

## Charla con expertos

### Situación de la vacunación contra la varicela en España

J.A. GÓMEZ CAMPDERÁ

*Miembro del Comité asesor de Vacunas de la AEP*

La varicela es, en la actualidad, una de las enfermedades infectocontagiosas más frecuentes que existe, que en condiciones normales suele cursar de forma benigna y se caracterizada por un exantema maculo-pápulo-vesículo-costroso, con una mayor incidencia en sujetos de edades comprendidas entre los 2 y los 14 años. En nuestro país, el 85% de los individuos menores de 10 años, ya han tenido contacto con la varicela y presenta anticuerpos protectores frente a la misma, tan sólo un 2,5% de los sujetos mayores de 30 años, son susceptibles a pasar la enfermedad.

La varicela es causada por el virus varicela-zóster (VVZ), responsable de dos enfermedades diferentes, la varicela y el herpes zóster, en donde el ser humano es el único reservorio conocido del virus.

Es una enfermedad de distribución universal, presenta una incidencia mundial de 60 millones de casos anuales, de los cuales 57 millones corresponden a niños, y en donde el 90-95% de los pacientes con varicela corresponden a individuos menores de 20 años. La incidencia anual, en cada país, viene a corresponderse con la cohorte de niños nacidos durante dicho año.

La edad de mayor incidencia oscila de unos países a otros, según el clima existente en dicha zona geográfica, así esta enfermedad, en países de clima templado, aparece a edades más tempranas, mientras que en países de clima tropical suele presentarse a edades más tardías.

La enfermedad es endémica en los países desarrollados, con ondas epidémicas cada 3-5 años, en aquellos países de clima templado, como el nuestro, cursa con una mayor incidencia de casos durante el período comprendido entre finales de invierno y principios de verano, mientras que en regio-

nes de clima tropical su diseminación se ve entorpecida por el calor, con lo que aparece a edades más tardías.

La varicela en nuestro país presenta un pico de incidencia entre los 4 y los 14 años, y un número total de enfermos que ronda entre los 250.000 y 400.000 casos anuales, cifras infravaloradas, dado que el carácter benigno de gran parte de los casos hace que exista una infra notificación importante de pacientes con varicela, con unas tasas que oscilan de 250 a 600 casos por 10<sup>5</sup> habitantes, alcanzando su máximo histórico durante el año 1989, con más de 1.200 casos notificados por 10<sup>5</sup> habitantes.

La infección comienza durante el período de incubación de la enfermedad por contacto del virus a través de conjuntivas, mucosas respiratorias superiores, y su transmisión es por contacto directo persona a persona a través de sujetos infectados, diseminación de secreciones respiratorias y con menos frecuencia por medio de fómites infectados, o por el virus localizado en las vesículas de las lesiones cutáneas. La infectividad es mayor durante los primeros momentos de la enfermedad.

Los trabajos epidemiológicos realizados, en nuestro país por Angel Gil y colaboradores durante el período comprendido entre los años 1995-2000, recogen datos con unas incidencias muy superiores a los recogidos con anterioridad. Desde 1995 al año 2000, se notificaron un total de 1.372.325 casos de varicela, (228.721 casos/año), que originaron 5.746 hospitalizaciones (957 hospitalizaciones/año), lo que implica una incidencia de las mismas de 2,7 casos por 10<sup>5</sup>, con variaciones según las diferentes Comunidades con un máximo de incidencia en Navarra con 3,1 casos por 10<sup>5</sup> y un mínimo en Canarias con 1,3 casos por 10<sup>5</sup>. Durante

dicho período se registraron 48 muertes debidas a complicaciones de la varicela (8 muertes por año), el 25% de las muertes correspondían a pacientes menores de 10 años, constituyendo la causa más frecuente de muertes por enfermedades prevenibles con vacunas, con una tasa mayor en sujetos menores de 1 año y mayores de 19 años (6,2 muertes por cada 10<sup>5</sup> niños < 1 año, 0,7 muertes por cada 10<sup>5</sup> niños de edades comprendidas entre 1 y 14 años, 2,7 por cada 10<sup>5</sup> adolescentes de 15-19 años y 25,2 por cada 10<sup>5</sup> pacientes > 20 años. El 95% de los fallecidos no pertenecen a grupos de riesgo. Dichas cifras se intensifican al revisar tan solo el bienio 1999-2000, durante el cual se notificaron un total de 3.083 hospitalizaciones, más de 1.500/año (incidencia de 4,2 casos por 10<sup>5</sup>), con 31 muertes (15 muertes por año), con un coste anual de la varicela en España de (incluidos costes directos e indirectos), de 20,6 millones de Euros, de los que 3 millones correspondían a gastos directos de hospitalización, muy superiores a los que costaría una campaña de vacunación sistémica de la varicela, en sujetos susceptibles a partir de los 15 meses.

La varicela es considerada en general como una enfermedad generalmente benigna, si bien el 16,5% se los casos cursan con algún tipo de complicaciones, lo que viene a significar una hospitalización por cada 730 casos de varicela notificados o lo que viene a ser lo mismo, entre 170-200 hospitalizaciones por cada 10<sup>5</sup> varicelas, dicho porcentaje de hospitalizaciones varía con la edad (1 por cada 600 casos < de 1 año de edad, 1 por cada 1.000 casos entre 2-14 años y 14 por cada 1.000 casos > 15 años). Existen grupos de riesgo de padecer varicelas graves o con mayor número de complicaciones como son los pacientes inmunosuprimidos, aquellos con neumopatías o dermatopatías crónicas, embarazadas, sujetos de edad < de 1 año de edad, adolescentes y adultos. Así en el trabajo de Angel Gil y colaboradores, refieren en el total de pacientes hospitalizados el 16% de los mismos correspondían a niños menores de 1 año y el 37,2% a mayores de 15 años, en el trabajo de Moraga y colaboradores, realizados en 5 de los hospitales más grandes de España, 3 en Madrid y 2 en Barcelona encuentra que el 21,3% de las hospitalizaciones corresponde a niños < 1 año, un 13% entre 1 y 2 años, 43% entre 4-5 años, 17/ entre 5-10 años, un 5% entre 10-14 años.

Entre las complicaciones que podemos encontrar en los casos de varicela unas pueden ser debidas a la propia enfer-

medad; otras ser causadas por sobre infecciones bacterianas, ya sean de piel y tejidos blandos, neurológicas, respiratorias o de otras localizaciones; o por el propio VVZ.

En nuestro país en los últimos años existen múltiples trabajos en donde se reflejan los cambios habidos entre los diferentes tipos de complicaciones, en donde podemos apreciar como la complicación más frecuente ha sido y sigue siendo las afectaciones cutáneas, tanto por sobreinfecciones bacterianas de la piel como por exacerbación de dermatopatías existentes. En los últimos años y posiblemente influenciado sobre todo por el uso de antivirales, sobre todo aciclovir en el tratamiento de las varicelas complicadas se ha podido ver como las complicaciones neurológicas, debidas fundamentalmente a infecciones por el VVZ han pasado de ser la 1-2<sup>a</sup> causa de ingreso hospitalario, durante la década de los 90 ha sido relegada ala 3-4<sup>a</sup> causa de complicaciones, manteniéndose en la actualidad como una de las causas más graves y que mayor número de éxitus produce, incluso aún hoy día. Otros microorganismos sin embargo, durante estos últimos años, han sufrido un aumento significativo en su frecuencia de aparición, como son las sobre infecciones causadas por *Streptococcus pyogenes*, que aparecen 20 a 30 veces mas frecuentes en casos de varicela, que en otro tipo de patologías, ya sea en sobre infecciones cutáneas o tejidos subcutáneos con aparición de celulitis, fascitis necrotizantes, o de infecciones bacteriémicas con posteriores neumonías bacterianas, muchas de ellas con derrames pleurales, e incluso algunas con necrosis del tejido pulmonar. El tratamiento precoz de dichas patologías disminuye en gran medida los daños causados por la enfermedad pero no queda exento de secuelas importantes a nivel de piel, dificultades respiratorias, secuelas neurológicas, etc., por lo que es mucho más efectiva la prevención de la enfermedad por medio de la vacunación.

En general la mayoría de los estudios coste/beneficio estiman que los beneficios económicos obtenidos con la prevención de la enfermedad, superan a los costes causados por el manejo de la enfermedad, con una relación estimada de 1/6 cuando se incluyen tanto los costes directos (coste del diagnóstico, y costes del tratamiento de los casos y de sus complicaciones), como los indirectos (pérdida de escolaridad, pérdida de días de trabajo de los padres, etc.), a lo que habría que añadir los beneficios que suponen la vacunación universal infantil en la reducción de los brotes de

varicela nosocomiales, que se estima que podría reducir en un 80% la incidencia de la enfermedad, o los beneficios que suponen la reducción de herpes zóster entre la población vacunada.

En nuestro país J. Díaz-Domingo, en su estudio realizado durante el año 2001, en 58 Centros de Atención Primaria de 17 Comunidades Autónomas Españolas, sobre más de 600 sujetos afectos de varicela, muestra también datos de relación coste-beneficios positivos para los pacientes vacunados, cifras que se disparan cuando se estudian sujetos hospitalizados, como muestra el trabajo coordinado por Moraga, sobre niños con varicela ingresados en 5 grandes hospitales de Madrid y Barcelona.

También es de gran importancia el coste que origina el herpes zoster, forma clínica menos frecuente que la varicela, que en los últimos años tiende a incrementarse debido al aumento de la esperanza de vida no sólo en la población general sino también de los sujetos inmunodeprimidos. El Zoster supone mayores gastos socio-sanitarios que la varicela ya que se suele tratar casi de forma sistemática con aciclovir y origina mayor morbi-mortalidad, casi duplicando la cifra de gastos sanitarios y sociales ocasionados por la varicela. La vacunación se justificaría tan solo con el ahorro del coste sanitario, aunque los mayores beneficios se obtendrían con el gasto social. En España es probable que el problema tenga una magnitud similar a la de otros países desarrollados, aunque no se han realizado estudios del coste sanitario y social que ocasionan los casos de herpes zóster.

La efectividad de la vacuna queda perfectamente demostrada, con el impacto conseguido por la vacunación frente a la varicela en la Sociedad Americana, desde su comercialización y uso sistemático de la misma en sujetos sanos, a partir de los 12-18 meses de edad (junio de 1995). Antes de la comercialización de la vacuna, la varicela era responsable, en Estados Unidos de 4 millones de casos/año, con más de 11.000 ingresos y cerca de 100 muertes, cifras que descendieron drásticamente en los estudios post comercialización, como demuestra el estudio de Seward, que revisa los datos obtenidos durante 6 años (enero de 1995 y diciembre del 2000) en tres poblaciones de Estados Unidos (Antelope Valley, Travis County CA y West Philadelphia), con una reducción media del número de hospitalizaciones del 79%, pasando de entre 2 y 4 hospitalizaciones por 10<sup>5</sup> habitantes en 1995 al 0,6-1,5 a principios del 2000, este descen-

so se observó a todas las edades, pero fue más significativo en el grupo comprendido entre 1-4 años, con unas coberturas vacunales que pasaron de < del 40% antes del 1995, a más del 75% en el 2000. Con coberturas vacunales a nivel Nacional en el año 1995 inferiores al 26%, a cifras del 81% en el 2002, estimándose superar el 91% de coberturas vacunales para el año 2010.

El porcentaje de hospitalizaciones por causa de la varicela también descendió de forma significativa, a nivel nacional, en donde se pasó de 3,5/10<sup>5</sup> en 1997, a 0,5/10<sup>5</sup> en el año 2002. También se notó una reducción significativa en el número de casos de varicela reportados al MMWR en los diferentes estados de la Unión en que fueron estudiados dichos parámetros, descendiendo de casi 80.000 casos en 1995, a cerca de 10.000 en el 2002, con una reducción estimada del número de casos del 65 al 85% y un aumento de la cobertura vacunal del 70 al 83%. La mortalidad descendió de 120 casos en 1995 a menos de 40 en el 2001.

En el resto de países donde la vacuna de la varicela, se ha utilizado de forma universal presenta también una excelente efectividad, logrando disminuir de forma significativa el número de casos de varicela, la incidencia de complicaciones, ingresos hospitalarios y número de muertes debidos a la enfermedad, sin apreciarse un aumento significativos de aumento de casos a edades superiores, ni mayor incidencia de casos de zóster.

Por ello el grupo de expertos Europeos sobre varicela (Euro Var) creado en 1998, tras una serie de *meetings*, realizado en los últimos años preparó un Consenso recomendando la vacunación sistémica de todo niño sano entre 12 y 18 meses de edad y a todo sujeto susceptible antes de los 13 años, así como la administración de un *catch-up* a niños mayores y adultos, sin antecedentes de varicela y con riesgo de contacto y transmisión, solo en caso de que se alcancen coberturas vacunales altas, hecho que puede lograrse con la administración de la vacuna tetravírica MMVR.

La vacuna frente a la varicela es una vacuna generalmente bien tolerada, tanto en sujetos sanos como en inmunodeprimidos, y en donde las reacciones adversas (RA) más frecuentemente causadas son reacciones locales y de poca duración.

En ocasiones pueden presentar mayor severidad con reacciones locales graves: abscesos en el lugar del pinchazo, linfadenitis, edemas que sobrepasan las articulaciones

más próximas y que en ocasiones exigen ingreso hospitalarios y más raramente pueden acompañarse de reacciones sistémicas como exantemas leves a los 5-26 días de la vacunación, acompañados de fiebre, que en niños sanos aparecen en el 3-5% de los casos, y en adultos y adolescentes en el 8 y 1% tras la 1ª y 2ª dosis de vacuna respectivamente.

La incidencia de RA se encuentran recogidas mediante las notificaciones realizadas a la *US Vaccine Adverse Event Reporting System* (VAERS), y en general son más bajas que las tasas previstas después de sufrir la infección por el virus de la varicela, o de ver las tasas basales de la infección en la comunidad, aunque los datos del VAERS están limitados por la subnotificación. A lo largo de estos años desde la comercialización de la vacuna en Estados Unidos, dos estudios recogen los datos sobre las posibles RA causadas por la administración de la vacuna de la varicela.

En el estudio, realizado por Blalck, después de 44 millones de dosis vacunales administradas (dva), revisan la serie de casos con sospecha de RA postvacunales, recogidos por el VAERS. Encuentran una incidencia de RA del 67,5/10<sup>5</sup> dva la mayoría de ellas son muy leves, tan sólo un 4% corresponden a reacciones severas, con 14 muertes, en donde no se pudo relacionar ningún efecto adverso grave con la administración de la vacuna, y en donde las RA más descritas corresponden a rashes con más del 50% de las RA notificadas (37,4/10<sup>5</sup> dva, dolor e inflamación en el lugar de la inyección, durante los primeros días tras la vacunación (5,9/10<sup>5</sup> dva) y fallos vacunales (sero negativización a varicela post vacunación en el 17% de los casos), concluyendo que la gran mayoría de las RA asociadas con la vacunación, son ligeras, siendo raros los cuadros severos, no pudiéndose confirmar su asociación directa con la vacuna y son necesarios más estudios para poder confirmar su supuesta relación.

En cuanto a la relación de la vacuna y el herpes zóster se puede concluir que la vacuna protege frente al herpes zóster, ya que éste es más frecuente tras la varicela natural.

Por todo lo expuesto pensamos que la vacuna de la varicela estaría indicada en niños sanos, mayores de 12 meses de edad con una única dosis y en individuos de más de 13 años de edad con dos dosis separadas al menos de 4 a 6 semanas.

En la actualidad en nuestro país disponemos de dos vacunas Varilrix del laboratorio GSK, y Varivax de laboratorio Sanofi Pasteur, ambas vacunas presentan una excelente inmunogenicidad, eficacia, efectividad, seguridad y relación coste/beneficio frente a la varicela.

En las indicaciones de ambas vacunas la vacuna Varivax (ficha técnica) es todo sujeto sano mayor de 12 meses, y la vacuna Varilrix (ficha técnica) sujetos mayores de 12 años susceptibles, no estando indicada en individuos menores de 12 años. En la actualidad, dicha vacuna está en revisión de ficha técnica, para incluir en sus indicaciones la vacunación a partir de los 12 meses, ya que no existe ninguna causa científica conocida que contraindique su administración en este grupo de edad.

#### BIBLIOGRAFÍA

1. Recommendations Of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). Prevention of varicella. *Morbidity Mortality Weekly Report* 1996; **45** (rr-12).
2. Varicela en España 1980-2003 Boletín Instituto Carlos III. Ministerio de Sanidad y consumo. Red Nacional de Vigilancia epidemiológica de España. Centro Nacional de Epidemiología.
3. Boletín Instituto Carlos III. Ministerio de Sanidad y consumo. Red Nacional de Vigilancia epidemiológica de España 1998/Vol 6/nº10/93-104. Encuesta Nacional de Seroprevalencia de enfermedades inmunoprevenibles 1996.
4. Gil A, González A, Oyargüez I, San Martín M, Carrasco P. The burden of severe varicella in Spain, 1995-2000 period. *European Journal of Epidemiology* 2004; **19**: 699-702.
5. Gil A, Oyargüz I, Carrasco P, González A. Epidemiology of primary varicella Hospitalizations in Spain. *Vaccine* 2002; **20**: 295-8.
6. Moraga Llops FA, García de Miguel M, Giangaspro E, Roca J, Baquero F, Gómez Campderá JA et al. Costes de la hospitalización por varicela en niños inmunocompetentes. *Vacunas* 2001; **2** (suppl 1): 20-4.
7. Pérez-Yarza EG, Arranz L, Alustiza L, Azcunaga B, Uriz J, Sarasua A et al. Hospitalización por complicaciones de la varicela. *An Esp Pediatr* 2003; **59**: 229-34.
8. Gómez Campderá J, Arriola G, Navarro M, Chacón R. Incidencia de varicela en pacientes ingresados en los últimos 5 años (2000-2004) en el Hospital General Universitario Gregorio Marañón de Madrid. Datos personales pendientes de publicación.
9. Takahashi M, Otsuka T, Okono Y, Asano Y, Yazaki T, Isomuro S. Live vaccine used to prevent the spread of varicella in children in hospital. *Lancet* 1974; **2**: 1288-90.

10. Asano Y, Suga S, Yoshikawa T, Kobayashi I, Yazaki T, Shibata M et al. Varicella. Experience and Reason: Twenty-year follow-up of protective immunity of the Oka strain live varicella vaccine. *Pediatrics* 1994; **94**: 524-6.
11. Center of Diseases Control and Prevention (1999). "Prevention of Varicella". Update recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR: Morbidity and Mortality Weekly Report* 1999; **48** (No.RR-11): 1-36.
12. Weibel RE, Neff BJ, Kuter BJ. Live attenuated varicella vaccine: efficacy trial in healthy children. *N Engl J Med* 1984; **310**: 1409-15.
13. Asano Y, Nakayama H, Yazaki T, Ito S et al. Protection against varicella in family contacts by immediate inoculation with live varicella vaccine. *Pediatrics* 1977; **59**: 1-8.
14. Bergen RE, Díaz P, Arvin A. The immunogenicity of OKA/Merk varicella vaccine in relation to infectious varicella-zoster virus and relative viral antigen content. *J Infect Dis* 1990; **162**: 260-5.
15. Wise RP, Salive ME, Braun MM, Mootrey GT, Seward JF, Rider LG et al. Postlicensure safety surveillance for varicella vaccine. *JAMA* 2000; **284**: 1271-9.
16. Arberter AM. Clinical trials of varicella vaccine in healthy adolescents and adults. *Infect Dis Clin North Am* 1996; **10**: 609.
17. Gershon AA, Steinberg SP, Gelb L. Live attenuated varicella vaccine: use in immunocompromised children and adults. *Pediatrics* 1986; **78** (Suppl): 757-62.
18. Vazquez M, LaRussa PS, Gershon AA, Nicolai LM, Muehlenbein C, Steinberg SP, Shapiro ED. Effectiveness over time of varicella vaccine. *JAMA* 2004; **291**: 651-5.
19. Clements DA, Armstrong CB, Ursano AM, Moggio NM, Walter FB, Wilfert CM. Over five-year follow-up of Oka/Merck varicella vaccine recipients in infants and adolescents. *Pediatr Infect Dis J* 1995; **14**: 874-9.
20. Varis T, Vesikari T. Efficacy of high-titer attenuated varicella vaccine in healthy young children. *J Infect Dis* 1996; **174** (suppl 3): S330-4.
21. Vesikari T, Ohrling A, Baer M, Delem A, Bogaerts H, Andre F. Evaluation of live attenuated varicella vaccine (Oka/RIT strain) and combined varicella and MMR vaccination in 13-17 month-old children. *Acta Paediatr Scand* 1991; **80**: 1051-7.
22. Varis T, Vesikari T. Efficacy of high-titer attenuated varicella vaccine in healthy young children. *J Infect Dis* 1996; **174** (suppl 3): S330-4.
23. Preblud SR, Orenstein WA, Koplan JP, Bart KJ, Hinman AR. A benefit-cost analysis of a childhood vaccination programme. *Postgrad Med J* 1985; **61**: 17-22.
24. Lieu TA, Black SB, Rieser N, Ray P, Lewis EM, Shinefield HR. The cost of childhood chickenpox: parents perspective. *Pediatr Infect Dis J* 1994; **13**: 173-7.
25. Lieu TA, Finkler LJ, Sorel MS, Black SB, Shinefield HR. Cost-effectiveness of varicella serotesting versus presumptive vaccination of school-age and adolescents. *Pediatrics* 1995; **95**: 632-8.
26. Beutels P, Clara R, Tomans G, Von Doorslaers E, Van Damme P. Cost and benefit of routine varicella vaccination in German children. *J Infect Dis* 1996; **174** (suppl 3): S335-41.
27. Coudeville L, Paire F, Lebrun T, Sally JC. The value of varicella vaccination in healthy children: cost-benefit analysis of the situation in France. *Vaccine* 1999; **17**: 142-51.
28. Schuffham P, Lowin AV, Burges MA. A. The cost effectiveness of varicella vaccine programs for Australia. *Vaccine* 1999; **18**: 407-15.
29. Huse DM, Meissner HC, Lacey MJ, Oster G. Childhood vaccination against chickenpox: An analysis of benefits and cost. *J Pediatr* 1994; **124**: 869-74.
30. Diez Domingo J, Aristegui J, Calbo F, González-Hachero J, Moraga F, Peña Guitián J et al. Epidemiology and economic impact of varicella in immunocompetent children in Spain. *A nation-wide study. vaccine* 2003; **21**: 3236-9.
31. Weibel RE, Neff BJ, Kuter BJ. Live attenuated varicella vaccine: efficacy trial in healthy children. *N Engl J Med* 1984; **310**: 1409-15.
32. Wise RP, Salive ME, Braun MM, Mootrey GT, Seward JF, Rider LG et al. Postlicensure safety surveillance for varicella vaccine. *JAMA* 2000; **284**: 1271-9.
33. Decline in Annual Incidence of varicella-Selected States, 1990-2001. *MMWR* 2003; **52** (37): 884-5.
34. Buff AM, Welch FJ, Tapia RA. A review of varicella vaccine and Louisiana vaccination requirements. *J La State Med Soc* 2004; **156**: 50-5.
35. McCoy L, Sorvillo F, Simon P. Varicella-related mortality in California, 1988-2000. *Pediatr Infect Dis J* 2004; **23**: 498-503.
36. Crimina S, Blangiardi F, Candura R, Casella G, Casuccio N, Cuccia M et al. Coverage survey of the sicilian pediatric population following the introduction of universal varicella vaccination. 22 nd ESPID 2004 (May) Tempere Finland.
37. Quian J, Romero C, Dall'Orso P, Gerisola A, Ruttimann R. Resultados de la vacunación universal a niños de 1 año con vacuna de varicela en Montevideo. Uruguay. *Arch Pediatr Urug* 2003; **74** (4): 259-67.
38. Quian J, Romero C, Dall'Orso P, Gerisola A, Breuer T, Verstraeten T. The impact of varicella universal mass vaccination in Uruguay in 2002. 11th ICID 2004 Cancún. *Inten J Infect Dis* 2004; **8** (suppl 1): 227-42.
39. Paswell JH, Hemo B, Levi Y, Ramon R, Friedman N, Lerner-Geva I. Use of a computerized database to study the effectiveness of an attenuated varicella vaccine. *Pediatr Infect Dis J* 2004; **24**: 221-6.

41. An Advisory Committee Statement (ACS), National Committee on Immunization (NACI). \*Statement on recommended use of varicella virus vaccine. *Canada Communicable Diseases Report* 1999; **25** (ACS-1):1-142.
42. Rentier B, Gershon AA, and members of the European working Group of Varicella.(Euro Var). Consensus: Varicella vaccination of healthy children. A challenge for Europa. *Pediatr Infect Dis J* 2004; **23**: 379-89.
43. Gatchalian S, Leboulleux D, Desauziers E, Bernal N, Borja-Tabo-  
ra O. Immunogenicity and safety of the varicella vaccine, Okawa-  
x, an trivalent measles, mumps and rubella vaccine, MMR-  
II, administered concomitantly in healthy filipino children aged  
24 months. *Southeast Asian J Trp Med Public Health* 2003; **34**: 589-  
97.
44. Wise RP, Salive ME, Braum MM, Mootrey GT, Seward JF, Rider  
LG, et al. Postlicensure safety surveillance for varicella vaccine  
*JAMA* 2000; **19**: 1271-9.
45. Black S, Shinefield H, Ray P, Lewis E, Hansen J, Schwalbe J et al.  
Post marketing evaluation of the safety and effectiveness of the  
varicella vaccine. *Pediatr Infect Dis J* 1999; **18**: 1041-6.
46. Sharrar RG, LaRussa P, Gales SA, Steinberg SP, Sweet AR, Keatly  
RM et al. The postmarketing safety profile of varicella vaccine.  
*Vaccine* 2001; **19**: 916-23.