IC95%) para este RR fue de 1,037-1,098. Dado que el intervalo de confianza no incluye el valor nulo, es decir, el valor 1, y por lo tanto sabemos que el p -valor $< 0,05$, podemos decir que esta medida de asociación es estadísticamente significativa.

Al analizar ambos sexos por separado, los resultados son similares.

La tasa de incidencia total en **hombres** fue de $4,14 \times 10^3$ personas-año, siendo de $4,27 \times 10^3$ personas-año en el D2 y de $3,94 \times 10^3$ personas-año en el D3. El RR de enfermar en hombres fue

de 1,085 veces mayor (8,5% más) para el D2 que para el D3, con un IC95% de 1,043-1,128 (p-valor<0,05), considerándose estadísticamente significativa esta asociación.

La tasa de incidencia total en **mujeres** fue de $3,82 \times 10^3$ personas-año, siendo de $3,90 \times 10^3$ personas-año en el D2 y de $3,72 \times 10^3$ personas-año en el D3. El RR de enfermar en mujeres fue de 1,049 veces mayor (4,9% más) para el D2 que para el D3, con un IC95% de 1,007-1,092 (p-valor<0,05), considerándose estadísticamente significativa esta asociación.

Se analizó el RR total de enfermar en hombres respecto a mujeres (en todos los departamentos) dando lugar a un RR de 1,083 (8,3% más), con un intervalo de confianza de 1,053-1,113. Analizando el RR de enfermar en hombres respecto a mujeres en ambos departamentos por separado se obtiene, un RR de 1,097 (9,7% más) en el D2 (IC95% de 1,059-1,136) y un RR de 1,060 (6% más) en el D3 (intervalo de confianza de 1,014-1,109). Como indica el IC95% todas estas asociaciones son estadísticamente significativas.

Todo lo comentado, las tasas de incidencia por departamentos y sexos, se pueden observar en las figuras 4a y 4b. Además se pueden ver de una manera visual los RR dentro de cada grupo.

Por otro lado, en las figuras 5a y 5b se pueden ver las tasas e IC95% en los diferentes estratos de edad. Se ha modificado el eje Y para poder apreciar todos los estratos de una manera visual.

Por edades podemos apreciar que las tasas son mucho mayores en los <15 años, con una pendiente brusca de bajada conforme aumenta la edad. Se puede apreciar también que las tasas en los menores de 1 año son inferiores a la edad comprendida entre 1-4 años. Las tasas aumentan levemente sobre los 30-35 años, volviendo a descender después. Se puede apreciar en el gráfico lo reducidos que son nuestros intervalos de confianza.

Podemos decir así, que las tasas son mayores en el D2, tanto de manera total como estratificando por sexo. Además, las tasas son también mayores en hombres, tanto de manera total como segmentando como departamentos. Por lo tanto, el riesgo superior en hombres y en el D2 es consistente cuando se analiza de forma segmentada.

Por lo tanto, el riesgo de contraer varicela, aunque con muy poca diferencia, está aumentado en el D2 y en el sexo masculino. Así pues, nuestro estudio presenta una magnitud en el RR muy pequeña (porcentajes de aumento de riesgo muy pequeños) pero muy precisa (puesto que debido sobre todo a nuestra gran cantidad de casos y población a estudio, nuestros intervalos de confianza son muy pequeños).

6. DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

4.1. Resultados clave

- En los 11 años de nuestro estudio se han notificado **20.671 casos** de varicela, lo que supone un promedio de 1.880 casos por año, con un mínimo en 2018 con 1.163 casos y un máximo en 2010 con 3.454 casos (figura 2 y tabla complementaria 4).
- La mayor parte de los casos se dan en niños menores de 15 años (el 88,2% del total de casos). Los menores de 10 años suponen el 84% del total y los menores de 5 años el 54,4%. El estrato de mayor número de casos es el comprendido entre 1-4 años, que recoge casi la mitad de todos los casos (el 49,4%).
- Por **departamentos**, tanto en números absolutos (tabla 1 complementaria) como en tasas de incidencia (figura 4a) se observa un pequeño predominio del departamento 2 (Castellón) sobre el departamento 3 (La Plana).
- En cuanto a las diferencias por **sexo**, aunque muy leves también, se observa una diferencia en números absolutos y tasas (tabla 1 y figura 4a), con un predominio masculino.
- El porcentaje de casos **vacunados** es menor al 10%. Se aprecian diferencias estadísticamente significativas en la edad media en vacunados (4,72 años) y no vacunados (7,61 años).
- No se pueden resaltar como relevantes las diferencias en la **demora diagnóstica** por sexo, vacunación ni departamento. Sin embargo con el aumento de la edad se aprecia un retraso en el diagnóstico, igual que en el 3^{er} trimestre del año.
- La varicela presenta una **estacionalidad** muy marcada, con la mayor incidencia en mayo y junio, una caída abrupta de los casos tras estos meses y la mínima incidencia en los meses más calurosos, agosto y septiembre.
- Durante el periodo de estudio encontramos una **tendencia** muy ligeramente descendiente aunque para evaluarla harán falta más años de estudio.

Las tasas de incidencia en nuestro estudio para ambos sexos y departamentos de salud fueron de **3,98** casos x 10³ personas-año. En comparación con las tasas obtenidas a diferentes niveles: la OMS (2014 ^[3]) obtuvo a nivel **mundial** 13-16 casos de varicela por 10³ personas-año; el ECDC obtuvo para **Europa** (2015 ^[11]) 1,6-12,4 casos por 10³ habitantes; en **España** el CNE (1998-2004 ^[13]) obtuvo una tasa de 5,5 casos x 10³ personas; y en la **Comunitat Valenciana** (2008-2016 ^[14])

se obtuvieron unas tasas por año de 2,7-4,9 casos x 10³ personas, se puede decir que la tasa de incidencia total de todo el periodo que abarca nuestro estudio se sitúa, en general, en el rango bajo de las ofrecidas en otros estudios publicados.

En nuestro estudio se manifiesta un ligero predominio del **sexo** masculino, que aunque no se tiende a observar de manera estadísticamente significativa en la mayoría de los estudios, sí que se ha observado previamente en algunos países ^[11, 19].

En cuanto a los **departamentos**, no hay ninguna razón estudiada por la que se pueda atribuir una mayor tasa al departamento 2. Es conocido que la incidencia de la varicela varía no solo en función de factores climáticos, sino también sociales como la densidad de población y patrones diferentes de transmisión (riesgo de exposición, interacción social, diferencias en la escolarización), que podrían ser la causa del fenómeno que observamos ^[3].

Sin embargo, estas diferencias entre sexos y departamentos son de pequeña magnitud y poco relevantes. La significación estadística (valores p pequeños) está estrechamente vinculada con el tamaño muestral, que en nuestro estudio es grande.

La relación entre la varicela y la **edad** encontrada es coherente con el rango que dan el resto de estudios en climas templados. En estos climas, se presenta una temprana adquisición de la varicela, siendo para los 15-19 años la mayor parte de los individuos seropositivos. En nuestro estudio encontramos un pico de incidencia máximo entre 1-4 años, notablemente superior al resto de edades. Cabe destacar que se han visto diferencias dentro de los países europeos, con una adquisición más temprana de la enfermedad en los países al norte y al oeste, relacionada frecuentemente con las diferencias en los cuidados en la infancia ^[7, 11, 19, 20]. Debemos resaltar también la menor incidencia encontrada en los menores de 1 año, atribuible a inmunidad transferida por la madre durante los primeros meses y a la menor interacción social durante la fase previa a la escolarización.

En cuanto a la **vacunación** caben destacar dos hechos importantes: la mayor edad media total en no vacunados (7,6 años) que en vacunados (4,7 años), y la inversión de los estratos de edades con más casos en 2017, año de introducción de la vacunación universal infantil. Aunque este estudio no sea el más indicado para valorar un cambio en el patrón epidemiológico por la vacunación, el ligero aumento de la edad media tras incluirla en el calendario vacunal es un hecho ya documentado en los diferentes estudios de post-comercialización, y se asocia a la disminución de la incidencia sobre todo en edades más tempranas (principalmente en el grupo de 1-4 años) por estar cubiertas por la vacunación ^[3, 11, 21].

La mayor **demora diagnóstica** con el aumento de la edad y en los meses calurosos es coherente debido a son los periodos en los que se produce menor incidencia por varicela, y por tanto, el grado de sospecha a la hora de establecer el diagnóstico siempre va a ser menor. Esta variable no se ha estudiado previamente en ningún estudio.

Como ya hemos dicho, encontramos una **tendencia** a la disminución de los casos por año, sin embargo hay que tener en cuenta que ésta se puede ver arrastrada por los picos de casos extremos (como por ejemplo el de 2010), por lo que son necesarios más años de seguimiento para establecer realmente la tendencia. La **estacionalidad** pronunciada de la varicela es ampliamente conocida en climas templados. Los picos de incidencia en invierno y primavera, y la casi desaparición de los casos en los meses calurosos, pueden explicarse por la conocida labilidad del virus en el ambiente externo además de posiblemente por el cese de la actividad escolar dada la edad de la mayor parte de los casos ^[3, 11, 19].

Los **brotos** de varicela son más frecuentes en lugares donde se reúne un mayor número de personas, sobre todo de las edades con más susceptibles para la enfermedad (guarderías, colegios...). Se han realizado gran cantidad de estudios sobre estos brotes, sobre todo para la comprobación de la efectividad de la vacunación ^[3, 11, 12].

4.2. Limitaciones

La principal limitación de nuestro estudio es el concepto de **benignidad** que se atribuye a esta enfermedad, no acudiendo en busca de asistencia sanitaria por parte de los pacientes, puesto que una vez hay contacto sanitario la notificación en nuestro estudio está asegurada. Por otro lado, hay que contar con los casos que deciden recurrir a la **asistencia sanitaria privada** y que tampoco quedan registrados. Por todo ello es previsible una infraestimación de los casos. Sin embargo, hay que remarcar que se admite como constante este sesgo de estimación año a año y que en nuestro ambiente la asistencia sanitaria privada no cuenta con mucho peso.

Otra limitación es que **no** hay un **diagnóstico de confirmación** por laboratorio, no obstante dado lo característico de la varicela se acepta su diagnóstico clínico.

En cuanto a la vacunación, la mayor parte de nuestros casos son **no vacunados**. En este estudio no disponemos de sujetos sin varicela para estimar la efectividad vacunal con datos individuales, además de que esto no se encuentra entre nuestros objetivos. Sin embargo, los cambios observados en la incidencia en distintos grupos de edad en el año 2017 y 2018 podrían atribuirse a la implantación de la vacuna en la infancia en 2017 (figura 3).

4.3. Recomendaciones

Como se puede atisbar ligeramente en nuestro estudio, se tiende a una disminución en la incidencia de la varicela tras la vacunación, por lo que se debe continuar con su notificación para evaluar cuál es la tendencia que adquiere.

Se recomienda una vigilancia de la incidencia con el fin de visualizar los cambios que pueda efectuar la vacunación sobre la distribución etaria, sobre todo fijando el foco sobre si realmente hay un aumento de la incidencia en los adultos.

Además es necesario mantener una red de vigilancia de la incidencia del HZ para poder aclarar si se efectúa un aumento de este y corroborar si tiene relación con la vacunación.

7. AGRADECIMIENTOS

A mi tutor Juan Bellido, por su entusiasmo, paciencia y por dedicar tanto tiempo a este trabajo. Por ser un docente nato siempre dispuesto a que aprendiera algo más.

A todo el personal de la sección de Epidemiología del Centro de Salud Pública de Castellón y a todos los médicos de Atención Primaria, por su gran labor, gracias a la cual ha sido posible realizar este trabajo.

8. BIBLIOGRAFÍA

- [1] Heymann DL. Control of Communicable Diseases Manual. 20th ed. Washington DC: American Public Health Association (APHA); 2014. 729 p.
- [2] Heininger U, Seward JF. Varicella. *The Lancet*. 14 de octubre de 2006;368(9544):1365-76.
- [3] Background paper on Varicella Vaccine. [Internet]. Strategic Advisory Group of Experts (SAGE). World Health Organization (WHO). 2014 [citado 9 de diciembre de 2018]. Disponible en: https://www.who.int/immunization/sage/meetings/2014/april/1_SAGE_varicella_background_paper_FINAL.pdf?ua=1
- [4] Comité Asesor de Vacunas (CAV-AEP). Varicela. Manual de vacunas en línea de la AEP [Internet]. Madrid: AEP; jul/2018. [citado 6 de diciembre de 2018]. Disponible en: <http://vacunasaep.org/documentos/manual/cap-41>
- [5] Arvin AM. Varicella-zoster virus. *Clinical Microbiology Reviews*. julio de 1996;9(3):361.
- [6] Riera-Montes M, Bollaerts K, Heininger U, Hens N, Gabutti G, Gil A, et al. Estimation of the burden of varicella in Europe before the introduction of universal childhood immunization. *BMC Infect Dis* [Internet]. 18 de mayo de 2017 [citado 9 de diciembre de 2018];17. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5437534/>
- [7] Bollaerts K, Riera-Montes M, Heininger U, Hens N, Souverain A, Verstraeten T, et al. A systematic review of varicella seroprevalence in European countries before universal childhood immunization: deriving incidence from seroprevalence data. *Epidemiology and Infection*. octubre de 2017;145(13):2666-77.
- [8] Helmuth IG, Poulsen A, Suppli CH, Mølbak K. Varicella in Europe-A review of the epidemiology and experience with vaccination. *Vaccine*. 15 de mayo de 2015;33(21):2406-13.
- [9] Gabutti G, Franchi M, Maniscalco L, Stefanati A. Varicella-zoster virus: pathogenesis, incidence patterns and vaccination programs. *Minerva Pediatr*. junio de 2016;68(3):213-25.
- [10] Romero García A, Albañil Ballesteros MR. Grupo de Patología Infecciosa de la Asociación Española de Pediatría de Atención Primaria (AEPap). Varicela Congénita y Neonatal. Septiembre de 2015. Disponible en: https://www.aepap.org/sites/default/files/documento/archivos-adjuntos/varicela_documento_con_formato_final_bibli.pdf
- [11] Public health guidance on varicella vaccination in the European Union. [Internet]. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). 2015 [citado 9 de diciembre de 2018].

Disponible en: <http://ecdc.europa.eu/en/publications-data/public-health-guidance-varicella-vaccination-european-union>

[12] [9] Wutzler P, Bonanni P, Burgess M, Gershon A, Sáfadi MA, Casabona G. Varicella vaccination - the global experience. *Expert Rev Vaccines*. 2017;16(8):833-43.

[13] Centro Nacional de Epidemiología. Informe sobre la situación de la Varicela y el Herpes Zóster en España 1998-2012.

[14] Servicio de Vigilancia y Control Epidemiológico. Informe anual sobre la varicela y el herpes zóster. Conselleria de Sanitat i Salut Pública. Valencia. 2017.

[15] Marin M, Marti M, Kambhampati A, Jeram SM, Seward JF. Global Varicella Vaccine Effectiveness: A Meta-analysis. *Pediatrics*. marzo de 2016;137(3):e20153741.

[16] Comité Asesor de Vacunas de la Asociación Española de Pediatría. Calendario de Vacunaciones de la Asociación Española de Pediatría. Razones y bases de las recomendaciones 2018. [Internet]. Madrid: AEP; 2018 [citado 6 de diciembre de 2018]. Disponible en: <https://vacunasaep.org/sites/vacunasaep.org/files/calvac-aep-2018-razones-y-bases.pdf>

[17] Gil-Prieto R, Walter S, Gonzalez-Escalada A, Garcia-Garcia L, Marín-García P, Gil-de-Miguel A. Different vaccination strategies in Spain and its impact on severe varicella and zoster. *Vaccine*. 3 de enero de 2014;32(2):277-83.

[18] Centro Nacional de Epidemiología. Instituto de Salud Carlos III. Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica. Protocolos de enfermedades de declaración obligatoria. Madrid, 2013.

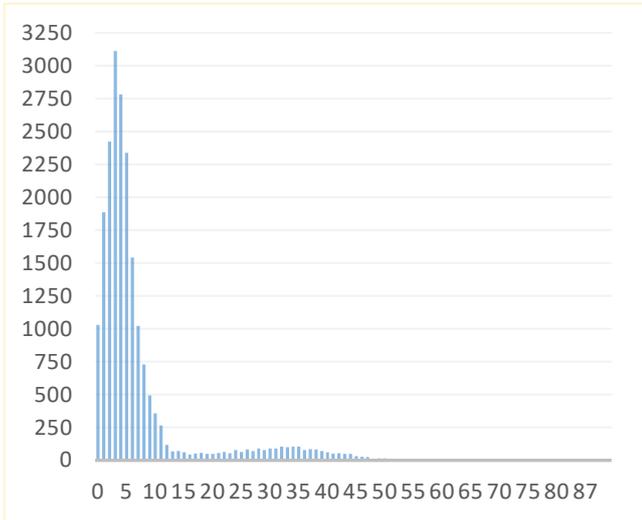
[19] Widgren K, Giesecke J, Lindquist L, Tegnell A. The burden of chickenpox disease in Sweden. *BMC Infect Dis*. 10 de 2016;16(1):666.

[20] Streng A, Grote V, Carr D, Hagemann C, Liese JG. Varicella routine vaccination and the effects on varicella epidemiology - results from the Bavarian Varicella Surveillance Project (BaVariPro), 2006-2011. *BMC Infect Dis*. 2 de julio de 2013;13:303.

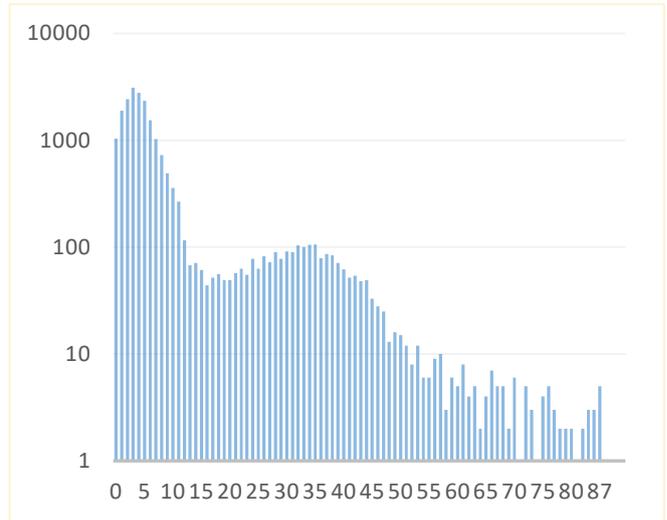
[21] Morino S, Tanaka-Taya K, Satoh H, Arai S, Takahashi T, Sunagawa T, et al. Descriptive epidemiology of varicella based on national surveillance data before and after the introduction of routine varicella vaccination with two doses in Japan, 2000-2017. *Vaccine*. 25 de 2018;36(40):5977-82.

9. TABLAS Y FIGURAS

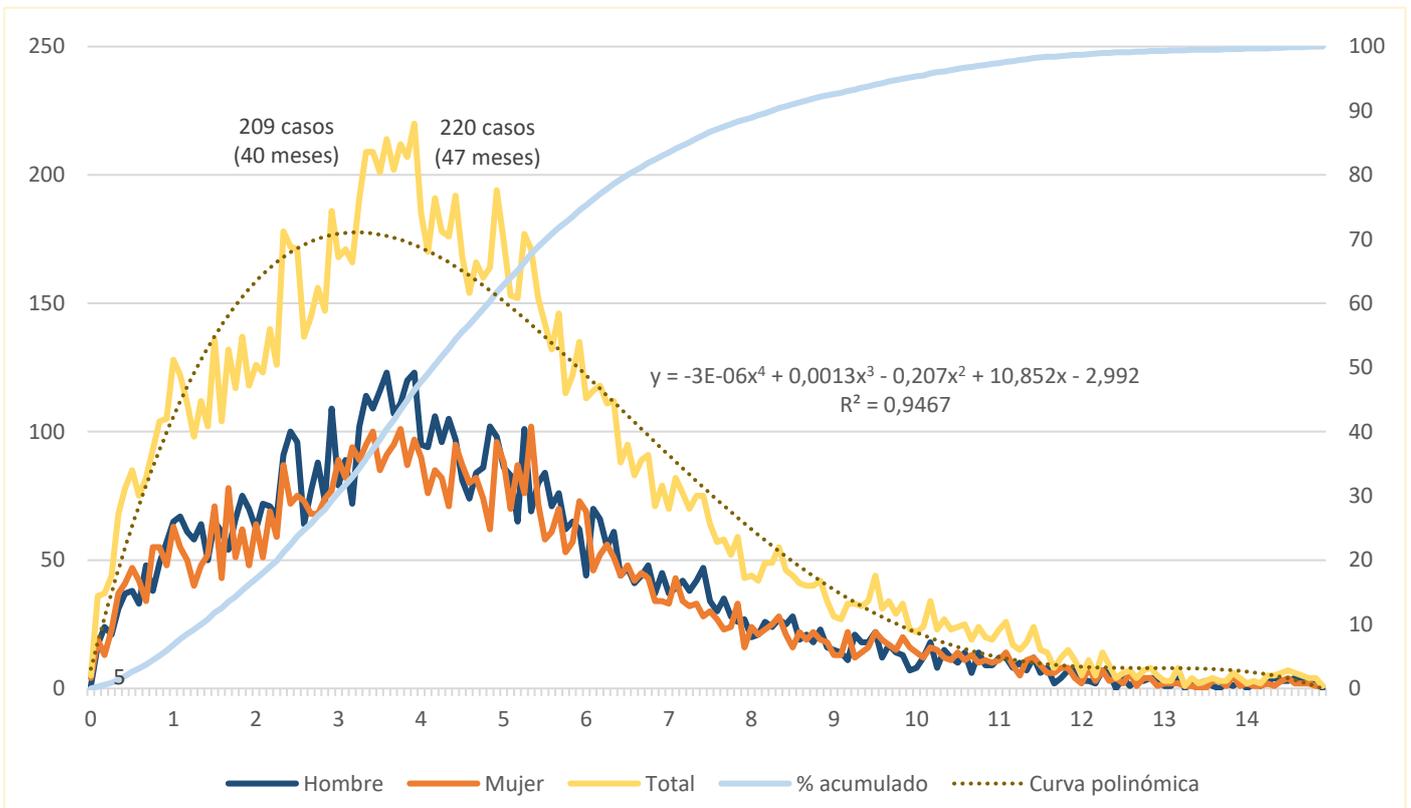
Figura 1: Distribución por edad.



1a) Distribución por edad (años): escala natural.



1b) Distribución por edad (años): escala logarítmica.

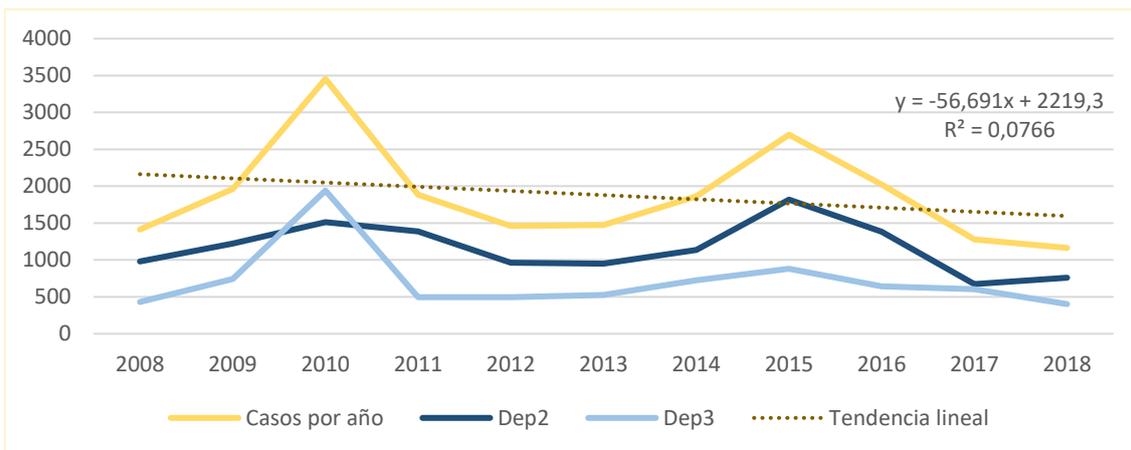


1c) Distribución por edad (meses) en menores de 15 años. Casos totales y curva polinómica. Casos por sexo. Casos acumulados.

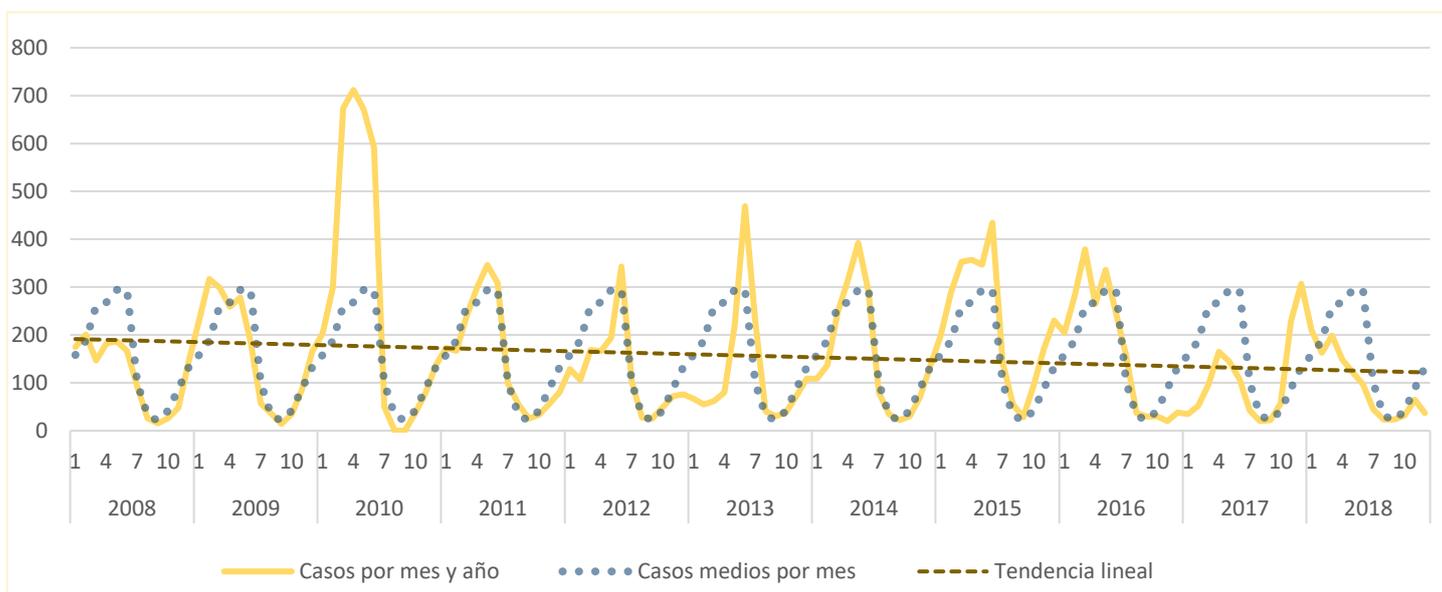
Tabla 1: Características de los casos por **sexo** y por diversas variables principales.

	TOTAL		Hombre		Mujer		Desconocido		Ratio H/M	p-valor
	n	%	n	%	n	%	n	%		
Total	20.671		10.685	51,7	9.921	48	65	0,3	1,08	
Depto	2	12.785	61,8	6.638	51,9	6.107	47,8	40	0,3	0,401
	3	7.886	38,2	4.047	51,3	3.814	48,4	25	0,3	
Media de edad (años)		7,57		7,54		7,63		4,28		0,568
Edad en estratos	< 1 año	1.031	5,0	502	4,7	523	5,3	6	9,2	0,96
	1-4 años	10.205	49,4	5.412	50,7	4.753	47,9	40	61,5	1,14
	5-9 años	6.125	29,6	3.115	29,2	2.994	30,2	16	24,6	1,04
	10-14 años	879	4,3	440	4,1	439	4,4	0	0,0	1,00
	15-19 años	262	1,3	126	1,2	136	1,4	0	0,0	0,93
	20-24 años	302	1,5	126	1,2	176	1,8	0	0,0	0,72
	25-29 años	385	1,9	160	1,5	224	2,3	1	1,5	0,71
	30-34 años	490	2,4	242	2,3	246	2,5	2	3,1	0,98
	35-39 años	426	2,1	223	2,1	203	2,0	0	0,0	1,10
	40-44 años	265	1,3	172	1,6	93	0,9	0	0,0	1,85
	45-49 años	115	0,6	73	0,7	42	0,4	0	0,0	1,74
	50-54 años	53	0,3	29	0,3	24	0,2	0	0,0	1,21
	55-59 años	34	0,2	15	0,1	19	0,2	0	0,0	0,79
	60-64 años	24	0,1	14	0,1	10	0,1	0	0,0	1,40
	65-69 años	23	0,1	8	0,1	15	0,2	0	0,0	0,53
	70-74 años	16	0,1	7	0,1	9	0,1	0	0,0	0,78
	75-79 años	16	0,1	9	0,1	7	0,1	0	0,0	1,29
80-84 años	11	0,1	6	0,1	5	0,1	0	0,0	1,20	
≥85 años	9	0,0	6	0,1	3	0,0	0	0,0	2,00	
Trimestre del año	1	6.669	32,3	3.489	32,7	3.158	31,8	22	33,8	0,513
	2	9.429	45,6	4.860	45,5	4.541	45,8	28	43,1	
	3	1.682	8,1	870	8,1	806	8,1	6	9,2	
	4	2.891	14	1.466	13,7	1.416	14,3	9	13,8	
Vacunado	Desc	442	2,1	218	2	222	2,2	2	3,1	0,98
	No	18.525	89,6	9.549	89,4	8.919	89,9	57	87,7	0,063
	Sí	1.704	8,2	918	8,6	780	7,9	6	9,2	
Media de demora diagnóstica (días)		1,85		1,85		1,85		1,89		0,977

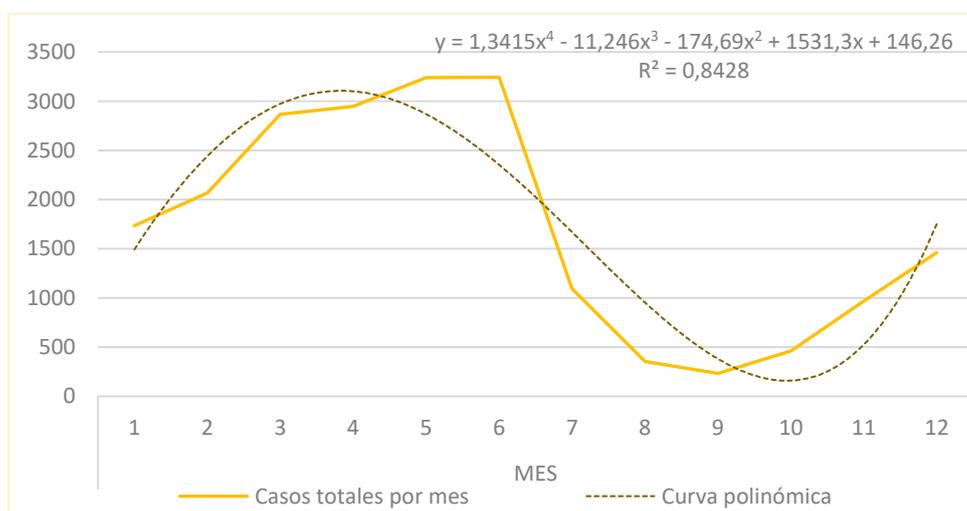
Figura 2: Análisis temporal, tendencia y estacionalidad.



2a) Distribución por año. Casos totales y tendencia lineal. Casos por departamento.

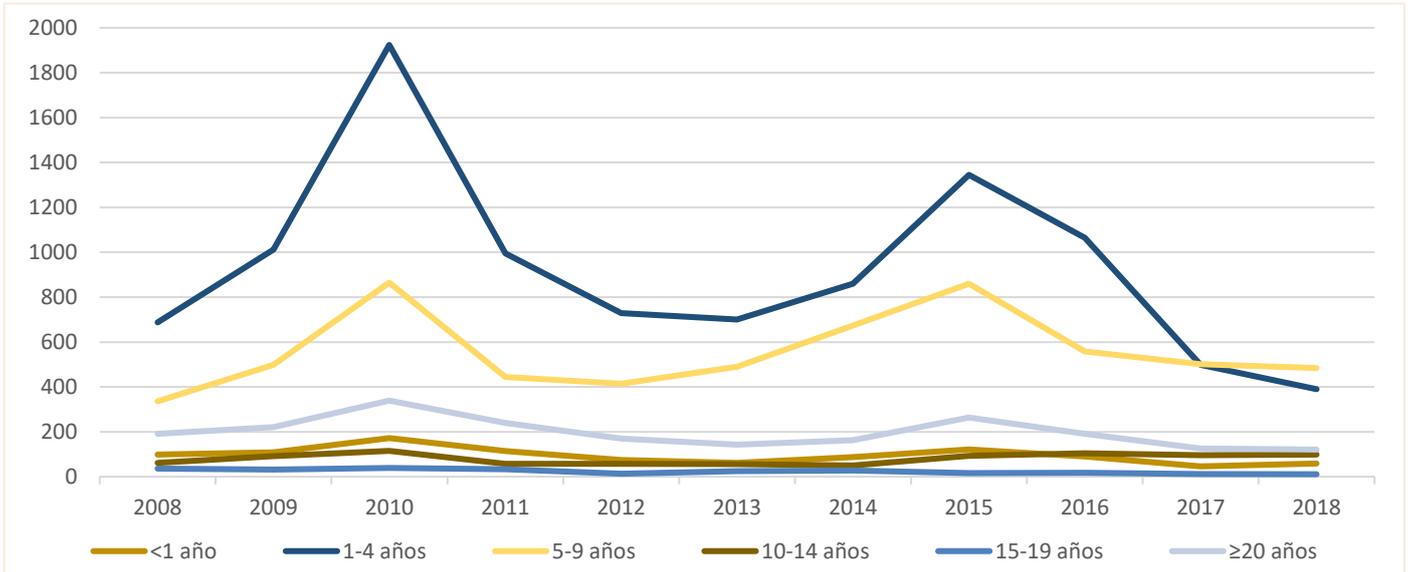


2b) Distribución por meses y años. Casos totales y tendencia lineal. Casos medios por mes.

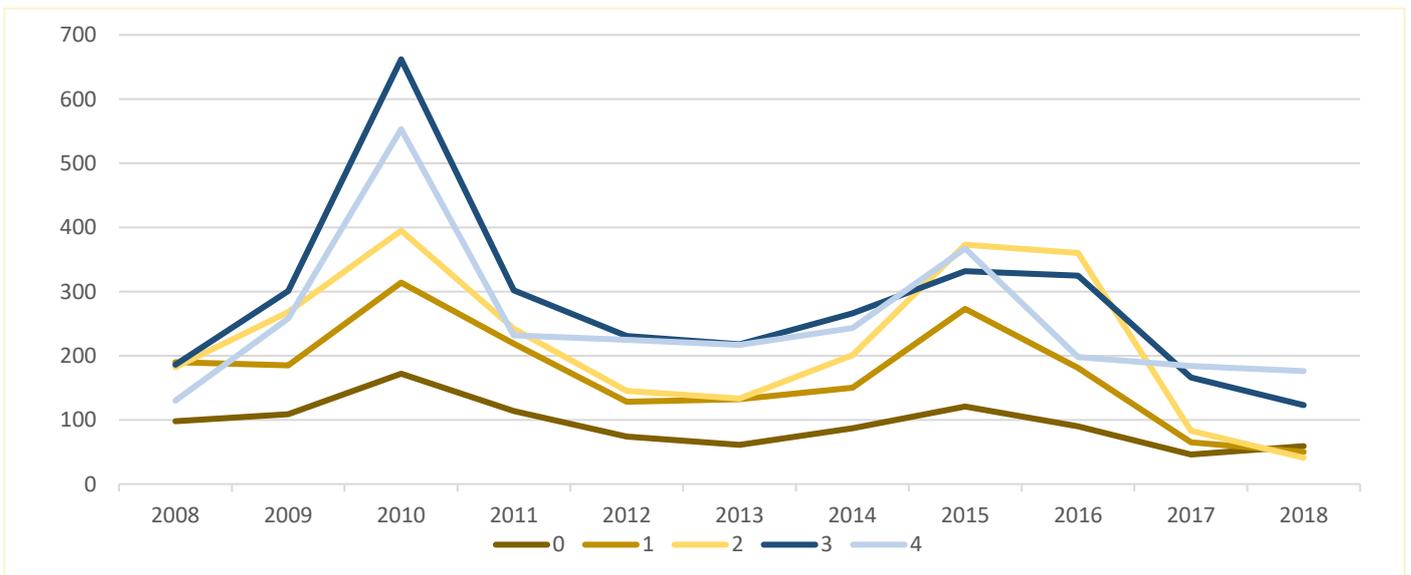


2c) Distribución por meses. Casos totales por mes y curva polinómica.

Figura 3: Intersección por vacuna.



3a) Distribución por años. Casos por estratos de edad.



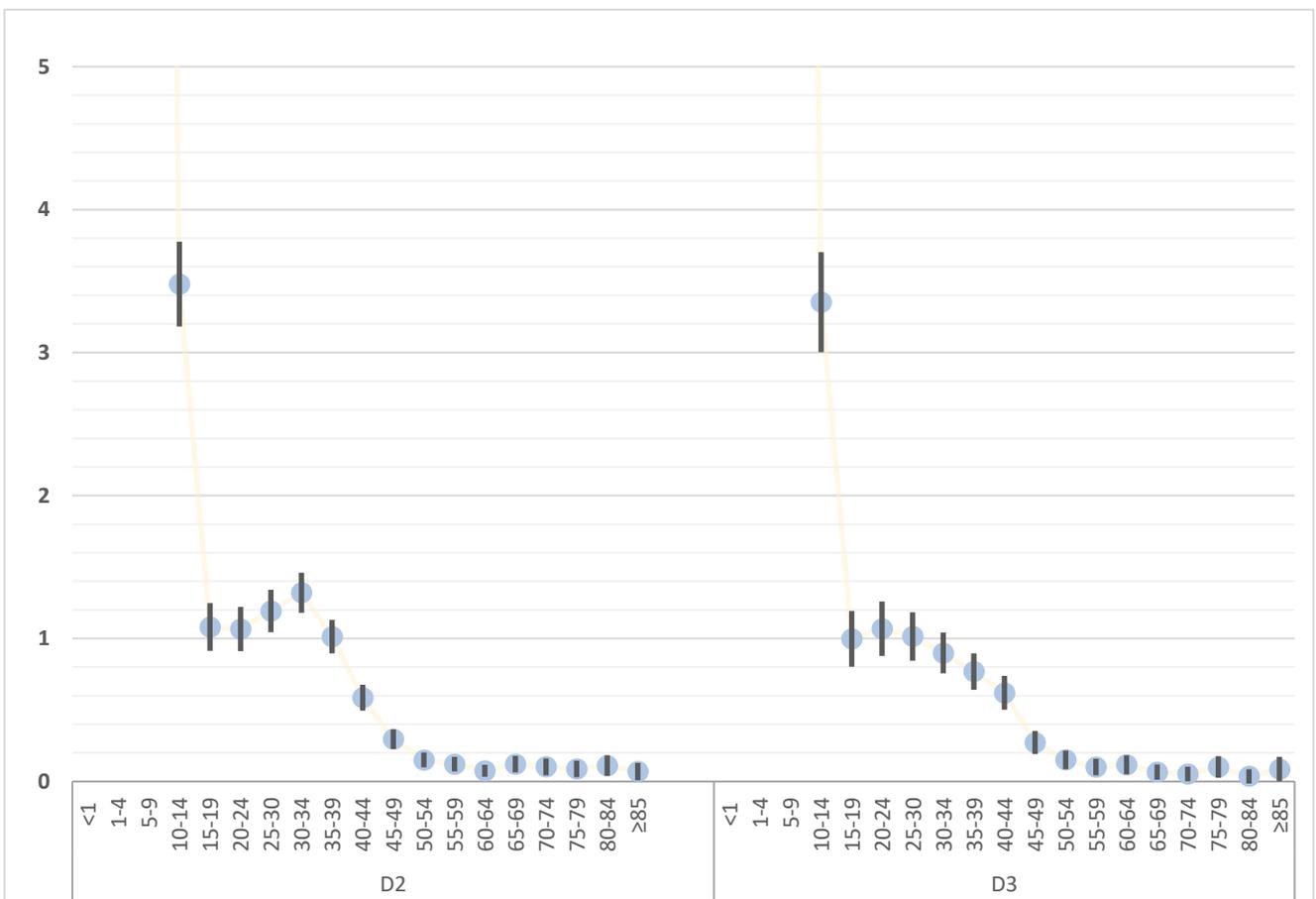
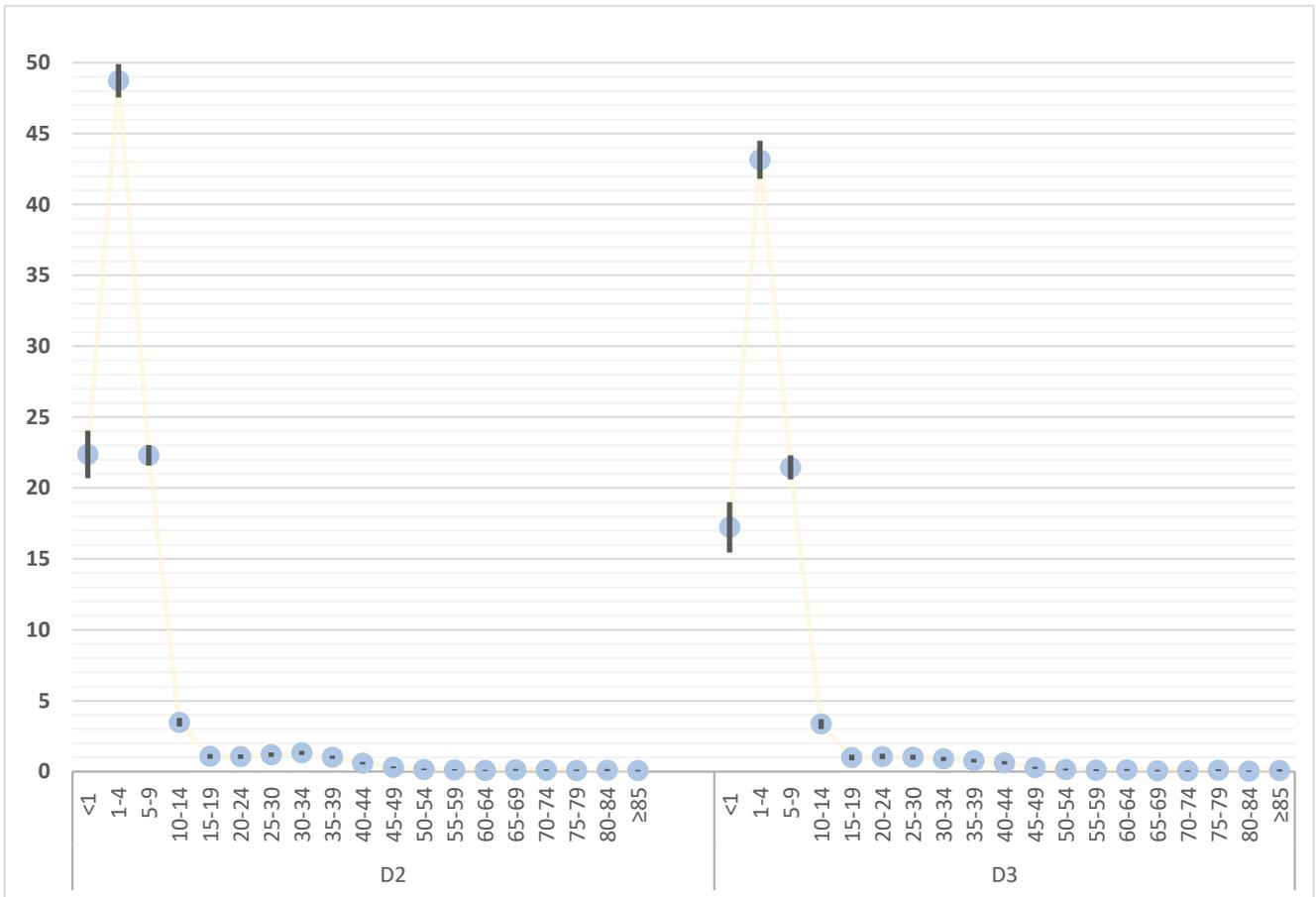
3b) Distribución por años. Casos en menores de 5 años.

Figura 4: 4a) Tasas y RR por departamento y 4b) Tasas y RR por sexo.

	H+M			Hombres			Mujeres					
	Total	D2	D3	RR (D2/D3)	Total	D2	D3	RR (D2/D3)	Total	D2	D3	RR (D2/D3)
	Casos	20.606	12.745	7.861		10.685	6.638	4.047		9.921	6.107	3.814
Población p-a	5.174.129	3.120.372	2.053.756		2.580.323	1.553.112	1.027.211		2.593.805	1.567.260	1.026.545	
Tasa x 1000 casos p-a	3,98	4,08	3,83	1,067	4,14	4,27	3,94	1,085	3,82	3,90	3,72	1,049
Límite inferior	3,93	4,01	3,74		4,06	4,17	3,82		3,75	3,80	3,60	
Límite superior	4,04	4,16	3,91		4,22	4,38	4,06		3,90	3,99	3,83	
IC95%	1,037-1,098				1,043-1,128				1,007-1,092			
p-valor	<0,05				<0,05				<0,05			

	D2+3			D2			D3					
	Total	Hombres	Mujeres	RR (H/M)	Total	Hombres	Mujeres	RR (H/M)	Total	Hombres	Mujeres	RR (H/M)
	Casos	20.606	10.685	9.921		12.745	6.638	6.107		7.861	4.047	3.814
Población p-a	5.174.129	2.580.324	2.593.805		3.120.372	1.553.112	1.567.260		2.053.756	1.027.211	1.026.545	
Tasa x 1000 casos p-a	3,98	4,14	3,82	1,083	4,08	4,27	3,90	1,097	3,83	3,94	3,72	1,060
Límite inferior	3,93	4,06	3,75		4,01	4,17	3,80		3,74	3,82	3,60	
Límite superior	4,04	4,22	3,90		4,16	4,38	3,99		3,91	4,06	3,83	
IC95%	1,053-1,113				1,059-1,136				1,014-1,109			
p-valor	<0,05				<0,05				<0,05			

Figura 5: 5a y 5b: Tasas de incidencia x 1000 p-a con IC 95% por grupos de edad y departamento. Periodo comprendido 2008-2018. Diferencias en la escala del eje Y.



10. ANEXOS

Tabla complementaria 1: características de los casos por departamento y por diversas variables.

	TOTAL		2		3		p-valor	
	n	%	n	%	n	%		
Total	20.671		12.785	61,8	7.886	38,2		
Sexo	Desc	65	0,3	40	61,5	25	38,5	0,401
	Hombre	10.685	52	6.638	62,1	4.047	37,9	
	Mujer	9.921	48	6.107	61,6	3.814	38,4	
Media de edad (años)	7,57		7,67		7,42		0,105	
Edad en estratos	< 1 año	1.031	5,0	673	5,3	358	4,5	
	1-4 años	10.205	49,4	6.341	49,6	3.864	49,0	
	5-9 años	6.125	29,6	3.680	28,8	2.445	31,0	
	10-14 años	879	4,3	527	4,1	352	4,5	
	15-19 años	262	1,3	161	1,3	101	1,3	
	20-24 años	302	1,5	182	1,4	120	1,5	
	25-29 años	385	1,9	248	1,9	137	1,7	
	30-34 años	490	2,4	339	2,7	151	1,9	
	35-39 años	426	2,1	286	2,2	140	1,8	
	40-44 años	265	1,3	158	1,2	107	1,4	
	45-49 años	115	0,6	72	0,6	43	0,5	
	50-54 años	53	0,3	32	0,3	21	0,3	
	55-59 años	34	0,2	22	0,2	12	0,2	
	60-64 años	24	0,1	12	0,1	12	0,2	
	65-69 años	23	0,1	17	0,1	6	0,1	
	70-74 años	16	0,1	12	0,1	4	0,1	
	75-79 años	16	0,1	9	0,1	7	0,1	
80-84 años	11	0,1	9	0,1	2	0,0		
≥85 años	9	0,0	5	0,0	4	0,1		
Trimestre del año	1	6.669	32,3	4.259	33,3	2.410	30,6	0,000
	2	9.429	45,6	5.518	43,2	3.911	49,6	
	3	1.682	8,1	1.055	8,3	627	8	
	4	2.891	14	1.953	15,3	938	11,9	
Vacunado	Desc	442	2,1	331	2,6	111	1,4	0,025
	No	18.525	89,6	11.448	89,5	7.077	89,7	
	Sí	1.704	8,2	1.006	7,9	698	8,9	
Media de demora diagnóstica (días)	1,85		1,99		1,63		0,000	

Tabla **complementaria 2**: Fiabilidad: comparación del estado vacunal: RVN vs Encuesta (EDO).

		Vacunado (RVN)			
		Desc	Sí	No	Total
Ha recibido vacuna (EDO)	Desc	241	65	3.901	4.207
	Sí	15	1.452	474	1.926
	No	186	187	14.150	14.337
	Total	442	1.639	14.624	16.263

Sensibilidad	89%
Especificidad	97%

VPP	VPN
75%	99%

Tabla **complementaria 3**: Demora diagnóstica.

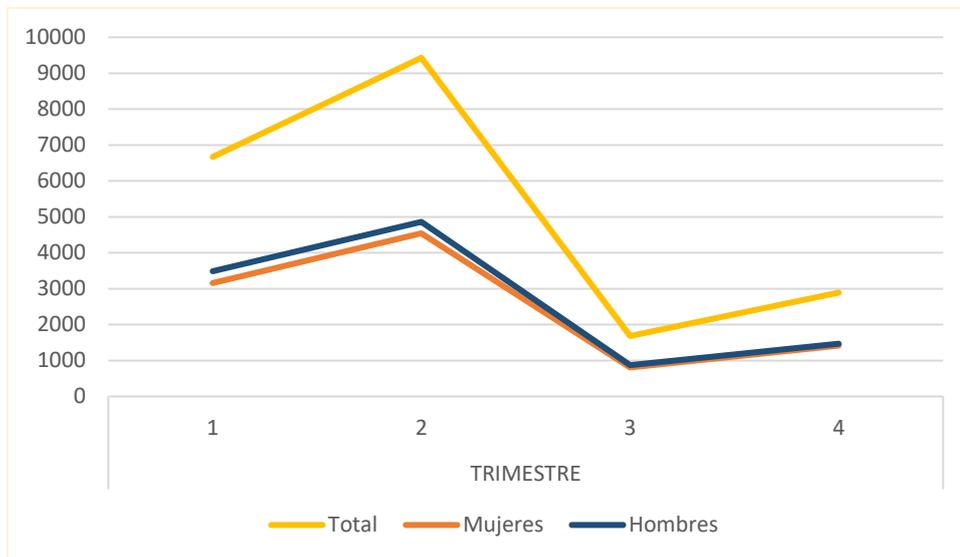
		n	%	Media	Desviación estándar
Edad en estratos de 5 años	<1 año	1.031	5,00	2,04	2,76
	1-4 años	10.205	49,40	1,80	2,64
	5-9 años	6.125	29,63	1,64	2,32
	10-14 años	879	4,25	2,05	2,51
	15-19 años	262	1,27	2,26	2,99
	20-24 años	302	1,46	2,08	2,03
	25-29 años	385	1,86	2,21	2,52
	30-34 años	490	2,37	2,51	2,94
	35-39 años	426	2,06	2,40	3,04
	40-44 años	265	1,28	2,52	2,55
	45-49 años	115	0,56	2,26	2,30
	50-54 años	53	0,26	4,86	5,59
	55-59 años	34	0,16	3,48	3,50
	60-64 años	24	0,12	5,58	5,63
	65-69 años	23	0,11	4,00	4,62
	70-74 años	16	0,08	6,38	7,42
	75-79 años	16	0,08	5,00	4,74
80-84 años	11	0,05	4,00	2,39	
≥85 años	9	0,04	10,00	7,71	

3a) Demora diagnóstica por estratos de edad (5 años).

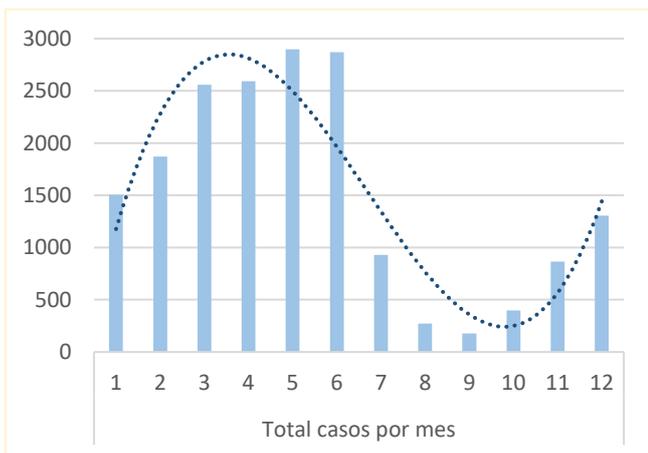
		n	%	Media	Desviación estándar
Trimestre del año	1	6669	32,3	1,89	2,70
	2	9429	45,6	1,72	2,45
	3	1682	8,1	2,43	3,35
	4	2891	14,0	1,87	2,39

3b) Demora diagnóstica por trimestres del año totales.

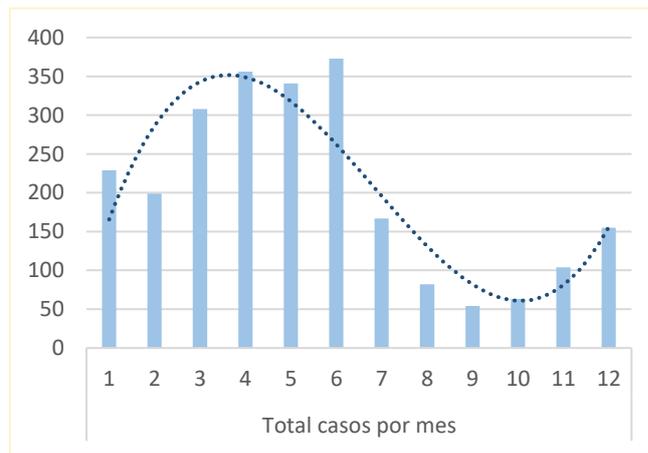
Figura complementaria 1: Análisis temporal, estacionalidad.



1a) Distribución por trimestres. Casos totales y casos por sexo.

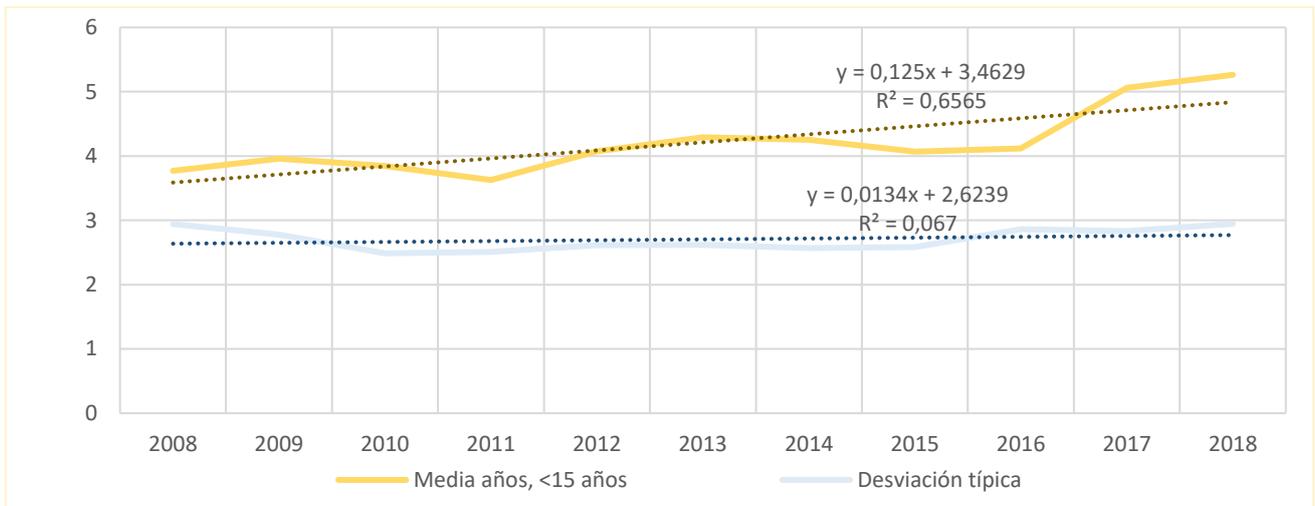


1b) Distribución por meses. Casos totales en menores de 15 años y su curva polinómica.



1c) Distribución por meses. Casos totales en mayor o iguales a 15 años y su curva polinómica.

Figura complementaria 2: Intersección por vacuna.



2a) Distribución por años. Edad media y desviación típica, ambas con tendencia lineal, de menores de 15 años.



2b) Distribución por estratos de edad, segmentada por años (en azul más oscuro los estratos de 1-4 años y de 5-9 años).

Tabla **complementaria 4**: Casos por año, sexo y departamento.

	Totales	D2	D3	Hombres	Mujeres
2008	1.411	982	429	728	682
2009	1.964	1.223	741	979	971
2010	3.454	1.513	1.941	1.748	1.690
2011	1.883	1.388	495	1.005	877
2012	1.459	962	497	760	693
2013	1.474	948	526	783	689
2014	1.861	1.134	727	967	891
2015	2.699	1.818	881	1.382	1.301
2016	2.024	1.383	641	1.097	921
2017	1.279	673	606	628	651
2018	1.163	761	402	608	555
Total	20.671	12.785	7.886	10.685	9.921

Tabla **complementaria 5**: Poblaciones en personas-año de ambos departamentos, estratificadas por edad y por sexo.

	D2			D3		
	Hombres	Mujeres	H+M	Hombres	Mujeres	H+M
<1 año	15.509	14.561	30.071	10.695	10.079	20.774
1 - 4 años	67.154	62.961	130.115	46.015	43.518	89.533
5 - 9 años	84.011	80.909	164.921	58.511	55.410	113.921
10 - 14 años	77.240	74.206	151.446	53.805	51.176	104.981
15 - 19 años	76.065	72.921	148.987	52.186	49.049	101.235
20 - 24 años	86.073	84.549	170.622	57.004	55.298	112.302
25 - 29 años	104.727	103.139	207.866	68.518	66.521	135.039
30 - 34 años	132.352	124.492	256.845	86.607	81.388	167.996
35 - 39 años	147.007	135.420	282.427	94.926	87.173	182.099
40 - 44 años	140.044	129.524	269.569	90.174	82.303	172.477
45 - 49 años	124.804	118.123	242.927	81.690	75.932	157.622
50 - 54 años	107.439	104.311	211.750	70.934	67.847	138.781
55 - 59 años	90.042	91.766	181.809	59.167	59.131	118.298
60 - 64 años	77.839	82.274	160.113	50.248	52.189	102.438
65 - 69 años	66.797	72.672	139.470	43.352	46.751	90.103
70 - 74 años	54.000	62.454	116.455	35.293	40.955	76.248
75 - 79 años	45.022	56.642	101.664	30.138	38.519	68.658
80 - 84 años	32.762	48.521	81.283	22.552	32.464	55.017
≥85 años	24.220	47.809	72.030	15.393	30.838	46.231
Total	1.553.112	1.567.260	3.120.372	1.027.211	1.026.545	2.053.756

Tabla complementaria 6: Cálculo de tasas por estratos de edad, departamento y sexo.

	D2			D3			Hombres			Mujeres			Total		
	Casos H+M	Población H+M	Tasas x 1.000 p-a	Casos H+M	Población H+M	Tasas x 1.000 p-a	Casos D2+D3	Población D2+D3	Tasas x 1.000 p-a	Casos D2+D3	Población D2+D3	Tasas x 1.000 p-a	Casos H+M	Población H+M	Tasas x 1.000 p-a
<1 años	673	30.071	22,38	358	20.774	17,23	502	26.205	19,16	523	24.640	21,23	1.031	50.846	20,28
1 - 4 años	6341	130.115	48,73	3864	89.533	43,16	5.412	113.169	47,82	4753	106.480	44,64	10.205	219.649	46,46
5 - 9 años	3.680	164.921	22,31	2445	113.921	21,46	3.115	142.523	21,86	2994	136.319	21,96	6.125	278.843	21,97
10 - 14 años	527	151.446	3,48	352	104.981	3,35	440	131.045	3,36	439	125.382	3,50	879	256.427	3,43
15 - 19 años	161	148.987	1,08	101	101.235	1,00	126	128.251	0,98	136	121.970	1,12	262	250.222	1,05
20 - 24 años	182	170.622	1,07	120	112.302	1,07	126	143.077	0,88	176	139.847	1,26	302	282.925	1,07
25 - 29 años	248	207.866	1,19	137	135.039	1,01	160	173.245	0,92	224	169.660	1,32	385	342.906	1,12
30 - 34 años	339	256.845	1,32	151	167.996	0,90	242	218.960	1,11	246	205.880	1,19	490	424.841	1,15
35 - 39 años	286	282.427	1,01	140	182.099	0,77	223	241.933	0,92	203	222.593	0,91	426	464.527	0,92
40 - 44 años	158	269.569	0,59	107	172.477	0,62	172	230.218	0,75	93	211.827	0,44	265	442.046	0,60
45 - 49 años	72	242.927	0,30	43	157.622	0,27	73	206.494	0,35	42	194.055	0,22	115	400.549	0,29
50 - 54 años	32	211.750	0,15	21	138.781	0,15	29	178.373	0,16	24	172.158	0,14	53	350.532	0,15
55 - 59 años	22	181.809	0,12	12	118.298	0,10	15	149.209	0,10	19	150.897	0,13	34	300.107	0,11
60 - 64 años	12	160.113	0,07	12	102.438	0,12	14	128.087	0,11	10	134.464	0,07	24	262.552	0,09
65 - 69 años	17	139.470	0,12	6	90.103	0,07	8	110.149	0,07	15	119.423	0,13	23	229.573	0,10
70 - 74 años	12	116.455	0,10	4	76.248	0,05	7	89.293	0,08	9	103.409	0,09	16	192.703	0,08
75 - 79 años	9	101.664	0,09	7	68.658	0,10	9	75.161	0,12	7	95.161	0,07	16	170.323	0,09
80 - 84 años	9	81.283	0,11	2	55.017	0,04	6	55.315	0,11	5	80.985	0,06	11	136.301	0,08
≥85 años	5	72.030	0,07	4	46.231	0,09	6	39.613	0,15	3	78.648	0,04	9	118.262	0,08
Total	12.745	3.120.372	4,08	7.861	2.053.756	3,83	10.685	2.580.324	4,14	9.921	2.593.805	3,82	20.606	5.174.129	3,98

Tabla **complementaria 7**: Casos por municipios y sexo.

	Hombre	Mujer	Total	Ratio H/M
ALBOCASSER	15	15	30	1,00
ALCORA (L')	321	321	642	1,00
ALCUDIA DE VEO	0	1	1	
ALMAZORA/ALMASSORA	643	580	1.223	1,11
ALQUERIAS DEL NIÑO PERDIDO	62	59	121	1,05
ARES DEL MAESTRE	0	1	1	
ARTANA	35	40	75	0,88
ATZENETA DEL MAESTRAT	13	17	30	0,76
AYODAR	2	0	2	
BENASAL	5	1	6	5,00
BENICASIM/BENICASSIM	364	288	687	1,26
BENLLOCH	36	28	64	1,29
BETXI	47	55	102	0,85
BORRIOL	122	132	254	0,92
BURRIANA	948	877	1.825	1,08
CABANES	53	56	109	0,95
CASTELLFORT	3	0	3	
CASTELLON DE LA PLANA	4.104	3.751	7.855	1,09
CASTILLO DE VILLAMALEFA	1	0	1	
CORTES DE ARENOSO	10	4	14	2,50
COSTUR	2	2	4	1,00
COVES DE VINROMA (LES)	49	42	91	1,17
FIGUEROLES	0	3	3	0,00
LLUCENA/LUCENA DEL CID	6	19	25	0,32
LUDIENTE	0	1	1	0,00
MONCOFA	92	71	163	1,30
MONTANEJOS	10	8	18	1,25
NULES	176	183	359	0,96
ONDA	747	739	1.486	1,01
OROPESA DEL MAR/ORPESA	397	371	768	1,07
POBLA TORNESA (LA)	7	3	10	2,33
RIBESALBES	7	3	10	2,33
SANT JOAN DE MORO	60	57	117	1,05
SIERRA ENGARCERAN	0	1	1	0,00
SUERAS/SUERA	2	0	2	
TALES	11	12	23	0,92
TIRIG	9	3	12	3,00
TORRE D'EN BESORA (LA)	0	2	2	
TORREBLANCA	60	59	119	1,02
USERAS/USERES (LES)	0	1	1	
VALL D'ALBA	265	283	548	0,94

VALL D'UIXO (LA)	683	678	1.361	1,01
VILA-REAL	1.147	1.028	2.175	1,12
VILAFAMES	10	13	23	0,77
VILANOVA D'ALCOLEA	3	1	4	3,00
VILAVELLA (LA)	22	11	33	2,00
VILAFRANCA DEL CID	68	47	115	1,45
VILLAHERMOSA DEL RIO	4	3	7	1,33
VILLARREAL / VILA-REAL	41	34	75	1,21
VILLAVIEJA	15	14	29	1,07
VISTABELLA DEL MAESTRAZGO	3	2	5	1,50
ZUCAINA	5	1	6	5,00
TOTAL	10.685	9.921	20.671	1,08

