



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA  
DE MÉXICO**

---

---

FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN  
SECRETARÍA DE SALUD  
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA

“USO DE ANTIMICROBIANOS EN PACIENTES CON VARICELA COMPLICADA  
EN EL INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA EN EL PERIODO 2006- 2017”

TESIS

PARA OBTENER EL TÍTULO DE  
**ESPECIALISTA EN PEDIATRÍA**

PRESENTA:

**DR. CLAUDIA IVETTE AGUILAR RAMOS**

TUTOR: DRA. MIRELLA VÁZQUEZ RIVERA



CIUDAD DE MÉXICO.  
2020



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



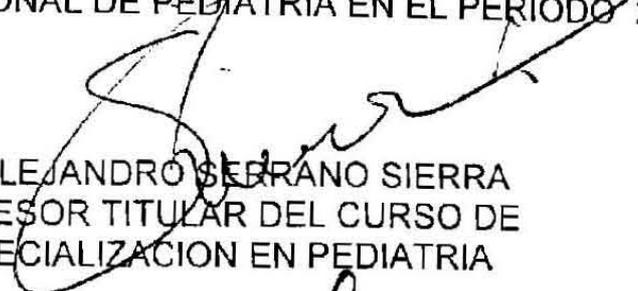
**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**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.

USO DE ANTIMICROBIANOS EN PACIENTES CON VARICELA COMPLICADA  
EN EL INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA EN EL PERIODO 2006- 2017



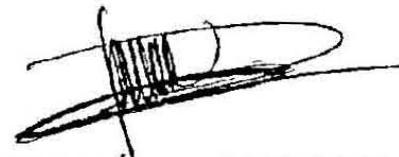
DR. ALEJANDRO SERRANO SIERRA  
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE  
ESPECIALIZACION EN PEDIATRIA



DR. JOSE N. REYNES MANZUR  
DIRECTOR DE ENSEÑANZA



DR. MANUEL ENRIQUE FLORES LANDERO  
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE PRE Y POSGRADO



DRA. MIRELLA VÁZQUEZ RIVERA  
TUTOR DE TESIS



DRA. PATRICIA CRAVIOTO QUINTANA



FIS.MAT. FERNANDO GALVÁN CASTILLO

ASESORES METODOLOGICOS



## **INDICE**

1	Antecedentes	1
1.1	Introducción	1
1.2	Epidemiología	1
1.3	Fisiopatología	4
1.4	Diagnóstico	4
1.5	Tratamiento	6
1.6	Complicaciones	7
1.6.1	Infecciones cutáneas bacterianas secundarias	9
1.6.2	Complicaciones neurológicas	12
1.6.3	Complicaciones pulmonares	12
1.6.4	Complicaciones hematológicas	12
2	Planteamiento del problema	13
3	Pregunta de investigación	13
4	Justificación	14
5	Objetivo general	14
6	Objetivos específicos	15
7	Material y métodos	15
8	Análisis estadístico	18
9	Resultados	19
10	Discusión	26
11	Conclusión	29
12	Bibliografía	30

# 1 ANTECEDENTES

## 1.1 Introducción

La varicela es una enfermedad exantemática de la infancia altamente contagiosa con una tasa de ataque de hasta 90%, causada por el primer contacto con el virus varicela zóster, un virus neurotrópico que pertenece a la familia Herpesviridae y subfamilia *Alphaherpesviridae* con la capacidad de permanecer latente en los ganglios sensoriales de nervios craneales, raíces dorsales y ganglios autónomos donde conserva la capacidad de reactivación pudiendo presentar herpes zoster como una segunda enfermedad, se diagnostica clínicamente por fiebre y lesiones cutáneas pruriginosas caracterizadas por máculas, pápulas y vesículas seguidas de pústulas que terminan en costra y también afecta mucosas.<sup>(1,2)</sup>

La varicela es frecuente en la infancia y suele considerarse una enfermedad benigna, sin embargo, está relacionada con complicaciones en el 1% de los casos que pueden ser graves y ameritar largas estancias hospitalarias poniendo en riesgo la vida de los niños que la padecen aún cuando se trate de niños previamente sanos y en pacientes de riesgo como los inmunocomprometidos las complicaciones graves, suelen causar secuelas importantes.<sup>(1)</sup>

Las complicaciones más frecuentes son las infecciones de piel y tejidos blandos, relacionadas a rascado de las lesiones, seguidas de neumonía, encefalitis y cerebelitis entre otras.<sup>(3,4)</sup>

## 1.2 Epidemiología

La varicela es una enfermedad de presentación cosmopolita, prevenible por vacunación. Se transmite por contacto directo con el líquido de las lesiones o con aerosoles de secreciones respiratorias, cuenta con un periodo de incubación de 10 a 21 días y es contagiosa desde uno a dos días antes de la aparición de las lesiones

dermatológicas y hasta cinco días después de que aparece el primer brote de vesículas o todas las lesiones están en fase de costra. <sup>(1)</sup>

Bardach A. et al. reportó durante un período de 15 años (1995-2010), una incidencia global de 2.7 por 1,000 habitantes en Latinoamérica para todas las edades y una tasa de hospitalización de 3.5 por 100,000 casos. <sup>(5)</sup> En un estudio retrospectivo realizado en un Hospital de referencia en Hong Kong se informan tasas de complicaciones que van de 40.7 a 83.3% y mortalidad de 2 a 3 por cada 100 000 enfermos de varicela. <sup>(3,5)</sup>

Algunos autores han descrito cierta relación entre factores ambientales como la temperatura, lluvia y humedad con la edad de presentación, en países con climas tropicales la enfermedad primaria se presenta a edades más tardías donde los adultos son más susceptibles que los niños;<sup>(3)</sup> En zonas templadas y países desarrollados antes de la introducción de la vacuna, la mayoría adquiría la infección antes de los 15 años quedando susceptibles menos del 5% de los adultos, en muchas zonas tropicales sólo 25 a 80% de los niños menores de 15 años presentan la infección lo que conlleva a un elevado número de adultos susceptibles. No se han identificado las causas precisas de este patrón epidemiológico, pero se ha atribuido a las características climáticas y a un distinto riesgo de exposición. <sup>(6,7,8)</sup>

En México, la varicela se presenta con un patrón epidémico cíclico caracterizado por picos de incremento en el número de casos cada 3 a 4 años, además de un patrón estacional con el mayor reporte de casos en los meses de marzo a mayo <sup>(7,9)</sup>. En promedio se notifican  $296\,733 \pm 51\,371$  casos por año, siendo los niños de 1 a 9 años los más afectados (57%), seguidos de los de 10 a 14 años (12.4%), y a pesar de que la varicela es una enfermedad de notificación obligatoria, muchos casos leves o que son vistos en el medio privado no se reportan por lo que existe un subregistro.<sup>(8)</sup> En el 2018, hasta la semana epidemiológica 26 se habían reportado 2,732 casos.<sup>(10)</sup>

De acuerdo con los reportes del Sistema Nacional de Información en Salud, en los casos de varicela que requirieron hospitalización las complicaciones fueron: meningoencefalitis 4-6%, neumonía 2.5%, y en el 18% otras complicaciones. <sup>(7,11)</sup> Los informes de egresos muestran 7% de afección en sistema nervioso central y aparato respiratorio, condiciones que ponen en riesgo la vida o están asociadas a discapacidad. <sup>(6)</sup>

En un estudio realizado en el Instituto Nacional de Pediatría de 1996 a 2006 en pacientes hospitalizados por varicela se reporta como complicación más frecuente la afección a sistema nervioso central y periférico en el 49.3%, seguida de celulitis en 29.6%. En el 49% de estos pacientes se utilizaron antibióticos, la dicloxacilina fue el más indicado (37%) y El tiempo de duración del tratamiento fue en promedio de 8.1 días, en 14 casos se requirió cambio de antibióticos. La estancia hospitalaria total en promedio fue de 17.2 días y la hospitalización por complicaciones de varicela en el niño previamente sano represento 9.2 por 100 000 ingresos. <sup>(12)</sup>

Aunque se encuentra disponible una vacuna segura y eficaz contra varicela, ésta no forma parte del Programa Nacional de Vacunación en México y la aplicación de la misma se realiza a criterio del médico tratante en el ámbito privado y sólo existe la indicación a nivel nacional para los pacientes en riesgo como niños que asisten a centros de desarrollo infantil o guardería e inmunocomprometidos. <sup>(6)</sup>

En otros países como Costa Rica y Uruguay la aplicación de vacuna contra varicela de forma universal se considera un éxito, los beneficios se observan con la disminución de las infecciones secundarias por *Streptococcus pyogenes* y con ello las complicaciones infecciosas, las cuales son de las más frecuentes. <sup>(6)</sup>

En Estados Unidos a partir de la implementación de la vacunación universal en 1995 se reportó una disminución de casos de varicela del 85% y de las hospitalizaciones de 70% a 88%, principalmente en niños de 0 a 4 años. Con una dosis fue insuficiente para prevenir brotes por lo que se recomendaron 2 dosis en 2006 quedando como requisito para acudir a la escuela. <sup>(13)</sup>

### **1.3 Fisiopatología**

La varicela se adquiere, principalmente por aerosoles de secreciones respiratorias o contacto directo con el contenido de las vesículas de varicela o de herpes zoster, entra por la vía respiratoria y la conjuntiva, se replica en amígdalas y tejido linfoide circundante desde donde se desencadena una viremia primaria 4 a 6 días después de la infección y posteriormente se disemina a varios órganos como hígado, bazo y ganglios sensoriales donde ocurre una nueva replicación y una segunda viremia que permite el depósito del virus en piel y mucosas donde ocurre el exantema característico.

El virus varicela zóster es uno de los 8 herpes virus humanos, su genoma consiste en ADN lineal de doble cadena, prácticamente indistinguible del Herpes virus tipo 1, es intracelular, lo que dificulta la obtención de cantidades suficientes de virus para realizar su análisis molecular.<sup>(9,14,)</sup> El virus de varicela zóster en un cultivo de tejidos produce efecto citopático en aproximadamente 3 días, caracterizado por la formación de sincitios multinucleados de gran tamaño incapaces de liberar viriones infecciosos estables.<sup>(14)</sup> En caso de infección cada uno de los 72 genes del virus varicela zóster se expresan en una cascada ordenada durante la replicación, pero, mientras permanece latente, solo 11 de ellos se transcriben sin llegar a replicarse<sup>(14,15)</sup> hasta que por condiciones inmunológicas desfavorables para el hospedero permiten que haya reactivación de la capacidad infecciosa causando herpes zóster como segunda enfermedad.<sup>(15,16)</sup> Fue con el análisis de la endonucleasa del ADN del virus varicela zóster en lesiones del mismo individuo que se logró confirmar que el virus varicela zóster era el agente causal de ambas enfermedades.

### **1.4 Diagnóstico**

El diagnóstico de varicela es eminentemente clínico, se caracteriza por fiebre, cefalea, malestar general, pérdida del apetito, dolor abdominal y un exantema pruriginoso en piel y mucosas de orofaringe, tracto respiratorio, vagina, conjuntiva y

córnea las lesiones inician en cabeza y progresan a cara, tronco y posteriormente se generalizan, son máculas que rápidamente evolucionan a pápulas seguidas de vesículas que se transforman al final en costras; en niños sanos se presentan de 200 a 500 lesiones, este ciclo se repite en 2 a 4 brotes permitiendo la presencia simultánea de lesiones en distinto estadio que se desprenden en 1 a 2 semanas<sup>(9)</sup>. un exantema caracterizado por lesiones que inician como maculo-pápulas seguidas de vesículas, pústulas y por último costras.<sup>(14)</sup> El prurito característico de las vesículas en la varicela contribuye a la diseminación del virus con posterior propagación a otros individuos susceptibles y también puede promover la sobreinfección bacteriana de las lesiones con especies de *Streptococcus* y *Staphylococcus*. Como resultado de la sobreinfección bacteriana se presenta celulitis bacteriana, neumonía y / o sepsis, las cuales requieren hospitalización y terapia antimicrobiana vía intravenosa.

La varicela también se puede presentar en los recién nacidos como Síndrome de varicela congénita en aproximadamente el 2% de los hijos de mujeres que desarrollan varicela entre las 8 y 26 semanas de embarazo. Los recién nacidos afectados presentan lesiones cicatrizantes de la piel, daño grave al sistema nervioso central y periférico, afectación ocular y anomalías en las extremidades,<sup>(14)</sup> estos pacientes son muy propensos a desarrollar Herpes zóster en etapas tempranas de la vida.<sup>(14)</sup>

En ocasiones el diagnóstico puede apoyarse de pruebas complementarias, pero para poder realizarlas es importante tener la sospecha diagnóstica que se obtiene basada en una adecuada anamnesis y exploración física. El apoyo con pruebas complementarias de laboratorio está reservado en ocasiones cuando la presentación de la enfermedad es confusa o en inmunocomprometidos o individuos en quienes se sospecha resistencia al tratamiento.<sup>(14)</sup>

El "estándar de oro" para el diagnóstico de las infecciones por el virus varicela zóster es el aislamiento del virus, dicha prueba requiere el uso de líquido vesicular fresco,

el cual se inocula inmediatamente en monocapas de células (fibroblastos de pulmón embrionario humano) que se incuban a 35 a 37°C durante 3 a 7 días. <sup>(14)</sup>

Los cultivos son examinados microscópicamente para detectar efecto citopático, aunque, esta técnica es poco utilizada debido a que es lenta y costosa. Actualmente el procedimiento diagnóstico de elección es la Reacción en cadena de polimerasa (PCR) para amplificar el ADN del virus varicela zóster, y esta prueba puede realizarse en uno o dos días, <sup>(14,15)</sup> se utiliza para detectar virus en fluido vesicular, costras de vesículas, hisopos de piel, frotis de garganta, líquido cefalorraquídeo, tejidos de biopsias o autopsias, sangre y saliva,<sup>(14)</sup> otras pruebas diagnósticas pueden usarse, la inmunofluorescencia indirecta es un excelente método para identificar el virus en vesículas de piel para confirmar el diagnóstico y la inmunofluorescencia es más sensible que los cultivos y puede llevarse a cabo mucho más rápidamente, aunque es menos sensible que la PCR.

En cuanto a la Serología, ésta puede utilizarse como un indicador para conocer si los pacientes han presentado previamente la infección y por lo tanto no son susceptibles, sin embargo, la mayoría de las pruebas serológicas de inmunidad a virus varicela zóster no son lo suficientemente sensibles para este fin. <sup>(14)</sup> En pacientes adolescentes y adultos es común encontrar serología positiva lo que demuestra que existe alta tasa de ataque en la niñez.

## **1.5 Tratamiento**

El tratamiento utilizado para infecciones por virus de varicela zóster es el conformado por análogos de nucleósidos, el antiviral de referencia por ser el tratamiento de elección en estos casos es Aciclovir, <sup>(17)</sup> los efectos secundarios asociados son: náusea, diarrea, dolor abdominal y cefalea. En algunos pacientes con infección por VIH y otras inmunodeficiencias, que han recibido tratamiento a largo plazo con Aciclovir se han encontrado cepas resistentes

En ocasiones podemos encontrar cepas de virus varicela zoster resistentes a Aciclovir, esta situación puede asociarse a pacientes que han recibido terapias a largo plazo con aciclovir, entre ellos pacientes con infección por virus de inmunodeficiencia humana y algunos inmunocomprometidos. Las mutaciones a nivel de Tirosina cinasa del virus son responsables del desarrollo de resistencias y en estos casos el Foscarnet puede ser una alternativa. <sup>(18,19)</sup>

Según la Academia Americana de Pediatría no se recomienda el uso rutinario de Aciclovir en casos de varicela en niños previamente sanos; se recomienda su uso en niños de 12 años o más, pacientes con enfermedad pulmonar crónica, pacientes en tratamiento de manera intermitente con corticoesteroides y en aquellos que reciben tratamiento con salicilatos de manera crónica o a largo plazo, la dosis recomendada es de 20 mg/kg/dosis con una dosis máxima de 800 mg y administrado cuatro veces al día durante cinco días. <sup>(19,20)</sup>.

En pacientes inmunocomprometidos, quienes se encuentran con alto riesgo de diseminación de la enfermedad, el aciclovir se administra por vía intravenosa a una dosis de 5-10 mg/kg cada 8 horas, <sup>(19)</sup> y debe continuarse por 2 días más posterior al cese de la formación de nuevas lesiones y en caso de que el paciente presente semanas después cuadro de herpes Zóster se puede administrar un segundo ciclo de Aciclovir. <sup>(20)</sup>

## **1.6 Complicaciones:**

Las complicaciones durante un episodio de varicela son poco frecuentes en niños previamente sanos y más comunes en mayores de 15 años y menores de 1 año e inmunocomprometidos en quienes la enfermedad puede ser diseminada con mayor número de lesiones que duran por mas tiempo (10 días) y son hemorrágicas con varios brotes; la más frecuente es la infección cutánea secundaria por *Staphylococcus* y *Streptococcus*, la infección invasiva secundaria por *Streptococcus* del grupo A (*S. pyogenes*) puede causar enfermedad grave, <sup>(21,22)</sup> seguida de las

afecciones de sistema nervioso central como ataxia cerebelosa generalmente de buen pronóstico que se presenta en 1 en 4000 casos, encefalitis con un pronóstico menos favorable en 1 de 33 000 a 50 000 casos, mientras que en los adultos la complicación más común es neumonía. Se reportan como complicaciones raras: artritis, meningitis aséptica, glomerulonefritis, Síndrome de Guillain-Barre, Varicela hemorrágica, hepatitis, Iritis, miocarditis, orquitis, púrpura, trombocitopenia, mielitis transversa y uveítis. A nivel mundial anualmente ocurren 4.2 millones de casos graves complicados que son la causa de 4200 muertes.<sup>(21,23,24)</sup>

En México, las causas de hospitalización por varicela según el Sistema Nacional de Información en Salud de la Secretaría de Salud son: neumonía en 2.5%, meningo-encefalitis en 4.6% y otras complicaciones en el 18%. En el Instituto Nacional de pediatría, centro hospitalario de tercer nivel de atención se estudiaron 76 niños con varicela hospitalizados en el periodo de 2010 a 2017 de los cuales 55.3% tenían algún tipo de inmuno-compromiso, primordialmente por un padecimiento oncológico y el 44.7% eran niños sanos antes del episodio de varicela, ninguno de los pacientes había recibido vacuna ya que éste biológico no forma parte del programa nacional de vacunación en México; estos pacientes ameritaron atención hospitalaria debido a las complicaciones que presentaron entre las que se encuentran: Infecciones de piel y tejidos blandos, afección del sistema nervioso central, Neumonía, Sepsis grave y Choque, ameritando en el 8% de los casos ingreso a la Unidad de Cuidados Intensivos; en promedio tuvieron 11 días de estancia hospitalaria, lo que incrementa la utilización de recursos en salud así como los costos sin contar con las secuelas que presentan éstos pacientes.

La mujer embarazada puede transmitirlo a su hijo con mayor riesgo en el segundo trimestre (1.4%) que en el primero (0.55%) condicionando Síndrome de varicela congénita caracterizado por bajo peso, cicatrices cutáneas, hipoplasia de miembros, microcefalia, atrofia cortical, corioretinitis y catarata, el lactante con exposición in útero durante el tercer trimestre tiene riesgo de herpes zoster (0.8 a 1.7%) y cuando la madre adquiere varicela 5 días antes y 2 después del parto se presenta en el 17 a 30% de los recién nacidos la forma grave con un riesgo de muerte del 30%.

En Estados Unidos, Mueller reportó complicaciones en sistema nervioso central como ataxia (1 en 4000 casos) encefalitis, cerebelitis, mielitis transversa (1 en 100,000 casos) neumonía, coagulopatía y vasculitis que meses después puede condicionar enfermedad vascular cerebral, también se ha considerado un mayor riesgo de Síndrome de Reye en pacientes con varicela en asociación con el uso de aspirina u otros salicilatos.<sup>(9)</sup>

### **1.6.1 Infecciones cutáneas bacterianas secundarias:**

Las sobreinfecciones bacterianas se asocian a la pérdida de barrera en la piel y son como se ha mencionado previamente, las complicaciones más frecuentes de un episodio de varicela; pueden desencadenar bacteremia, artritis u osteomielitis de forma secundaria.<sup>(22,23)</sup> Los microorganismos más frecuentemente aislados son *Streptococcus* beta-hemolítico del grupo A y *Staphylococcus aureus*, ya sea de forma aislada o combinada; las formas clínicas en que se presentan son Impétigo, linfadenitis, erisipela, absceso, celulitis, ectima y fascitis necrosante.<sup>(21,23,25)</sup>

Las infecciones causadas por *Streptococcus* beta hemolítico del Grupo A y *S. aureus* se asocian a los síndromes cutáneos mediados por toxinas, que son: el síndrome de choque tóxico estafilocócico y el síndrome de choque tóxico de etiología estreptocócica.<sup>(25)</sup> Es común que los niños sean una población vulnerable para la aparición de complicaciones asociadas a sobreinfección en piel. Es frecuente que aparezcan durante las primeras dos semanas de la enfermedad. En caso de infección grave, la varicela puede complicarse con celulitis, absceso o fascitis y en cada una de estas infecciones se requieren de tratamiento antimicrobiano intravenoso y de estancia intrahospitalaria.<sup>(25)</sup>

### **a. Infecciones por *Staphylococcus aureus*:**

*Staphylococcus aureus*, en estos casos puede causar:

- a) Celulitis o fasciitis teniendo como puerta de entrada las lesiones
- b) Infecciones sistémicas tales como osteoartritis mielitis, endocarditis, neumonía y bacteriemia
- c) Síndromes tóxicos como el síndrome de shock tóxico.<sup>(26)</sup>

Las toxinas estafilocócicas cuentan con una propiedad exfoliativa, supurativa, además de efectos superantigénicos, actúan dividiendo los desmosomas que mantienen las células juntas, con lo que se pierde la adhesión célula-célula.<sup>(29)</sup> La leucocidina de Panton Valentine (LPV) es una exotoxina producida por muchas cepas de *S. aureus* que actúa destruyendo los leucocitos monocitos y los macrófagos y causa necrosis tisular mediante liberación de calcio y mediadores proinflamatorios que desencadenan la apoptosis.<sup>(25,26)</sup>

Muchas cepas de *Staphylococcus aureus* cuentan con genes para superantígenos, entre ellos la toxina 1, asociada en la mayoría de los casos a Choque tóxico; esta toxina activa las células T desencadenando la liberación de citosinas que actúan como superantígenos.<sup>(26,27,28)</sup>

### **b. Infecciones por *Streptococcus* beta hemolítico grupo A**

*Streptococcus* beta hemolítico del grupo A, es una bacteria gram positiva, anaerobia facultativa, en su cápsula posee ácido hialurónico que tiene propiedades antifagocíticas. En su pared celular cuenta con un cilio superficial que le confiere adherencia a las membranas y proteína M mediante la cual se adhiere a las células. El tipo M1 es el más frecuente en México.<sup>(29)</sup> Otros factores de virulencia con los que cuenta son dos grandes grupos de toxinas:

- a) Hemolisinas: La estreptolisina O, que induce la formación de anticuerpos antiestreptolisinas O y la estreptolisina S que carece de propiedades inmunogénicas.
- b) Toxinas eritrogénicas: Pirógenos A, B y C responsables de exantema.<sup>(29)</sup>

En los últimos 15 años se encuentra mayor asociación entre el antecedente de presentar varicela con la incidencia de fascitis necrosante y el síndrome de Choque tóxico por *Streptococcus* como complicación. No está claro por qué la varicela aumenta el riesgo de infección por *Streptococcus* beta hemolítico del Grupo A.<sup>(30)</sup> La mayoría de las infecciones asociadas a la varicela por éste agente ocurren con un foco infeccioso de tejidos blandos. Sin embargo, también puede presentarse infección invasiva, lo que sugiere que existen otros mecanismos que predisponen a la invasión.<sup>(30)</sup>

La fascitis necrosante o gangrena estreptocócica (también llamada fascitis necrosante tipo II); es una infección poco frecuente de tejidos subcutáneos y fascias adyacentes, se caracteriza por rápida progresión con afección sistémica y necrosis tisular, a menudo es mortal. Afecta tejidos blandos de la piel y de manera superficial a los músculos.<sup>(28,30)</sup>

La Fascitis necrosante como complicación de la varicela es rara; pero cuando se presenta es muy grave con elevada mortalidad, causa secuelas devastadoras y requiere un diagnóstico oportuno y manejo quirúrgico.<sup>(29)</sup> En las fases tempranas se puede confundir con celulitis pero de muy rápida progresión, otras manifestaciones importantes son: mala respuesta a tratamiento, necrosis ampollosa, cianosis, sensibilidad local extrema, hipertermia y afección sistémica.<sup>(30)</sup>

El síndrome de choque tóxico puede ser una complicación de la fascitis necrosante o de la mionecrosis por *Streptococcus* beta hemolítico del grupo A y es similar al síndrome de choque tóxico causado por *Staphylococcus aureus* de los serotipos M-1 y M-3.<sup>(30)</sup>

### **1.6.2 Complicaciones Neurológicas**

Entre las complicaciones neurológicas más frecuentes se encuentran la ataxia cerebelosa o cerebelitis aguda, otras como meningitis aséptica, encefalitis, síndrome de Guillain-Barré y mielitis transversa, aunque se asocian con la infección por varicela, se presentan con menor frecuencia.<sup>(31)</sup>

### **1.6.3 Complicaciones Pulmonares**

En cuanto a las complicaciones pulmonares en pacientes inmunocompetentes la neumonía con o sin derrame pleural se reporta con relativa frecuencia y la etiología bacteriana más común es *S. pyogenes*, *S. aureus* y *S. Pneumoniae* mientras que en los niños inmunocomprometidos la neumonitis por virus varicela zoster es más frecuente.<sup>(30)</sup>

### **1.6.4 Complicaciones Hematológicas**

La purpura trombocitopénica que cursa con exantema hemorrágico caracterizada por petequias, equimosis y hemorragias en las mucosas es la forma de presentación más común como complicación hematológica. Esta complicación se puede presentar en la fase aguda de la varicela o 1 a 2 semanas después.<sup>(21)</sup>

Es importante destacar que los síntomas o signos propios de la varicela, en ocasiones agravan el estado general del paciente. Entre las manifestaciones más frecuentes se encuentran la hipertermia mantenida, la cual puede asociarse a crisis convulsivas febriles y el rechazo a alimentos debido a un exantema oral intenso.

## **2 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

En México hasta la semana epidemiológica número 26 del año 2018, se reportan 2,732 casos de Varicela. <sup>(18)</sup> Los grupos de edades más afectados son los menores de 10 años, específicamente 1 a 4 años y de 5 a 9 años.

Es importante recalcar que las infecciones bacterianas asociadas a varicela son una de las complicaciones principales en niños, siendo las de la piel y tejidos blandos, las más comúnmente reportadas. <sup>(16,23,31)</sup> Las complicaciones infecciosas al ser de las más importantes en frecuencia implican un incremento en la necesidad del uso de antimicrobianos, lo que resulta en un incremento en costos en Salud. La reducción de infecciones, complicaciones y días de estancia hospitalaria asociada a varicela se ha reducido en otros países al introducir la vacuna dentro de esquema nacional de vacunación.

La finalidad de este estudio fue conocer la frecuencia de complicaciones que se presentan en pacientes con varicela, las características de los tratamientos antimicrobianos utilizados y tiempo de estancia intrahospitalaria, ya que al ser una enfermedad prevenible por vacunación, es de vital importancia conocer dicha información, para poder promover la aplicación de la Vacuna y de esa manera disminuir complicaciones, atacando uno de los problemas de Salud que existe en México.

## **3 PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN**

¿Cuáles son los antimicrobianos usados en el tratamiento de Varicela complicada en pacientes de un hospital de tercer nivel de atención, Instituto Nacional de Pediatría durante el periodo de 2006-2017?

## **4 JUSTIFICACIÓN**

Si bien las complicaciones infecciosas en pacientes con Varicela se presentan en un pequeño porcentaje, existen algunas de ellas que pueden poner en riesgo la vida de los pacientes.

En México, existe un subregistro de las complicaciones asociadas a la Varicela, por ello, conocer las complicaciones y su gravedad es importante para desarrollar estrategias que eviten el retraso de tratamiento lo que repercute en mejores condiciones de los pacientes.

Los resultados de este estudio permitirían el conocimiento de las infecciones asociadas que se presentan en pacientes con Varicela, así como el tratamiento antimicrobiano utilizado y su relación con la evolución del paciente.

Además, con los resultados se puede disponer de más elementos para evidenciar las complicaciones que ponen en peligro la vida del paciente e incrementan los costos que genera la infección por varicela en los niños mexicanos, y con ello demostrar la relevancia de la introducción de la aplicación de la vacuna en el esquema universal de vacunación como una estrategia efectiva para evitar complicaciones en una enfermedad prevenible por vacunación.

## **5 OBJETIVO GENERAL**

Describir el uso de antimicrobianos y costo de tratamiento en complicaciones infecciosas de niños que presentan Varicela en el Instituto Nacional de Pediatría, para obtener información que permita establecer estrategias para tratamiento y prevención de la enfermedad.

## 6 OBJETIVOS ESPECIFICOS

- Determinar la frecuencia y tipo de complicaciones infecciosas en niños con varicela complicada
- Caracterizar los agentes etiológicos más frecuentemente aislados.
- Describir tipo de antimicrobianos utilizados en complicaciones infecciosas por Varicela.
- Describir duración de tratamiento antimicrobiano para las complicaciones infecciosas de varicela, así como dosis y vía de aplicación.
- Describir costos de tratamiento antimicrobiano utilizado.
- Describir el desenlace en los casos de Varicela, secuelas y muerte.

## 7 MATERIAL Y MÉTODOS

**Diseño del estudio:** Estudio observacional, descriptivo, retrospectivo.

**Universo de estudio:** todos los expedientes de los pacientes entre 0 y 18 años con infección por varicela que se hayan registrado en el Instituto Nacional de pediatría durante el periodo 2006-2017

### **Criterios de inclusión:**

- Se incluyeron expedientes completos que contaban con todas las variables que se estudiaron de los pacientes infectados por varicela durante el periodo 2006-2017.

**Criterios de exclusión:**

- Expedientes que no tuvieron alguna de las variables a estudiar
- Fuera del rango de edad
- Fuera del periodo 2006-2017

**Criterios de eliminación:**

- Expedientes con datos faltantes de las variables a estudiadas.

**Variables.**

<b>Nombre de la Variable</b>	<b>Definición conceptual</b>	<b>Tipo de variable</b>	<b>Medición de la variable</b>
<b>Edad</b>	Tiempo que ha vivido un paciente contando desde su nacimiento.	Intervalo	Años
<b>Sexo</b>	Estará acorde a los genitales externos del paciente. Ésta variable es importante para determinar la frecuencia en el género.	Nominal Dicotómica	1: Femenino 2: Masculino
<b>Fecha de Ingreso</b>	Fecha en que inició su hospitalización por la infección de varicela	Cuantitativa continua	Fecha
<b>Días de hospitalización</b>	Tiempo que estuvo hospitalizado por Varicela.	Intervalo	Días
<b>Fecha de inicio de los síntomas</b>	Fecha en la cual se presentaron las	Cuantitativa Continua	Fecha

	lesiones en piel		
<b>Fecha de inicio de complicación</b>	Fecha en la que se diagnosticó la complicación por Varicela	Cuantitativa continua	Fecha
<b>Vacunación</b>	Aplicación de vacuna contra varicela antes de los síntomas	Nominal dicotómica	1: Si 2: No
<b>Enfermedad de Base</b>	Condición o enfermedad previo a la infección por varicela	Nominal	1: Sano 2: Oncológico con neutropenia 3: Oncológico sin neutropenia 4: Enfermedad autoinmune 5: Inmunodeficiencia 6: Otros
<b>Complicaciones</b>	Fenómeno que sobreviene en el curso habitual de una enfermedad y que la agrava	Nominal	1: Infección en tejidos blandos 2: Neumonía 3: Neurológicas 4: Hematológicas 5: Infección ósea o articular 6: Choque Tóxico 7: No aplica
<b>Tratamiento</b>	Manejo médico otorgado a los pacientes hospitalizados con Varicela	Nominal	1: Solo antiviral IV 2: Aciclovir IV, Antibiótico y gammaglobulina

			3: Solo Aciclovir IV y Antibiótico
<b>Antibióticos</b>	Producto del metabolismo microbiano que es capaz de eliminar o inhibir el crecimiento de otros microorganismos.	Nominal	0: Ninguno 1: Dicloxacilina 2: Clindamicina 3: Ceftriaxona 4: Penicilina 5: Amikacina 6: Vancomicina 7: Meropenem 8: Piperacilina-Tazobactam 9: Colistina 10: Cefepime
<b>Días de antibiótico</b>	Tiempo que se administró tratamiento antibiótico	Cuantitativa continua	1: <10 días 2: 11-14 días 3: > 14 días
<b>Desenlace</b>	Se refiere al efecto, consecuencia o conclusión de un proceso o enfermedad.	Nominal	1: Vivo/Sano 2: Finado 3: Vivo con Secuelas

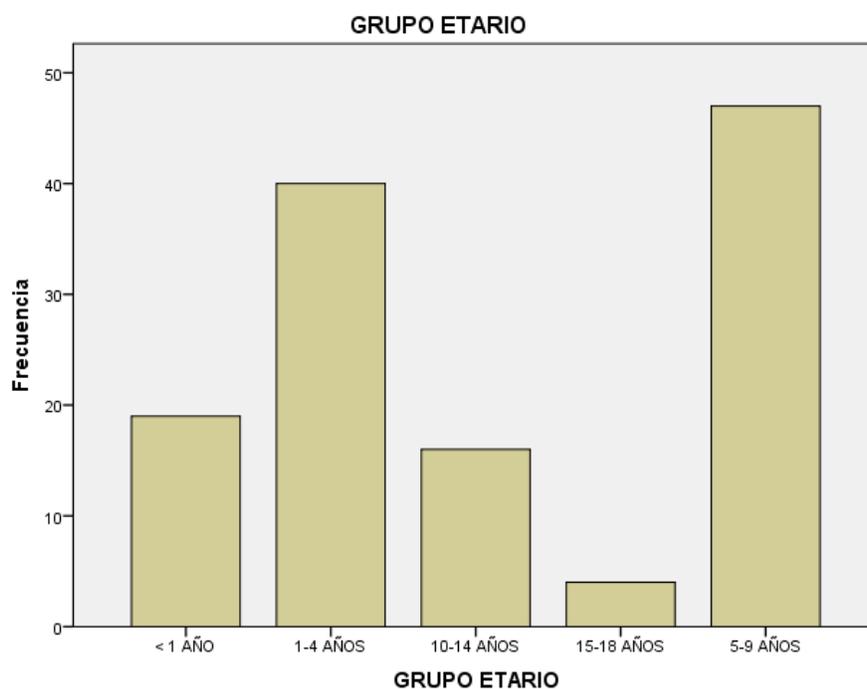
## 8 ANALISIS ESTADISTICO

Se realizó la recopilación de las variables seleccionadas para el estudio descritas en la tabla de variables, procedentes de los expedientes de los pacientes infectados con varicela durante el periodo 2006-2017. Se elaboró una base de datos en Excel que fue exportada al programa estadístico SPSS versión 21 para su análisis. Se calcularon medidas de tendencia central (media, mediana y moda), de frecuencia y los resultados se presentan en tablas.

## 9 RESULTADOS

Se realizó un estudio observacional, descriptivo y retrospectivo, con un total de 130 expedientes revisados de pacientes hospitalizados en el Instituto Nacional de Pediatría en el periodo comprendido del año 2006-2017, con un rango de edad de 0 a 18 años registrados con diagnóstico de varicela. El número de pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión para el estudio fueron 126.

Del total de pacientes analizados el 42.9% (n = 54) fueron del sexo femenino y el 57.1% (n = 72) del sexo masculino. En cuanto a la edad la muestra incluyó pacientes desde 1 mes hasta 16 años, con una media en años de 5.3. El grupo etáreo más afectado fue el de 5 a 9 años. Gráfico 1



*Gráfico 1. Distribución por grupo etario*

De todos los casos analizados ninguno contaba con antecedente de vacunación contra Varicela. Según la comorbilidad asociada a varicela, el total de pacientes se dividieron en 6 categorías: 1. Oncológico con neutropenia (21.4%), 2. Oncológico sin neutropenia (9.5%), 3. Enfermedad autoinmune (5.6%), 4. Inmunodeficiencia (8.7%), 5. Otras patologías (20.6%) y 6. Sanos (34.1%). Gráfico 2

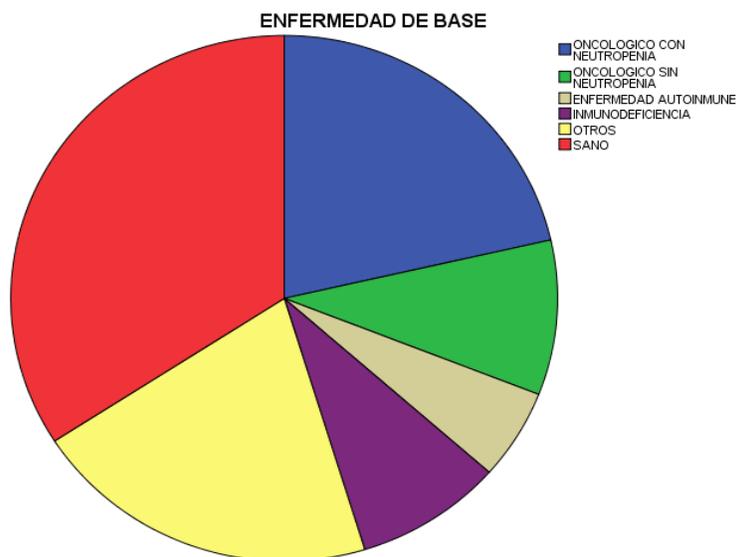


Gráfico 2. Comorbilidad.

Del total de la muestra se encontraron 70.6% (n = 89) pacientes complicados y 29.4% (n = 37) no complicados, éstos son pacientes con inmunocompromiso lo que les confiere un riesgo elevado de complicación grave, motivo por el que se hospitalizan.

Las complicaciones encontradas en orden de frecuencia fueron: infección de tejidos blandos 42.1% (n = 53), seguido de la neumonitis 8.7% (n = 11), complicaciones neurológicas 8.7% (n = 11) y choque tóxico 8.7% (n = 11), complicaciones hematológicas 1.6% (n = 2) e infección ósea o articular 0.8% (n = 1) Gráfico 3.

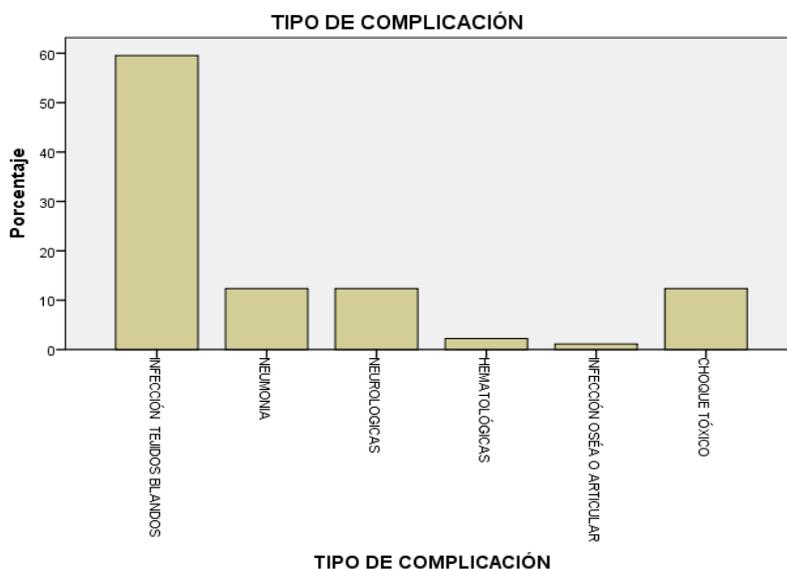


Gráfico 3. Tipo de complicación.

En cuanto al choque tóxico se reportaron 11 casos de los cuales el 90.9% (n=10) fueron pacientes sanos y 9.1% (n=1) presentan inmunodeficiencia (Gráfico 4).

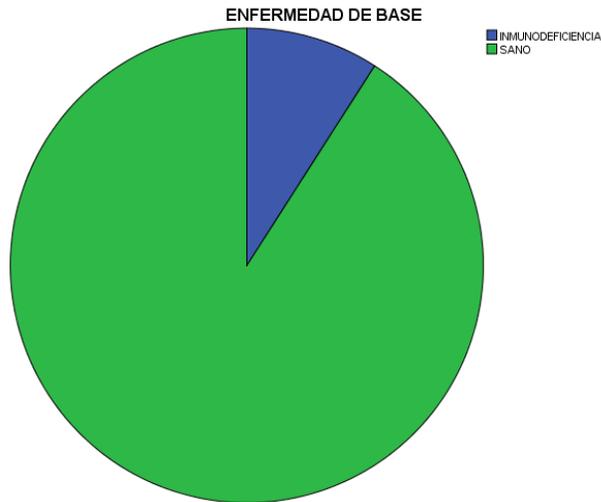
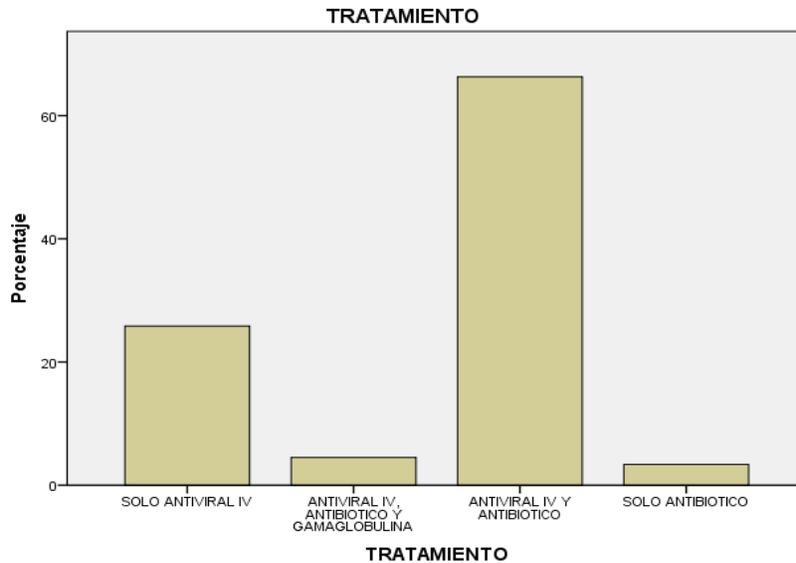


Gráfico 4. Pacientes con choque tóxico.

El tiempo desde el inicio de los síntomas hasta el ingreso hospitalario fue en promedio de 5.8 días en los pacientes sanos y 3.2 días en pacientes con comorbilidad. La estancia hospitalaria en pacientes con varicela complicada fue de 3 días como mínimo y hasta 76 días como máximo, con una media de 12.7 días. En los pacientes inmunocomprometidos no complicados la estancia varió de 2 días como mínimo y hasta 16 días como máximo, con una media de 8.36 días.

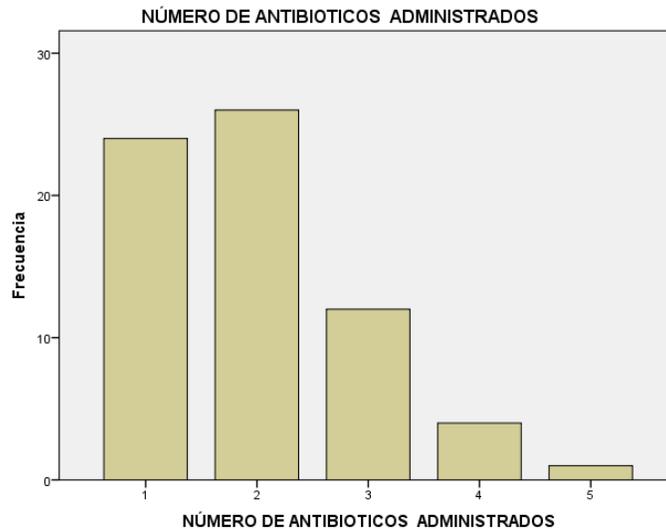
Del total de pacientes hospitalizados con varicela complicada 18.9% (n = 17) ameritó ingreso a la Unidad de Terapia Intensiva ameritando un tiempo de estancia promedio de 7.5 días (1 – 26 días). Se aisló agente etiológico del cultivo de secreción de herida en 6 pacientes (6.7%), los microorganismos fueron: *S. aureus* en 3.4% (n = 3), seguido de *S. Pyogenes*, *S. mitis* y *S. epidermidis* en un caso cada uno.

En cuanto al tratamiento en los pacientes con varicela complicada se administró antiviral intravenoso como único tratamiento en 23 pacientes (25.8%), antiviral, antibiótico y gamaglobulina intravenosa en 4 pacientes (4.5%), antiviral y antibiótico Intravenoso en 59 pacientes (66.3%) y solo antibiótico intravenoso en 3 casos (3.4%). Gráfico 5



*Gráfico 5. Tipos de tratamiento utilizados en pacientes con Varicela complicada.*

Durante la hospitalización de los pacientes con varicela complicada la media del número de antibióticos utilizados fue de 1.99 con un mínimo de 1 antibiótico y hasta 5 por paciente dependiendo su evolución. Se agruparon los antimicrobianos para establecer esquemas de tratamiento utilizados, en un primer esquema antimicrobiano se incluyó la Ceftriaxona como la más frecuente con un 33.7% (n = 30), el segundo fue Clindamicina en 33.7% (n = 30), el tercero vancomicina sola en 12.4% (n = 11), el cuarto esquema se realizaba escalamiento de otros antimicrobianos agregando vancomicina en 2.2% (n = 2) y sólo en un paciente se administró un quinto esquema antimicrobiano a base de Piperacilina/tazobactam Gráfico 6.

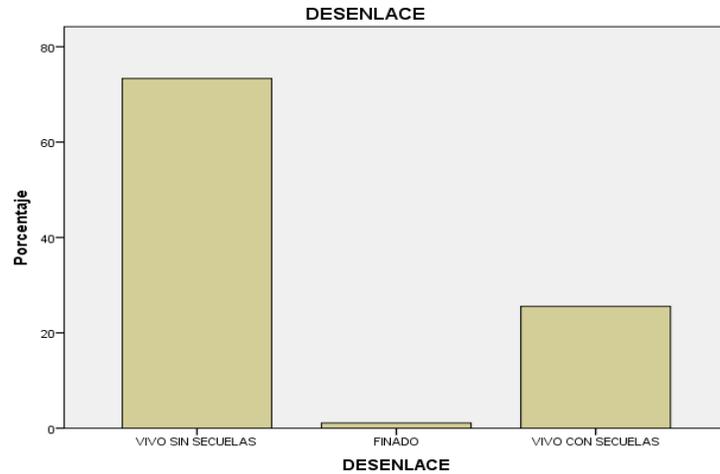


*Gráfico 6. Número de antibióticos utilizados durante estancia hospitalaria.*

En 41.1% (n = 37) de los pacientes con varicela complicada se utilizó tratamiento con doble esquema, siendo la Ceftriaxona más Clindamicina la combinación más frecuente y en 4.4% (n = 4) se empleó triple esquema. Se realizó escalamiento con un segundo antibiótico en 6.6% (n = 6), y con un tercero en 23.1% (n = 11). Del total de pacientes complicados con varicela que requirieron tratamiento con antimicrobiano la duración promedio del tratamiento antimicrobiano fue de 13.7 días (2 a 74 días).

El promedio del costo total por paciente de los antimicrobianos administrados fue de \$2,368.00 M.N. (\$87.36 M.N. - \$43, 255 M.N.) y el costo total promedio por paciente del aciclovir fue de \$ 2,261.00 M.N. (\$312.48 M.N.- \$6,026.4 M.N.).

El desenlace al egreso de los pacientes con varicela complicada fue sin secuelas en un 73.3% (n = 66), con secuelas 25.6% (n = 23) y un caso falleció 1.1 % (n = 1)  
Gráfico 7.



*Gráfico 7. Desenlace posterior a egreso de pacientes con Varicela complicada.*

En los pacientes con varicela no complicada el desenlace a su egreso fue: sin secuelas en 97.2% (n = 35) y con secuelas en 2.8% (n = 1). Ninguno de éstos casos falleció.

## 10 DISCUSIÓN

La varicela, una enfermedad frecuente en pacientes pediátricos, altamente contagiosa que se asocia a diferentes complicaciones, las cuales fueron analizadas en este estudio buscando conocer sus características, así como el uso de antimicrobianos como parte del tratamiento. En este estudio se encontró un ligero predominio de sexo masculino con un 57.1% y un 42.9% femenino. Con respecto a la edad se encontró mayor afección en pacientes entre 5 a 9 años, con una edad media de 5 años concordando con la literatura en donde se reportan dichas edades como las más frecuentemente afectadas. <sup>(14)</sup>

Del total de 126 pacientes, 70.6% eran pacientes complicados y el resto eran pacientes inmunodeprimidos que requirieron tratamiento antiviral por riesgo de complicación, pero sin presentar una complicación asociada a la varicela. Los pacientes inmunocomprometidos que presentaron varicela tenían un tiempo desde el inicio de los síntomas hasta la hospitalización menor que los pacientes sanos. Se administraba de manera temprana Aciclovir, lo cual probablemente modificó la evolución de la enfermedad. Los pacientes previamente sanos que cursaron con varicela complicada tenían un intervalo de tiempo mayor entre el inicio de síntomas y la búsqueda de atención médica.

Se encontró en el estudio que todos los niños que fueron hospitalizados, tanto los complicados como los no complicados, no tenían antecedente de vacunación contra varicela, lo cual puede asociarse a la falta de conocimiento sobre las complicaciones asociadas a esta enfermedad o al hecho de que no se cuenta con la vacuna dentro del Esquema Nacional de Vacunación.

En cuanto a las complicaciones, se encontró que la infección en tejidos blandos fue la más frecuente, lo cual coincide con la literatura en donde la sobreinfección bacteriana se observa comúnmente; <sup>(26)</sup> en segundo lugar en el presente estudio se encontró a la neumonitis y las complicaciones neurológicas, lo cual concuerda con lo reportado en distintos estudios. <sup>(28)</sup>

Es importante mencionar que se reportaron un total de 11 casos de pacientes con diagnóstico de choque tóxico, de ellos 10 eran sanos sin patología de base, lo cual nos permite relacionar este hecho con el que los pacientes que cuentan con una enfermedad de base acuden mas oportunamente a recibir atención médica, ya que probablemente están más sensibilizados con una alta probabilidad de sufrir complicaciones al compararse con los pacientes sanos.

Los aislamientos de agentes etiológicos en pacientes con varicela complicada fueron: 3 casos con *S. Aureus*; y un caso con *S. Pyogenecom*, uno con *S. mitis* y uno con *S. Epidermidis*. Si bien, estos son los agentes causales más frecuentemente asociados a la infección de tejidos blandos, el aislamiento que se reporta es del 6.7%. De estos aislamientos encontrados en secreción, solo uno de ellos se asoció a choque tóxico con aislamiento de *S. aureus*, en donde el desenlace del paciente fue el fallecimiento. El poco aislamiento reportado, podría sugerir que la terapéutica para tratamiento de las complicaciones por varicela aún es empírica en un gran número de ocasiones.

Para el análisis del tratamiento antimicrobiano se estratifico cada uno de los antibióticos utilizados durante la estancia del paciente, de esta manera se encontró un total de 10 tipos de antimicrobianos empleados, ya fuera en combinación, como monoterapia o por escalamiento. En el 41% se inició tratamiento con un doble esquema, siendo más frecuente el uso de Ceftriaxona, Clindamicina, lo cual puede justificarse con el fin de evitar el efecto Eagle, el cual se describió como una menor actividad bactericida de la penicilina sobre infecciones por estreptococos en presencia de un alto inóculo. Al combinar la penicilina con antibióticos que inhiben la síntesis proteica como la Clindamicina provoca disminución en la producción de toxinas. <sup>(34)</sup> Tan solo un 4.4% de los pacientes inicio con un triple esquema. Los escalamientos de antibióticos se realizan agregando alrededor de 1 a 2 antimicrobianos al esquema inicial. No hubo pacientes en los que se realizara desescalamiento terapéutico. El número máximo de antimicrobianos utilizados durante la hospitalización fue de 5. Los antimicrobianos más utilizados fueron la Ceftriaxona y la Clindamicina en un 33.7% cada una, seguida de la Dicloxacilina en

un 13.5%. Solo uno de los pacientes requirió administración de Piperacilina Tazobactam y uno más Colistina, ambos casos en infección de tejidos blandos, uno de ellos asociado a Choque tóxico. El tratamiento antimicrobiano tuvo una duración media de 13.7 días, se reporta un máximo de 76 días de tratamiento en paciente complicado con Choque tóxico.

La administración de Aciclovir se realizó en todos los pacientes excepto en tres de ellos, ya que en dichos casos los pacientes presentaban cuadro de infección de tejidos blandos con impetiginización de las costras causadas por las lesiones de Varicela.

Finalmente se realizó el cálculo de los costos de los antimicrobianos utilizados durante toda la estancia hospitalaria de los pacientes, además del costo del tratamiento antiviral. Se utilizó el tabulador de precios de medicamentos del Instituto Nacional de Pediatría. La media de gasto de antimicrobiano fue de \$2,368 M.N. y por el antiviral \$2,681 pesos MN. Es importante mencionar que este gasto únicamente se refiere al tratamiento antimicrobiano, no fue considerado los días de estancia hospitalaria.

El desenlace de los pacientes posterior al egreso se dividió en tres situaciones pacientes vivos sin secuelas, vivos con secuelas y finados. Si se compara a los pacientes con alguna enfermedad de base con respecto a los sanos, se encuentra que no presentaron secuelas en un 97% y 73% respectivamente, lo cual puede ser explicado por atención temprana en pacientes con alguna enfermedad de base.

## **11 CONCLUSIÓN**

Posterior al análisis de resultados es importante destacar que los pacientes sanos presentan mayor número de secuelas con respecto a los pacientes que cuentan una enfermedad de base. Como ejemplo de ello, se destaca el choque tóxico, una de las complicaciones más graves, la cual se presentó en sanos en su gran mayoría.

Ninguno de los pacientes contaba con antecedente de inmunización contra varicela, lo cual puede asociarse a la falta de la vacuna en el esquema nacional de vacunación.

Los costos calculados por el uso de los antimicrobianos, abre la pauta para el cálculo total de gastos de cada uno de los pacientes complicados lo que nos podría orientar para establecer el costo beneficio de la introducción de la vacuna contra varicela en el Esquema Nacional de Vacunación.

Otro aspecto relevante que permite este estudio es que debe dejarse de pensar en la varicela como una infección benigna y se debe actuar en la prevención de la enfermedad para disminuir las complicaciones y secuelas.

## 12 BIBLIOGRAFÍA

1. Drwal-Klein, L. and O'Donovan, C. Varicella in Pediatric Patients. *Annals of Pharmacotherapy*, (1993). 27(7-8), pp.938-949.
2. Gould, D. Varicella zoster virus: chickenpox and shingles. *Nursing Standard*, (2014). 28(33), pp.52-58.
3. Chang JYC, Linwei T, Kwan YW, Chan WM, Leung CW. Hospitalizations for varicella in children and adolescents in a referral hospital in Hong Kong, 2004 to 2008: a time series study. *BMC Public Health*. 2011;11:366. <https://doi.org/10.1186/1471-2458-11-366>
4. Gowin, E., Wysocki, J. and Michalak, M.. Don't forget how severe varicella can be—complications of varicella in children in a defined Polish population. *International Journal of Infectious Diseases*, (2013). 17(7), pp.e485-e489.
5. Bardach A, Cafferata ML, Klein K, Cormick G, Gibbons L, Ruvinsky S. Incidence and use of resources for chickenpox and herpes zoster in Latin America and the Caribbean—a systematic review and meta-analysis. *Pediatr Infect Dis J*. 2012;31:1263–1268. The first study to compare the behavior of varicella in the United States and Latin America, demonstrating that in general, the burden of disease is greater in Latin America.
6. Ávila-Agüero, M., Beltrán, S., Castillo, J., Castillo Díaz, M., Chaparro, L., Deseda, C., Debbag, R., Espinal, C., Falleiros-Arlant, L., González Mata, A., Macías Parra, M., Marques-Rosa, F., Catalina Pérez, M. and Vázquez-Rivera, M. Varicella epidemiology in Latin America and the Caribbean. (2017). *Expert Review of Vaccines*.
7. Vázquez M, Cravioto P, Galván F, Guarneros D, Pastor VH, Varicella and herpes zoster: challenges for public health. *Salud Publica Mex*. 2017 Nov-Dec;59(6):650-656. doi: 10.21149/7997
8. Cabrera A, Muñoz W, Gómez M. Comportamiento epidemiológico de la varicela en México: 18 años de estudio y estimaciones para los próximos cinco años. *Rev Enf Infec Ped*. 2009;12(87):77-82

9. Mueller NH, Gilden DH, Cohrs RJ, Mahalingam R, Nagel MA. Varicella zoster virus infection: clinical features, molecular pathogenesis of disease, and latency. *Neurol Clin.* 2008 Aug;26(3):675-97, viii.
10. Secretaría de Salud. Notificación de casos nuevos de varicela. En: Sistema Único de Información para la Vigilancia Epidemiológica (SUIVE) 2000 a 2013 [documento en internet]. México: SSA, 2013 [citado enero, 2016]. Disponible en: [www.epidemiologia.salud.gob.mx](http://www.epidemiologia.salud.gob.mx)
11. Secretaría de Salud. Bases de datos sobre egresos hospitalarios de varicela y herpes zoster. En: Dirección General de Información en Salud (DGIS) 2000 a 2013 SINAIS [documento en internet]. México: SSA, Disponible en [www.dgis.salud.gob.mx/contenidos/basesdedatos/std\\_egresoshospitalarios.html](http://www.dgis.salud.gob.mx/contenidos/basesdedatos/std_egresoshospitalarios.html)
12. Cárdenas Monteverde I. Complicaciones de varicela en niños sanos [Especialidad en Pediatría]. Universidad Nacional Autónoma de México; 2006.(Tesis)
13. Hambleton S, Gershon A. The impact of varicella vaccination in the United States. *Seminars in Pediatric Infectious Diseases.* 2005;16(1):38-43.
14. Zerboni, L., Sen, N., Oliver, S. and Arvin, A. Molecular mechanisms of varicella zoster virus pathogenesis. *Nature Reviews Microbiology,* (2014). 12(3), pp.197-210.
15. Gershon, A. and Gershon, M. Pathogenesis and Current Approaches to Control of Varicella-Zoster Virus Infections. *Clinical Microbiology Reviews,* (2013). 26(4), pp.728-743
16. Ziebold, C., Kries, R., Lang, R., Weigl, J. and Schmitt, H. (2018). *Severe Complications of Varicella in Previously Healthy Children in Germany: A 1-Year Survey.* [online] Pediatrics. Available at: <http://pediatrics.aappublications.org/content/108/5/e79.long> [Accessed 1 May 2018]
17. Mustafa, M., Arduino, P. and Porter, S. Varicella zoster virus: review of its management. *Journal of Oral Pathology & Medicine,* (2009). 38(9), pp.673-688.

18. Maia C, Fonseca J, Carvalho I, Santos H, Moreira D, Clinical and Epidemiological Study of Complicated Infection by Varicella-Zoster Virus in the Pediatric Age]. *Acta Med Port.* 2015 Nov-Dec;28(6):741-8. Epub 2015 Dec 31
19. American Academy of Pediatrics. Varicella zoster virus. In: Pickering LK, ed. 2003 Red book: report of committee on infectious disease, 26th edn. EIK Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics, 2003; 672–86.
20. Arvin AM. Antiviral therapy for varicella and herpes zoster. *Semin Pediatr Infect Dis* 2002; 13: 12–21.
21. Moraga Llop FA. Complicaciones de la varicela en el niño inmunocompetente. *An Pediatr* 2003;58(Supl 2):18-26.
22. Shirley R, Mackey S, Meagher P. Necrotising fasciitis: A sequelae of varicella zoster infection. *Journal of Plastic, Reconstructive & Aesthetic Surgery.* 2011;64(1):123-127.
23. Bozzola E, Bozzola M, Krzysztofiak A, Tozzi A, El Hachem M, Villani A. Varicella Skin Complications in Childhood: A Case Series and a Systematic Review of the Literature. *International Journal of Molecular Sciences.* 2016;17(5):688.
24. Gnann, Jr. J. Varicella-Zoster Virus: Atypical Presentations and Unusual Complications. *The Journal of Infectious Diseases.* 2002;186(s1):S91-S98.
25. Raulin O, Durand G, Gillet Y, Bes M, Lina G, Vandenesch F et al. Toxin Profiling of *Staphylococcus aureus* Strains Involved in Varicella Superinfection. *Journal of Clinical Microbiology.* 2010;48(5):1696-1700.
26. Jarraud S. Relationships between *Staphylococcus aureus* Genetic Background, Virulence Factors, agr Groups (Alleles), and Human Disease. *Infection and Immunity.* 2002;70(2):631-641
27. Arzu Karli, Keramettin Yanik, Et al. Infección diseminada por *Staphylococcus aureus* positivo para leucocidina de Panton-Valentine en un niño. *Archivos Argentinos de Pediatría.* 2016;. 114(2)

28. DeVries A, Leshner L, Schlievert P, Rogers T, Villaume L, Danila R et al. Staphylococcal Toxic Shock Syndrome 2000–2006: Epidemiology, Clinical Features, and Molecular Characteristics. *PLoS ONE*. 2011;6(8).
29. Del Río-Almendárez, Carlos N., et al. Varicela e infección por estreptococo beta hemolítico del grupo A. Importancia de un diagnóstico oportuno. *Acta Pediátrica de México*, 2012, 33 (1), p. 32-37.
30. Laupland K, Davies H, Low D, Schwartz B, Green K, McGeer A. Invasive Group A Streptococcal Disease in Children and Association With Varicella-Zoster Virus Infection. *Pediatrics*. 2000;105(5)
31. Losurdo G, Bertoluzzo L, Canale F, Timitilli A, Bondi E, Castagnola E, Giacchino R. Varicella and its complications as cause of hospitalization. *Infez Med*. 2005 Dec; 13(4):229-34