



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIO DE POSGRADO
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ

VARICELA Y SUS COMPLICACIONES COMO CAUSA DE
HOSPITALIZACIÓN EN PACIENTES PEDIÁTRICOS EN UN
HOSPITAL DE TERCER NIVEL.

T E S I S

PARA OBTENER EL TÍTULO DE
ESPECIALISTA EN:

PEDIATRÍA

P R E S E N T A:

Dra. Graciela Guadalupe Arellano Maldonado.

ASESOR DE TESIS

DRA. MARGARITA NAVA FRÍAS

**MÉDICO ADSCRITO DEL SERVICIO DE INFECTOLOGÍA
DEL HIMFG.**



HOSPITAL INFANTIL *de* MÉXICO
FEDERICO GÓMEZ

5 Instituto Nacional de Salud

MÉXICO, D. F

Febrero 2012



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



"2011, Año del Turismo en México"

DR. PELAYO VILAR PUIG
JEFE DE LA DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA, UNAM.
Presente

Por medio del presente, se hace constar que él (la)
Dr. (a):

DRA. GRACIELA GUADALUPE ARELLANO MALDONADO

Realizó la Tesis Titulada:

VARICELA Y SUS COMPLICACIONES COMO CAUSA DE HOSPITALIZACIÓN EN
PACIENTES PEDIÁTRICOS EN UN HOSPITAL DE TERCER NIVEL.

Para obtener el Título de Especialista en:

PEDIATRIA.

Dicha Tesis es original y se encuentra terminada, revisada, aprobada por el Director (a) de la misma.

DRA. MARGARITA NAVA FRÍAS

Se extiende el presente para los fines que al interesado (a) convengan en la Ciudad de México, D.F.; a 03 de agosto de 2011.

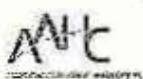
DR. JAIME NIETO ZEMENO
DIRECTOR DE ENSEÑANZA Y
DESARROLLO ACADÉMICO

JNZ*/lab.



Atentamente,

DRA. MARGARITA NAVA FRÍAS
DIRECTORA DE TESIS





UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
 FACULTAD DE MEDICINA
 DIVISIÓN DE ESTUDIO DE POSGRADO
 HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ

VARICELA Y SUS COMPLICACIONES COMO CAUSA DE
 HOSPITALIZACIÓN EN PACIENTES PEDIÁTRICOS EN UN
 HOSPITAL DE TERCER NIVEL.

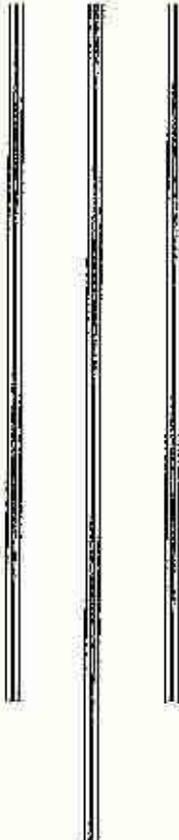
T E S I S

PARA OBTENER EL TÍTULO DE
 ESPECIALISTA EN:

PEDIATRÍA

P R E S E N T A:

Dra. Graciela Guadalupe Arellano Maldonado.



HOSPITAL INFANTIL de MÉXICO
 FEDERICO GÓMEZ
 Instituto Nacional de Salud

ASESOR DE TESIS
 DRA. MARGARITA NAVA FRÍAS
 MÉDICO ADSCRITO DEL SERVICIO DE INFECTOLOGÍA
 DEL HIMFG.

MÉXICO, D. F

[Firma manuscrita]
 Dirección de Estudios
 y Desarrollo Académico
 Febrero 2012

Dedicatoria

A mis padres y mis hermanos, que siempre han estado a mi lado, y sin cuyo apoyo incondicional no habría podido cumplir esta meta.

A mis abuelos que me dejaron grandes enseñanzas y fuerza para vencer las adversidades.

A Ulises por su apoyo y amor incondicional.

A mis maestros que guiaron mi camino y crearon en mi el amor a la medicina y pediatría.

Agradecimientos

A la Dra. Alejandra Nava Ruiz, jefe del servicio de Infectología, por su asesoría.

A la Dra. Margarita Nava Frías por su asesoría y tiempo para realizar esta tesis.

A la IBQ María Eugenia Garin y Gustavo Valencia por asesoría en el análisis estadístico.

Al personal del archivo clínico del Hospital Infantil de México Federico Gómez.

Índice

Dedicatoria.....	2
Agradecimientos.....	3
Resumen.....	6
Introducción.....	6
Antecedentes.....	7
1 Virus de varicela zóster.....	7
1.1 Características generales del virus de varicela zóster.....	7
1.2 Epidemiología.....	8
1.3 Patogenia.....	12
1.4 Manifestaciones clínicas de la infección por VVZ.....	13
1.5 Complicaciones.....	15
1.6 Diagnóstico de laboratorio de la infección por VVZ.....	20
1.7 Vacuna.....	21
Planteamiento del problema.....	22
Objetivos.....	23
Hipótesis.....	24
Justificación.....	25
Material y método.....	26

Resultados.....	28
Discusión.....	34
Conclusiones.....	37
Bibliografía.....	39

RESUMEN

La varicela es una enfermedad viral, infectocontagiosa, común, habitualmente benigna pero que presenta complicaciones graves, que incluso ponen en peligro la vida del paciente. Las tasas de complicaciones y de hospitalización son hasta 10 veces superiores en el adulto que en el niño, y la letalidad hasta 25 veces mayor. Sin embargo, el número absoluto de hospitalizaciones y de fallecimientos es más elevado en los niños menores de 10 años y en los pacientes inmunocompetentes que en las personas que pertenecen a los grupos de riesgo. Los estudios realizados sobre la incidencia de complicaciones que precisan ingreso hospitalario han demostrado resultados variables, con una tasa media de 2,4 por cada 1.000 casos de varicela en la población pediátrica.

Introducción

La varicela es una enfermedad infecto-contagiosa aguda que ocurre más comúnmente en la infancia; por lo general muestra una tendencia endémica y la epidémica, es causada por el virus de la varicela zoster (VVZ).

El Virus Varicela Zóster (VVZ) es un herpes virus de distribución universal, la infección primaria ocurre generalmente antes de los 15 años de edad. Esta infección causa dos entidades clínicamente distinguibles: la varicela como manifestación de la infección primaria y el herpes zóster como expresión de la reactivación de la infección latente en el 15% de la población. La varicela es generalmente de curso benigno en niños previamente sanos; considerándose que

la población de riesgo de presentar formas graves la constituyen los recién nacidos, gestantes, adultos e inmunocomprometidos²⁷.

Antecedentes

1. Virus de varicela Zoster.

1.1 Características generales del virus Varicela—zóster

El virus Varicela—zóster (VVZ) es un miembro de la familia Herpesviridae, encuadrado dentro de la subfamilia alfa herpesviridae, género Varicelovirus y recibe el nombre de Herpesvirus humano tipo 3 (VHH3). Es un virus Herpes humano neurotrófico, que comparte propiedades con los virus Herpes simplex (VHS) tipos 1 y 2 (VHS1, VHS2). Su nombre hace referencia a las dos enfermedades típicamente asociadas a él: la varicela, expresión clínica habitual en la infección primaria, y el herpes zóster (herpes en cinturón), asociado a las recurrencias. Su genoma consiste en ADN lineal de doble cadena de 125 kbp. La especie humana constituye el único huésped natural de este virus. Codifica más de 70 proteínas, incluyendo glicoproteínas de envoltura capsular, proteínas regulatorias y proteínas de estructura viral. La envoltura lipídica cubre la nucleocápside, que consiste en 162 capsómeros.^{8,11} En la replicación viral está involucrada la síntesis de tiaminaquinasa viral, lo que hace que el virus varicela zoster sea sensible al aciclovir y análogos antivirales.^{9,10}

La infección suele adquirirse durante la infancia y afecta a la mayoría de la población, dando lugar, en general, a inmunidad duradera frente a la reinfección. Como todos los herpesvirus, el VVZ tiene afinidad por las células ectodérmicas y en consecuencia es dermo y neurotrófico. Su reservorio son los ganglios nerviosos sensitivos, donde puede permanecer en estado latente por tiempo indefinido. El virus llega a este reservorio a partir de las lesiones primarias en piel y mucosas, desplazándose en sentido aferente a lo largo del axón neuronal.^{10,12}

La latencia consiste en la capacidad del VVZ de persistir en el huésped tras la primoinfección a través del establecimiento de infecciones no productivas en ciertas células, lo que les permite escapar a los mecanismos de eliminación inmune.

1.2 Epidemiología

Se calcula, que aproximadamente en el mundo, 60 millones de personas anualmente padecían varicela previo a la implementación de la vacunación contra varicela en algunos países²⁸.

En México el comportamiento de la varicela suele ser cíclico presentando incrementos en la incidencia cada 4 a 5 años esto de acuerdo al Sistema Único para la Información de Vigilancia Epidemiológica (SUIVE).⁶

En España se reporta más de 1000 hospitalizaciones y una mortalidad de 5 a 6 casos por año en la población general. En otros países, las estimaciones clásicas de riesgo aproximado de presentar una complicación que requiera hospitalización

son 1 por cada 730 casos de varicela, entre 0.1-0.6% de todos los casos de varicela en pediatría y de 1 por cada 1000 niños menores de 10 años; en relación a la mortalidad algunos autores estiman 2.63 casos por 100,000 niños entre 0-4 años de edad y 0.94 casos por 100,000 casos de varicela entre 5 y 14 años de edad.²

En México la varicela esta dentro de los diagnósticos de notificación semanal y, dado que la infección confiere inmunidad prolongada (aunque comúnmente existe la reinfección subclínica), los casos de varicela pueden no ser registrados oficialmente. Aunado a lo anterior, la varicela es una enfermedad benigna y, por lo tanto, la prevención tiene un escaso interés.⁶

Mientras que en Estados Unidos (E.U), se estima una incidencia anual de 3.5 a 4 millones de casos cada año, la incidencia es más alta en niños entre 5 y 9 años de edad ¹³, sin embargo se reportan estudios que muestran cambios en la edad de presentación con mayor incidencia entre los 3 y 6 años de edad, esto relacionado probablemente con asistencia a guarderías a edades más tempranas. ^{14,15}

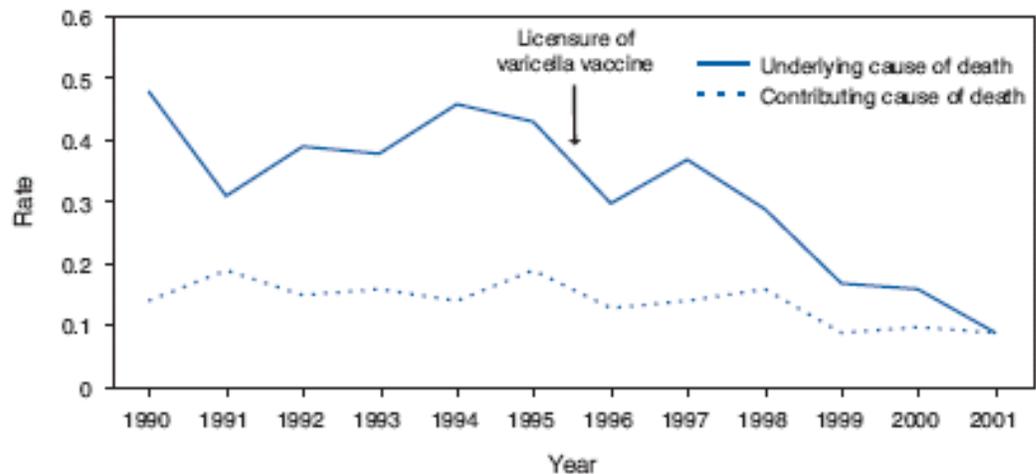
En E.U se reportan que de 6000 hospitalizaciones por complicaciones de varicela, 75% ocurren en niños menores de 9 años, especialmente menores de 1 año; y de los casos de mortalidad relacionados con varicela 45% ocurren en pacientes menores de 20 años.^{13, 16}

En EU de acuerdo al reporte semanal de morbilidad y mortalidad de la CDC del 2007 se reporta: Mayor carga de la enfermedad en < 15 años. En este grupo etario se observan: >90% casos, 70% hospitalización, 50% muertes. El síndrome

de varicela congénita tiene una tasa de 44 casos/año. El riesgo es de 1-2% de embarazos de 0-20 semanas. Defunciones de 100 a 150. Una tasa de 0.4-0.6 / millón de habitantes por año. ≥ 20 años: tienen un riesgo 25 veces mayor de morir por varicela. 75% de los casos sin inmunocompromiso²⁹.

Impacto en Mortalidad en EUA²⁹.

FIGURE 3. Varicella-related mortality rates,* by year and underlying and contributing cause of death — United States, 1990–2001

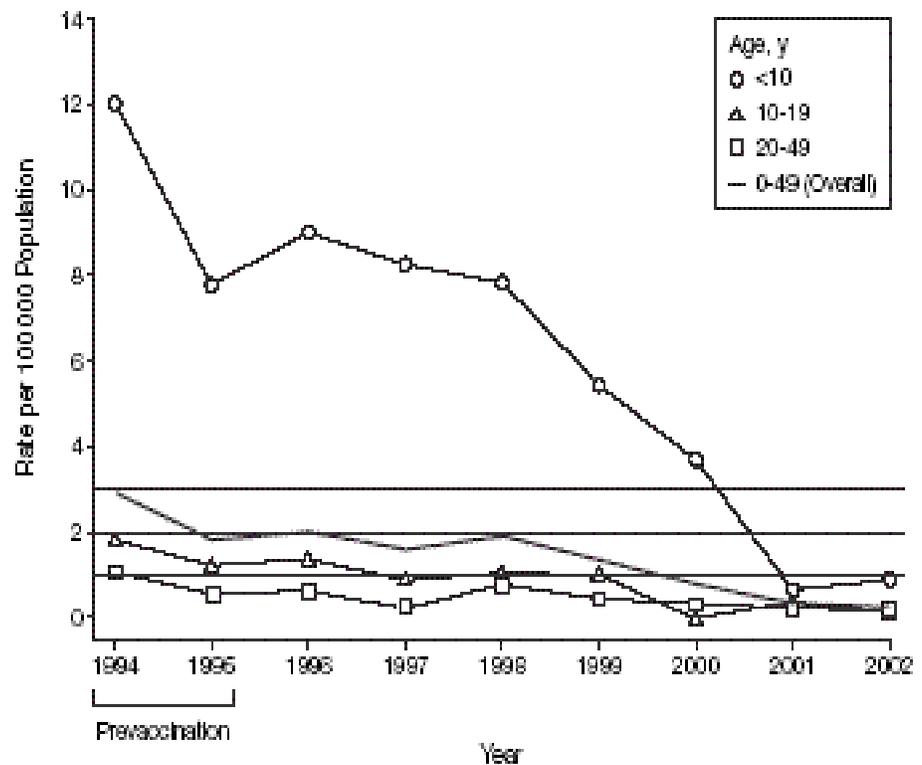


Source: Nguyen HQ, Jumaan AO, Seward JF. Decline in mortality due to varicella after implementation of varicella vaccination in the United States. *N Engl J Med* 2005;352:450–8.

* Per 1 million population.

Impacto en hospitalización por Varicela en EUA.³⁰

Figure 1. Varicella-Related Hospitalization Rates, 1994-2002



Varicella was the primary diagnosis code for data shown.

En países latinoamericanos como Chile se reporta una tasa de hospitalización por casos notificados que fluctúa entre 16.3 y 14.8/1000.⁴⁰

1.3 Patogenia

El inicio de la primo- infección del virus varicela zóster inicia con la inoculación en la mucosa del virus por vía aérea y vía contacto directo con las lesiones cutáneas de personas con varicela o herpes zoster, posteriormente se disemina a la células mononucleares de los ganglio linfáticos regionales y a las células reticuloendoteliales hepáticas, en la primera viremia, y posteriormente de forma tardía, la segunda viremia produce la infección cutánea con las lesiones características.^{9,10} El virus es transportado de regreso a la mucosa respiratoria durante el periodo de incubación tardío, lo que permite el contagio al huésped susceptible 24-48 horas antes de la aparición de las lesiones cutáneas en el caso índice. La liberación viral en las secreciones de la mucosa respiratoria es una característica patogénica particular que diferencia a este virus de los demás grupos de la familia herpesviridae humanos. La infección latente de las células de los ganglios la raíz dorsal parece ser una consecuencia invariable de la infección primaria del virus varicela zoster, por lo que el virus es de tipo neurotrópico. La infección primaria por el virus varicela zoster produce inmunoglobulinas G, M, A directos contra proteínas específicas del virus, y estos anticuerpos presentan actividad neutralizantes del virus y mediadora en la destrucción de células infectadas por medio de actividad antígeno-anticuerpo y celular citotóxica. La infección primaria también confiere protección mediada por linfocitos T helper y citotóxicos en conjunto con la producción de inmunoglobulinas.⁸

1.4 Manifestaciones clínicas de la infección por VVZ.

La infección primaria por el virus de la varicela zoster se caracteriza habitualmente por un cuadro de exantema vesicular generalizado que se conoce como varicela. La varicela es una enfermedad infectocontagiosa cuyo mecanismo de patogenicidad se caracteriza por que el virus penetra por vía respiratoria, se replica en células epiteliales de la mucosa faríngea y se extiende hasta los órganos diana (hígado y bazo) por vía hemática (viremia primaria) desde los ganglios linfáticos regionales. La replicación en hígado y bazo genera gran cantidad de viriones infecciosos que pasan a torrente circulatorio (viremia secundaria), alcanzan la piel e infectan las células epiteliales de la epidermis después de replicar en el endotelio de los capilares. Como consecuencia, se produce un edema extracelular con separación de la epidermis (acantolisis) y aparición de vesículas con líquido claro, en el que se pueden detectar altas concentraciones de viriones infecciosos. La inmunidad celular específica y la producción de interferón, que previene la diseminación del virus a las células adyacentes no infectadas y activa las células asesinas naturales, eliminan las células infectadas, mientras que Los anticuerpos neutralizantes dirigidos contra epitopos de las glicoproteínas de superficie neutralizan el virus circulante y contribuyen a su eliminación. La respuesta inmune conduce al control de la infección y, en ausencia de sobreinfección bacteriana, las lesiones cutáneas se resuelven sin dejar señal. Los pacientes con deficiencias profundas en la inmunidad celular pueden no controlar adecuadamente el proceso y sufrir una infección diseminada (varicela diseminada) que puede acompañarse de neumonía o de invasión del sistema nervioso central (SNC) pudiendo originar diversas

manifestaciones clínicas (encefalitis post-varicela). La inmunidad residual (IgG específica circulante y células de memoria) confiere protección contra el desarrollo de enfermedad en caso de reinfección, aunque se ha demostrado que existen tanto la reinfección asintomática, como la sintomática.³¹

El período de incubación suele durar de 14 a 16 días.³⁹ Ocasionalmente puede ser tan corto como 10 días o tan largo como 21 días, solo en aquellos que recibieron inmunoglobulina intravenosa, puede ser tan largo como 28 días en pacientes con inmunocompromiso el período habitualmente se acorta³⁸, tras el cual comienza un cuadro febril moderado de 2 o 3 días de duración seguido de la aparición del típico exantema.

El exantema inicial consiste de maculas eritematosas que evolucionan a vesículas con un fondo eritematoso y posteriormente a pústulas, estas lesiones en su forma inicial producen prurito, durante las siguientes 24-48 horas la pústula presenta una umbilicación que condiciona que la lesión evolucione a costra, y esta es la fase final del exantema. Cuando las lesiones iniciales se resuelven otras lesiones pueden aparecer en tronco y extremidades y algunas de ellas pueden desaparecer sin la progresión clásica de la lesión. Vesículas y pequeñas úlceras pueden aparecer en cavidad oral, orofaringe, conjuntivas y vagina de forma común. ⁹

Las formas clínicas que pueden ser motivo de hospitalización son las siguientes:

1. Varicela confluyente. Esta forma se acompaña de exantema y enantema extenso, fiebre elevada y persistente, afectación del estado general .

2. Varicela hemorrágica. En algunos casos se presenta como una púrpura fulminante: la transformación hemorrágica de las vesículas ocurre en niños con diátesis hemorrágica previa o como complicación hematológica de la varicela (plaquetopenia, deficiencias transitorias de las proteínas C y S y coagulación intravascular diseminada, casi siempre en el niño inmunodeficiente).
3. Varicela gangrenosa. Las vesículas se hacen primero hemáticas y luego evolucionan a la formación de necrosis, sobre todo en niños con desnutrición.
4. Varicela diseminada y progresiva. Estas formas son características del enfermo inmunodeficiente o afectado de neoplasias hematológicas u oncológicas, existen lesiones en palmas y plantas²⁷.
5. Varicela recurrente. Se reporta en pacientes con VIH y cáncer.³⁸

1.5 Complicaciones

La frecuencia de complicaciones se consideraba dependiente del estado inmunológico y de salud de los pacientes; sin embargo la mayoría de las muertes por complicaciones de varicela ocurren en pacientes previamente sanos.^{13,16} De todos los casos notificados con varicela se estima que entre un 2 a 5 % de éstos presentarán complicaciones, siendo más frecuentes las infecciones de piel y tejidos blandos que se presentan después de las 2 semanas de iniciado el exantema.²

Se reporta que 60 a 100 personas previamente sanas mueren anualmente por complicaciones de varicela, con una frecuencia menor de casos fatales en niños

entre 1 y 14 años de edad (0.75 por 100,000 casos); a diferencia de los niños menores de 1 año de edad que tienen una frecuencia de casos fatales de 6.23 por 100,000; y en mayores de 15 años de edad las complicaciones y la mortalidad se incrementan con la edad presentando una frecuencia de casos fatales de 2.7 por 100,000 casos. ¹³

En E.U de acuerdo a los datos obtenidos en el VASP por sus siglas en inglés (Varicella Active Surveillance Project) se encontró que de 26,290 casos de varicela reportados entre los años 1995 a 2005, 170 casos resultaron en varicela complicada, incluyendo 1 caso que terminó en defunción. Se observó un decremento significativo en el periodo de 1995-1998 a 1999 a 2005 en relación con el inicio de la era Postvacunal. Sin embargo se presentaron 4 casos de pacientes vacunados que requirieron hospitalización por complicaciones relacionadas con varicela, lo que demuestra que una sola dosis de la vacuna, no previene contra formas más severas de la enfermedad y sus complicaciones en todos los casos. ³⁷

Aunque la varicela se clasifica como una enfermedad benigna, existen complicaciones que se desarrollan no sólo en niños inmunodeprimidos, sino también en inmunocompetentes; descritas como secundarias al mismo virus (complicaciones neurológicas; ataxia cerebelosa y encefalitis, neumonía), y aquellas secundarias a sobreinfecciones bacterianas (impetiginización, celulitis, fascitis, absceso, osteoartritis) y diversos órganos de la economía; neurológicas,

respiratorias, gastrointestinales (hemorragia digestiva, pancreatitis), osteoarticulares, hematológicas, síndrome de Reye, ^{1,2,3}.

La infección bacteriana secundaria en piel y tejidos blandos es la complicación más frecuente, aumentando la morbimortalidad en pacientes inmunocompetentes; los dos gérmenes más comúnmente involucrados son *Staphylococcus aureus* y *Streptococcus* β hemolítico del grupo A. La varicela es uno de los más importantes factores de riesgo para enfermedad invasora por Estreptococo del grupo A. ^{19,20}

El SST mediado por *S. pyogenes* ocurre más comúnmente posterior a varicela o durante el uso de AINES. Los sitios de infección en el SST por estreptococos son mucho más profundos que los sitios que infectan los estafilococos, tales como la fascitis necrosante. La mortalidad asociada al SST por estreptococos es de 5 a 10% en niños, mucho más bajo que la reportada en adultos (30-80%) y de 3-5% en el SST por estafilococos. ²¹

Formas de varicela agresivas ocurren en adultos, adolescentes y ancianos, en niños inmunocomprometidos, mujeres embarazadas y neonatos.

Los adolescentes y adultos pueden presentar neumonía durante el primer al sexto días de la aparición del exantema, manifestado por tos y disnea, con o sin cianosis, dolor pleurítico y hemoptisis. En casos severos se presenta hipoxemia. La placa de tórax es normal o manifiesta un infiltrado difuso bilateral con pequeños nódulos en el área parahiliar. Generalmente el curso de la enfermedad es leve con duración de 24-72 horas y son raros los casos que evolución a falla respiratoria. En las mujeres embarazadas es una causa mayor de morbilidad y mortalidad, se reportan casos de abortos espontáneos, pérdidas fetales y partos prematuros con

una frecuencia baja. De forma esporádica se han reportado casos de varicela congénita. Hay un alto riesgo de malformaciones embrionarias cuando la varicela se adquiere durante las primeras 20 semanas de gestación. Cuando la varicela materna se adquiere después del segundo trimestre se puede presentar lesiones cutáneas limitadas a cicatrices, retardo en el crecimiento de las extremidades o lesiones oculares unilateral.²⁵

De especial interés es el paciente con enfermedades hemato-oncológicas. El 35-50% de los niños con una enfermedad linfoproliferativa o tumor sólido presenta una diseminación visceral si no reciben terapia antiviral efectiva. El 20% de estos niños presentan neumonía con una tasa de mortalidad del 7-17%. En los casos severos se manifiesta por periodos prolongados de formación de nuevas lesiones cutáneas, neumonía, hepatitis, encefalitis y coagulación intravascular diseminada. El riesgo de varicela severa se ve en paciente que reciben quimioterapia durante el periodo de incubación y especialmente 5 días antes de la aparición del exantema y con cuentas de neutrófilos totales $<500\text{cel}/\text{mm}^3$ al inicio del exantema. La neumonía es la complicación potencialmente fatal más común. La hemorragia de las lesiones cutáneas también es un signo de una presentación severidad de varicela en esta población infantil. Otro síntoma de severidad es el dolor abdominal o de espalda, potencialmente fatal y de patogénesis indeterminada. El síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética se presenta en la varicela diseminada con o sin la presencia de encefalitis. La encefalitis en el paciente con enfermedades linfoproliferativas o tumores sólidos rara vez es la causa final de muerte. La varicela diseminada en el paciente con

cáncer también se asocia a pancreatitis, esplenitis necrosante, esofagitis y enterocolitis.²

Los pacientes con inmunodeficiencias, principalmente después de trasplantes de órganos, están en alto riesgo de presentar una forma severa de varicela, si no se les da una terapia antiviral apropiada. La trombocitopenia y la hepatitis son las complicaciones comunes en el paciente con varicela y trasplante renal.^{23,24} Los pacientes con asma y que reciben dosis bajas y prolongadas de córticoesteroides no tienen un aumento en el riesgo de sufrir presentaciones severas de varicela. Sin embargo los pacientes que reciben dosis altas de prednisona durante el periodo de incubación pueden tener un comportamiento fatal. Niños con defectos en la función de los linfocitos T, incluidos inmunodeficiencia combinada severa, síndrome de Wiskott-Aldrich y ataxia telangiectasia puede ser fatales si no se da tratamiento antiviral. Los niños con VIH pueden presentar nuevas lesiones con hiperqueratosis semanas o meses después del exantema, pero no aceleran la progresión de la enfermedad relacionada al VIH.²²

En España, las complicaciones de la varicela representan más de 1.000 hospitalizaciones, una mortalidad de 5-6 casos por año en la población general. En otros países, respecto a las hospitalizaciones, las estimaciones clásicas de riesgo aproximado de presentar una complicación que requiera hospitalización son 1 por cada 730 casos de varicela³², entre 0,1-0,6 % de todos los casos de varicela en pediatría³³, y de 1 por cada 1.000 niños menores de 10 años³⁴ y, en relación a la mortalidad, algunos autores estiman 2,63 casos (intervalo de confianza [IC] 95%, 1,36-4,60) por 100.000 casos de varicela en niños entre 0-4 años de edad, y

0,94 casos (IC 95 %, 0,11-3,41) por 100.000 casos de varicela entre 5-14 años de edad³⁵.

1.6 Diagnóstico de laboratorio de la infección por VVZ

La varicela suele presentar una sintomatología clínica lo suficientemente típica como para que el diagnóstico de laboratorio no resulte necesario. En los casos en los que el exantema no sigue los patrones más típicos, puede ser, sin embargo, necesario realizar un diagnóstico diferencial respecto a una posible infección atípica por VHS. En estos casos, el aislamiento del virus en cultivos celulares de fibroblastos humanos a partir del líquido vesicular y su posterior identificación por anticuerpos específicos constituye un método de diagnóstico sencillo, dada la alta concentración de virus infeccioso que se alcanza en dicho líquido. El diagnóstico etiológico de las infecciones víricas del SNC se realiza demostrando la presencia del virus en el tejido nervioso infectado o en el LCR.

Diagnóstico serológico. Indicado cuando se trata de diagnosticar casos de infección en los que no se dispone de líquido vesicular, tales como al estudiar casos de varicela en fases tardías en ausencia de lesiones cutáneas. La infección primaria por VVZ induce siempre una respuesta vigorosa de anticuerpos de la clase IgM, que pueden detectarse fácilmente en el suero del paciente desde el segundo o tercer día post-exantema mediante enzimoimmunoanálisis (EIA). En los raros casos en que la detección de IgM específica no es concluyente, la detección de anticuerpos IgG de baja avidéz por el antígeno facilita el diagnóstico con alto rendimiento.

1.7 Vacuna

Durante la década de los 70, se desarrolló la vacuna contra varicela, hecha de virus vivos atenuados.¹ En E.U la estrategia de inmunización usando una dosis de la vacuna en niños de 19 a 35 meses de edad al 2005 logró una cobertura del 95% de este grupo etario. Esta alta tasa de inmunización resultó en un decremento de 71 a 84% de los casos reportados de varicela y en una disminución en el 88% de las hospitalizaciones por varicela, una disminución del 59% de las visitas al médico por varicela y finalmente una disminución del 92% en las muertes relacionadas a varicela en niños de 1 a 4 años en comparación a lo reportado a la era prevacunal. Después de la administración de dos dosis de la vacuna, se observa adecuada concentración de anticuerpos circulantes >5 U/ml en más del 99% de los niños (determinado por ELISA).²⁶

El Comité asesor sobre prácticas de Inmunización de los Centros de Control y Prevención de Enfermedades y la Academia Americana de Pediatría, recomienda de manera rutinaria la administración de dos dosis de vacuna contra varicela. La primera dosis debe ser administrada a los 12 a 18 meses y la segunda dosis a los 4 a 6 años de edad. Asimismo también recomienda la administración de dos dosis de la vacuna con un intervalo de diferencia de 4 a 8 semanas, para todos los adolescentes y adultos de riesgo, así como administrar una segunda dosis a todos los pacientes que solo se les ha aplicado una dosis.³²

Planteamiento del problema

La varicela es una patología infecto-contagiosa que tiene un curso benigno en la generalidad de los casos, sin embargo un número de pacientes ameritan manejo hospitalario por complicaciones asociadas o por ser considerados pacientes en alto riesgo de desarrollarlas; en el Hospital Infantil de México, no se dispone de información respecto a las tasas e indicaciones de hospitalización por varicela, y de las complicaciones que presentan nuestros pacientes. Una revisión de estos aspectos puede aportar información útil para el análisis de costos directos derivados de las hospitalizaciones y de una eventual incorporación de la vacuna en el Programa Nacional de Vacunación.

Objetivo General.

Conocer las características clínicas de la varicela complicada y no complicada, tasa de hospitalización, factores asociados, frecuencia, tipo y evolución de las complicaciones que motivaron la hospitalización en pacientes pediátricos atendidos en el Hospital Infantil de México Federico Gómez durante el periodo de Enero 2006 a Enero del 2011.

Específicos.

- Describir la tasa anual de hospitalización por cada 1000 egresos a causa de varicela complicada y no complicada en el HIMFG
- Describir las complicaciones más frecuentes de varicela en los pacientes hospitalizados durante el periodo de estudio de Enero 2006 a Enero 2011.
- Determinar los factores asociados a la presencia de complicaciones en varicela.

Hipótesis

El inmunocompromiso es el principal factor de asociado a la presencia de varicela complicada.

La tasa de hospitalizaciones por varicela y sus complicaciones en el Hospital Infantil de México Federico Gómez es igual a 8.2% por cada 1000 egresos.

Justificación

La varicela es una enfermedad exantemática cuyo agente etiológico es el virus de varicela zóster, que aunque se clasifica como una enfermedad benigna, existen complicaciones que se desarrollan no sólo en niños con inmunocompromiso sino también en inmunocompetentes.

En nuestro medio no conocemos la incidencia de varicela y sus complicaciones como causa de hospitalización de pacientes pediátricos. Una revisión de estos aspectos puede aportar información útil para el análisis de costos directos derivados de las hospitalizaciones y de una eventual incorporación de la vacuna en el Programa Nacional de Vacunación.

Material y método

Tipo de estudio

Transversal analítico.

Escenario del estudio

El estudio se llevara a cabo en el Hospital Infantil de México Federico Gómez (Institución dependiente de la Secretaría de Salud) que es el hospital pediátrico de referencia nacional donde se reciben niños de todos los estados. Se realizó en el periodo comprendido de Enero de 2006 a Abril de 2011.

Universo

Niños mayores de un mes y menores de 18 años de edad hospitalizados en el HIMFG en el periodo comprendido de Enero de 2006 a Abril de 2011.

Muestra

Se utilizara un muestreo no probabilístico de casos consecutivos.

Criterios de inclusión

- Pacientes hospitalizados en el HIMFG en el periodo de Enero de 2006 a Abril de 2011 por varicela y/o sus complicaciones.
- Pacientes menores de 18 años.

Criterios de exclusión

- Varicela nosocomial.

Análisis estadístico

Determinación estadísticos descriptivos y de medidas de tendencia central para variables continuas. Determinación de Chi-cuadrado o prueba exacta de Fisher para determinar asociación de variables.

Variables

Edad, sexo, patología de base, presencia de inmunocompromiso, cuadro clínico compatible con varicela, complicación asociada a varicela, días de evolución del exantema, inicio de aciclovir, días de estancia hospitalaria, estancia en la unidad de cuidados intensivos pediátricos, uso de antibióticos previo al ingreso, uso de medicamentos tópicos previo al ingreso, uso de AINEs previo al ingreso, mala higiene, tipo de complicación asociada a varicela, tratamiento quirúrgico, mortalidad asociada a varicela.

Resultados

La incidencia de eventos de varicela que requieren hospitalización es de 2.3 por 1000 hospitalizaciones por año en nuestro instituto. De la revisión de expedientes 74 cumplieron con los criterios de inclusión; de los pacientes, 40 (54.1%) cumplieron los criterios para varicela complicada (casos) y 34 (45.9%) para varicela no complicada (controles). La media de días de estancia hospitalaria fue de 12.1 ± 5.6 días. 26 (35.1%) tenían menos de 48hrs de evolución del exantema, de los cuales 23 (88.4%) tenían inmunocompromiso y 3 (11.5%) eran previamente sanos. De los casos de varicela complicada (VC) 21 (52.5%) fueron del sexo femenino y 19 (47.5%) del sexo masculino (ver tabla 1). La distribución de los grupos de edad fue para VC; menores de 5 años 21 (52.5%), 6 a 12 años 15 (37.5%) y mayor de 12 años 4 (10%); para varicela no complicada (VNC); menores de 5 años 12 (35.2%), 6 a 12 años 15 (44.1%), mayor de 12 años 7 (20.5%) (ver tabla 1). En cuanto a la enfermedad de base en VC; 7 (17.5%) corresponden a neoplasia, 1 (2.5%) corresponde a pos trasplantado. Para VNC; neoplasia 19 (55.8%), enfermedad autoinmune 3 (8.8%) y pos trasplantado 11 (32.3%). Observamos 30 (75%) pacientes sanos que presentaron VC y ninguno previamente sano en el grupo de VNC. Aquellos que tuvieron antecedente epidemiológico de contacto con casos de varicela 39 (97.5%) para VC y 32 (94.1%) para VNC (ver tabla 1). Uso previo de AINEs 6 (15%) para VC y 2 (5.8%) para VNC, uso previo de esteroides 1 (2.5%) para VC y 4 (11.76%) para VNC. Estos datos se muestran en la tabla 1.

Tabla 1. Datos demográficos para Varicela complicada y no complicada.

	Varicela complicada (n=40)	Varicela no complicada (n=34)
Sexo F/M	21/19	17/17
Edad		
< 5 años	21 (52.5%)	12 (35.2%)
6-12 años	15 (37.5%)	15 (44.1%)
>12 años	4 (10%)	7 (20.5%)
Enfermedad de base		
Neoplasia	7 (17.5%)	19 (55.8%)
Autoinmunidad	0 (0%)	3 (8.8%)
Posttrasplantado	1 (2.5%)	11 (32.3%)
Otros	2 (5%)	1 (2.9%)
Sano	30 (75%)	0 (0%)
Contacto Epidemiológico	39 (97.5%)	32 (94.1%)
Uso previo de AINES	6 (15%)	2 (5.8%)
Uso previo de esteroides	1 (2.5%)	4 (11.76%)
AINES= anti-inflamatorios no esteroideos.		

Tuvieron antecedente de uso de medicamentos tópicos para las lesiones dérmicas 1 (2.5%) para VC. Uso previo de antibióticos 9 (22.5%) para VC y 9 (26.4%) para VNC, mala higiene 8 (20%) para VC y 9 (26.4%) para VNC. Choque séptico 9 (22.5%) para VC, choque tóxico 6 (15%) para VC. En cuanto agente aislado hubo 9 (22.5%) para VC; de los cuales en 8 (88.8%) cultivos se aisló *Streptococcus pyogenes* y en 1 (11.1%) cultivo *Staphylococcus aureus*, 11 (27.5%) se

presentaron con SDRA en VC, hubo 1 (2.5%) defunción en el grupo de VC y ninguna en el de VNC. Estos datos se resumen en la tabla 2.

	Varicela Complicada (n=40)	Varicela no complicada (n=34)
Uso previo de medicamentos tópicos	1 (2.5%)	0 (0%)
Uso previo de antibióticos	9 (22.5%)	9 (26.4)
Mala higiene	8 (20%)	1 (2.9%)
Tratamiento quirúrgico	10 (25%)	0 (0%)
Días de evolución exantema		
< 48hrs	6(15%)	20 (58.8%)
>48hrs	34 (85%)	14(41.1%)
Agente aislado	9 (22.5%)	0 (0%)
SDRA	11 (27.5%)	0 (0%)
Defunción	1 (2.5%)	0 (0%)

Las complicaciones identificadas en orden de frecuencia: celulitis 20 (50%), choque séptico 9 (22.5%), choque tóxico 6 (15%), encefalitis 6 (15%), fascitis 6 (15%), absceso 4 (10%), sepsis 2 (5%), neumonía 2 (5%), el resto de complicaciones es de 2.5% para cada una y se muestran en la tabla 3.

Tabla 3. Eventos que complican el cuadro de Varicela.

Complicación	Varicela complicada (n=40)
Celulitis	20 (50%)
Choque séptico	9 (22.5%)
Choque tóxico	6 (15%)
Encefalitis	6 (15%)
Fascitis	6(15%)
Absceso	4(10%)
Sepsis	2 (5%)
Neumonía	2 (5%)
Impetiginización	1 (2.5%)
Miositis	1 (2.5%)
Neuroinfección	1 (2.5%)
Guillain Barré	1 (2.5%)
SAAF	1 (2.5%)

SAAF= síndrome de anticuerpos antifosfolípidos.
 *El total es de 60 puesto que hay pacientes que presentaron más de 1 complicación.

Las complicaciones fueron agrupadas en 1 complicación 23 (57.5%), 2 complicaciones 14 (35%) y 3 complicaciones 3 (7.5%) en base al número de complicaciones asociadas a varicela que se presentaron, como se muestra en la tabla 4.

Tabla 4. Agrupación de complicaciones de acuerdo a más de 1 evento.	
Número de complicaciones	Varicela complicada (n=40)
1	23 (57.5%)
2	14(35%)
3	3 (7.5%)

En cuanto a los factores asociados a varicela complicada que mostraron significancia estadística se encuentran: mala higiene OR = 8.25 [IC95% 0.97-69.76 P 0.026]. Choque séptico OR = 2.09 [IC95% 1.62-2.70 P 0.002]. Choque tóxico OR = 2.00 [IC 95% 1.57-2.53 P 0.021]. Agente aislado OR = 2.09 [IC 95% 1.62-2.70 P 0.002] y SDRA un OR =2.17 [IC 95% 1.66-2.83 P 0.001]. Para defunción OR = 1.87 [IC 95% 1.51-2.31 P 0.541]. Para necesidad de tratamiento quirúrgico OR 2.13 [IC 95% 1.64- 2.76 P 0.001]. El resto de factores asociados se resumen en la tabla 5.

Tabla 5. Riesgos relativos de los actores asociados a Varicela.

Evento	Riesgo relativo		Valor de P
Sexo	1.1	[IC 95% 0.44-2.75]	0.507
Antecedente vacuna	1.8	[IC95% 1.51-2.31]	0.541
Contacto epidemiológico	2.43	[IC 95% 0.211-28.12]	0.438
Uso previo de AINES	2.82	[IC 95% 0.531-15.02]	0.190
Uso previo de esteroides	0.19	[IC95% 0.020-1.81]	0.132
Uso de medicamento tópico	1.87	[IC 95% 1.51-2.31]	0.541
Uso de antibióticos	0.80	[IC95% 0.27-2.33]	0.449
Mala higiene	8.25	[IC95% 0.97-69.76]	0.026
Choque séptico	2.09	[IC95% 1.62-2.70]	0.002
Choque tóxico	2.00	[IC 95% 1.57-2.53]	0.021
Agente aislado	2.09	[IC 95% 1.62-2.70]	0.002
SDRA	2.17	[IC 95% 1.66-2.83]	0.001
Defunción	1.87	[IC 95% 1.51-2.31]	0.541

AINES= anti-inflamatorios no esteroideos, SDRA= síndrome de distrés respiratorio agudo.

Discusión

La varicela es una enfermedad que es asistida de forma ambulatoria en atención primaria por el sistema nacional de salud, y hemos asumido en este trabajo que las complicaciones graves de varicela se asisten en los hospitales e ingresan un tiempo superior a 24 horas. Por el contrario, las complicaciones leves y muertes de rápida evolución, no ingresadas, no estarían incluidas en nuestros registros.

De los expedientes revisados en el Hospital Infantil de México, encontramos un total de 74 pacientes hospitalizados por varicela, 40 presentaron varicela complicada y 34 no complicada, con una tasa de hospitalización 2.3 por 1000 egresos. A diferencia de los reportado por Pérez Yarza y cols, en un estudio multicéntrico retrospectivo en hospitales de agudos en España, reporto una tasa de hospitalizaciones a causa de varicela de 12.9 por 100,000 ingresos en menores de 15 años, en esta serie el 80% de los pacientes con varicela complicada eran menores de 5 años y previamente sanos; en este estudio solo se incluyen 3 pacientes inmunocomprometidos. En nuestro estudio, encontramos de igual manera una mayor proporción de complicaciones por varicela en pacientes menores de 5 años.² En cuanto al sexo no hubo predominio.

En relación a la patología de base en general la mayoría son pacientes oncológicos, y con varicela complicada encontramos una proporción de 7 pacientes, lo que representa el 1.75% de todos los casos reportados de varicela

complicada, a pesar que en la literatura se menciona a los pacientes con patología oncológica con mayor riesgo para presentar varicela complicada.²⁴ Cabe destacar que la mayoría de los pacientes oncológicos que se ingresaron, tenían una evolución del exantema menor a 48hrs, asimismo se les inició tratamiento con aciclovir de manera temprana, lo que probablemente pudo haber modificado la evolución de la enfermedad. En nuestro estudio los pacientes previamente sanos presentaron todos alguna complicación por varicela, se asume que solo se asisten en los hospitales e ingresan los casos de varicela complicada, en este tipo de pacientes. Sin embargo a diferencia de los pacientes con otra comorbilidad, estos pacientes se ingresaron en su mayoría con una evolución del exantema mayor a 48 horas.

En cuanto a las complicaciones que se presentaron con mayor frecuencia, al igual que lo reportado en la literatura en primer lugar se encontraron las infecciones de piel y tejido blandos.³ J C Cameron y cols reporto en una casuística de 112 pacientes hospitalizados por varicela complicada, un total de 52 casos de infección de piel y tejidos blandos, donde la celulitis fue la más común, al igual que en nuestro estudio.¹ En otros estudios se menciona la edad como principal factor de riesgo asociada a varicela complicada en pacientes inmunocompetentes, sin embargo nosotros encontramos una fuerte asociación con la mala higiene para presentar infección de piel y tejidos blandos. En México un estudio retrospectivo realizado en el CMN Siglo XXI en un periodo de 5 años (2003-2007), se encontró que el 46% de los pacientes que ingresaron por alguna complicación de varicela, presentaron infección de piel y tejidos blandos³⁶; los dos gérmenes más

comúnmente involucrados son *Staphylococcus aureus* y Streptococo β hemolítico del grupo A (*Streptococcus pyogenes*). Asimismo la complicación que le siguió en frecuencia fue el Shock séptico a diferencia de lo reportado por Giuseppe y cols, en un estudio retrospectivo de 10 años donde la segunda complicación más común fue la Encefalitis ³, en nuestro caso, la encefalitis junto al SST ocupó el tercer lugar en orden de frecuencia. En otras series se reporta como complicación del SNC más frecuente la ataxia, en nuestro estudio no tuvimos casos con ataxia.¹

En este estudio encontramos como principal causa de ingreso a UTIP el de Shock Séptico, seguido por el Síndrome de Shock Tóxico. No encontramos en la literatura las complicaciones que con mayor frecuencia se asocian a hospitalización en el Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos.

Asimismo encontramos la asociación de mala higiene y el aislamiento del agente a como factor de riesgo para varicela complicada ($p= 0.002-0.026$), aunque estadísticamente el intervalo de confianza para mala higiene es muy amplio (IC95% 0.97-69.76). También encontramos una asociación como factor de riesgo para Choque séptico OR = 2.09 [IC95% 1.62-2.70 P 0.002]; y Choque tóxico OR = 2.00 [IC 95% 1.57-2.53 P 0.021], la presencia de varicela complicada. De acuerdo al estudio realizado por Jackson y cols, la sobreinfección es la complicación más común de varicela en niños previamente sanos, siendo que el shock tanto tóxico como séptico se encuentran dentro de este rubro, la mayoría de las veces secundario a la infección de piel y tejidos blandos.¹³

También encontramos una fuerte asociación entre la presencia de varicela complicada y la necesidad de tratamiento quirúrgico OR 2.13 [IC 95% 1.64- 2.76 P 0.001], donde las indicaciones fueron debridación y lavado quirúrgico, así como drenaje de absceso. En este caso, se observó un incremento en el tiempo de estancia intrahospitalaria, así como de complicaciones por infecciones nosocomiales.

Solo tuvimos una defunción asociada a varicela, en un paciente con una neoplasia como patología de base, que a su ingreso se presentó con Shock séptico refractario a aminas, que no fue estadísticamente significativo.

Conclusión

- La varicela es un problema de salud pública prevenible, que puede presentar complicaciones que ameriten hospitalización en pacientes previamente sanos.
- En nuestra serie, la complicación más frecuente asociada es la infección de tejidos blandos, en segundo lugar acorde a lo reportado en la literatura la encefalitis.
- Derivado del tamaño de la muestra no podemos concluir el papel de recibir tratamiento previo a la hospitalización tanto con AINES, medicamentos

tópicos como con antibióticos en la presentación y evolución de los casos de varicela complicada

- La varicela ocasiona, ausentismos escolares, laborales además de costos elevados no solo en los casos que requieren hospitalización, también en los no complicados que se resuelven en los centros de salud de primer contacto.
- El uso de la vacuna contra varicela en dos dosis, es una práctica poco frecuente en nuestro país, que de realizarse de manera habitual, tendría un impacto benéfico limitando el número de casos de varicela complicada.

Bibliografía

1. J C Cameron, G Allan, F Johnston, A Finn. Severe complications of chickenpox in hospitalised children in the UK and Ireland. *Arch Dis Child* 2007; 92: 1062-1066
2. G Pérez Yarza, L Arranz, J Alustiza, B Azkunaga. Hospitalizaciones por complicaciones de la varicela en niños menores de 15 años. *An Pediatr (Barc)* 2003; 59 (3): 229-23
3. Giuseppe Losurdo, Luisella Bertoluzzo, Francesco Canale, Anna Timitilli, Elisabetta Bondi, Elio Castagnola, Raffaella Giacchino. Varicella and its complications as cause of hospitalization. *Le Infezioni in Medicina* 2005; (4): 229-234
4. Katia Abarca V, Tamara Hirsch B, Marcela Potin S, Cecilia Perret P, Juana Zamorano R, Cecilia Gonzalez C, Pablo Vial C. Complicaciones en niños con varicela en cuatro hospitales de Santiago-Chile: Espectro clínico y estimación de costos directos. *Rev Med Chil* 2001; Apr 129 (4): 397-404.
5. Alies van Lier, Nicoline AT van der Maas, Gerwin D Rodenburg, Elisabeth AM Sanders, Hester E de Melker. Hospitalization due to varicela in the Netherlands. *BMC Infectious Diseases* 2011; 11:85
6. Cabrera David, Muñoz Williams, César Gómez. Comportamiento epidemiológico de la varicela en México: 18 años de estudios y estimaciones para los próximos cinco años. *Rev. Enfermedades Infecciosas en Pediatría* Vol. XXII No 87

7. Fornaro P, Gandini F, Marin M, Pedrazzi C, Tognetti D, Assael BM, Lucioni C, Mazzi S. Epidemiology and cost analysis of varicella in Italy: results of a sentinel study in the pediatric practice. Italian Sentinel Group on Pediatric Infectious Diseases. *Pediatric Infectious Disease Journal*. 1999 May; 18(5): 414-9.
8. Niklaus H. Mueller, Donald H. Gilden, Randall J. Cohrs. Varicella Zoster Virus Infection: Clinical features, molecular pathogenesis of disease, and latency. *Neurol Clin*. 2008 August; 26(3): 675
9. Robin English. Varicella. *Pediatrics in review*. 2003;24; 372
10. Anne A. Gershon. Varicella-Zoster Virus Infections. *Pediatrics in review*. 2008; 29; 5-11.
11. Joel G. Breman, D.A. Henderson. Diagnosis and Management of Smallpox. *N England J Med* April 25 2002; Vol. 346; No 17.
12. Aisha Jumman, Hayley Hughes, Scott Schmid. VPD Surveillance Manual, 3er edition, 2002. Chapter 14: Varicella; 14-1.
13. Jackson MA, Burry F, Olson L. Complications of varicella requiring hospitalization in previously healthy children. *Pediatr Infect Dis J*, 1992; 11: 441-5
14. Lim YJ, Chew FT, Tan A, Lee BW. Risk factors for breakthrough varicella in healthy children. *Arch Dis Child* 1998; 79: 478-480
15. Seward J: Update on varicella. *Pediatr Infect Dis J* 2001; 20:619
16. Ziebold C, Kries R V, Lang R, Weig J, Schmitt HJ. Severe complications of varicella in previously healthy children in Germany: a 1 year survey. *Pediatrics* 2001; 108: 79

17. D Hervás, V Henales, S Yeste. How frequent is varicella-associated pneumonia in children? *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* (2001) 30:435-437
18. Yawn BP, Lydick E. Community impact of childhood varicella infections. *J Pediatr* 1997; 130: 759-765
19. Laupland KB, Davies HD, Low D et al, Invasive group A streptococcal disease in children and association with varicella zoster virus infection. *Pediatrics* 2000; 105(5).
20. Invasive group A streptococcal infections in children with varicella in Southern California. *Pediatr Infect Dis J* 1996; 15:146
21. Yu-Yu Chuang, Yhu-Chering Huang, Tzou-Yien Lin. Toxic Shock Syndrome in Children. *Epidemiology, Pathogenesis and Management. Pediatr Drugs* 2005; 7(1): 11-25
22. Abarca V, Hirsch B, Potin S. Complicaciones en niños con varicela en cuatro hospitales de Santiago-Chile: espectro clínico y estimación de costos directos. *Rev Med, Chile* 2001;129, 397-404
23. Crawford W, Bines E, Royle J. Optimizing immunization in pediatric special risk groups.
24. Martina Prelog, Lothar Bernd Zimmerhackl. Varicella vaccination in pediatric kidney and liver transplantation. *Pediatr Transplantation* 2010; 14: 41-47
25. A. Sauerbrei, P. Wutzler. Herpes simplex and varicella-zoster virus infections during pregnancy: current concepts of prevention, diagnosis and therapy. Part 2: Varicella zoster virus infections. *Med Microbiol Immunol* (2007) 196: 95-102.

26. Committee on Infectious diseases. Prevention of Varicella: Recommendations for use of Varicella Vaccines in Children, Including a Recommendation for a Routine 2-Dose Varicella Immunization Schedule. *Pediatrics* 2007; 120; 221-231.
27. Feigin R.D., MD, Cherry J., Demmler-Harrison G. J., Kaplan S. L., Chapter 174: Varicella-Zoster Virus
28. Plotkin SA, Arbetter AA, Starr SE The future of varicella vaccine. *Postgrad Med J* 1985; 61 Suppl 4: 155–62.
29. MMWR Morbidity and Mortality Weekly Report Prevention of Varicella, Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) June 22, 2007 / Vol. 56 / No. RR-4, pages 1-38.
30. Zhou F., Harpaz R., Jumaan A. O. y col. Impact of Varicella Vaccination on Health Care Utilization. *JAMA*. 2005; 294(7):797–802.
31. Gershon A. A., Steinberg S. P., y col. Clinical reinfection with Varicella-Zoster Virus. *The Journal of Infectious Diseases*, Vol. 149, No. 2 (Feb., 1984), pp. 137-142.
32. Peterson CL, Mascola L, Chao SM, Lieberman JM, Arcinue EL, Blumberg DA, et al. Children hospitalized for varicella: A prevaccine review. *J Pediatr* 1996;129:529-36.
33. Preblud SR. Age-specific risks of varicella complications. *J Infect Dis* 1996;174(Suppl 3):314-9.
34. Guess HA, Broughton DD, Melton LJ, Kurland LT. Chickenpox hospitalizations among residents of Olmsted County, Minnesota, 1962 through 1981: A population-based study. *Am J Dis Child* 1984;138:1055-7.

35. Rawson H, Crampin A, Noah N. Deaths from chickenpox in England and Wales 1995-7: Analysis of routine mortality data. *BMJ* 2001;323:1091-3.
36. Delfín Y L, Huerta G C, Miranda M G, Pacheco D, Solórzano F. Frecuencia y características clínicas de las infecciones de la piel y tejidos blandos en niños con varicela. *Enf Inf Microbiol* 2009; 29(3): 94-98
37. Reynolds M A, Watson B M, Plott-Adams K K, Jumaan A O. Epidemiology of Varicella Hospitalizations in the United States 1995-2005. *JID* 2008:197 (Suppl 2).
38. Baltimore R S, Bernstein H H, Bocchini J A, et al. Red book Committee on Infectious Diseases 2007-2009; 28th edition: pp 714-727.
39. Mandell, Douglas and Bennett's. Principles and practice of Infectious Diseases 7th edition, Volume 2. ; pp 1963-1969.
40. Abarca k, Hirsch B, Potin M. Complicaciones en niños con varicela en cuatro hospitals de Santiago-Chile: Espectro clínico y estimación de costos directos. *Rev Med. Chile* 2001; 129, 397-404.